

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

N°:



DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCE BIOLOGIQUE

OPTION : BIOCHIMIE APPLIQUEE

**Mémoire présenté pour l'obtention**

**Du diplôme de Master Académique**

Par : Sara Mokhenfer

Fatiha Boussakra

Abla Ouenoughi

**Intitulé**

**Vitamine D et diabète**

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. Kamel Cherif

Université Mohamed Boudiaf M'sila

Président

Mr. Abdenassar Harrar

Université Mohamed Boudiaf M'sila

Rapporteur

Dr. Dalila Bencheikh

Université Mohamed Boudiaf M'sila

Examineur

Année universitaire : 2021 /2022

## **DEDICACE**

*Il n'y a pas suffisamment de mots pour exprimer une  
gratitude sincère,*

*Emplie de respect, d'amour et de reconnaissance...*

*Ainsi, c'est en toute simplicité que*

**Je dédie ce travail à ALLAH**

**Le tout puissant**

**Qui inspire et insuffle toute idée**

**Qui nous guide toujours vers le droit chemin**

**Humblement, je vous dois ce que je suis devenue,**

**Louanges et remerciements**

**Pour votre clémence et miséricorde**

A tous les membres de ma très chère famille chacun avec son nom.

A ceux dont les encouragements m'ont portée et sans qui jamais pu arriver là où j'en suis

A ceux qui ont toujours prié pour moi durant toutes ces années passées

**Sara Mokhenfer**

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

Ma Chère Mère

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

A La Mémoire de Mon Père

Ce travail est dédié à La mémoire de mon père qui est décédé trop tôt. Qui m'a toujours poussée et motivée dans mes études. Que Dieu l'accueille dans son vaste paradis.

A mes chers frères, aussi mes chères sœurs, et Vous encouragements et vôtres Amour qui m'a entourées toujours

**Abla Ouenoughi**

*Je dédie ce travail à celui qui m'a accompagné pas à pas, à qui a été mon bras protecteur pendant des années et qui l'est toujours, à celui qui m'a appris les lettres, à celui qui a mis le premier stylo dans ma main et m'a appris à écrire, à qui, sans sa sympathie et son soutien, je ne serais pas ce que je suis aujourd'hui*

***À mon idéal dans la vie, à ma très chère mère : SAADALLAH NACIRA***

*Je sais que quoi que je dise, je ne pourrai pas vous exprimer toute ