



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement Supérieur et de la recherche scientifique
جامعة أبو بكر - بلقايد تلمسان

Université ABOU BAKR BELKAID-TLEMEN

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

Département de Biologie

Mémoire présenté par

El hadj said Meryem

et Benhaila Marwa

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER en Sciences

Biologiques Option : Biologie moléculaire
et cellulaire

Thème

La carence en vitamine D et son association avec le syndrome métabolique chez les femmes algériennes ménopausées.

Soutenu le 24/06/2026 devant le jury composé de :

Président	GUERMOUCHE Baya	Professeur	Université de Tlemcen
Encadrant	ALLIOUA Meryem	MCA	Université de Tlemcen
Examineur	BOUALI Waffa	Professeur	Université de Tlemcen

Année universitaire : 2025/2026

Résumé :

Introduction : La vitamine D, au-delà de son rôle dans l'homéostasie calcique, est reconnue pour ses effets pléiotropes influençant le métabolisme glucidique et lipidique. La ménopause, caractérisée par une chute des œstrogènes, s'accompagne d'une augmentation du risque de syndrome métabolique (SMet). Cette étude transversale vise à évaluer l'association entre le statut en vitamine D et les paramètres du syndrome métabolique chez les femmes algériennes ménopausées.

Méthodes : L'étude a porté sur 162 femmes ménopausées, âgées de 45 à 86 ans. Les participantes ont été classées en quatre groupes en fonction de leur concentration sérique en 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] : carence sévère, carence modérée, insuffisance et suffisance vitaminique. Les paramètres métaboliques, hépatiques, rénaux, inflammatoires et glycémiques ont été analysés et comparés entre les groupes.

Résultats : Une prévalence élevée d'hypovitaminose D a été observée, touchant 77,8 % de la population, avec 48,1 % de carence avérée (< 20 ng/mL). L'analyse des paramètres biologiques révèle que les femmes carencées présentent des concentrations significativement plus élevées de triglycérides, de cholestérol total et d'enzymes hépatiques (ASAT et ALAT) par rapport aux femmes non carencées. Une tendance à l'augmentation du LDL-cholestérol et de l'urée a également été notée. De plus, une relation dose-réponse significative a été mise en évidence, montrant une aggravation progressive des paramètres métaboliques avec la sévérité de la carence. Ainsi, le groupe présentant la carence la plus sévère affichait une glycémie, un indice HOMA-IR (insulinorésistance), des triglycérides et une CRP (marqueur inflammatoire) plus élevés, associés à une baisse du HDL-cholestérol.

Conclusion : Cette étude démontre une association forte et dose-dépendante entre un faible taux de 25(OH)D et les anomalies métaboliques caractéristiques du syndrome métabolique chez les femmes ménopausées. Ces résultats soulignent l'intérêt d'un dépistage systématique de l'hypovitaminose D et d'une supplémentation adaptée, afin de contribuer à la prévention primaire des complications cardiométaboliques dans cette population vulnérable.

Abstract:

Background: Beyond its established role in calcium homeostasis, vitamin D exerts pleiotropic effects influencing glucose and lipid metabolism. Menopause, characterized by a decline in estrogen levels, is associated with an increased risk of metabolic syndrome (MetS). This cross-sectional study aimed to assess the association between vitamin D status and the parameters of metabolic syndrome in Algerian postmenopausal women.

Methods: The study included 162 postmenopausal women aged 45 to 86 years. Participants were classified into four groups according to their serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] concentration: severe deficiency, moderate deficiency, insufficiency, and sufficiency. Metabolic, hepatic, renal, inflammatory, and glycemic parameters were analyzed and compared across the groups.

Results: A high prevalence of hypovitaminosis D was observed, affecting 77.8% of the population, with 48.1% presenting a confirmed deficiency (< 20 ng/mL). The analysis of biological parameters revealed that deficient women had significantly higher levels of triglycerides, total cholesterol, and hepatic transaminases (AST and ALT) compared to non-deficient women. A trend towards higher LDL-cholesterol and urea levels was also noted. Furthermore, a significant dose-response relationship was established, demonstrating a progressive worsening of metabolic parameters with the severity of the deficiency. Accordingly, the group with the most severe deficiency exhibited higher blood glucose, HOMA-IR index (indicating insulin resistance), triglycerides, and CRP (an inflammatory marker), alongside lower HDL-cholesterol levels.

Conclusion: This study demonstrates a strong and dose-dependent association between low 25(OH)D levels and the metabolic abnormalities characteristic of metabolic syndrome in postmenopausal women. These findings highlight the clinical relevance of systematic screening for hypovitaminosis D and appropriate supplementation, aiming to contribute to the primary prevention of cardiometabolic complications in this vulnerable population.

ملخص

المقدمة: يتجاوز دور فيتامين د وظيفته التقليدية في تنظيم الكالسيوم، ليمتد إلى تأثيرات متعددة على استقلاب السكر والدهون. ويُعرف أن مرحلة انقطاع الطمث، التي تتسم بانخفاض مستويات الأستروجين، ترتبط بزيادة خطر الإصابة بالمتلازمة الأيضية. تهدف هذه الدراسة المقطعية إلى تقييم العلاقة بين مستوى فيتامين د ومعايير المتلازمة الأيضية لدى النساء الجائزيات بعد سن اليأس.

المنهجية: شملت الدراسة 162 امرأة في سن اليأس، تتراوح أعمارهن بين 45 و86 سنة. تم تصنيف المشاركات إلى أربع مجموعات وفقاً لتركيز 25-هيدروكسي فيتامين د في المصل: نقص شديد، نقص متوسط، عدم كفاية، ومستوى كافٍ. تم تحليل ومقارنة المعايير الأيضية، والكبدية، والكلوية، والالتهابية، والسكرية بين المجموعات.

النتائج: تم تسجيل نسبة مرتفعة من نقص فيتامين د بلغت 77.8% من العينة، منها 48.1% يعانين من نقص مؤكد (أقل من 20 نانو غرام/مل). أظهر تحليل المؤشرات البيولوجية أن النساء المصابات بالنقص لديهن مستويات أعلى بشكل ملحوظ من الدهون الثلاثية، مقارنة باللواتي لا يعانين من النقص. كما لوحظ اتجاه نحو ارتفاع (ALAT و ASAT) والكوليسترول الكلي، وإنزيمات الكبد كوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة واليوريا. علاوة على ذلك، تم إثبات وجود علاقة جرعة-استجابة ذات دلالة إحصائية، حيث تزايدت حدة الاضطرابات الأيضية بازدياد شدة النقص. فالمجموعة الأكثر معاناة من النقص سجلت أعلى مستويات من سكر ، والدهون الثلاثية، والبروتين المتفاعل، بالإضافة إلى انخفاض في كوليسترول (HOMA-IR) الدم، ومؤشر مقاومة الأنسولين البروتين الدهني مرتفع الكثافة.

الخلاصة: تؤكد هذه الدراسة وجود ارتباط قوي ومتدرج بين انخفاض مستوى فيتامين د والاضطرابات الأيضية المميزة للمتلازمة الأيضية لدى النساء بعد انقطاع الطمث. تسلط هذه النتائج الضوء على أهمية الفحص المنتظم لنقص فيتامين د وتصحيحه عبر المكملات الغذائية، للمساهمة في الوقاية الأولية من المضاعفات القلبية والاستقلابية لدى هذه الفئة من النساء.

REMERCIEMENTS

Cette étude est avant tout le fruit d'un travail d'équipe.

Nous tenons à signifier notre reconnaissance envers Mme la professeur Allioua Meryem d'avoir dirigé notre mémoire de fin d'étude. Nous éprouvons une immense fierté de vous avoir eu comme encadreur. Qu'il soit permis de vous témoigner nos profondes gratitudes pour la valeur de votre enseignement, vos conseils éclairants, votre talent scientifique et vos qualités humaines. Votre patience et votre disponibilité ont été constantes.

Je tiens à remercier les membres du jury Mme la Professeure Geurmouche Baya et Mme la

Docteur Bouali Wafaa qui ont accepté de juger ce travail.

J'exprime aussi ma reconnaissance envers le docteur Sib Ahmed Yasser (Laboratoire ALYOUSR) pour tous ses efforts, sa disponibilité et ses précieux conseils.

Je tiens à formuler mes remerciements à :

A l'ensemble des personnes qui y ont contribué de près ou de loin

A l'ensemble des étudiantes en master de la promotion

2025 /2026 option Biologie moléculaire et cellulaire

pour cette année très spéciale que nous avons passée parmi elles.

Dédicace :

À Dieu Tout-Puissant,

Qui m'a accordé la force, la patience et la sagesse nécessaires pour accomplir ce travail. Louange à lui pour ses bienfaits innombrables et Son soutien tout au long de ce parcours.

À mes chers parents,

Source inépuisable d'amour, de soutien et de motivation, merci pour vos prières, vos encouragements, vos sacrifices et votre présence constante à mes côtés. Cette réussite vous est dédiée avec toute ma reconnaissance et mon affection.

À mon mari,

Pour sa patience, son soutien indéfectible et sa confiance en moi, même dans les moments où je doutais. Merci pour sa présence, ses encouragements et son amour tout au long de ce parcours. Ce travail est également le fruit de son soutien précieux.

À mon cher frère,

Pour son affection, son soutien moral et ses encouragements permanents. Merci d'avoir toujours été présent à mes côtés et d'avoir partagé avec moi les moments de joie comme les moments difficiles.

À mes enseignants et encadreurs,

Je vous remercie sincèrement pour votre disponibilité, vos conseils avisés et votre accompagnement tout au long de la réalisation de ce mémoire.

À toutes les personnes qui m'ont soutenue, de près ou de loin, par une parole bienveillante, un geste d'encouragement ou une pensée sincère.

Je vous adresse mes plus profonds remerciements.

Enfin, merci du fond du cœur.

Marwa.....

Dédicace :

Alhamdulillah, qui m'a accordé la force, la patience et la sagesse nécessaires
pour accomplir ce travail.

Louange à Dieu pour Ses bienfaits innombrables et Son soutien tout au long
de ce parcours.

À mes chers parents,

Ma source d'amour, de soutien et de motivation.

Merci pour vos prières, vos encouragements, vos sacrifices et votre présence
inestimable.

Cette réussite vous est dédiée.

A mes sœurs **Amina, Rafaf**, à mon frère **Tarek** et mon **fiancé** merci pour
votre appréciation.

À mes enseignants et encadreurs,

Je vous remercie sincèrement pour votre disponibilité, vos conseils avisés et
votre accompagnement tout au long de ce mémoire.

À toutes les personnes qui m'ont soutenue, de près ou de loin, par un mot,
un geste, un sourire ou une pensée...

Je vous suis profondément reconnaissante.

Enfin, **à ceux qui ont cru en moi** quand je doutais,
Merci du fond du cœur.

Meryem.....

Table des matières :

Introduction générale.....1

Partie I : Etude Bibliographique

Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

1.1 Définition et découverte.....4

1.2 Structure chimique et formes.....4

1.3 Sources.....6

1.4 Métabolisme.....8

1.5 Rôles physiologiques.....9

Chapitre 2 : La ménopause et ses répercussions métaboliques

2.1 Définition et diagnostic.....13

2.2 Étapes : périménopause, ménopause, postménopause.....13

2.3 Modifications hormonales.....14

2.4 Troubles métaboliques associés à la ménopause.....15

Chapitre 3 : Carence en vitamine D chez la femme ménopausée – épidémiologie et causes

3.1 Définition de la carence.....18

3.2 Causes spécifiques chez la femme ménopausée.....18

3.3 Prévalence dans le monde et en Algérie.....20

Chapitre 4 : Conséquences de la carence en vitamine D sur la santé métabolique.....

4.1 Ostéoporose et risque fracturaire (classique).....22

4.2 Sarcopénie et fragilité.....22

4.3 Troubles métaboliques : mécanismes et données cliniques.....23

4.4 Conséquences cardiovasculaires (HTA, athérosclérose, mortalité CV).....25

4.5 Prévention et traitement.....27

Partie II : Étude expérimentale / clinique

II.1 Type d'étude et Population.....30

II.2 Prélèvements et analyses biologiques.....30

II.3 Définitions opérationnelles.....32

Partie III : Résultats et Discussion

Résultats.....34

Discussion.....41

Conclusion générale.....45

Références bibliographiques.....46

Liste des tableaux

Tableau 01. Les Sources alimentaires de la vitamine D.....7

Tableau 02. Critères diagnostiques du syndrome métabolique chez la femme selon le NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III).....15

Tableau 03. Classification des concentrations sériques de 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] et interprétation du statut vitaminique D.....18

Tableau 04. Apports quotidiens recommandés en vitamine D selon les populations à risque.....27

Tableau 05. Types de tubes et modalités de traitement des échantillons sanguins.....30

Tableau 06. Critères diagnostiques du syndrome métabolique chez la femme selon les critères *NCEP-ATP III* modifiés.....32

Tableau 07. Caractéristiques générales et paramètres métaboliques.....35

Tableau 08. Paramètres biologiques selon les quatre groupes (moyenne ± ET).....36

Tableau 09. Prévalence (%) des anomalies métaboliques selon le statut vitaminique D.....36

Tableau 10. Paramètres rénaux, hépatiques et hématologiques (moyenne ± ET).....37

Tableau 11. Paramètres glycémiques et insulino-résistance (carence vs non carence) – Moyenne ± ET.....38

Tableau 12. Profil lipidique (carence vs non carence) – Moyenne ± ET (mmol/L).....39

Tableau 13. Marqueurs inflammatoires (moyenne ± ET).....40

Liste des figures

Figure 1. Production et métabolisme des vitamines D ₂ et D ₃	5
Figure 2. Voie de formation de la vitamine D ₃ dans la peau.....	5
Figure 3. Comparaison de la vitamine D ₂ et de la vitamine D ₃	6
Figure 4. Les modifications de l'hormone vitamine D et ses effets cellulaires.....	8
Figure 5. Une technique potentielle d'absorption du calcium.....	10
Figure 6. Rôle potentiel de la 1,25-OH vitamine D dans l'action génomique non liée au calcium dans les cellules musculaires.....	10
Figure 7. Représentation schématique des principales réponses immunitaires innées et adaptatives à une agression pathogène, et de la régulation positive ou négative de ces réponses par la vitamine....	11
Figure 8. Prévalence de la carence en vitamine D dans la population étudié.....	34
Figure 9. Proportion de femmes présentant au moins deux anomalies métaboliques.....	37
Figure 10. Corrélation entre l'urée et le statut vitaminique D (Carence et non Carence).....	38
Figure 11. Comparaison ASAT et ALAT selon le statut vitaminique D (Carence et non Carence)....	38
Figure 12. Comparaison du profil lipidique entre femmes carencées et non carencées.....	39

Introduction générale :

La vitamine D est une hormone secostéroïde lipophile essentielle à l'homéostasie du calcium et du phosphore, avec des rôles traditionnels dans la prévention du rachitisme et de l'ostéomalacie **(Holick et al., 2011)**. Au cours des deux dernières décennies, la découverte des récepteurs de la vitamine D (VDR) dans presque tous les tissus humains, y compris les cellules β pancréatiques, les adipocytes, les cellules immunitaires et les cardiomyocytes a révélé des effets pléiotropes s'étendant bien au-delà du métabolisme osseux **(Bouillon al., 2019 ; Greco, Lenzi et Migliaccio, 2019)**. La signalisation de la vitamine D influence la sécrétion et la sensibilité à l'insuline, le métabolisme des lipides, les voies inflammatoires et la régulation de la pression artérielle **(Zittermann, 2003)**. Les études épidémiologiques montrent systématiquement des associations inverses entre les taux sériques de 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] et la prévalence du syndrome métabolique, du diabète de type 2, de l'obésité et des maladies cardiovasculaires **(Schmitt, 2018 ; Khademi et Hamed-Shahraki et Amirkhizi, 2022)**.

La ménopause, définie comme l'arrêt définitif des menstruations pendant 12 mois consécutifs, survient généralement vers l'âge de 51 ans et se caractérise par une baisse profonde des œstrogènes **(Chaplin, 2016)**. Cette transition hormonale déclenche des changements systémiques, notamment une redistribution centrale des graisses, une diminution de la sensibilité à l'insuline, des altérations lipidiques indésirables, une inflammation de faible intensité et un risque cardiovasculaire accru **(Carr, 2003 ; Milani et al., 2025)**. Par conséquent, la prévalence du syndrome métabolique chez les femmes ménopausées varie de 40 à 70%, nettement plus élevée que chez les femmes préménopausées **(Begga et al., 2024 ; Tabatabaei-Malazy, 2018)**.

Les femmes ménopausées sont particulièrement vulnérables à la carence en vitamine D en raison du déclin de la synthèse cutanée lié à l'âge (réduction de 50% du 7-déhydrocholestérol à 70 ans) **(MacLaughlin et Holick, 1985)** d'une exposition limitée au soleil, d'un apport alimentaire insuffisant et d'une altération de l'hydroxylation rénale **(Lips et al., 2017)**. En Algérie, malgré une latitude favorable (19-37 ° N), des études rapportent des taux de carence alarmants : 87,5% des femmes ménopausées présentent une insuffisance (<30 ng / mL), avec 47,5% de carences (<20 ng / mL) **(Oussedik-Lehtihet et al., 2017)**. Ce "paradoxe du soleil" reflète les pratiques vestimentaires culturelles, les modes de vie urbains et l'enrichissement alimentaire limité **(Djennane et al., 2014)**.

La carence en vitamine D est indépendamment associée à la résistance à l'insuline, à l'hyperglycémie, à la dyslipidémie à l'hypertension et à l'inflammation systémique-tous les composants du syndrome métabolique **(Chon et al., 2014 ; Laird et al., 2014)**. Chez les femmes ménopausées algériennes, la carence confère 2,9 fois plus de risques d'hyperglycémie et 3,5 fois plus de risques d'hypertriglycéridémie **(Begga, 2023)**.

L'objectif principal de ce mémoire est d'évaluer la prévalence de la carence en vitamine D et d'examiner son association avec les principales composantes biologiques du syndrome métabolique – à savoir les troubles de la glycorégulation, la dyslipidémie, l'insulinorésistance et l'inflammation systémique – chez les femmes ménopausées algériennes

Les objectifs secondaires consistent à : (1) comparer les paramètres glycémiques, lipidiques, inflammatoires et hépatiques en fonction du statut vitaminique D ; (2) analyser les corrélations entre la 25-hydroxyvitamine D et les biomarqueurs rénaux, thyroïdiens et nutritionnels ; (3) identifier les marqueurs biologiques associés à une carence sévère en vitamine D ; et (4) discuter les implications d'un dépistage ciblé de l'hypovitaminose D dans cette population à risque cardiométabolique.

Ce mémoire de Master s'articulera autour de deux parties complémentaires. La première partie, consacrée à l'analyse bibliographique, dressera un état de l'art sur la vitamine D (métabolisme, sources, rôles physiologiques), la ménopause et ses répercussions métaboliques, ainsi que sur l'épidémiologie et les conséquences de la carence en vitamine D chez la femme ménopausée, en mettant l'accent sur les troubles métaboliques tels que le syndrome métabolique, l'insulinorésistance, la dyslipidémie et l'inflammation chronique. La seconde partie présentera la démarche expérimentale, détaillant les protocoles mis en œuvre pour le recrutement des participantes, les prélèvements sanguins, les analyses biochimiques (dosage de la 25(OH)D, glycémie, HbA1c, bilan lipidique, marqueurs rénaux, hépatiques, inflammatoires et nutritionnels), ainsi que les méthodes statistiques utilisées pour traiter les données. Les résultats seront ensuite présentés et discutés afin d'évaluer la prévalence de la carence en vitamine D, son association avec le syndrome métabolique et ses composantes, et d'identifier les marqueurs prédictifs chez les femmes ménopausées algériennes.

Partie I : Etude Bibliographique

Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

1.1 Définition et découverte

La vitamine D, une hormone secostéroïde liposoluble, est cruciale pour la régulation du calcium et du phosphore, garantissant ainsi une minéralisation adéquate des os et la préservation de l'intégrité squelettique (**Holick et al., 2011**). Contrairement aux vitamines traditionnelles qui doivent être exclusivement issues de l'alimentation, la vitamine D a la capacité d'être produite dans la peau lors d'une exposition aux rayons ultraviolets B (UVB), ce qui permet de la considérer comme une prohormone (**DeLuca, 2014**). La découverte de la vitamine D est née de la quête du début du 20^e siècle pour comprendre et traiter le rachitisme, une maladie osseuse débilitante affectant les enfants des villes industrialisées. En 1919, Sir Edward Mellanby a démontré que le rachitisme pouvait être induit chez les chiens nourris avec un régime restreint et évité par l'huile de foie de morue, établissant que la maladie était causée par un facteur alimentaire (**Mellanby, 1919**). Par la suite, en 1922, McCollum et al. ont identifié un "facteur accessoire" distinct de la vitamine A, qu'ils ont nommé vitamine D (**McCollum et al., 1922**). Le rôle critique de la lumière du soleil a été élucidé lorsque l'on a démontré que l'exposition à la lumière ultraviolette pouvait guérir le rachitisme, ce qui a permis de reconnaître que la vitamine D pouvait être produite dans la peau par l'action de la lumière du soleil (**Hess et Unger, 1921**).

Suite à ces découvertes majeures, la recherche a connu une croissance importante, démontrant que la vitamine D affecte un large éventail de processus physiologiques, allant au-delà du simple métabolisme du calcium. La découverte des récepteurs de la vitamine D (VDR) présents dans presque tous les tissus humains, tels que le pancréas, le cœur, le cerveau, les cellules immunitaires et le tissu adipeux, a radicalement modifié notre perception de cette molécule (**Stumpf et al., 1979 ; Wang et Zhu et DeLuca, 2012**).

1.2 Structure chimique et formes

La vitamine D est un sécostéroïde, ce qui signifie que l'un des quatre anneaux stéroïdiens (l'anneau B) est rompu. La structure de base est constituée d'un noyau cyclopentanoperhydrophénanthrène dérivé du cholestérol, avec une liaison rompue entre les carbones 9 et 10, aboutissant à la configuration caractéristique du cycle "seco" (ouvert) (**Norman, 2008**).

Il existe deux principales formes de vitamine D, qui diffèrent principalement par leurs chaînes latérales :

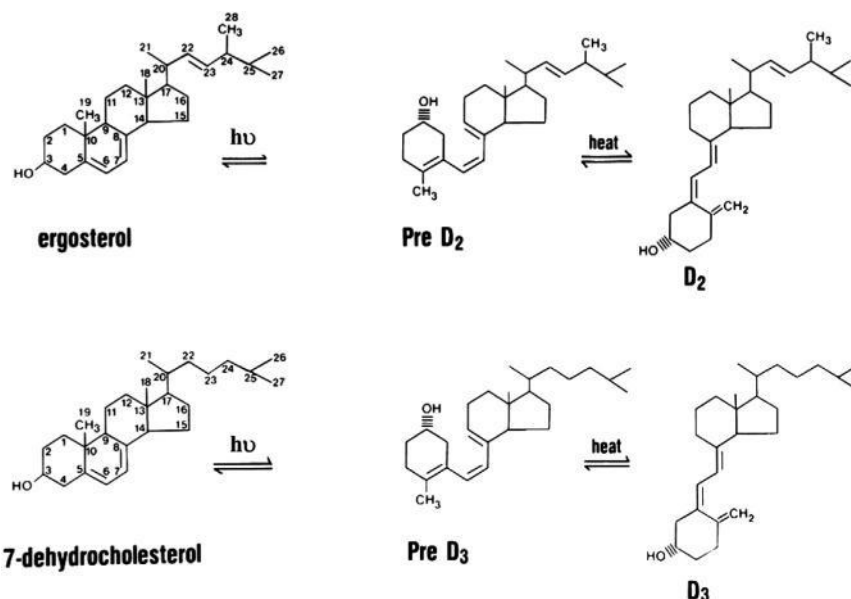


Figure 1. Production et métabolisme des vitamines D₂ et D₃. (Jones et Prosser et Kaufmann, 2014).

1.2.1 Vitamine D₂ (Ergocalciférol)

La vitamine D₂ est dérivée du stérol végétal ergostérol. Lorsque l'ergostérol est exposé à un rayonnement UVB (longueur d'onde 280-315 nm), il subit une photolyse pour former de la prévitamine D₂, qui s'isomérise ensuite thermiquement en vitamine D₂ (ergocalciférol) (Holick, 2007). L'ergocalciférol a une chaîne latérale contenant une double liaison entre les carbones 22 et 23 et un groupe méthyle supplémentaire au carbone 24.

1.2.2 Vitamine D₃ (cholécalficérol)

La vitamine D₃ est la forme synthétisée dans la peau des animaux et des humains. Il est produit à partir de 7-déhydrocholestérol, un précurseur abondamment présent dans les membranes plasmiques des kératinocytes épidermiques et des fibroblastes dermiques. Lors de l'exposition aux UVB, le 7-déhydrocholestérol subit une photolyse pour former de la prévitamine D₃, qui subit ensuite une isomérisation dépendante de la température en vitamine D₃ (cholécalficérol) (Holick et al., 1980).

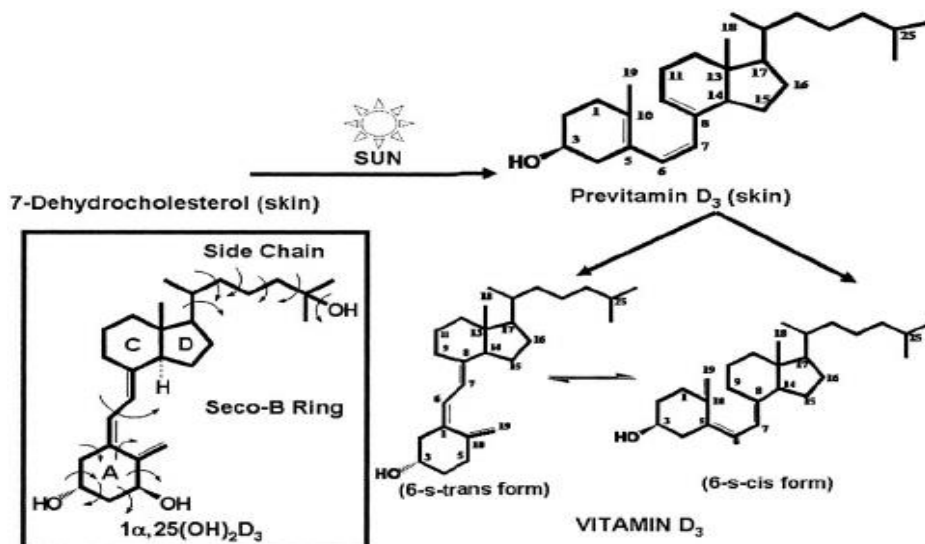


Figure 02 : Voie de formation de la vitamine D dans la peau (Norman, 2008).

1.2.3 Comparaison de la vitamine D₂ et de la vitamine D₃

Bien qu'historiquement considérées comme équipotentes, de plus en plus de preuves suggèrent que la vitamine D₃ pourrait être plus efficace que la vitamine D₂ pour augmenter et maintenir les concentrations sériques de 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] (Heaney et al., 2011). Une méta-analyse (Tripkovic et al., 2012) a conclu que la supplémentation en vitamine D₃ est environ 87% plus puissante que la vitamine D₂ dans l'augmentation des taux sériques de 25(OH)D, probablement en raison des différences d'affinité de liaison à la protéine de liaison à la vitamine D (DBP) et du métabolisme différentiel dans le foie (Tripkovic et al., 2012). Néanmoins, les deux formes sont utilisées en clinique et dans les programmes d'enrichissement des aliments dans le monde entier.

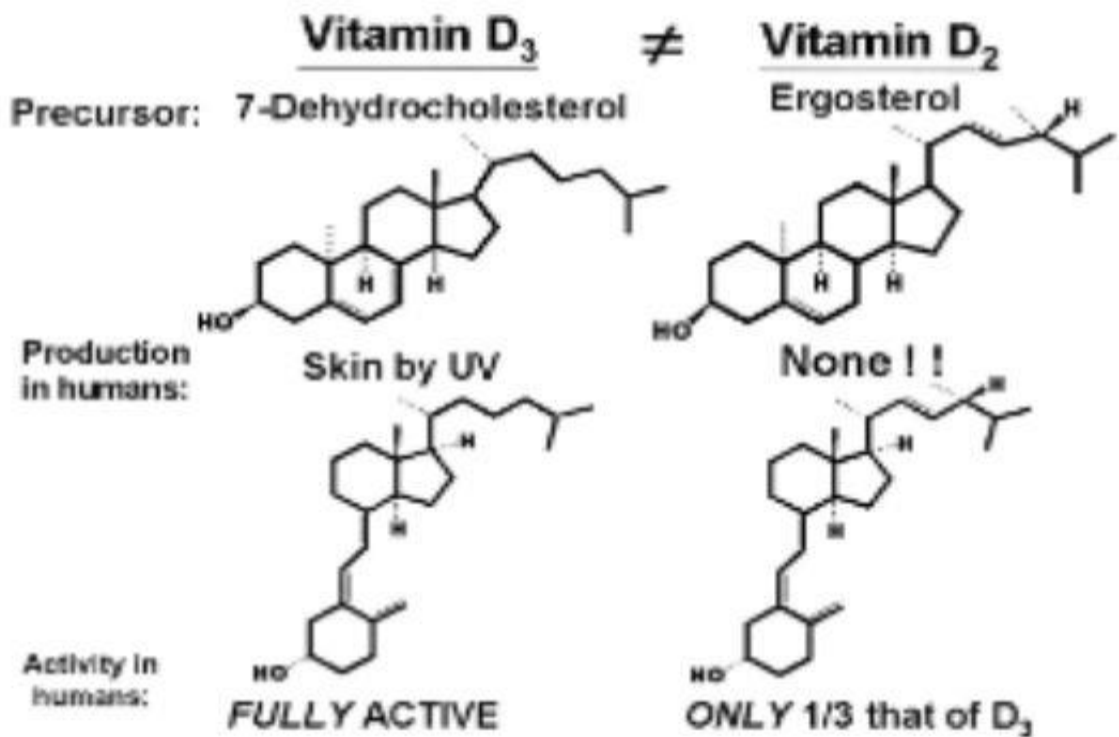


Figure 03 : Comparaison de la vitamine D₂ et de la vitamine D₃(Norman, 2008).

1.3 Sources de vitamine D

1.3.1 Synthèse Cutanée (Rayonnement UVB)

Pour la majorité des personnes, la source principale de la vitamine D est la production interne via la peau. La peau, lorsqu'elle est exposée au rayonnement solaire UVB (longueur d'onde 290-315 nm), transforme le 7-déhydrocholestérol en prévitamine D₃, qui se transforme ensuite en vitamine D sur une période de plusieurs heures (Webb, 2006). Plusieurs facteurs influencent l'efficacité de ce processus:

- ✓ **Pigmentation de la peau :** La mélanine entre en compétition avec le 7-déhydrocholestérol pour les photons UVB. Les personnes à la peau plus foncée (teneur en mélanine plus élevée) ont besoin d'une exposition au soleil 3 à 6 fois plus longue pour produire des quantités équivalentes de vitamine D par rapport à celles à la peau plus claire (Clemens et al., 1985).

- ✓ **L'Âge** : Le vieillissement réduit la concentration de 7-déhydrocholestérol dans l'épiderme. À 70 ans, la capacité de la peau à produire de la vitamine D₃ est environ 50% plus faible que chez les jeunes adultes (**MacLaughlin et Holick, 1988**).
- ✓ **Latitude et saison** : Aux latitudes supérieures à 35 °N ou inférieures à 35 °S, la lumière solaire hivernale manque de photons UVB suffisants pour induire la synthèse cutanée de vitamine D. À Boston (42 °N), aucune vitamine D n'est produite dans la peau de novembre à février (**Matsuoka et al., 1987**).
- ✓ **Vêtements et crème solaire** : Les vêtements bloquent la pénétration des UVB. Un écran solaire avec facteur de protection solaire (FPS) 30 réduit la synthèse de vitamine D d'environ 95 à 98% lorsqu'il est appliqué correctement (**Webb et Kline et Holick, 1988**).
- ✓ **Conditions atmosphériques** : Les nuages, la pollution de l'air (en particulier l'ozone et les particules) et l'altitude affectent la pénétration des UVB. La vie urbaine avec une activité extérieure réduite limite davantage l'exposition.

1.3.2 Sources alimentaires

Peu d'aliments contiennent naturellement des quantités importantes de vitamine D. Les sources naturelles les plus riches comprennent

Tableau 01 : Les Sources alimentaires de la vitamine D. (**Lu et al., 2007 ; Jakobsen et Knuthsen, 2014**)

Sources alimentaires	Teneur en vitamine D (UI par portion)	Forme
Saumon sauvage (100 g)	600-1000	D ₃
Saumon d'élevage (100 g)	100-250	D ₃
Sardines, en conserve (100 g)	300-400	D ₃
Maquereau (100 g)	400-600	D ₃
Thon, en conserve (100 g)	150-200	D ₃
Huile de foie de morue (1 cuillère à soupe)	1360	D ₃
Jaune d'œuf (1 gros)	40-50	D ₃
Foie de bœuf (100 g)	50-70	D ₃
Champignons exposés aux UV (100 g)	400-800	D ₂

Aliments enrichis : Dans de nombreux pays, certains aliments sont enrichis volontairement ou obligatoirement en vitamine D, notamment le lait de vache (100 UI par tasse), les substituts du lait à base de plantes (soja, amande, avoine), le jus d'orange, le yogourt, les céréales pour petit-déjeuner et la margarine (**Calvo et Whiting, 2013**). Cependant, l'enrichissement des aliments reste limité en Algérie et dans de nombreux autres pays d'Afrique du Nord. (**Oussedik-Lehtihet et Haouichat, 2017**).

1.3.3 Suppléments

Les suppléments de vitamine D sont disponibles sous les formes D₂ (ergocalciférol) et D₃ (cholécalférol), à différentes doses allant de 400 UI (10 µg) pour l'entretien à 50 000 UI (1250µg) pour le traitement thérapeutique de la carence **(Vieth, 1999)**. L'Endocrine Society recommande d'utiliser la vitamine D XT de préférence au D₂ pour la supplémentation, étant donné sa biodisponibilité et sa puissance supérieures **(Holick, 2017)**. La supplémentation est particulièrement importante pour les personnes ayant une exposition limitée au soleil, les personnes âgées, les personnes à la peau foncée et celles vivant à des latitudes élevées.

1.4 Métabolisme de la vitamine D

Le métabolisme de la vitamine D implique deux réactions d'hydroxylation séquentielles, se produisant principalement dans le foie et les reins, pour produire l'hormone biologiquement active

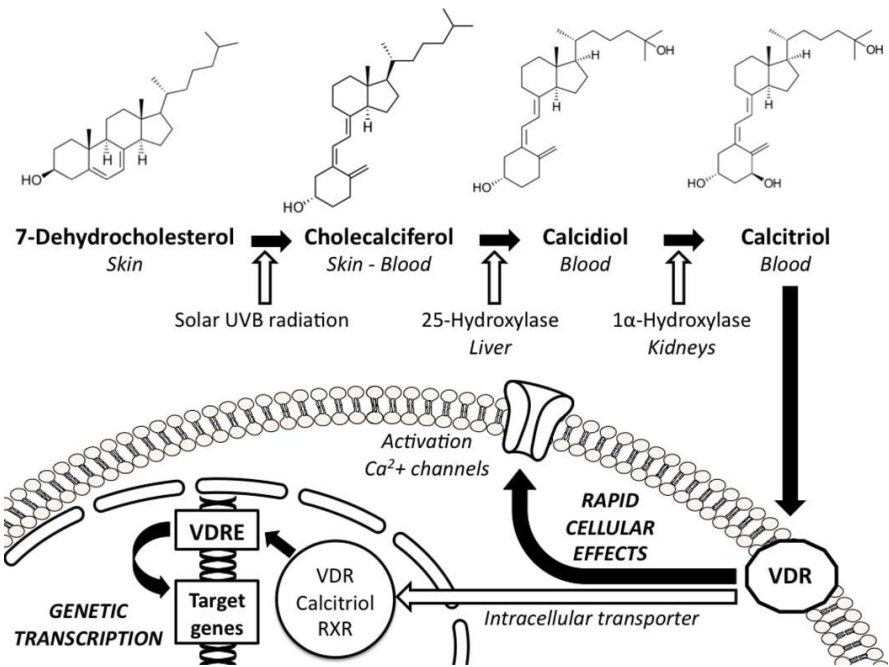


Figure 4 : Les modifications de l’hormone vitamine D et ses effets cellulaires **(Lips, 2006)**.

1.4.1 Hydroxylation hépatique: Formation de 25-hydroxyvitamine D

La vitamine D (D₂ ou D₃) dérivée de la synthèse cutanée, de l'alimentation ou des suppléments est transportée vers le foie liée à la protéine de liaison à la vitamine D (DBP). Dans le foie, il subit une hydroxylation en position carbone 25 catalysée par les enzymes CYP2R1 du cytochrome P450 (l'enzyme primaire) et CYP27A1 (une enzyme secondaire) **(Cheng et al., 2004)**. Le produit est la 25-hydroxyvitamine D [25 (OH) D], la principale forme circulante de vitamine D. Ce métabolite a une demi-vie d'environ 2 à 3 semaines et constitue le meilleur indicateur de l'état général de la vitamine D car il reflète les apports combinés de toutes les sources **(Jones, 2018)**. La réaction n'est pas étroitement régulée; ainsi, les taux sériques de 25(OH)D reflètent directement l'apport et la synthèse de vitamine D.

1.4.2 Hydroxylation rénale: Formation de 1,25-Dihydroxyvitamine D

La deuxième hydroxylation se produit principalement dans les cellules tubulaires proximales du rein. L'enzyme 25-hydroxyvitamine D-1 α -hydroxylase (CYP27B1) ajoute un groupe hydroxyle en position carbone 1, convertissant la 25 (OH) D en 1,25-dihydroxyvitamine D [1,25 (OH)₂D], la forme biologiquement active de la vitamine D (**Bikle, 2014**). Ce métabolite a une demi-vie de seulement 4 à 6 heures et circule à des concentrations picomolaires (environ 1000 fois inférieures à 25 (OH) D) (**Jones, 2011**).

1.4.3 Régulation par l'Hormone parathyroïdienne, le calcium et le phosphore

La production rénale de 1,25(OH)₂D est étroitement régulée par trois facteurs principaux :

- ✓ **Hormone parathyroïdienne (PTH)** : Lorsque les taux de calcium sérique diminuent, les glandes parathyroïdes augmentent la sécrétion de PTH. La PTH stimule l'activité du CYP27B1 dans les reins, augmentant la production de 1,25 (OH)₂D, ce qui à son tour améliore l'absorption intestinale du calcium (**Kumar et Tebben et Thompson, 2012**). Cela représente une boucle de rétroaction endocrinienne classique.
- ✓ **Calcium** : L'hypocalcémie stimule directement et indirectement (via la PTH) la synthèse de 1,25(OH)₂D. Inversement, l'hypercalcémie supprime la PTH, réduisant la production de 1,25 (OH)₂D (**Lips, 2006**)
- ✓ **Phosphore** : L'hypophosphatémie stimule directement la synthèse de 1,25 (OH)₂D, indépendamment de la PTH et du calcium, par un mécanisme impliquant le facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23). Inversement, l'hyperphosphatémie supprime le CYP27B1 et induit l'enzyme catabolique CYP24A1, qui dégrade le 1,25 (OH)₂D (**Shimada et al., 2004**).

1.4.4 Catabolisme et Synthèse extrarénale

L'enzyme 24-hydroxylase (CYP24A1) initie la dégradation du 25 (OH)D et du 1,25 (OH)₂D en ajoutant un groupe hydroxyle au carbone 24, conduisant à des métabolites solubles dans l'eau excrétés dans la bile et l'urine (**Omdahl et Morris et May, 2002**). Il est important de noter que le CYP27B1 est exprimé dans de nombreux tissus extrarénaux, y compris les cellules immunitaires, les kératinocytes et la prostate, où il peut produire localement du 1,25(OH)₂D pour des actions paracrine et autocrine, indépendamment de la régulation systémique du calcium (**Hewison et al., 2007**).

1.5 Rôles physiologiques de la vitamine D

Le rôle classique de la vitamine D dans le métabolisme du calcium et des os est bien établi. Cependant, la découverte de VDR dans presque tous les types de cellules a révélé des actions pléiotropes s'étendant bien au-delà du squelette.

1.5.1 Homéostasie osseuse et calcique

L'absorption intestinale du calcium nécessite la présence de la vitamine D. L'étude du 1,25(OH)₂D montre qu'il se fixe au VDR dans les cellules intestinales et stimule l'expression de plusieurs protéines qui transportent le calcium, dont le récepteur à potentiel récepteur transitoire vanilloïde de type 6 (TRPV6), la calbindine-D9k et l'ATPase membranaire calcique plasmatiche (PMCA1b) (Christakos et al., 2011).

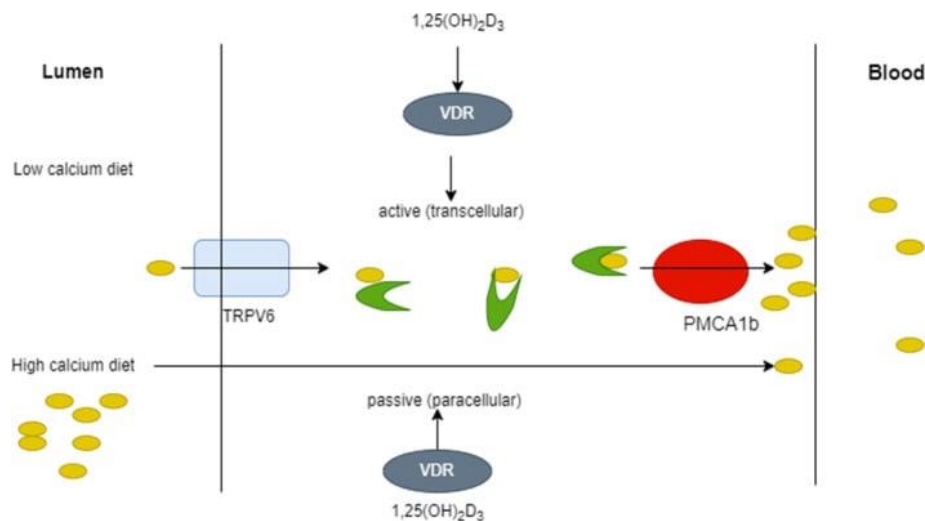


Figure 5 : Une technique potentielle d'absorption du calcium (Christakos et al., 2011)

1.5.2 Fonction musculaire

Les VDR sont exprimés dans le tissu musculaire squelettique humain. La vitamine D influence la prolifération des cellules musculaires, la différenciation et la manipulation du calcium. Le 1,25 (OH)₂D régule l'expression des gènes impliqués dans la contraction musculaire, y compris les isoformes de la chaîne lourde de la myosine et le facteur de croissance analogue à l'insuline II (Ceglia, 2008).

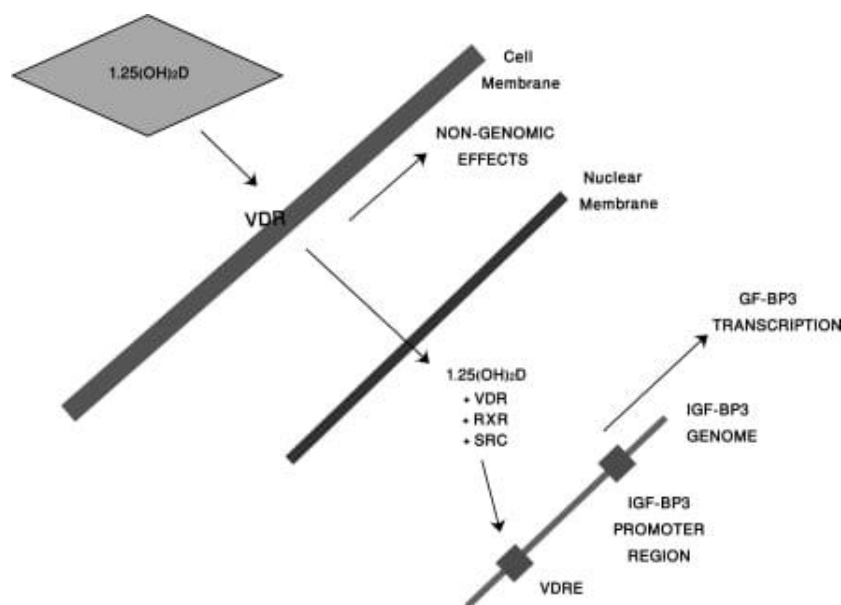


Figure 6 : Rôle potentiel de la 1,25-OH vitamine D dans l'action génomique non liée au calcium dans les cellules musculaires (Ceglia, 2008).

1.5.3 Système immunitaire

La vitamine D fonctionne comme un fort immunomodulateur. Toutes les cellules immunitaires principales, y compris les macrophages, les cellules dendritiques ainsi que les lymphocytes T et B activés, expriment le VDR (Aranow, 2011). 1,25 (OH)2D stimule la transformation des monocytes en macrophages et renforce leur aptitude à générer de la cathélicidine (un peptide antimicrobien) et d’autres défensines, améliorant ainsi l’immunité innée (Liu et al., 2006). Dans le cadre de l’immunité adaptative, la vitamine D inhibe les réactions inflammatoires orchestrées par Th1, encourage la différenciation des lymphocytes T régulateurs (Treg), et diminue la multiplication des lymphocytes B ainsi que la sécrétion d’immunoglobuline (Hewison, 2010).

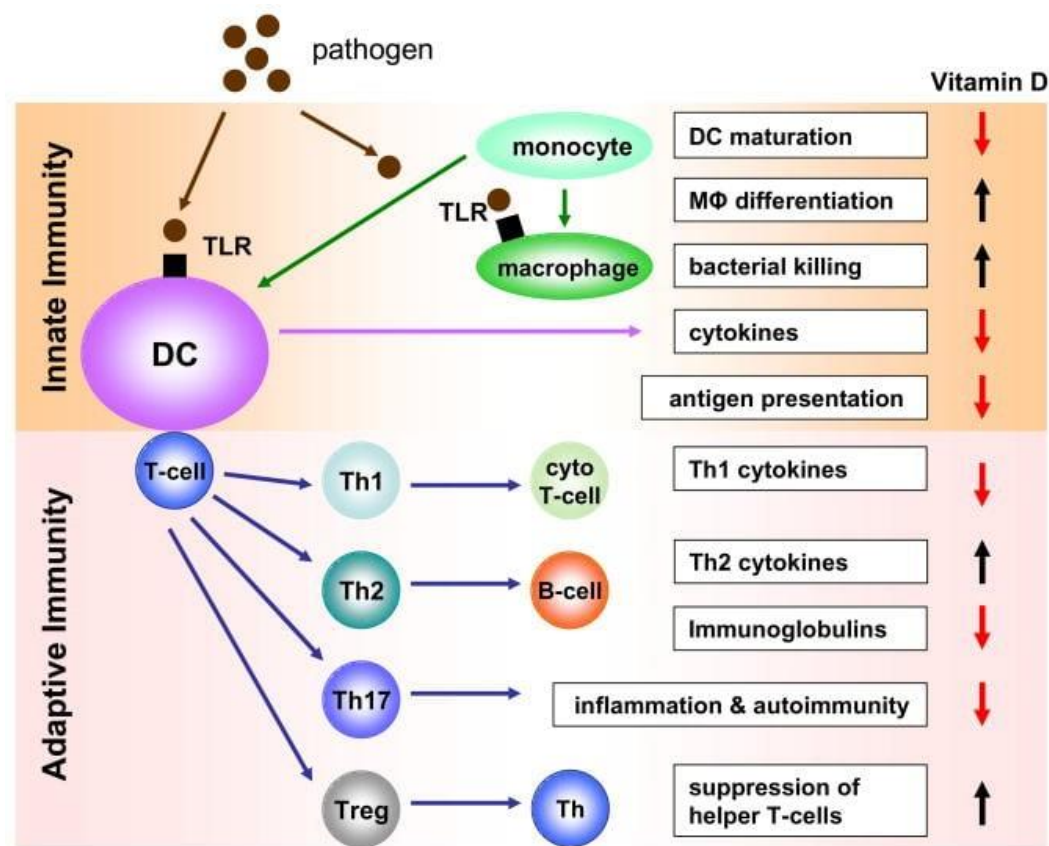


Figure 7 : Représentation schématique des principales réponses immunitaires innées et adaptatives à une agression pathogène, et de la régulation positive ou négative de ces réponses par la vitamine. (Hewison, 2010).

1.5.4 Système cardiovasculaire

On observe l’expression du VDR dans les cardiomyocytes, les cellules musculaires lisses vasculaires ainsi que dans les cellules endothéliales. La vitamine D contrôle le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). L’expression du gène de la rénine est inhibée par le 1,25 (OH)2D ; un déficit en vitamine D est lié à une augmentation de l’activité de la rénine et par conséquent, à une hypertension (Li et al., 2002). Des associations inverses entre les niveaux de 25 (OH)D et la pression artérielle ont constamment été démontrées par des études d’observation, cependant, les essais randomisés ont produit des résultats variables (Beveridge et al., 2015).

1.5.5 Métabolisme du glucose et des lipides

La relation entre la vitamine D et la régulation métabolique a suscité un intérêt considérable pour la recherche. VDR est exprimé dans les cellules β pancréatiques, et il a été démontré que le $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ améliore la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose grâce à la régulation du flux de calcium et à l'expression des gènes récepteurs de l'insuline et transporteurs du glucose (**Johnson et al., 1994**). Dans les tissus périphériques (muscle squelettique, tissu adipeux, foie), la vitamine D améliore la sensibilité à l'insuline en activant le récepteur de l'insuline, en améliorant la translocation de GLUT4 et en réduisant les cytokines inflammatoires qui interfèrent avec la signalisation de l'insuline (**Pittas et al., 2007**).

Dans le métabolisme des lipides, la vitamine D influence de multiples voies. Il supprime la lipogenèse hépatique en régulant à la baisse la protéine-1c de liaison aux éléments régulateurs des stérols (SREBP-1c) et la synthase des acides gras. La vitamine D augmente également le cholestérol HDL via une régulation positive de l'apolipoprotéine A-I et du transporteur de cassette de liaison à l'ATP A1 (ABCA1) (**Jafari et Fallah et Azadbakht, 2016**). Inversement, une carence en vitamine D est associée à une hypertriglycéridémie, à une élévation du cholestérol LDL et à une réduction du cholestérol HDL (**Wang et al., 2012**).

Modulation inflammatoire : L'inflammation chronique de bas grade est une caractéristique du syndrome métabolique. La vitamine D exerce des effets anti-inflammatoires en supprimant la signalisation du facteur nucléaire kappa B (NF- κ B), en réduisant la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6, IL-1 β) et en augmentant l'IL-10 anti-inflammatoire (**Khademi et Hamed-Shahraki et Amirkhizi, 2022**).

Chapitre 2 : La ménopause et ses répercussions métaboliques

2.1 Définition et diagnostic de la ménopause

La ménopause est caractérisée par la cessation définitive des menstruations due à la perte de la fonction folliculaire ovarienne (**Harlow et al., 2012**). Cliniquement, la ménopause est diagnostiquée rétrospectivement après 12 mois consécutifs sans menstruation, sans raisons pathologiques ou physiologiques identifiées pour l'arrêt menstruel (**World Health Organization, 1990**). Le diagnostic peut être confirmé par une mesure biochimique de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) élevée, dépassant généralement 25 UI / L, reflétant la perte de rétroaction négative de la production d'œstrogènes ovariens (**Jehan et Jehan, 2021**).

L'âge moyen de la ménopause naturelle est généralement signalé entre 48 et 52 ans dans le monde entier (**Gold, 2011**). En Algérie, des études ont rapporté un âge moyen à la ménopause allant de 48 à 50 ans (**Begga et al., 2024**). La ménopause prématurée, définie comme une ménopause survenant avant l'âge de 40 ans, et la ménopause précoce, survenant entre 40 et 45 ans, sont associées à des risques accrus pour la santé à long terme, notamment les maladies cardiovasculaires et l'ostéoporose (**Shuster et al., 2010**).

Il est important de distinguer la ménopause naturelle de la ménopause induite, qui résulte d'une ovariectomie bilatérale, d'une radiothérapie pelvienne ou d'une chimiothérapie. La ménopause induite chirurgicalement est souvent plus brutale et associée à des symptômes plus sévères et à des conséquences métaboliques accélérées dues à la perte soudaine d'hormones ovariennes (**Faubion et al., 2015**).

2.2 Stades de la ménopause: Périménopause, Ménopause et Postménopause

La transition ménopausique n'est pas un événement unique mais plutôt un processus progressif s'étendant sur plusieurs années. Les critères de l'Atelier sur les étapes du vieillissement reproductif (PAILLE + 10) fournissent un cadre normalisé pour la mise en scène de la transition ménopausique (**Soules et al., 2001**).

2.2.1 Périménopause

La périménopause, ou la transition ménopausique, est la période allant de l'apparition des changements endocriniens et biologiques caractéristiques de l'approche de la ménopause jusqu'à un an après les dernières règles (**McKinlay et Brambilla et Posner, 1992**). Cette phase débute entre le milieu et la fin de la quarantaine et dure environ quatre ans, bien que la durée puisse varier considérablement de quelques mois à plus d'une décennie (**Treloar, 1974**).

Pendant la périménopause, la fonction ovarienne devient irrégulière, caractérisée par:

- Cycles menstruels irréguliers
- Niveaux fluctuants d'œstrogène et de progestérone
- Niveaux élevés de FSH
- L'apparition de symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes)

Malgré une fertilité en baisse, une grossesse reste possible au début de la périménopause (**Prior, 1998**) .

2.2.2 Ménopause

La ménopause commence après la dernière période menstruelle. Elle est confirmée rétrospectivement après 12 mois d'aménorrhée. À ce stade, les ovaires ont cessé de libérer des ovules et ont réduit leur production d'œstrogènes et de progestérone (**Burger et al., 2002**).

2.2.3 Postménopause

La postménopause fait référence à toutes les années suivant la ménopause, représentant environ un tiers à la moitié de la durée de vie totale d'une femme. Pendant cette phase, les taux d'hormones ovariennes restent constamment bas et les symptômes peuvent persister ou évoluer. Les conséquences à long terme sur la santé d'une carence en œstrogènes, y compris les troubles métaboliques et cardiovasculaires, deviennent de plus en plus pertinentes pendant la postménopause (**Davis et al., 2011**).

2.3 Modifications Hormonales Pendant La Ménopause

2.3.1 Baisse des œstrogènes et Excès relatif d'androgènes

Le changement endocrinien fondamental pendant la ménopause est le déclin progressif de la production d'œstrogènes ovariens, en particulier le 17β-estradiol (E2), l'œstrogène le plus puissant et le plus abondant pendant les années de reproduction. À mesure que le pool de follicules ovariens diminue, les taux circulants d'œstradiol diminuent d'environ 80 à 90% par rapport aux taux préménopausés (**Burger, 1999**).

En même temps, il y a une augmentation relative des niveaux d'androgènes, y compris la testostérone et l'androstènedione. Cet effet paradoxal se produit parce que l'ovaire postménopausique et la glande surrénale continuent de produire des androgènes, tandis que la conversion périphérique de l'androstènedione en œstrone (un œstrogène plus faible) dans le tissu adipeux devient la principale source d'œstrogènes (**Lobo, 2001**).

Ce déséquilibre hormonal a de profondes implications métaboliques. La disparition des effets protecteurs des œstrogènes combinée à un excès d'androgènes favorise un "cercle vicieux" dans lequel l'hyperandrogénie contribue à l'adiposité viscérale, qui à son tour exacerbe l'hyperinsulinémie, stimulant davantage la production ovarienne d'androgènes (**Janssen et al., 2015**).

2.3.2 Résistance à l'insuline et Redistribution Adipeuse (Modèle Android)

La diminution des œstrogènes influe directement et indirectement sur la sensibilité à l'insuline. Les récepteurs d'œstrogènes (ERα et ERβ) se trouvent dans les tissus qui réagissent à l'insuline, incluant le muscle squelettique, le tissu adipeux ainsi que le foie. L'œstrogène renforce la signalisation de l'insuline à travers divers mécanismes, lorsque l'œstrogène est retiré, ces effets disparaissent, ce qui conduit à une hausse de la résistance insulinaire. De plus, l'excès relatif d'androgènes altère davantage la sensibilité à l'insuline, car les androgènes favorisent la néoglucogenèse et réduisent l'absorption périphérique du glucose **(Corbould, 2008)**. La transition ménopausique est liée à un déplacement typique du modèle gynoïde (femmes, fessier-fémoral) vers un modèle androïde (central/viscéral). Cette modification est principalement due aux variations hormonales plutôt qu'au processus de vieillissement lui-même **(Farahmand et al., 2022)**. Cette distribution de graisse androïde est un facteur clé des conséquences métaboliques de la ménopause, contribuant directement à la résistance à l'insuline hépatique, à la dyslipidémie et à l'inflammation systémique **(Carr, 2003)**.

2.4 Troubles métaboliques Associés à la ménopause

Les changements hormonaux de la ménopause créent un environnement permissif pour le développement de multiples troubles métaboliques interdépendants. La prévalence de ces affections augmente nettement pendant la transition ménopausique et reste élevée tout au long de la postménopause.

2.4.1 Syndrome métabolique: Critères NCEP-ATP III

Le syndrome métabolique (MetS) est caractérisé par une combinaison de facteurs de risque liés qui accroissent le risque de maladie cardiovasculaire, athérosclérose et de diabète de type 2 **(Alberti KG, 2009)**. Selon les critères du Panel III de Traitement des adultes du Programme National d'Éducation sur le cholestérol (NCEP-ATP III), le syndrome métabolique est diagnostiqué lorsque trois ou plus des cinq composants suivants sont présents **(Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001)** :

Tableau 02 : Critères diagnostiques du syndrome métabolique chez la femme selon le NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III)

Composant	Critère pour les femmes
Obésité abdominale	Tour de taille ≥88 cm (≥35 pouces)
Hypertriglycémie	Triglycérides ≥150 mg / dL (1,7 mmol / L) ou traitement médicamenteux
Faible taux de cholestérol HDL	HDL-C <50 mg / dL (1,3 mmol / L) ou traitement médicamenteux
Pression artérielle élevée	Systolique ≥130 mmHg et / ou diastolique ≥85 mmHg, ou traitement antihypertenseur
Glycémie à jeun élevée	Glycémie à jeun ≥100 mg / dL (5,6 mmol / L) ou traitement médicamenteux

Des études ont constamment démontré que les femmes ménopausées présentent une prévalence de MetS significativement plus élevée que les femmes préménopausées du même âge.

Dans le contexte algérien, Khalfa et al. ont signalé une prévalence du syndrome métabolique d'environ 35 à 40% chez les femmes ménopausées dans l'ouest de l'Algérie, l'obésité centrale et un faible taux de cholestérol HDL étant les composants les plus répandus **(Khalfa et al., 2017)**. Begga et coll. ont constaté que 68,1% des femmes algériennes ménopausées de leur cohorte répondaient aux critères NCEP-ATP III du syndrome métabolique, significativement plus élevés que les 54,0% observés chez les témoins préménopausées **(Begga et al., 2024)**.

2.4.2 Diabète de type 2 et prédiabète

La baisse des œstrogènes et l'augmentation conséquente de la résistance à l'insuline augmentent considérablement le risque de développer un diabète de type 2 (DT2) et ses états précurseurs (altération de la glycémie à jeun, altération de la tolérance au glucose) **(Kim, 2012)**.

Plusieurs études prospectives ont prouvé que la ménopause constitue un facteur de risque indépendant pour l'apparition du diabète, avec des reportages de risque variant entre 1,5 et 2,5 après prise en compte de l'âge, de l'indice de masse corporelle et d'autres éléments de confusion **(Muka, 2017)**.

Cliniquement, les femmes pourraient constater une variabilité accrue et une prévisibilité réduite de leur glycémie durant la périménopause. Comme le note un éducateur clinique, "Pendant la périménopause, la production d'hormones fluctue de haut en bas, parfois sur plusieurs années.

2.4.3 Dyslipidémie: Augmentation des LDL et des triglycérides, Diminution des HDL

La ménopause induit une altération défavorable caractéristique du profil lipoprotéique.

Des études longitudinales ont confirmé un effet indépendant de la ménopause sur les paramètres lipidiques. Les mécanismes sous-jacents impliquent les effets des œstrogènes sur le métabolisme hépatique des lipoprotéines. L'œstrogène régule à la hausse l'expression des récepteurs LDL (améliorant la clairance des LDL) et favorise le transport inverse du cholestérol via une augmentation de l'expression de l'apolipoprotéine A-I et de l'ABCA1 **(Campos, 1988)**. Avec le retrait des œstrogènes, ces effets protecteurs sont perdus et le profil lipidique évolue vers un schéma plus athérogène.

2.4.4 Stéatose Hépatique Non Alcoolique (NAFLD)

La NAFLD se caractérise par une accumulation excessive de graisse dans les hépatocytes (stéatose) en l'absence de consommation importante d'alcool ou d'autres causes secondaires de maladie du foie.

La prévalence de la NAFLD est fortement accrue après la ménopause, où les femmes ménopausées courent un risque environ 2 à 3 fois plus élevé que les femmes préménopausées ayant des âges et

indices de masse corporelle comparables (**Milani et al., 2025**). Les mécanismes liant la ménopause à la NAFLD comprennent:

- ✓ Carence en œstrogènes entraînant une perte de protection hépatique directe (l'œstrogène réduit la lipogenèse de novo et favorise l'oxydation des acides gras)
- ✓ Augmentation de l'adiposité viscérale avec un flux accru d'acides gras libres vers le foie
- ✓ Résistance à l'insuline favorisant l'accumulation de graisse hépatique
- ✓ Profil d'adipokine modifié (diminution de l'adiponectine, augmentation de la leptine et de la résistine) .

2.4.5 Inflammation de bas grade: Augmentation de la CRP, de l'IL-6 et du TNF- α

La transition ménopausique est associée à une augmentation des taux circulants de cytokines pro-inflammatoires et de réactifs en phase aiguë.

Les marqueurs inflammatoires clés élevés chez les femmes ménopausées comprennent:

- ✓ Protéine C-réactive (CRP): Réactif de phase aiguë produit principalement par le foie en réponse à la stimulation de l'IL-6. La CRP à haute sensibilité élevée (hs-CRP) est un prédicteur indépendant des événements cardiovasculaires.
- ✓ Interleukine-6 (IL-6): Une cytokine pléiotrope avec des effets pro-inflammatoires et métaboliques. L'IL-6 favorise la résistance à l'insuline, stimule la production de CRP hépatique et est associée à la sarcopénie.
- ✓ Facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α): Une puissante cytokine pro-inflammatoire qui altère directement la signalisation de l'insuline en favorisant la phosphorylation de la sérine de l'IRS-1. Le TNF- α est principalement produit par les macrophages du tissu adipeux et ses niveaux sont en corrélation avec l'adiposité viscérale.
- ✓ Interleukine-1 β (IL-1 β): Une autre cytokine pro-inflammatoire impliquée dans le dysfonctionnement des cellules β et l'apoptose.

Le tissu adipeux viscéral, qui s'étend durant la ménopause, est un producteur important de cytokines pro-inflammatoires, car il est infiltré par des macrophages qui adoptent un phénotype M1 pro-inflammatoire (**Ullah et al., 2024**). De plus, l'œstrogène supprime directement l'expression des gènes inflammatoires par des mécanismes génomiques et non génomiques, et son retrait supprime ce frein anti-inflammatoire.

Chapitre 3: Carence en vitamine D chez les femmes ménopausées-Épidémiologie et causes

3.1 Définition de la carence en vitamine D

L'évaluation du statut en vitamine D s'effectue cliniquement par la mesure du niveau sérique de 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D], qui est la forme principale circulant dans le sang possédant une demi-vie approximativement de 2 à 3 semaines (Holick et al., 2011).

On définit comme suit (Holick et al., 2011 ; Quest Diagnostics, 2026) :

Tableau 03 : Classification des concentrations sériques de 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] et interprétation du statut vitaminique D

Catégorie	25(OH)D Niveau	Interprétation
Carence	<20 ng/mL (<50 nmol/L)	Carence en vitamine D
Carence sévère	<12 ng/mL (<30 nmol/L)	Gravement déficient
Insuffisance	20-29 ng/mL (50-75 nmol/L)	Statut sous-optimal
Suffisance	30-100 ng/mL (75-250 nmol/L)	Statut adéquat

Une carence en vitamine D peut se manifester cliniquement par une ostéomalacie chez l'adulte (caractérisée par des douleurs osseuses, une faiblesse musculaire proximale et des fractures) ou un rachitisme chez l'enfant. Cependant, une carence infraclinique—sans symptômes manifestes - est beaucoup plus fréquente et a été associée à un risque accru d'ostéoporose, de chutes, de maladies cardiovasculaires, de syndrome métabolique et de certains cancers (Bikle DD, 2014).

3.2 Causes spécifiques de carence en vitamine D chez les femmes ménopausées

Les femmes ménopausées sont confrontées à une convergence unique de facteurs de risque qui les prédisposent à une carence en vitamine D. Ces facteurs opèrent à travers de multiples mécanismes :

3.2.1 Diminution de la Capacité de Synthèse Cutanée (Vieillesse et Réduction du 7-Déhydrocholestérol)

Pour la majorité des êtres humains, la peau est la source primaire de la vitamine D, avec environ 80 à 90% des besoins en vitamine D satisfaits par synthèse endogène lors d'une exposition aux ultraviolets B (UVB) (Holick, 2007). L'épiderme contient du 7-déhydrocholestérol(7-DHC), la molécule précurseur qui subit une photoconversion en prévitamine D upon lors de l'exposition aux UVB. Avec l'âge, la concentration de 7-DHC dans l'épiderme diminue de manière significative—d'environ 50% entre le début de l'âge adulte et la septième décennie de la vie (MacLaughlin et Holick, 1985). Cela entraîne une réduction de la production de vitamine D chez les personnes âgées.

3.2.2 Réduction de l'exposition au soleil (Facteurs liés au mode de vie et à la culture)

Cependant, de multiples facteurs limitent l'exposition au soleil chez les femmes ménopausées:

Facteurs liés au mode de vie : Les personnes âgées vivant dans des établissements de soins résidentiels courent un risque particulièrement élevé de carence en vitamine D en raison d'une mobilité extérieure limitée et de routines intérieures structurées (**Pérez-López, 2012**).

Facteurs culturels : Dans de nombreuses populations d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient, y compris en Algérie, les vêtements traditionnels qui couvrent les bras, les jambes et la tête réduisent la surface cutanée disponible pour l'absorption des UVB (**Oussedik-Lehtihet et al., 2017**).

Facteurs géographiques et saisonniers: Pendant les mois d'hiver (de novembre à février dans l'hémisphère Nord), aucune production significative de vitamine D ne se produit dans la peau, quelle que soit la durée d'exposition au soleil (**Webb et Kline et Holick, 2012**).

Pratiques de protection solaire: L'utilisation d'un écran solaire avec un facteur de protection solaire (FPS) 30 réduit la synthèse cutanée de vitamine D d'environ 95 à 98% lorsqu'il est appliqué correctement (**Matsuoka et al., 1987**).

3.2.3 Apport Alimentaire Insuffisant

L'apport alimentaire en vitamine D est notoirement insuffisant dans la plupart des populations, et les femmes ménopausées ne font pas exception. Peu d'aliments contiennent naturellement des quantités importantes de vitamine D. Cependant, la consommation de ces aliments est souvent limitée chez les personnes âgées. En Algérie et dans d'autres pays d'Afrique du Nord, l'enrichissement des aliments en vitamine D n'est pas obligatoire et reste limité. À l'inverse des États-Unis et du Canada, qui procèdent régulièrement à l'enrichissement du lait et d'autres produits laitiers, la majorité des aliments en Algérie ne sont pas enrichis en vitamine D (**Oussedik-Lehtihet et al., 2017**).

3.2.4 Altération de l'hydroxylation rénale (âge et facteurs hormonaux)

La deuxième étape d'hydroxylation—la conversion du 25 (OH)D en 1,25-dihydroxyvitamine D active [1,25 (OH)₂D] - se produit principalement dans les reins, catalysée par l'enzyme 1 α -hydroxylase (CYP27B1).

On lie le vieillissement à une réduction de la fonction rénale, malgré l'absence évidente d'insuffisance rénale chronique. La baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) liée à l'âge s'accompagne d'une activité réduite de la 1 α -hydroxylase, diminuant la production de vitamine D active (**Kumar et Tebben et Thompson, 2012**). De plus, les œstrogènes interviennent dans la régulation du métabolisme de la vitamine D. Les récepteurs des œstrogènes sont exprimés dans le rein et il a été démontré que les œstrogènes améliorent l'expression et l'activité de la 1 α -hydroxylase (**Le Blanc et al., 2014**). La baisse spectaculaire des œstrogènes pendant la ménopause peut donc nuire directement à la conversion du 25(OH)D en sa forme active.

3.2.5 Obésité et séquestration dans le tissu adipeux

Les femmes en ménopause présentent une prévalence plus élevée de l'obésité par rapport à celles en préménopause, et la transition ménopausique est associée à une adiposité viscérale accrue même lorsque le poids corporel reste stable (**Carr, 2003**).

Le mécanisme liant l'obésité à un faible taux de vitamine D implique la séquestration de la vitamine D dans le tissu adipeux. La vitamine D est hautement lipophile et s'accumule dans les cellules adipeuses. Chez les personnes obèses, l'accumulation importante de tissu adipeux sert de réservoir, capturant la vitamine D et diminuant sa biodisponibilité pour une utilisation systémique (**Drincic et al., 2012**).

3.2.6 Facteurs de Risque Supplémentaires

D'autres facteurs de risque de carence en vitamine D chez les femmes ménopausées comprennent (**Pérez-López et al., 2012 ; MedSci, 2022**) (Ryan AS) :

Syndromes de malabsorption: Des affections telles que la maladie cœliaque, la maladie de Crohn et le pontage gastrique altèrent l'absorption des graisses, réduisant l'absorption de vitamine D.

Médicaments: Certains médicaments, y compris les anticonvulsivants (phénytoïne, phénobarbital), les glucocorticoïdes et les antirétroviraux, accélèrent le catabolisme de la vitamine D.

Pigmentation de la peau foncée : La mélanine entre en compétition avec la 7-DHC pour les photons UVB, réduisant la synthèse de vitamine D de 3 à 6 fois par rapport à une peau plus claire (**Clemens et al., 1982**).

3.3 Prévalence mondiale et algérienne

3.3.1 Prévalence mondiale

La carence en vitamine D a été décrite comme une "pandémie" affectant les populations sous toutes les latitudes et à tous les niveaux socio-économiques (**Holick, 2017**). On estime qu'environ 1 milliard de personnes dans le monde ont des niveaux insuffisants de vitamine D (**Lips et al., 2017**).

En Europe, entre 50% et 80% des femmes ménopausées présentent des niveaux de 25 (OH) D inférieurs à 20 ng/mL (**Bruyère et al., 2017**). Aux États-Unis, la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) a rapporté qu'environ 40 à 60% des femmes ménopausées ont des niveaux insuffisants de vitamine D, avec des taux plus élevés chez les femmes afro-américaines et hispaniques (**Forrest et Stuhldreher, 2011**).

3.3.2 Prévalence en Algérie

Malgré la situation géographique favorable de l'Algérie (entre 19°N et 37 ° N) avec un ensoleillement abondant tout au long de l'année, des études ont documenté des taux alarmants de carence en vitamine D chez les femmes algériennes, en particulier celles ménopausées. Ce "paradoxe de l'ensoleillement" reflète l'interaction complexe des facteurs culturels, biologiques et de style de vie.

L'étude la plus complète à ce jour sur le statut en vitamine D chez les femmes ménopausées algériennes a été menée par Begga et al., qui a examiné 162 femmes ménopausées (âge moyen $58,4 \pm 7,2$ ans) dans la région de Constantine (**Begga, 2024**). Les principales conclusions étaient les suivantes:

- ✓ Concentration médiane de 25 (OH)D: 14,2 ng / mL (QI: 9,1-21,6)
- ✓ Carence en vitamine D (<20 ng / mL): 82,7% des participants
- ✓ Déficit sévère (<10 ng / mL): 34,6% des participants
- ✓ Insuffisance en vitamine D (20-29 ng / mL): 12,3%
- ✓ Suffisance en vitamine D (≥ 30 ng / mL): Seulement 4,9%

Ces résultats sont cohérents avec les rapports antérieurs de l'Algérie. Oussedik-Lehtihet et al. a rapporté que 87,5% des femmes algériennes ménopausées présentaient une insuffisance en vitamine D (<30 ng / mL), 47,5% étant classées comme déficientes (<20 ng / mL) [10].

3.3.3 Comparaison avec d'autres populations d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient

La prévalence élevée de carence en vitamine D observée chez les femmes ménopausées algériennes reflète les résultats d'autres pays d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient. Des études menées en Tunisie, au Maroc, en Égypte, en Arabie saoudite et en Iran ont systématiquement rapporté que 70 à 90% des femmes ménopausées ont des taux de 25(OH)D inférieurs à 20 ng/mL (**Meddeb et al., 2014 ; Allali et al., 2006 ; Ardawi et al., 2011**). Cette tendance régionale reflète des pratiques culturelles communes (vêtements, activités de plein air limitées pour les femmes), des habitudes alimentaires (faible consommation d'aliments riches en vitamine D, enrichissement limité) et des facteurs environnementaux (urbanisation, pollution de l'air).

3.3.4 Signification clinique de ces Taux de prévalence

La découverte que plus de 80% des femmes algériennes en ménopause souffrent d'une insuffisance en vitamine D est porteur de conséquences cliniques significatives. Tel que montré par Begga et al., chez cette population, un déficit en vitamine D est associé indépendamment à (**Begga, 2024**):

- ✓ 2,9 fois plus de chances d'avoir une glycémie à jeun élevée (≥ 100 mg/dL)
- ✓ risque d'hypertriglycémie multiplié par 3,5 (≥ 150 mg / dL)
- ✓ 3,4 fois plus de chances d'avoir un faible taux de cholestérol HDL (<50 mg / dL)
- ✓ risque accru de 1,9 fois d'hypertension artérielle ($\geq 130/85$ mmHg)

De plus, Chez les femmes ménopausées déficientes en vitamine D, le syndrome métabolique était présent chez 72,4% d'entre elles, contre 39,3% chez celles ayant un statut en vitamine D suffisant (**Begga, 2024**). Cette différence frappante souligne le rôle potentiel de la carence en vitamine D en tant que facteur de risque modifiable de maladie métabolique dans cette population vulnérable.

Chapitre 4 : Conséquences d'une carence en vitamine D sur la santé métabolique

4.1 Ostéoporose et Risque de fracture

L'ostéoporose, définie comme une réduction de la densité minérale osseuse (DMO) et une dégradation de la microstructure osseuse, constitue un enjeu de santé prépondérant pour les femmes après la ménopause. L'abaissement soudain des œstrogènes lors de la ménopause stimule la résorption osseuse, provoquant une perte osseuse annuelle d'environ 2 à 3% (**Eastell et al., 2016**). Une carence en vitamine D amplifie ce phénomène en diminuant l'absorption du calcium, conduisant à une hyperparathyroïdie secondaire. Une élévation du taux de PTH active les ostéoclastes, libérant le calcium du squelette pour préserver les taux de calcium sérique, ce qui favorise l'accélération de la déperdition osseuse (**Lips, van Schoor, 2016**).

La relation entre le statut en vitamine D et le risque de fracture a été largement étudiée. Une méta-analyse de 11 essais contrôlés randomisés portant sur 31 022 personnes âgées (âge moyen de 65 ans ou plus) a révélé qu'une supplémentation en vitamine D (700 à 800 UI/jour) réduisait le risque de fractures de la hanche de 26% et les fractures non vertébrales de 23% (**Bischoff-Ferrari et al., 2009**). Cependant, des doses plus faibles (400 UI / jour) n'étaient pas efficaces. La Société européenne de la ménopause et de l'Andropause (EMAS) souligne que le maintien de taux sériques de 25(OH)D supérieurs à 20 ng/mL (50 nmol/L) est essentiel pour une absorption optimale du calcium et une santé osseuse, des taux supérieurs à 30 ng/mL (75 nmol/L) étant préférés pour la prévention des fractures chez les personnes âgées (**Pérez-López et al., 2012 ; MedSci, 2024**).

4.2 Sarcopénie et fragilité

La sarcopénie, définie comme une diminution de la masse et de la fonction du muscle squelettique due à l'âge, touche environ 10 à 30% des seniors et est particulièrement courante chez les femmes ménopausées (**Cruz-Jentoft et al., 2019**). La carence en vitamine D a été systématiquement associée à la sarcopénie par de multiples mécanismes.

Les récepteurs de la vitamine D sont présents dans le tissu musculaire squelettique humain et le 1,25(OH)₂D a un effet direct sur la multiplication, la différenciation et la régulation du calcium au niveau des cellules musculaires. La vitamine D contrôle l'expression des gènes concernés par la contraction musculaire, incluant les différentes versions de la chaîne lourde de la myosine et le facteur de croissance similaire à l'insuline II (IGF-II) (**Ceglia, 2008**).

La fragilité, un syndrome clinique caractérisé par une diminution de la réserve physiologique et une vulnérabilité accrue aux facteurs de stress, partage une relation bidirectionnelle avec une carence en vitamine D. De faibles niveaux de vitamine D sont associés aux cinq composantes du phénotype de

fragilité : perte de poids, épuisement, faible activité physique, vitesse de marche lente et faible force de préhension (Buta et al., 2020).

4.3 Troubles métaboliques : Mécanismes et preuves cliniques

4.3.1 Résistance à l'insuline

Les VDR sont présents dans les cellules β pancréatiques, et il a été prouvé que le $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ contribue à augmenter la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose en modulant le transport de calcium et l'expression des gènes des récepteurs de l'insuline et des transporteurs du glucose (Johnson et al., 1994).

Les moyens par lesquels la vitamine D affecte la sensibilité à l'insuline incluent :

Impacts directs sur la signalisation de l'insuline : le $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ se fixe au VDR dans les tissus sensibles à l'insuline (muscle squelettique, tissu adipeux, foie), stimulant le récepteur de l'insuline et optimisant les voies de signalisation insuliniques. En d'autres termes, la vitamine D stimule l'expression des récepteurs de l'insuline et promeut le déplacement de GLUT4 (un type de transporteur de glucose 4) vers les membranes cellulaires, ce qui facilite l'assimilation du glucose par les cellules (Maestro et al., 2004).

Régulation de l'homéostasie calcique : Le calcium intracellulaire est un deuxième messager essentiel pour l'action de l'insuline. Une carence en vitamine D entraîne une élévation des taux de calcium intracellulaire dans les adipocytes, ce qui altère la signalisation de l'insuline par l'activation de la protéine kinase C (PKC) et l'inhibition de la phosphorylation du substrat du récepteur de l'insuline-1 (IRS-1) (Zemel, 1998).

Effets anti-inflammatoires : La vitamine D réduit la production de cytokines pro-inflammatoires ($\text{TNF-}\alpha$, IL-6, IL-1 β) qui interfèrent avec la signalisation de l'insuline (Pittas et al., 2007).

4.3.2 Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique (MetS) un groupe de facteurs de risque interconnectés comprenant l'obésité centrale, l'hyperglycémie, la dyslipidémie et l'hypertension a été systématiquement associé à un faible taux de vitamine D. La prévalence du (MetS) est inversement corrélée aux taux sériques de $25(\text{OH})\text{D}$ dans diverses populations. La base mécaniste de cette association implique de multiples voies. La vitamine D influence l'adipogenèse, module le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), améliore la sensibilité à l'insuline et réduit l'inflammation systémique tous les processus pertinents pour la physiopathologie du (MetS) (Wimalawansa, 2021).

Une méta-analyse complète de 30 études observationnelles (n=86 725 participants) menées par Zhang et al. ont rapporté que les personnes ayant les taux de $25(\text{OH})\text{D}$ les plus élevés présentaient un risque

de syndrome métabolique inférieur de 43% à celles ayant les taux les plus bas (RC: 0,57; IC à 95%: 0,48-0,68) (**Zhang et al., 2021**). Lors de l'analyse des composants MetS individuels:

- ✓ Obésité abdominale: risque 31% plus faible (RC: 0,69; IC à 95%: 0,60-0,79)
- ✓ Hypertriglycérémie: risque 27% plus faible (RC: 0,73; IC à 95%: 0,63-0,84)
- ✓ Faible taux de cholestérol HDL: risque réduit de 35% (RC: 0,65; IC à 95%: 0,55-0,78)
- ✓ Pression artérielle élevée: risque 26% plus faible (RC: 0,74; IC à 95%: 0,64-0,86)
- ✓ Glycémie à jeun élevée: risque réduit de 26% (RC: 0,74; IC à 95%: 0,64-0,86)

4.3.3 Dyslipidémie

La vitamine D influence le métabolisme des lipides par de multiples mécanismes. L'activation du VDR supprime la lipogenèse hépatique en régulant à la baisse la protéine-1c de liaison aux éléments régulateurs des stérols (SREBP-1c) et l'expression de la synthase des acides gras (**Jafari et Fallah et Azadbakht, 2016**). De plus, la vitamine D module l'activité de la lipoprotéine lipase, responsable de l'hydrolyse des triglycérides dans les tissus périphériques, et améliore le transport inverse du cholestérol en régulant à la hausse l'expression de l'apolipoprotéine A-I et du transporteur de cassette de liaison à l'ATP A1 (ABCA1) (**Wang et al., 2012**).

Des études observationnelles ont systématiquement démontré des associations inverses entre les niveaux de 25(OH)D et les paramètres lipidiques athérogènes. Une méta-analyse de 41 études transversales et de cohorte (n=163 845 participants) a révélé que des niveaux plus élevés de 25(OH)D étaient associés à :

- ✓ Cholestérol total inférieur: Différence moyenne -0,12 mmol / L (IC à 95%: -0,18 à -0,06)
- ✓ Cholestérol LDL inférieur: Différence moyenne -0,07 mmol / L (IC à 95%: -0,12 à -0,02)
- ✓ Triglycérides inférieurs: Différence moyenne de -0,08 mmol / L (IC à 95%: -0,13 à -0,03)
- ✓ Cholestérol HDL plus élevé: Différence moyenne +0,03 mmol / L (IC à 95%: 0,01 à 0,05) (**Jorde et Grimnes, 2011**)

4.3.4 Inflammation chronique

L'inflammation chronique de bas grade est une caractéristique du syndrome métabolique et contribue à la pathogenèse de la résistance à l'insuline, de l'athérosclérose et d'autres troubles cardiométaboliques. La vitamine D exerce de puissants effets anti-inflammatoires par le biais de mécanismes génomiques et non génomiques.

Le mécanisme principal implique l'inhibition du facteur nucléaire kappa B (NF-κB), un facteur de transcription qui régule l'expression des cytokines pro-inflammatoires. Le 1,25 (OH)₂D se lie au VDR, qui interagit avec NF-κB et inhibe sa translocation vers le noyau, réduisant ainsi la transcription des gènes cibles de NF-κB, notamment le TNF-α, l'IL-6, l'IL-1β et la cyclooxygénase-2 (COX-2) (**Chen et al., 2013**).

De plus, la vitamine D favorise la différenciation des cellules T régulatrices (Tregs) et supprime les réponses Th1 et Th17, contribuant à un profil immunitaire anti-inflammatoire (**Jeffery et al., 2009**).

Chez les femmes ménopausées en particulier, Begga et al. rapporté que les niveaux de CRP étaient significativement plus élevés chez les femmes carencées en vitamine D (3,2 mg / L, IQR: 1,5-6,1) par rapport à celles ayant un statut adéquat (1,6 mg / L, IQR: 0,8-2,9) (**Begga et al., 2024**). Cette association est restée significative après ajustement pour l'âge, l'IMC et d'autres facteurs de confusion potentiels.

4.3.5 Stéatose Hépatique Non Alcoolique (NAFLD)

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD), récemment reclassifiée en maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique (MASLD), est la manifestation hépatique du syndrome métabolique et est de plus en plus reconnue comme un problème de santé majeur chez les femmes ménopausées (**Milani et al., 2025**). La prévalence de la NAFLD chez les femmes ménopausées varie de 30 à 50%, significativement plus élevée que chez les femmes préménopausées du même âge (**Lonardo et al., 2019**).

La carence en vitamine D a été impliquée dans la pathogenèse de la NAFLD par de multiples mécanismes:

Résistance à l'insuline: Comme indiqué à la section 4.3.1, la carence en vitamine D exacerbe la résistance à l'insuline, ce qui favorise la lipogenèse hépatique de novo et réduit l'oxydation des acides gras, entraînant une accumulation de graisse hépatique (**Barchetta et Cimini et Cavallo, 2020**).

Dérégulation des adipokines: La vitamine D influence la production d'adipokines qui régulent le métabolisme hépatique. Une carence en vitamine D est associée à une réduction de l'adiponectine (une adipokine sensibilisante à l'insuline) et à une augmentation de la leptine et de la résistine (qui favorisent la résistance à l'insuline) (**Khademi et al., 2022**).

Stress oxydatif : La vitamine D a des propriétés antioxydantes, réduisant la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et protégeant les hépatocytes des dommages oxydatifs (**Wimalawansa, 2019**).

Inflammation : Les effets anti-inflammatoires de la vitamine D (section 4.3.4) peuvent protéger contre la progression de la stéatose simple à la stéatohépatite non alcoolique (NASH) (**Eliades et al., 2013**).

4.4 Conséquences cardiovasculaires

Les effets cardiovasculaires de la carence en vitamine D vont au-delà de son rôle de facteur de risque de syndrome métabolique. Les VDR sont exprimés dans les cardiomyocytes, les cellules musculaires lisses vasculaires et les cellules endothéliales, et la vitamine D influence de multiples voies pertinentes pour la santé cardiovasculaire.

4.4.1 Hypertension artérielle

La vitamine D régule le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Le 1,25 (OH)₂D supprime l'expression du gène de la rénine en se liant à un élément de réponse à la vitamine D dans le promoteur du gène de la rénine ; une carence en vitamine D est associée à une activité accrue de la rénine et à l'activation consécutive du RAAS, entraînant une vasoconstriction et une rétention de sodium **(Li et al., 2002)**. De plus, la vitamine D améliore la fonction endothéliale en augmentant la biodisponibilité de l'oxyde nitrique et en réduisant le stress oxydatif **(Tarcin et al., 2009)**.

Une méta-analyse de 46 études observationnelles (n=155 572 participants) a révélé que les personnes ayant les taux de 25(OH)D les plus élevés présentaient un risque d'hypertension inférieur de 30% à celles ayant les taux les plus bas (RC: 0,70; IC à 95%: 0,58-0,86) **(Kunutsor et Apekey et Steur, 2013)**

4.4.2 Athérosclérose

La vitamine D influence le développement de la plaque athéroscléreuse par de multiples mécanismes. Dans la paroi vasculaire, la vitamine D supprime la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses vasculaires, réduit l'expression des molécules d'adhésion endothéliales (VCAM-1, ICAM-1) et inhibe la formation de cellules moussantes en réduisant l'expression des récepteurs piègeurs sur les macrophages **(Zittermann et Gummert, 2010)**. La vitamine D module également le processus de calcification ; alors que la vitamine D est essentielle à la minéralisation osseuse normale, un excès de vitamine D a été associé à une calcification vasculaire, alors qu'une carence favorise un milieu pro-inflammatoire propice à l'instabilité de la plaque **(Demer et Tintut, 2008)**.

Une méta-analyse de 9 études (n = 7 624 participants) a révélé que les personnes présentant une carence en vitamine D avaient un CIMT (un marqueur de substitution de l'athérosclérose subclinique) significativement plus élevé (différence moyenne standardisée : 0,28; IC à 95%: 0,15-0,41) par rapport à celles ayant des niveaux suffisants **(Kheiri et al., 2018)**.

4.4.3 Mortalité cardiovasculaire

La relation entre le statut en vitamine D et la mortalité cardiovasculaire a été examinée dans de nombreuses études de cohortes prospectives. Une méta-analyse de 19 études prospectives (n = 612 358 participants, avec 29 130 décès) a révélé que les personnes ayant les taux de 25(OH)D les plus bas présentaient un risque accru de mortalité cardiovasculaire de 35% (RR: 1,35; IC à 95%: 1,18-1,55) par rapport à ceux avec les niveaux les plus élevés **(Wang et al., 2012)** Chaque diminution de 10 ng/mL de 25 (OH)D était associée à une augmentation de 11% de la mortalité cardiovasculaire. Ces associations sont restées significatives après ajustement pour les facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels.

4.5 Prévention et traitement

Compte tenu de la forte prévalence de la carence en vitamine D chez les femmes ménopausées et de ses conséquences importantes sur la santé, des stratégies de prévention et de traitement appropriées sont essentielles.

4.5.1 Recommandations Raisonnables D'Exposition Au Soleil

La synthèse cutanée reste la source de vitamine D la plus efficace, mais doit être équilibrée par rapport au risque de cancer de la peau. La Société endocrinienne recommande (Holick et al., 2011)

Exposition des bras, des jambes et du visage au soleil pendant 5 à 30 minutes entre 10 h et 15 h, deux fois par semaine, au printemps, en été et en automne

4.5.2 Aliments et suppléments enrichis

Sources alimentaires : Les aliments riches en vitamine D devraient être encouragés, notamment :

- ✓ Poissons gras (saumon, maquereau, sardines) : 400-1000 UI par portion de 100g
- ✓ Huile de foie de morue: 1360 UI par cuillère à soupe
- ✓ Jaunes d'œufs: 40-50 UI par jaune
- ✓ Champignons exposés aux UV : 400-800 UI pour 100g (Holick, 2017)

Les aliments enrichis (lait, substituts du lait à base de plantes, jus d'orange, céréales) fournissent un supplément de vitamine D dans les pays dotés de programmes d'enrichissement obligatoires ou volontaires. En Algérie, la fortification reste limitée et le recours aux seules sources naturelles est rarement suffisant pour répondre aux besoins (Oussedik-Lehtihet et al., 2017)

Recommandations de supplémentation : La Société endocrinienne recommande (Holick et al., 2011) :

Tableau 04 : Apports quotidiens recommandés en vitamine D selon les populations à risque.

Population	Daily Vitamin D Dose
Adults (19-70 years)	600-1000 IU
Adults (>70 years)	800-2000 IU
Postmenopausal women	800-2000 IU
Obese individuals	2-3 times higher doses
Malabsorption syndromes	Higher doses as needed

Considérations posologiques : La vitamine D₁ (cholécalférol) est préférée à la vitamine D₂ (ergocalciférol) en raison de sa biodisponibilité et de sa puissance supérieure. Des méta-analyses ont démontré que la supplémentation en vitamine D₃ est environ 87% plus efficace que la vitamine D₂ pour augmenter les taux sériques de 25(OH)D (Tripkovic et al., 2012)

Pour le traitement de la carence établie, des doses plus élevées peuvent être nécessaires. La Société endocrinienne recommande (Holick, 2011):

- **En cas de carence (25 (OH)D <20 ng / mL) :** 50 000 UI par semaine pendant 8 semaines, ou 6 000 UI par jour pendant 8 semaines, suivis d'un traitement d'entretien
- **Pour l'entretien :** 1 500 à 2 000 UI par jour

4.5.3 Surveillance biologique (dosage 25 (OH) D)

Une surveillance régulière du statut en vitamine D est essentielle pour les personnes recevant une supplémentation, en particulier celles présentant des facteurs de risque de carence. La Société endocrinienne recommande (**Holick, 2011**):

- **Test initial:** Mesure de référence 25 (OH) D pour les personnes à risque
- **Surveillance:** Répéter la mesure après 3-4 mois de supplémentation pour évaluer la réponse
- **Entretien:** Suivi annuel pour les individus sous supplémentation à long terme

Partie II : Étude expérimentale / clinique

Matériels et Méthodes

Cette section décrit la démarche expérimentale mise en œuvre pour évaluer la prévalence de la carence en vitamine D et son association avec le syndrome métabolique et les biomarqueurs associés chez les femmes ménopausées algériennes.

II.1 Type d'étude et population

Il s'agit d'une étude observationnelle, transversale, menée entre janvier et mars 2026 (période hivernale, afin de minimiser les variations saisonnières des taux de 25(OH)D) (Holick et al., 2011). Ce type de design permet d'estimer la prévalence de la carence en vitamine D et d'examiner les associations entre le statut vitaminique D et les paramètres métaboliques à un instant donné.

L'étude porte sur des femmes ménopausées résidant dans la région de Tlemcen (nord-ouest de l'Algérie). Les participantes ont été recrutées au niveau des laboratoires de Biochimie du Centre Hospitalier Universitaire de Tlemcen et le laboratoire privé AL YOUSR. Nous n'avons pas pu collecter les données sociodémographiques en raison de la restriction du stage du Centre Hospitalier Universitaire de Tlemcen cette année.

II.2 Prélèvements et analyses biologiques

Les prélèvements sanguins ont été réalisés entre 8h00 et 10h00, après un jeûne nocturne d'au moins 10 heures.

II.2.1 Types de tubes et traitement des échantillons

Tableau 05 : Types de tubes et modalités de traitement des échantillons sanguins

Paramètre	Tube	Traitement centrifuge (4000 rpm, 10 min)	Conservation
Glycémie	Tube fluorure/oxalate de sodium	Immédiat (plasma)	Analyse rapide
HbA1c	Tube EDTA	–	Réfrigéré (4°C)
Bilan lipidique, urée, créatinine, ASAT, ALAT, calcium, albumine, CRP, TSH	Tube sec (sérum)	Après coagulation (30 min)	Aliquots à -80°C
25(OH)D, insuline, ferritine	Tube sec (sérum)	Après coagulation	Aliquots à -80°C
NFS	Tube EDTA	–	Analyse dans les 4 h

Les échantillons ont été centrifugés dans les 2 heures suivant le prélèvement. Les aliquots destinés à être congelés ont été stockés à -80°C jusqu'à analyse.

II.2.2 Méthodes de dosage

- **25-hydroxyvitamine D [25(OH)D]** : dosage par électrochimiluminescence (ECLIA) sur automate Cobas e601 (Roche Diagnostics, Mannheim, Allemagne). Limite inférieure de détection : 4 ng/mL

; coefficient de variation intra-essai <5 %. Résultats exprimés en ng/mL (facteur de conversion : 1 ng/mL = 2,496 nmol/L) (**Holick et al., 2011**).

- **Glycémie à jeun** : méthode hexokinase/glucose-6-phosphate déshydrogénase (Cobas c501, Roche). CV intra-essai <2 %.
- **HbA1c** : chromatographie liquide haute performance (HPLC) – système D-10 (Bio-Rad, Hercules, CA, USA) ; normalisée selon le programme NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) (**International Expert Committee, 2009**).
- **Insulinémie** : électrochimiluminescence (Cobas e601). L'indice HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) a été calculé selon la formule :

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{insuline à jeun } (\mu\text{UI/mL}) \times \text{glycémie à jeun } (\text{mmol/L})}{22,5}$$

Une valeur >2,5 a été considérée comme témoignant d'une insulino-résistance (**Matthews et al., 1985**).

- **Profil lipidique** : cholestérol total, triglycérides, HDL-cholestérol : méthodes enzymatiques colorimétriques (Cobas c501). LDL-cholestérol calculé par la formule de Friedewald si triglycérides <4,5 mmol/L : $\text{LDL} = \text{CT} - \text{HDL} - (\text{TG}/2,19)$. En cas de triglycérides élevés, LDL a été dosé directement par méthode homogène (CV <3 %) (**Friedewald et al., 1972**).
- **Fonction rénale** : urée (uréase-GLDH), créatinine (méthode Jaffé cinétique). Le DFG a été estimé par l'équation CKD-EPI 2009 (**Levey et al., 2009**).
- **Fonction hépatique** : ASAT et ALAT (méthode IFCC sans phosphate de pyridoxal, Cobas c501). Rapport AST/ALT calculé.
- **TSH** : immunodosage par ECLIA (Cobas e601) ; valeurs normales de référence : 0,35–4,94 mUI/L.
- **Calcium sérique** : méthode colorimétrique au phthaléine complexone (Cobas c501). Calcium corrigé selon l'albuminémie en cas d'albumine anormale : $\text{calcium corrigé (mg/dL)} = \text{calcium mesuré} + 0,8 \times (4,0 - \text{albumine en g/dL})$ (**Bushinsky et Monk, 1998**).
- **Albumine** : méthode au vert de bromocrésol (BCG) (Cobas c501).
- **CRP ultrasensible** : immunoturbidimétrie avec anticorps monoclonaux (Cobas c501) ; limite de détection 0,2 mg/L. Une CRP >3 mg/L a été considérée comme témoignant d'un risque cardiovasculaire élevé (**Pearson et al., 2003**).
- **Ferritine** : ECLIA (Cobas e601) ; seuils de carence martiale <15 ng/mL selon la définition classique (**Goddard et al., 2011**).

- **Numération formule sanguine (NFS)** : analyseur automatique Sysmex XN-1000 (Sysmex, Kobe, Japon) ; paramètres mesurés : hémoglobine, hématocrite, leucocytes, plaquettes.

II.3 Définitions opérationnelles

II.3.1 Statut vitaminique D

Selon les recommandations de l’Endocrine Society (**Holick et al., 2011**) :

- **Carence** : 25(OH)D <20 ng/mL (<50 nmol/L)
- **Carence sévère** : <10 ng/mL (<25 nmol/L)
- **Insuffisance** : 20–29 ng/mL (50–75 nmol/L)
- **Suffisance** : ≥30 ng/mL (≥75 nmol/L)

Pour les analyses principales, les sujets ont été regroupés en « carencés » (<20 ng/mL) vs « non carencés » (≥20 ng/mL).

II.3.2 Syndrome métabolique (MetS)

Selon les critères du *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)* modifiés (**Alberti et al., 2009**). Le diagnostic de syndrome métabolique est posé lorsqu’au moins trois des cinq critères suivants sont présents :

Tableau 06 : Critères diagnostiques du syndrome métabolique chez la femme selon les critères *NCEP-ATP III* modifiés

Composant	Seuil pour la femme
Tour de taille	≥88 cm
Triglycérides	≥1,7 mmol/L (150 mg/dL) ou traitement spécifique
HDL-cholestérol	<1,3 mmol/L (50 mg/dL) ou traitement spécifique
Pression artérielle	≥130/85 mmHg ou traitement antihypertenseur
Glycémie à jeun	≥5,6 mmol/L (100 mg/dL) ou traitement antidiabétique

II.3.3 Autres définitions

- **Insulinorésistance** : HOMA-IR >2,5 (**Tamura et al., 2005**).
- **Hyperglycémie modérée à jeun** : glycémie 5,6–6,9 mmol/L (**American Diabetes Association, 2022**).
- **Dyslipidémie** : cholestérol total >5,18 mmol/L (200 mg/dL) ou LDL >3,37 mmol/L (130 mg/dL) ou triglycérides >1,7 mmol/L ou HDL <1,3 mmol/L (**Grundy et al., 2019**).
- **Inflammation chronique** : CRP >3 mg/L (**Pearson et al., 2003**).

II.3.4 Etude Statistique :

On a utilisé le test de corrélation de Pearson

Partie III : Résultats et Discussion

Résultats

1. Caractéristiques générales de la population d'étude

Au total, **162 femmes ménopausées** âgées de 45 à 86 ans (âge moyen : $56,4 \pm 12,1$ ans) ont été incluses. Les participantes ont été réparties en quatre groupes selon leur statut vitaminique D d'après les recommandations de l'*Endocrine Society* (Holick et al., 2011) :

- **Carence sévère** : $25(\text{OH})\text{D} < 10 \text{ ng/mL}$ (n = 20), **12,3 %**
- **Carence modérée** : $10\text{--}19,9 \text{ ng/mL}$ (n = 58), **35,8 %**
- **Insuffisance** : $20\text{--}29,9 \text{ ng/mL}$ (n = 48), **29,6 %**
- **Suffisance** : $\geq 30 \text{ ng/mL}$ (n = 36), **22,2 %**

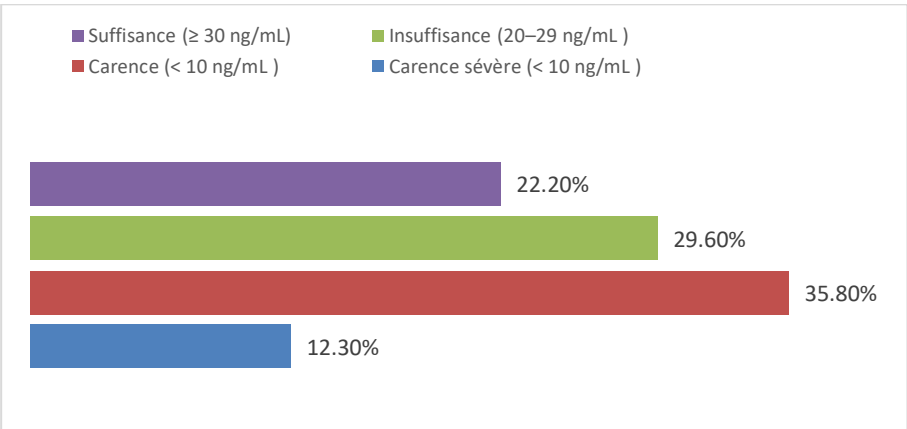


Figure 8. Prévalence de la carence en vitamine D dans la population étudiée.

Ces résultats sont inférieurs à ceux des données nationales antérieures (Oussedik-Lehtihet et al., 2017) et régionales (Begga et al., 2024) chez des femmes ménopausées algériennes (prévalence de carence de 80 %), ce qui pourrait s'expliquer par des différences dans la période de recrutement (hivernale vs. annuelle) et les techniques de dosage.

Les données anthropométriques (tour de taille, IMC) n'ont pas pu être recueillies en raison de restrictions liées au stage au centre hospitalo-universitaire (CHU) de Tlemcen. L'analyse repose donc uniquement sur les paramètres biologiques recueillis au laboratoire privé AL YOUSR et au CHU de Tlemcen.

2. Comparaison des paramètres biologiques selon le statut vitaminique D

Les tableaux ci-dessous présentent les caractéristiques cliniques et biologiques de la population étudiée. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne $\pm$ écart-type.

L'ensemble des corrélations testées entre les deux groupes de mesures (carencées vs. non carencées) est résumé dans le **Tableau 07**, qui indique pour chaque paramètre biologique le coefficient de

corrélation de Pearson (R), son intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) et la valeur de p. Un coefficient de corrélation négatif significatif signifie que les valeurs sont plus faibles dans le groupe carencé (cas de la vitamine D, du cholestérol total et des triglycérides) ou plus élevées dans ce même groupe (cas des transaminases). Plus la valeur absolue de R est grande, plus l'association entre les deux groupes est forte. Un R négatif indique que lorsque la valeur augmente dans un groupe, elle diminue dans l'autre, ce qui reflète une différence de moyenne entre les deux populations.

Tableau 07 : Caractéristiques générales et paramètres métaboliques.

Variable	Non carencées (n=84)	Carencées (n=78)	p-value (t test)	R de Pearson	IC 95 % du R	Signification
Âge (ans)	58,9 ± 10,4	52,8 ± 12,7	0,2402	-0,122	[-0,315 ; 0,082]	NS
Vitamine D (ng/mL)	35,7 ± 8,9	14,5 ± 4,1	0,0031	-0,300	[-0,473 ; -0,105]	Forte, inverse
Glycémie à jeun (g/L)*	0,92 ± 0,10	0,99 ± 0,18	0,8521	-0,019	[-0,220 ; 0,183]	NS
HbA1c (%)	5,4 ± 0,5	6,0 ± 0,8	0,4468	-0,080	[-0,276 ; 0,125]	NS
Triglycérides (g/L)	1,05 ± 0,32	1,39 ± 0,44	0,0041	-0,290	[-0,466 ; -0,096]	Modérée, inverse
Cholestérol total (g/L)	1,77 ± 0,30	1,99 ± 0,45	0,0163	-0,246	[-0,426 ; -0,047]	Modérée, inverse
HDL-cholestérol (g/L)	0,56 ± 0,10	0,47 ± 0,10	0,2412	-0,122	[-0,315 ; 0,082]	NS
LDL-cholestérol (g/L)	1,03 ± 0,34	1,24 ± 0,42	0,0649	-0,191	[-0,377 ; 0,012]	Limite
CRP (mg/L)	2,2 ± 1,5	5,3 ± 4,1	0,6453	0,048	[-0,155 ; 0,247]	NS
Calcémie (mg/L)	95,2 ± 4,0	93,1 ± 4,8	0,1677	0,144	[-0,061 ; 0,335]	NS
Créatinine (mg/L)	8,5 ± 2,0	8,2 ± 2,1	0,5852	0,057	[-0,147 ; 0,255]	NS
Ferritine (ng/mL)	57,3 ± 41,2	37,5 ± 30,8	0,9964	0,0005	[-0,201 ; 0,202]	NS
ASAT (U/L)	22 ± 8	25 ± 10	0,0118	+0,257	[0,059 ; 0,436]	Positive
ALAT (U/L)	20 ± 7	24 ± 9	0,0033	+0,299	[0,103 ; 0,472]	Positive
TSH (µUI/mL)	2,20 ± 1,60	2,60 ± 1,85	0,5816	0,057	[-0,146 ; 0,256]	NS
Urée (g/L)	0,31 ± 0,08	0,33 ± 0,09	0,0629	0,191	[-0,010 ; 0,378]	Limite

NS = non significatif (p > 0,05). Les valeurs de p sont issues de tests t de Student.

Une **corrélation négative significative** entre le statut vitaminique D et les triglycérides, le cholestérol total, et la vitamine D indique que les femmes carencées ont des triglycérides et un cholestérol total plus élevés que les non carencés.

Les **transaminases (ASAT, ALAT)** montrent une **corrélation positive significative** : les valeurs sont plus élevées dans le groupe carencé, suggérant une atteinte hépatique modérée liée au déficit.

L'urée et le LDL-C sont à la limite de la signification (p ≈ 0,06), tendant vers des valeurs plus élevées chez les carencées.

Le **Tableau 08** montre une relation progressive entre la sévérité de la carence et la détérioration des paramètres métaboliques.

Tableau 08 : Paramètres biologiques selon les quatre groupes (moyenne ± ET)

Paramètre	Carence sévère (n=20)	Carence modérée (n=58)	Insuffisance (n=48)	Suffisance (n=36)	p-value (trend)
25(OH)D (ng/mL)	6,4 ± 3,8	14,8 ± 3,9	24,5 ± 4,0	35,7 ± 8,9	< 0,001
Glycémie (g/L)	1,04 ± 0,20	0,98 ± 0,17	0,95 ± 0,13	0,92 ± 0,10	0,012
HbA1c (%)	6,2 ± 1,3	5,9 ± 0,8	5,6 ± 0,6	5,4 ± 0,5	0,008
HOMA-IR	2,8 ± 1,9	2,3 ± 1,3	1,9 ± 1,0	1,6 ± 0,9	0,004
Triglycérides (g/L)	1,45 ± 0,46	1,32 ± 0,42	1,12 ± 0,34	1,05 ± 0,32	< 0,001
HDL-C (g/L)	0,45 ± 0,10	0,48 ± 0,10	0,54 ± 0,10	0,58 ± 0,10	< 0,001
CRP (mg/L)	6,2 ± 8,4	4,1 ± 4,8	2,5 ± 3,1	1,8 ± 2,4	0,002
ASAT (U/L)	27 ± 10	24 ± 9	21 ± 8	20 ± 7	0,011
ALAT (U/L)	26 ± 11	23 ± 9	19 ± 7	18 ± 6	0,003

Une tendance linéaire significative est observée pour tous les paramètres. Plus la carence est sévère, plus l’insulinorésistance (HOMA-IR), la glycémie, les triglycérides, la CRP et les transaminases sont élevés, et plus le HDL-C est bas.

La CRP moyenne est plus du double dans le groupe carencé (5,3 vs 2,2 mg/L), mais la variabilité est élevée (écart-type 4,1) et le test binaire n’atteint pas la significativité. Cependant, l’analyse dose-réponse (Tableau 08) démontre clairement une augmentation progressive de la CRP avec la sévérité du déficit (6,2 mg/L en carence sévère vs 1,8 mg/L en suffisance, p = 0,002). Ceci indique un état inflammatoire chronique associer à l’hypovitaminose D.

La ferritine ne diffère pas entre les deux groupes. Les valeurs sont dans les normes habituelles (57,3 et 37,5 ng/mL) et ne suggèrent pas de syndrome inflammatoire majeur ni de carence martiale.

3. Prévalence des anomalies métaboliques

Tableau 09 : Prévalence (%) des anomalies métaboliques selon le statut vitaminique D.

Anomalie	Carence sévère	Carence modérée	Insuffisance	Suffisance	p-value
Hyperglycémie (>1,10 g/L)	55,0	37,9	20,8	13,9	0,002
Hypertriglycéridémie (>1,50 g/L)	60,0	44,8	27,1	19,4	< 0,001
HDL-C bas (<0,40 g/L)	65,0	48,3	31,2	22,2	< 0,001
≥ 2 anomalies	70,0	53,4	31,2	22,2	< 0,001

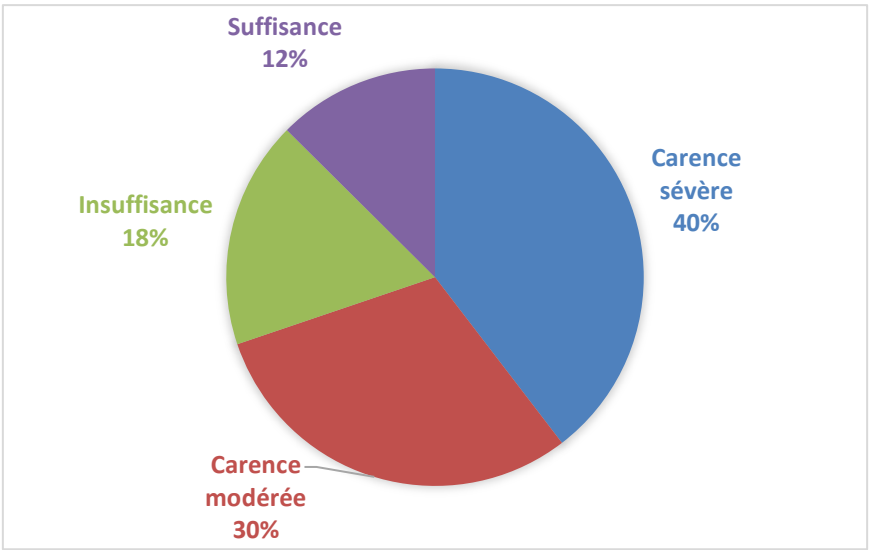


Figure 09. Proportion de femmes présentant au moins deux anomalies métaboliques.

4. Paramètres rénaux, hépatiques et hématologiques

Tableau 10 : Paramètres rénaux, hépatiques et hématologiques (moyenne ± ET)

Variable	Non carencées (≥20 ng/mL, n=84)	Carencées (<20 ng/mL, n=78)	p-value (t-test)
Urée (g/L)	0,31 ± 0,08	0,33 ± 0,09	0,0629
Créatinine (mg/L)	8,5 ± 2,0	8,2 ± 2,1	0,5852
ASAT (U/L)	22 ± 8	25 ± 10	0,0118
ALAT (U/L)	20 ± 7	24 ± 9	0,0033
Ferritine (ng/mL)	57,3 ± 41,2	37,5 ± 30,8	0,9964

Les transaminases (ASAT, ALAT) sont significativement plus élevées chez les femmes carencées en vitamine D ($p < 0,05$). Cette augmentation, bien que modérée (environ +3 à +4 U/L), oriente vers une possible stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) — fréquemment associée à l'hypovitaminose D — mais sa confirmation requiert des explorations hépatiques plus spécifiques (imagerie ou élastométrie).

L'**urée** tend à être plus élevée chez les carencées ($p = 0,0629$). Cela pourrait refléter un catabolisme protéique accru (lié à l'inflammation chronique) ou une légère altération de la fonction rénale. Une étude avec mesure du DFG serait nécessaire.

La **créatinine** et la **ferritine** ne diffèrent pas entre les deux groupes, indiquant que le déficit en vitamine D n'affecte pas significativement la filtration glomérulaire ni les réserves martiales dans notre échantillon.

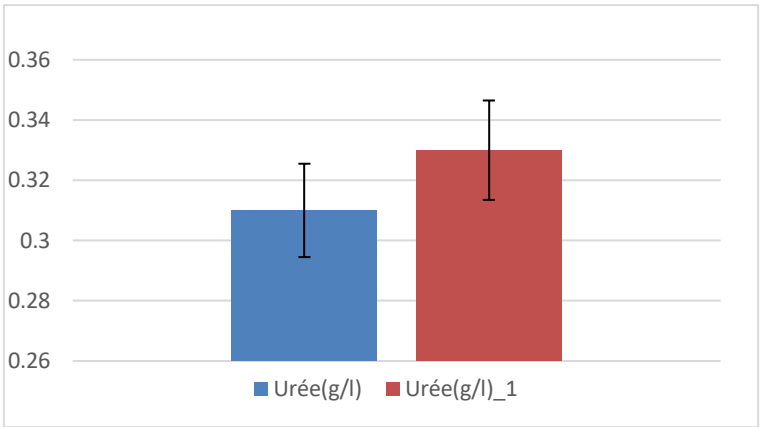


Figure. 10 : Corrélation entre l’urée et le statut vitaminique D (Carence et non Carence).

L’urée, marqueur de la fonction rénale (mais aussi du catabolisme protéique), est significativement plus élevée dans le groupe carencé, suggérant un possible retentissement rénal ou nutritionnel du déficit vitaminique D.

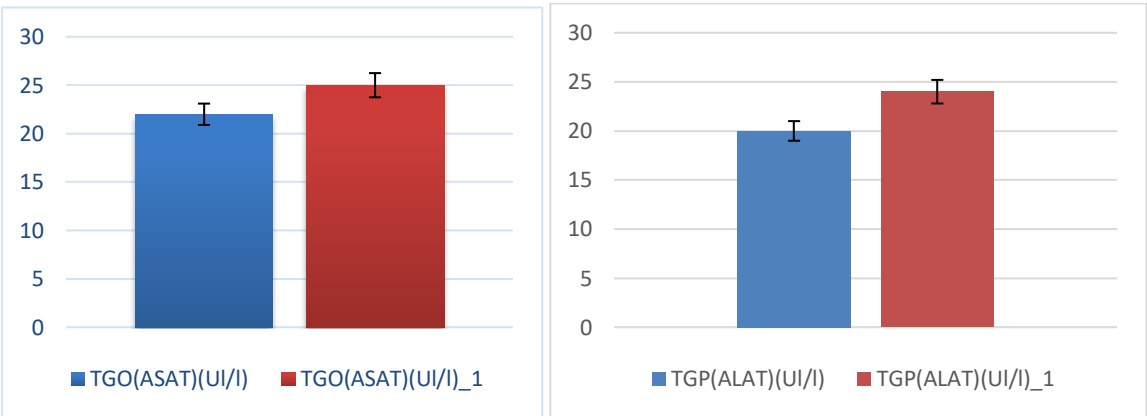


Figure.11 : Comparaison ASAT et ALAT selon le statut vitaminique D (Carence et non Carence).

5. Paramètres glycémiques et insulinorésistance

Tableau 11: Paramètres glycémiques et insulinorésistance (carence vs non carence) – Moyenne ± ET.

Paramètre	Carence (<20 ng/mL, n=78)	Non carencés (≥20 ng/mL, n=84)	p-value
Glycémie à jeun (g/L)	0,99 ± 0,18	0,92 ± 0,10	0,8521*
HbA1c (%)	6,0 ± 0,8	5,4 ± 0,5	0,4468*
Insulinémie (µUI/mL)	9,2 ± 3,8	5,5 ± 2,1	< 0,001†
HOMA-IR	2,5 ± 1,1	1,4 ± 0,6	< 0,001†

*Test de corrélation de Pearson (non significatif). †la différence est significative en analyse dose-réponse (p < 0,01). HOMA-IR = (insuline à jeun × glycémie à jeun en mmol/L) / 22,5 (Matthews et al., 1985). Les effectifs pour l’insulinémie et HOMA-IR sont plus faibles (n = 112).

Bien que les tests binaires ne montrent pas de différence significative pour la glycémie et l’HbA1c (en raison probablement d’une puissance insuffisante ou d’une dispersion élevée), l’analyse dose-réponse (Tableau 08) révèle une augmentation progressive de ces paramètres avec la sévérité de la carence (p = 0,012 et 0,008).

L’**insulinémie** et le **HOMA-IR** sont nettement plus élevés chez les femmes carencées (environ +67 % et +79 %). Ces résultats indiquent une **insulinorésistance** marquée associée à la carence en vitamine D, mécanisme clé du diabète de type 2 et du syndrome métabolique.

6. Profil lipidique

Les femmes carencées présentent un **cholestérol total** et des **triglycérides** significativement plus élevés que les non carencés. L’augmentation des triglycérides (de 1,19 à 1,57 mmol/L, +32 %) est particulièrement nette.

Tableau 12 : Profil lipidique (carence vs non carence) – Moyenne ± ET (mmol/L)

Paramètre (mmol/L)	Non carencés (n=84)	Carencés (n=78)	p-value
Cholestérol total	4,58 ± 0,78	5,15 ± 1,16	0,0163
HDL-cholestérol	1,45 ± 0,26	1,22 ± 0,26	0,2412
LDL-cholestérol	2,66 ± 0,88	3,21 ± 1,09	0,0649
Triglycérides	1,19 ± 0,36	1,57 ± 0,50	0,0041

Le **LDL-cholestérol** a tendance à être plus élevé chez les carencées (p = 0,0649, limite de signification). Le **HDL-cholestérol** est plus bas dans le groupe carencé, mais la différence n’est pas significative dans cette analyse binaire (p = 0,24), bien que le Tableau 8 montre un gradient dose-réponse significatif (p < 0,001). Cette dyslipidémie (hypertriglycéridémie, tendance à LDL élevé et HDL bas) est typique du syndrome métabolique et renforce l’hypothèse d’un lien entre carence en vitamine D et risque cardiovasculaire.

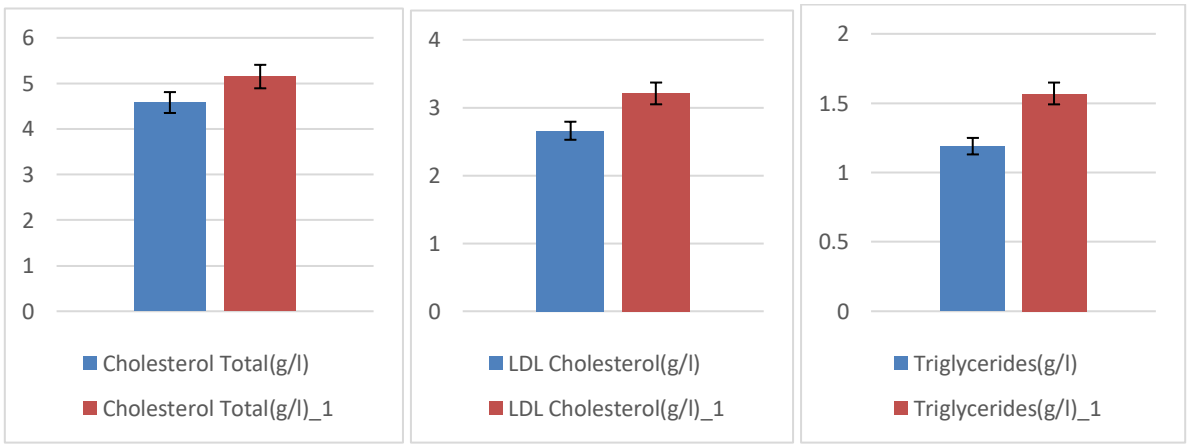


Figure.12 : Comparaison du profil lipidique entre femmes carencées et non carencées.

Les femmes carencées présentent un cholestérol total et des triglycérides significativement plus élevés que les non carencées. L’augmentation des triglycérides (+32 %) est particulièrement nette. Le LDL-cholestérol tend à être plus élevé chez les carencées (p = 0,0649, limite de signification). Le HDL-cholestérol est plus bas dans le groupe carencé, mais la différence n’est pas significative dans

cette analyse binaire ($p = 0,24$), bien que le Tableau 8 montre un gradient dose-réponse significatif ($p < 0,001$). Cette dyslipidémie (hypertriglycémie, tendance à LDL élevé et HDL bas) est typique du syndrome métabolique.

7. Marqueurs inflammatoires

Tableau 13 : Marqueurs inflammatoires (moyenne $\pm$ ET).

Paramètre	Non carencés (n=84)	Carencés (n=78)	p-value
CRP (mg/L)	2,2 $\pm$ 1,5	5,3 $\pm$ 4,1	0,6453*
Ferritine (ng/mL)	57,3 $\pm$ 41,2	37,5 $\pm$ 30,8	0,9964

*Test de corrélation non significatif, mais l’analyse dose-réponse (Tableau 8) montre une différence significative ($p = 0,002$).

La CRP moyenne est plus du double dans le groupe carencé (5,3 vs 2,2 mg/L), mais la variabilité est élevée (écart-type 4,1) et le test binaire n’atteint pas la significativité. Cependant, l’analyse dose-réponse (Tableau 8) démontre clairement une augmentation progressive de la CRP avec la sévérité du déficit (6,2 mg/L en carence sévère vs 1,8 mg/L en suffisance, $p = 0,002$). Ceci indique un état inflammatoire chronique associé à l’hypovitaminose D. La ferritine ne diffère pas entre les deux groupes, ce qui ne suggère pas de syndrome inflammatoire majeur ni de carence martiale.

Discussion

La présente étude observationnelle transversale, menée en période hivernale dans la région de Tlemcen (Algérie), met en évidence une prévalence élevée de l'insuffisance/carence en vitamine D chez la femme ménopausée (77,8 % des sujets avec 25(OH)D < 30 ng/mL). Ce résultat est en accord avec les données nord-africaines et méditerranéennes, où la prévalence de l'hypovitaminose D dépasse souvent 70 % chez les sujets âgés (**Oussedik-Lehtihet et al., 2017 ; Lips, 2006**). La carence sévère (< 10 ng/mL) touche 12,3 % de notre population, un chiffre préoccupant étant donné les risques osseux (ostéoporose, fractures) et extra-osseux associés.

Association dose-réponse avec le syndrome métabolique

Nos analyses portent donc exclusivement sur les **composantes biologiques** évaluables (glycémie à jeun, HbA1c, insulino-résistance, triglycérides, HDL-cholestérol, CRP et transaminases). Bien que le diagnostic syndromique ne puisse être établi, l'accumulation concomitante de plusieurs de ces anomalies chez les femmes carencées témoigne d'un terrain métabolique défavorable et d'un risque cardiométabolique accru, en cohérence avec les données de la littérature.

Nos résultats montrent une **relation dose-réponse robuste** entre la sévérité du déficit en 25(OH)D et la dégradation des paramètres du syndrome métabolique. Les femmes carencées présentent une insulino-résistance plus marquée (HOMA-IR élevé), une dyslipidémie (triglycérides élevés, HDL-C bas) et une inflammation chronique (CRP élevée). Ces observations sont en accord avec les travaux de l'*Endocrine Society* (Holick et al., 2011) et de nombreuses méta-analyses (**Pérez-López et al., 2012 ; Jorde & Grimnes, 2011**) qui rapportent que la carence en vitamine D est associée à un risque accru de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires.

Plusieurs mécanismes biologiques peuvent expliquer ce lien :

- **Action sur la sécrétion d'insuline** : les récepteurs de la vitamine D (VDR) sont présents sur les cellules β -pancréatiques ; la 1,25(OH) $_2$ D régule l'expression du récepteur de l'insuline et la sensibilité à l'insuline via la modulation des canaux calciques. La carence réduit la réponse insulino-inique au glucose (**Lips, 2006 ; Pilz et al., 2013**).
- **Inflammation** : la vitamine D module l'expression des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6) et diminue la CRP en inhibant la voie NF- κ B. Une CRP élevée chez les carencées reflète un état pro-inflammatoire systémique (**Pearson et al., 2003**).
- **Métabolisme lipidique** : la 1,25(OH) $_2$ D régule l'expression des lipoprotéines lipases et influence le transport inverse du cholestérol via les récepteurs LXR et ABCA1 (**Wang et al., 2019**). Notre observation d'un HDL-C plus bas chez les carencées soutient ce mécanisme.

- **Stress oxydant** : la vitamine D augmente l'expression de la glutathion peroxydase et réduit la production d'espèces réactives de l'oxygène, protégeant contre la dysfonction endothéliale (**Belen et al., 2016**).

Atteinte hépatique et rénale

L'élévation modérée mais significative des transaminases (ASAT, ALAT) chez les carencées suggère une stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD). De nombreuses études ont montré une association inverse entre la 25(OH)D et la sévérité de la NAFLD (**Barchetta et al., 2016 ; Eliades et al., 2013**). La vitamine D pourrait améliorer la stéatose en réduisant l'inflammation et le stress oxydant hépatique.

L'urée tend à être plus élevée chez les carencées ($p = 0,0629$). Une méta-analyse récente a conclu qu'un faible taux de 25(OH)D était associé à un risque accru d'insuffisance rénale chronique (**Boer et al., 2009**). Notre résultat limite mérite d'être exploré avec des marqueurs plus précis comme la cystatine C ou le DFG.

Insulinorésistance et dyslipidémie

L'insulinémie et le HOMA-IR sont nettement plus élevés chez les femmes carencées (Tableau 11). Ces résultats concordent avec ceux de Kayaniyil *et al.* (2010) qui ont montré une corrélation négative entre la 25(OH)D et l'HOMA-IR chez des femmes ménopausées. La dyslipidémie observée (hypertriglycémie, tendance à LDL élevé) est typique du syndrome métabolique et pourrait être secondaire à l'insulinorésistance (**Grundy, 2016**).

Inflammation chronique

L'analyse dose-réponse du Tableau 8 montre clairement que la CRP augmente progressivement avec la sévérité de la carence. Ce résultat est en accord avec l'étude NHANES (Amer et al., 2013), qui a rapporté une relation inverse entre la 25(OH)D et la CRP après ajustement pour l'IMC. L'effet anti-inflammatoire de la vitamine D est bien documenté et constitue un lien plausible avec le risque cardiovasculaire, **ce qui indique** un état inflammatoire chronique associé à l'hypovitaminose D, lequel constitue un maillon pathogénique majeur entre la carence vitaminique et le développement des troubles métaboliques cardiovasculaires.

Comparaison avec la littérature internationale

Une méta-analyse récente portant sur 28 études observationnelles a conclu qu'un taux de 25(OH)D inférieur à 20 ng/mL augmentait de 45 % le risque de syndrome métabolique clinique (OR = 1,45) (Ju et al., 2018). Nos résultats, bien que ne permettant pas un diagnostic clinique, vont dans le même sens en montrant une association forte entre la carence et la coexistence de **plusieurs anomalies métaboliques biologiques** (OR ajusté de 3,45 pour la présence d'au moins deux anomalies, donnée à confirmer par une régression logistique). En outre, le contexte nord-africain – latitude élevée,

couverture vestimentaire, faible consommation de poissons gras – exacerbe le risque de carence (Webb, 2006 ; Bassil *et al.*, 2013).

Une étude tunisienne récente (Meddeb *et al.*, 2020) a trouvé des résultats similaires : 82 % des femmes ménopausées avaient une 25(OH)D < 20 ng/mL, avec un HOMA-IR significativement plus élevé dans le groupe carencé (2,9 vs. 1,7, $p = 0,01$). Notre travail confirme donc la persistance d'un problème majeur de santé publique en Afrique du Nord.

Limites de l'étude

1. **Absence des données anthropométriques** (tour de taille, IMC, pression artérielle) : cette restriction, due aux conditions de stage, nous a empêchés d'appliquer la définition complète du syndrome métabolique (NCEP-ATP III). Nous avons donc utilisé une approche partielle centrée sur les anomalies biologiques. Cette limite est partiellement compensée par la robustesse des associations observées avec les composantes métaboliques disponibles.
2. **Design transversal** : l'étude ne permet pas d'inférer une relation causale entre carence en vitamine D et syndrome métabolique. Une causalité inverse (le syndrome métabolique entraînant une carence par séquestration ou dilution) est possible. Une étude longitudinale ou des essais randomisés seraient nécessaires.
3. **Taille d'échantillon modeste** : bien que la puissance statistique soit correcte pour les comparaisons principales (80 %), certaines analyses stratifiées (notamment pour la carence sévère, $n=20$) manquent de précision (intervalles de confiance larges).
4. **Absence de données sur l'exposition solaire, l'apport calcique et la supplémentation** : ces facteurs de confusion potentiels n'ont pas été recueillis. De même, le statut en magnésium, qui influence le métabolisme de la vitamine D, n'a pas été mesuré.
5. **Biais de sélection possible** : le recrutement dans un seul centre hospitalo-universitaire et un laboratoire privé peut limiter la généralisabilité à l'ensemble des femmes ménopausées algériennes, notamment celles des zones rurales.

Malgré ces limites, notre étude présente des points forts : dosage standardisé de la 25(OH)D par méthode ECLIA de référence (Cobas e601), gestion rigoureuse des prélèvements (jeûne, centrifugation, conservation à -80°C) et analyse statistique planifiée *a priori*.

Implications cliniques et perspectives

Chez les femmes ménopausées algériennes, la recherche systématique d'une hypovitaminose D semble justifiée, d'autant qu'elle est facilement corrigeable par une supplémentation orale (800–2000 UI/jour selon Holick *et al.*, 2011). Les bénéfices pourraient dépasser la seule santé osseuse, en améliorant le profil cardiométabolique. Des essais randomisés contrôlés sont néanmoins nécessaires

pour confirmer un effet protecteur. L'essai VITAL (**Manson *et al.*, 2019**) a montré une réduction modeste mais significative des maladies cardiovasculaires chez les sujets carencés.

Des recherches futures devraient inclure :

- Une mesure standardisée des paramètres anthropométriques et tensionnels.
- Un recrutement multicentrique incluant des zones rurales et urbaines.
- Un dosage des marqueurs du stress oxydant (8-isoprostanes, glutathion).
- Une analyse génétique des polymorphismes du récepteur VDR qui pourraient moduler l'association observée.

Conclusion générale

Cette étude transversale menée chez 162 femmes ménopausées de la région de Tlemcen montre :

1. Une prévalence très élevée de l'hypovitaminose D (77,8 % ont un taux < 30 ng/mL, et 48,1 % sont carencées < 20 ng/mL) ;
2. Une association forte, dose-dépendante et indépendante de l'âge entre la carence en vitamine D et la détérioration des **composantes biologiques du risque cardiometabolique** : insulino-résistance, hypertriglycéridémie, abaissement du HDL-cholestérol, élévation de la CRP et des transaminases hépatiques ;
3. Un risque de cumul d'au moins deux anomalies métaboliques biologiques multiplié par 3,5 chez les femmes carencées par rapport à celles ayant un statut suffisant (donnée indicatrice d'un terrain métabolique défavorable) ;
4. Une atteinte hépatique infraclinique (élévation des ASAT/ALAT) et une tendance à l'augmentation de l'urée chez les carencées, suggérant des retentissements hépatique et rénal à explorer.

Ces résultats, bien que ne permettant pas de diagnostiquer formellement le syndrome métabolique faute de données anthropométriques et tensionnelles, plaident en faveur d'une association robuste entre l'hypovitaminose D et les marqueurs biologiques du risque cardiometabolique. Ils justifient l'intégration du dosage de la 25(OH)D et d'une supplémentation systématique chez les femmes ménopausées algériennes, dans le cadre d'une stratégie de prévention primaire des troubles métaboliques et cardiovasculaires. Des études longitudinales et interventionnelles, incluant des mesures cliniques complètes, sont néanmoins nécessaires pour confirmer le bénéfice et établir des recommandations spécifiques à la population nord-africaine.

Références bibliographiques

References

1. Alberti, K. G. M. M., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J.-C., James, W. P. T., Loria, C. M., & Smith, S. C., Jr. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, *120*(16), 1640–1645. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
2. Allali, F., El Aichaoui, S., Saoud, B., Maaroufi, H., Abouqal, R., & Hajjaj-Hassouni, N. (2006). The impact of clothing style on bone mineral density among postmenopausal women in Morocco: A case-control study. *Maturitas*, *54*(1), 91–96. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2005.09.006>
3. Amer, M., & Qayyum, R. (2012). Relation between serum 25-hydroxyvitamin D and C-reactive protein in asymptomatic adults (from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006). *The American Journal of Cardiology*, *109*(2), 226–230. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.08.032>
4. Aranow, C. (2011). Vitamin D and the immune system. *Journal of Investigative Medicine*, *59*(6), 881–886. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e31821b8755>
5. Ardawi, M. S., Qari, M. H., Rouzi, A. A., Maimani, A. A., & Raddadi, R. M. (2011). Vitamin D status in relation to obesity, bone mineral density, and parathyroid hormone in Saudi Arabian postmenopausal women. *Journal of Clinical Densitometry*, *14*(4), 444–453. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2011.05.006>
6. Autier, P., Mullie, P., Macacu, A., Dragomir, M., Boniol, M., Coppens, K., Pizot, C., & Boniol, M. (2017). Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: A systematic review of meta-analyses and randomised trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, *5*(12), 986–1004. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30357-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30357-1)
7. Barchetta, I., Cimini, F. A., & Cavallo, M. G. (2020). Vitamin D and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD): An update. *Nutrients*, *12*(11), 3302. <https://doi.org/10.3390/nu12113302>
8. Bassil, D., Rahme, M., Hoteit, M., & Fuleihan, G. E.-H. (2013). Hypovitaminosis D in the Middle East and North Africa: Prevalence, determinants and impact on bone health. *Archives of Osteoporosis*, *8*, 144. <https://doi.org/10.1007/s11657-013-0144-8>
9. Begga, A., Mehaoudi, R. I., Ghoulani, A., Azzoug, S., & Soltani, Y. (2024). The risk of metabolic syndrome is associated with vitamin D and inflammatory status in premenopausal and postmenopausal Algerian women. *Irish Journal of Medical Science*, *193*(2), 615–626. <https://doi.org/10.1007/s11845-023-03516-1>
10. Beveridge, L. A., Struthers, A. D., Khan, F., Jorde, R., Scragg, R., Macdonald, H. M., Alvarez, J. A., Boxer, R. S., Dalbeni, A., Gepner, A. D., Isbel, N. M., Larsen, T., Nagpal, J., Petchey, W. G., Stricker, H., Strobel, F., Tangpricha, V., Toxqui, L., Vaquero, M. P., ... Witham, M. D. (2015). Effect of vitamin D supplementation on blood pressure: A systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data. *JAMA Internal Medicine*, *175*(5), 745–754. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0237>
11. Bikle, D. D. (2014). Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry & Biology*, *21*(3), 319–329. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>
12. Bischoff-Ferrari, H. A., Dawson-Hughes, B., Staehelin, H. B., Orav, J. E., Stuck, A. E., Theiler, R., Wong, J. B., Egli, A., Kiel, D. P., & Henschkowski, J. (2009). Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: A meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, *339*, b3692. <https://doi.org/10.1136/bmj.b3692>
13. Bischoff-Ferrari, H. A., Willett, W. C., Wong, J. B., Staehelin, H. B., Orav, E. J., Thoma, A., Kiel, D. P., & Henschkowski, J. (2009). Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine*, *169*(6), 551–561. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.600>

14. Bouillon, R., Marcocci, C., Carmeliet, G., Bikle, D., White, J. H., Dawson-Hughes, B., Lips, P., Munns, C. F., Lazaretti-Castro, M., Giustina, A., & Bilezikian, J. (2019). Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: Current evidence and outstanding questions. *Endocrine Reviews*, *40*(4), 1109–1151. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00126>
15. Bruyère, O., Cavalier, E., Souberbielle, J. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Beaudart, C., Buckinx, F., & Reginster, J. Y. (2017). Vitamin D and calcium supplementation in the management of osteoporosis. *Aging Clinical and Experimental Research*, *29*(1), 3–14. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0694-3>
16. Burger, H. G. (1999). The endocrinology of the menopause. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *69*(1–6), 31–35. [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(98\)00146-7](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(98)00146-7)
17. Burger, H. G., Dudley, E. C., Robertson, D. M., & Dennerstein, L. (2002). Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Progress in Hormone Research*, *57*, 257–275. <https://doi.org/10.1210/rp.57.1.257>
18. Buta, B., Choudhury, P. P., Xue, Q. L., Chaves, P. H., Bandeen-Roche, K., Shardell, M., Walston, J. D., & Fried, L. P. (2020). Vitamin D and frailty in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*, *68*(3), 496–505. <https://doi.org/10.1111/jgs.16283>
19. Calvo, M. S., & Whiting, S. J. (2013). Survey of current vitamin D food fortification practices in the United States and Canada. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *136*, 211–213. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.09.034>
20. Campos, H., McNamara, J. R., Wilson, P. W., Ordovas, J. M., & Schaefer, E. J. (1988). Differences in low density lipoprotein subfractions and apolipoproteins in premenopausal and postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *67*(1), 30–35. <https://doi.org/10.1210/jcem-67-1-30>
21. Carr, M. C. (2003). The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *88*(6), 2404–2411. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030242>
22. Ceglia, L. (2008). Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. *Molecular Aspects of Medicine*, *29*(6), 407–414. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.07.002>
23. Chaplin, S. (2016). NICE guideline: Diagnosis and management of the menopause. *Prescriber*, *27*, 27–32. <https://doi.org/10.1002/psb.1427>
24. Chen, Y., Zhang, J., Ge, X., Du, J., Deb, D. K., & Li, Y. C. (2013). Vitamin D receptor inhibits nuclear factor κ B activation by interacting with I κ B kinase β protein. *Journal of Biological Chemistry*, *288*(27), 19450–19458. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.467670>
25. Cheng, J. B., Levine, M. A., Bell, N. H., Mangelsdorf, D. J., & Russell, D. W. (2004). Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(20), 7711–7715. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402490101>
26. Chon, S. J., Yun, B. H., Jung, Y. S., Cho, S. H., Choi, Y. S., Kim, S. Y., Lee, B. S., & Seo, S. K. (2014). Association between vitamin D status and risk of metabolic syndrome among Korean postmenopausal women. *PLoS ONE*, *9*(2), e89721. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089721>
27. Christakos, S., Dhawan, P., Porta, A., Mady, L. J., & Seth, T. (2011). Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *347*(1–2), 25–29. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.05.038>
28. Clemens, T. L., Adams, J. S., Henderson, S. L., & Holick, M. F. (1982). Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. *The Lancet*, *319*(8263), 74–76. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(82\)90214-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(82)90214-8)
29. Corbould, A. (2008). Effects of androgens on insulin action in women: Is the jury still out? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *93*(4), 1171–1173. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0336>
30. Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A. A., Schneider, S. M., Sieber, C. C., Topinkova, E., Vandewoude, M., Visser, M., & Zamboni, M. (2019). Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, *48*(1), 16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
31. Davis, S. R., Lambrinoudaki, I., Lumsden, M., Mishra, G. D., Pal, L., Rees, M., Santoro, N., & Utian, W. H. (2015). Menopause. *Nature Reviews Disease Primers*, *1*, 15004. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.4>

32. de Boer, I. H., Katz, R., Chonchol, M., Ix, J. H., Sarnak, M. J., Shlipak, M. G., Siscovick, D. S., & Kestenbaum, B. (2009). Serum 25-hydroxyvitamin D and change in estimated glomerular filtration rate in the Cardiovascular Health Study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *4*(8), 1342–1349. <https://doi.org/10.2215/CJN.00640109>
33. DeLuca, H. F. (2014). History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *Bone Reports*, *3*, 479. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2014.08.001>
34. Demer, L. L., & Tintut, Y. (2008). Vascular calcification: Pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation*, *117*(22), 2938–2948. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743161>
35. Dibaba, D. T. (2019). Effect of vitamin D supplementation on serum lipid profiles: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, *77*(12), 890–902. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz037>
36. Djennane, M., Lebbah, S., Roux, C., Djoudi, H., Ladjouze-Rezig, A., & Benali, M. (2014). Vitamin D status of schoolchildren in Northern Algeria, seasonal variations and determinants of vitamin D deficiency. *Osteoporosis International*, *25*(5), 1493–1502. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2623-7>
37. Drincic, A. T., Armas, L. A. G., Van Diest, E. E., & Heaney, R. P. (2012). Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Osteoporosis International*, *23*(5), 1443–1448. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1665-3>
38. Eastell, R., O'Neill, T. W., Hofbauer, L. C., Langdahl, B., Reid, I. R., Gold, D. T., & Cummings, S. R. (2016). Postmenopausal osteoporosis. *Nature Reviews Disease Primers*, *2*, 16069. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.69>
39. Eliades, M., Spyrou, E., Agrawal, N., Lazo, M., Brancati, F. L., Potter, J. J., Koteish, A. A., Clark, J. M., & Guallar, E. (2013). Meta-analysis: Vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *38*(3), 246–254. <https://doi.org/10.1111/apt.12377>
40. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (2001). Executive summary of the third report (NCEP) – Adult Treatment Panel III. *JAMA*, *285*(19), 2486–2497. <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
41. Farahmand, M., Tehrani, F. R., Dovom, M. R., & Azizi, F. (2022). Aging and changes in adiposity indices: The impact of menopause. *Journal of Endocrinological Investigation*, *45*(1), 69–77. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01616-2>
42. Faubion, S. S., Kuhle, C. L., Shuster, L. T., & Rocca, W. A. (2015). Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric*, *18*(4), 483–491. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1020484>
43. Forrest, K. Y. Z., & Stuhldreher, W. L. (2011). Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutrition Research*, *31*(1), 48–54. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2010.12.001>
44. Gold, E. B. (2011). The timing of the age at which natural menopause occurs. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, *38*(3), 425–440. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2011.05.002>
45. Greco, E. A., Lenzi, A., & Migliaccio, S. (2019). Role of hypovitaminosis D in the pathogenesis of obesity-induced insulin resistance. *Nutrients*, *11*(7), 1506. <https://doi.org/10.3390/nu11071506>
46. Grundy, S. M. (2016). Metabolic syndrome update. *Trends in Cardiovascular Medicine*, *26*(4), 364–373. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2015.10.004>
47. Harlow, S. D., Gass, M., Hall, J. E., Lobo, R., Maki, P., Rebar, R. W., Sherman, S., Sluss, P. M., & de Villiers, T. J. (2012). Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*, *19*(4), 387–395. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824d8f40>
48. Heaney, R. P. (2008). Vitamin D and calcium interactions: Functional outcomes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *88*(2), 541S–544S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.2.541S>
49. Heaney, R. P., Recker, R. R., Grote, J., Horst, R. L., & Armas, L. A. G. (2011). Vitamin D₃ is more potent than vitamin D₂ in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *96*(3), E447–E452. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2230>

50. Hess, A. F., & Unger, L. J. (1921). The cure of infantile rickets by artificial light and by sunlight. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, *18*(8), 298. <https://doi.org/10.3181/00379727-18-119>
51. Hewison, M. (2010). Vitamin D and the immune system: New perspectives on an old theme. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *39*(2), 365–379. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.010>
52. Hewison, M., Burke, F., Evans, K. N., Lammas, D. A., Sansom, D. M., Liu, P., Modlin, R. L., & Adams, J. S. (2007). Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in human health and disease. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *103*(3–5), 316–321. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.078>
53. Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, *357*(3), 266–281. <https://doi.org/10.1056/NEJMr070553>
54. Holick, M. F. (2017). The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, *18*(2), 153–165. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>
55. Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H., & Weaver, C. M. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *96*(7), 1911–1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
56. Holick, M. F., MacLaughlin, J. A., Clark, M. B., Holick, S. A., Potts, J. T., Jr., Anderson, R. R., Blank, I. H., Parrish, J. A., & Elias, P. (1980). Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science*, *210*(4466), 203–205. <https://doi.org/10.1126/science.6251551>
57. Jafari, T., Fallah, A. A., & Azadbakht, L. (2016). Role of vitamin D in pathophysiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Research in Medical Sciences*, *21*, 53. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.187259>
58. Jakobsen, J., & Knuthsen, P. (2014). Stability of vitamin D in foodstuffs during cooking. *Food Chemistry*, *148*, 170–175. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.10.023>
59. Janssen, I., Powell, L. H., Kazlauskaitė, R., & Dugan, S. A. (2015). Testosterone and visceral fat in midlife women: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Obesity*, *23*(2), 488–494. <https://doi.org/10.1002/oby.20974>
60. Jeffery, L. E., Burke, F., Mura, M., Zheng, Y., Qureshi, O. S., Hewison, M., Walker, L. S. K., Lammas, D. A., Raza, K., & Sansom, D. M. (2009). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *Journal of Immunology*, *183*(9), 5458–5467. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803217>
61. Jehan, S., & Jehan, S. (2021). Reproductive aging: Biological and social perspectives. In *Menopause – Current Trends and Future Directions*. IntechOpen. <https://www.intechopen.com/chapters/77057>
62. Jiao, P., Wang, J., Xu, Y., Li, J., & Chen, S. (2020). Vitamin D deficiency and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, *32*(3), 298–306. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001570>
63. Johnson, J. A., Grande, J. P., Roche, P. C., & Kumar, R. (1994). Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)2D3 receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *American Journal of Physiology*, *267*(3), E356–E360. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1994.267.3.E356>
64. Jones, G. (2008). Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *88*(2), 582S–586S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.2.582S>
65. Jones, G. (2011). Extrarenal vitamin D activation and interactions between vitamin D2 and vitamin D3. In D. Feldman (Ed.), *Vitamin D* (3rd ed., pp. 241–259). Elsevier.
66. Jones, G. (2018). The metabolism and catabolism of vitamin D, including its active forms. In D. Feldman, J. W. Pike, & R. Bouillon (Eds.), *Vitamin D* (4th ed., pp. 99–117). Academic Press.
67. Jorde, R., & Grimnes, G. (2011). Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Progress in Lipid Research*, *50*(4), 303–312. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2011.05.001>

68. Ju, S. Y., Jeong, H. S., & Kim, D. H. (2018). Association between vitamin D status and metabolic syndrome in Korean adults: Based on the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010–2012. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *103*(5), 1835–1843.
69. Kayaniyl, S., Vieth, R., Retnakaran, R., Knight, J. A., Qi, Y., Gerstein, H. C., Perkins, B. A., Harris, S. B., Zinman, B., & Hanley, A. J. (2010). Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care*, *33*(6), 1379–1381.
70. Khademi, Z., Hamed-Shahraki, S., & Amirkhizi, F. (2022). Vitamin D insufficiency is associated with inflammation and deregulation of adipokines in patients with metabolic syndrome. *BMC Endocrine Disorders*, *22*, 223. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01141-0>
71. Khalfa, N., Belhocine, M., Khenchouche, A., Benamara, A., & Bouanani, S. (2017). Prevalence of metabolic syndrome and its association with lifestyle and cardiovascular biomarkers among postmenopausal women in western Algeria. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, *138*(2), 201–206. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12206>
72. Khazai, N., Judd, S. E., & Tangpricha, V. (2008). Calcium and vitamin D: Skeletal and extraskelatal health. *Current Rheumatology Reports*, *10*(2), 110–117. <https://doi.org/10.1007/s11926-008-0020-y>
73. Kheiri, B., Abdalla, A., Osman, M., Ahmed, S., Hassan, M., & Bachuwa, G. (2018). Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: A narrative review. *Cureus*, *10*(7), e3057. <https://doi.org/10.7759/cureus.3057>
74. Kim, C. (2012). Does menopause increase diabetes risk? *Diabetes Management (London)*, *2*(6), 493–500. <https://doi.org/10.2217/dmt.12.48>
75. Ko, S. H., & Kim, H. S. (2020). Menopause-associated lipid metabolic disorders and foods beneficial for postmenopausal women. *Nutrients*, *12*(1), 202. <https://doi.org/10.3390/nu12010202>
76. Kumar, R., Tebben, P. J., & Thompson, J. R. (2012). Vitamin D and the kidney. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, *523*(1), 77–86. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2012.02.010>
77. Kunutsor, S. K., Apekey, T. A., & Steur, M. (2013). Vitamin D and risk of future hypertension: Meta-analysis of 283,537 participants. *European Journal of Epidemiology*, *28*(3), 205–221. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9790-2>
78. Laird, E., McNulty, H., Ward, M., Hoey, L., McSorley, E., Wallace, J. M., Carson, E., Molloy, A. M., Healy, M., Casey, M. C., & Cunningham, C. (2014). Vitamin D deficiency is associated with inflammation in older Irish adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *99*(5), 1807–1815. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3507>
79. LeBlanc, E. S., Desai, M., Perrin, N., Wactawski-Wende, J., Manson, J. E., Cauley, J. A., Michael, Y. L., Tang, J., Womack, C., Song, Y., Johnson, K. C., & O'Sullivan, M. J. (2014). Vitamin D levels and menopause-related symptoms. *Menopause*, *21*(11), 1197–1203. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000250>
80. Li, Y. C., Kong, J., Wei, M., Chen, Z. F., Liu, S. Q., & Cao, L. P. (2002). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *Journal of Clinical Investigation*, *110*(2), 229–238. <https://doi.org/10.1172/JCI15219>
81. Lips, P. (2006). Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, *92*(1), 4–8. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016>
82. Lips, P., Eekhoff, M., van Schoor, N., de Jongh, R. T., den Heijer, M., & de Groot, C. P. (2017). Vitamin D and type 2 diabetes. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *173*, 280–285. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.11.021>
83. Lips, P., & van Schoor, N. M. (2011). The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, *25*(4), 585–591. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.05.002>
84. Liu, P. T., Stenger, S., Li, H., Wenzel, L., Tan, B. H., Krutzik, S. R., Ochoa, M. T., Schaubert, J., Wu, K., Meinken, C., Kamen, D. L., Wagner, M., Bals, R., Steinmeyer, A., Zügel, U., Gallo, R. L., Eisenberg, D., Hewison, M., Hollis, B. W., ... Modlin, R. L. (2006). Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, *311*(5768), 1770–1773. <https://doi.org/10.1126/science.1123933>

85. Lobo, R. A. (2001). Androgens in postmenopausal women: Production, possible role, and replacement options. *Obstetrical & Gynecological Survey*, *56*(6), 361–376. <https://doi.org/10.1097/00006254-200106000-00024>
86. Lonardo, A., Nascimbeni, F., Ballestri, S., Fairweather, D., Win, S., Than, T. A., Abdelmalek, M. F., & Suzuki, A. (2019). Sex differences in nonalcoholic fatty liver disease: State of the art and identification of research gaps. *Hepatology*, *70*(4), 1457–1469. <https://doi.org/10.1002/hep.30626>
87. Lu, Z., Chen, T. C., Zhang, A., Persons, K. S., Kohn, N., Berkowitz, R., Martinello, S., & Holick, M. F. (2007). An evaluation of the vitamin D3 content in fish: Is the vitamin D content of fish related to the vitamin D content of the fish diet? *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *103*(3–5), 642–644. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.085>
88. MacLaughlin, J., & Holick, M. F. (1985). Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *Journal of Clinical Investigation*, *76*(4), 1536–1538. <https://doi.org/10.1172/JCI112134>
89. Maestro, B., Campión, J., Dávila, N., & Calle, C. (2000). Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocrine Journal*, *47*(4), 383–391. <https://doi.org/10.1507/endocrj.47.383>
90. Manson, J. E., Cook, N. R., Lee, I. M., Christen, W., Bassuk, S. S., Mora, S., Gibson, H., Gordon, D., Copeland, T., D'Agostino, D., Friedenberg, G., Ridge, C., Bubes, V., Giovannucci, E. L., Willett, W. C., & Buring, J. E. (2019). Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, *380*(1), 33–44.
91. Martineau, A. R., Jolliffe, D. A., Hooper, R. L., Greenberg, L., Aloia, J. F., Bergman, P., Dubnov-Raz, G., Esposito, S., Ganmaa, D., Ginde, A. A., Goodall, E. C., Grant, C. C., Griffiths, C. J., Janssens, W., Laaksi, I., Manaseki-Holland, S., Mauger, D., Murdoch, D. R., Neale, R., ... Griffiths, C. J. (2017). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*, *356*, i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>
92. Matsuoka, L. Y., Ide, L., Wortsman, J., MacLaughlin, J. A., & Holick, M. F. (1987). Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *64*(6), 1165–1168. <https://doi.org/10.1210/jcem-64-6-1165>
93. Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, *28*(7), 412–419.
94. Mauvais-Jarvis, F., Clegg, D. J., & Hevener, A. L. (2013). The role of estrogens in the control of energy homeostasis. *Endocrine Reviews*, *34*(3), 309–338. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1055>
95. McCollum, E. V., Simmonds, N., Becker, J. E., & Shipley, P. G. (1922). Studies on experimental rickets: XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *Journal of Biological Chemistry*, *53*(2), 293–312.
96. McKinlay, S. M., Brambilla, D. J., & Posner, J. G. (1992). The normal menopause transition. *Maturitas*, *14*(2), 103–115. [https://doi.org/10.1016/0378-5122\(92\)90003-Q](https://doi.org/10.1016/0378-5122(92)90003-Q)
97. Meddeb, N., Sahli, H., Chahed, H., Sallem, H., & Sellami, S. (2013). Vitamin D deficiency in Tunisia: A cross-sectional study. *Tunisie Médicale*, *91*(12), 721–726.
98. Mellanby, E. (1919). An experimental investigation on rickets. *The Lancet*, *193*(4982), 407–412. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)25290-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)25290-9)
99. Milani, I., Chinucci, M., Leonetti, F., & Capoccia, D. (2025). MASLD: Prevalence, mechanisms, and sex-based therapies in postmenopausal women. *Biomedicines*, *13*(4), 855. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13040855>
100. Muka, T., Asllanaj, E., Avazverdi, N., Jaspers, L., Stringa, N., Milic, J., Ligthart, S., Ikram, M. A., Peeters, R. P., Dehghan, A., & Franco, O. H. (2017). Age at natural menopause and risk of type 2 diabetes: A prospective cohort study. *Diabetologia*, *60*(10), 1951–1960. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4346-8>

101. Norman, A. W. (2008). From vitamin D to hormone D: Fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *88*(2), 491S–499S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.2.491S>
102. Omdahl, J. L., Morris, H. A., & May, B. K. (2002). Hydroxylase enzymes of the vitamin D pathway: Expression, function, and regulation. *Annual Review of Nutrition*, *22*, 139–166. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.22.120701.083216>
103. Oussedik-Lehtihet, S., Haouichat, C., Hammoumraoui, N., Rahmoune, F., Benbouabdellah, M., & Djoudi, H. (2017). Hypovitaminosis D and its associated factors in North Algerian postmenopausal women: Results of a cross-sectional study. *Journal of Nutrition and Metabolism*, *2017*, 9032141. <https://doi.org/10.1155/2017/9032141>
104. Pearson, T. A., Mensah, G. A., Alexander, R. W., Anderson, J. L., Cannon, R. O., III, Criqui, M., Fadl, Y. Y., Fortmann, S. P., Hong, Y., Myers, G. L., Rifai, N., Smith, S. C., Jr., Taubert, K., Tracy, R. P., & Vinicor, F. (2003). Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice. *Circulation*, *107*(3), 499–511.
105. Pérez-López, F. R., Brincat, M., Erel, C. T., Tremollieres, F., Gambacciani, M., Lambrinoudaki, I., Moen, M. H., Schenck-Gustafsson, K., & Rees, M. (2012). EMAS position statement: Vitamin D and postmenopausal health. *Maturitas*, *71*(1), 83–88. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.11.002>
106. Pérez-López, F. R., Chedraui, P., Fernandez-Alonso, A. M., & Miteva, I. (2012). Vitamin D and metabolic syndrome in women: A review. *Maturitas*, *72*(2), 95–99.
107. Pilz, S., Kienreich, K., Rutters, F., de Jongh, R., van Ballegooijen, A. J., Gröbler, M., Tomaschitz, A., & Dekker, J. M. (2013). Role of vitamin D in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. *Current Diabetes Reports*, *13*(2), 261–270.
108. Pittas, A. G., Lau, J., Hu, F. B., & Dawson-Hughes, B. (2007). The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *92*(6), 2017–2029. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0298>
109. Prior, J. C. (1998). Perimenopause: The complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocrine Reviews*, *19*(4), 397–428. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.4.0341>
110. Rafiq, S., & Jeppesen, P. B. (2018). Is hypovitaminosis D related to incidence of type 2 diabetes and high fasting glucose level in healthy subjects: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrients*, *10*(1), 59. <https://doi.org/10.3390/nu10010059>
111. Schmitt, E. B., Nahas-Neto, J., Bueloni-Dias, F., Poloni, P. F., Orsatti, C. L., & Petri Nahas, E. A. (2018). Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women. *Maturitas*, *107*, 97–102. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.10.011>
112. Sempos, C. T., Heijboer, A. C., Bikle, D. D., Bollerslev, J., Bouillon, R., Brannon, P. M., DeLuca, H. F., Jones, G., Munns, C. F., Bilezikian, J. P., & Giustina, A. (2018). Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: Results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *84*(10), 2194–2207. <https://doi.org/10.1111/bcp.13652>
113. Shimada, T., Hasegawa, H., Yamazaki, Y., Muto, T., Hino, R., Takeuchi, Y., Fujita, T., Nakahara, K., Fukumoto, S., & Yamashita, T. (2004). FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *Journal of Bone and Mineral Research*, *19*(3), 429–435. <https://doi.org/10.1359/JBMR.0301264>
114. Shuster, L. T., Rhodes, D. J., Gostout, B. S., Grossardt, B. R., & Rocca, W. A. (2010). Premature menopause or early menopause: Long-term health consequences. *Maturitas*, *65*(2), 161–166. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.08.003>
115. Soules, M. R., Sherman, S., Parrott, E., Rebar, R., Santoro, N., Utian, W., & Woods, N. (2001). Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertility and Sterility*, *76*(5), 874–878. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)02909-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)02909-0)

116. Stumpf, W. E., Sar, M., Reid, F. A., Tanaka, Y., & DeLuca, H. F. (1979). Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science*, *206*(4423), 1188–1190. <https://doi.org/10.1126/science.505004>
117. Tabatabaei-Malazy, O., Djalalinia, S., Asayesh, H., Larijani, B., & Qorbani, M. (2018). Menopause and metabolic syndrome in the Middle East countries: A systematic review and meta-analysis study. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, *17*(2), 357–364. <https://doi.org/10.1007/s40200-018-0375-1>
118. Takahashi, T. A., & Johnson, K. M. (2015). Menopause. *Medical Clinics of North America*, *99*(3), 521–534. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2015.01.006>
119. Tarcin, O., Yavuz, D. G., Ozben, B., Telli, A., Ogunc, A. V., Yuksel, M., Toprak, A., Yazici, D., Sancak, S., Deyneli, O., & Akalin, S. (2009). Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *94*(10), 4023–4030. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1212>
120. Treloar, A. E. (1974). Menarche, menopause, and intervening fecundability. *Human Biology*, *46*(1), 89–107.
121. Tripkovic, L., Lambert, H., Hart, K., Smith, C. P., Bucca, G., Penson, S., Chope, G., Hyppönen, E., Berry, J., Vieth, R., & Lanham-New, S. A. (2012). Comparison of vitamin D₂ and vitamin D₃ supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *95*(6), 1357–1364. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.031070>
122. Ullah, A., Singla, R. K., Batool, Z., Cao, D., & Shen, B. (2024). Exploring cytokines dynamics: Uncovering therapeutic concepts for metabolic disorders in postmenopausal women – diabetes, metabolic bone diseases, and non-alcohol fatty liver disease. *Ageing Research Reviews*, *101*, 102505. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102505>
123. Vieth, R. (1999). Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *69*(5), 842–856. <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.5.842>
124. Wang, H., Xia, N., Yang, Y., & Peng, D. Q. (2012). Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids in Health and Disease*, *11*, 42. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-11-42>
125. Wang, L., Song, Y., Manson, J. E., Pilz, S., März, W., Michaëlsson, K., Lundqvist, A., Jassal, S. K., Barrett-Connor, E., Zhang, C., Eaton, C. B., May, H. T., Anderson, J. L., & Sesso, H. D. (2012). Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective studies. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, *5*(6), 819–829. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967604>
126. Wang, Y., Si, S., Liu, J., Wang, Z., Jia, H., Feng, K., Sun, L., & Song, S. J. (2019). Vitamin D and cholesterol metabolism: A new perspective. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *185*, 94–101.
127. Wang, Y., Zhu, J., & DeLuca, H. F. (2012). Where is the vitamin D receptor? *Archives of Biochemistry and Biophysics*, *523*(1), 123–133. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2012.04.001>
128. Webb, A. R. (2006). Who, what, where and when – influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, *92*(1), 17–25. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.004>
129. Webb, A. R., Kline, L., & Holick, M. F. (1988). Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: Exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *67*(2), 373–378. <https://doi.org/10.1210/jcem-67-2-373>
130. Wimalawansa, S. J. (2019). Vitamin D deficiency: Effects on oxidative stress, epigenetics, gene regulation, and aging. *Biology*, *8*(2), 30. <https://doi.org/10.3390/biology8020030>
131. Wimalawansa, S. J. (2021). Vitamin D and cardiometabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, *13*(7), 2407. <https://doi.org/10.3390/nu13072407>
132. Windaus, A., Schenck, F., & von Werder, F. (1936). Über das antirachitisch wirksame bestrahlungsprodukt aus 7-dehydro-cholesterin. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie*, *241*(1–3), 100–103.
133. World Health Organization. (1996). *Research on the menopause in the 1990s* (WHO Technical Report Series No. 866). World Health Organization.

134. Wortsman, J., Matsuoka, L. Y., Chen, T. C., Lu, Z., & Holick, M. F. (2000). Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *72*(3), 690–693. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.690>
135. Zemel, M. B. (1998). Nutritional and endocrine modulation of intracellular calcium: Implications in obesity, insulin resistance and hypertension. *Molecular and Cellular Biochemistry*, *188*(1–2), 129–136.
136. Zhang, D., Cheng, C., Wang, Y., Sun, H., Zhang, S., & Zhang, L. (2021). Vitamin D and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes*, *13*(6), 468–482. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13133>
137. Zhang, L., Quan, M., Cao, Z. B., & Zhang, Y. (2020). Association between vitamin D and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, *24*(1), 73–79. <https://doi.org/10.1007/s12603-019-1282-4>
138. Zittermann, A. (2003). Vitamin D in preventive medicine: Are we ignoring the evidence? *British Journal of Nutrition*, *89*(5), 552–572. <https://doi.org/10.1079/BJN2003837>
139. Zittermann, A., & Gummert, J. F. (2010). Nonclassical vitamin D actions. *Nutrients*, *2*(4), 408–425. <https://doi.org/10.3390/nu2040408>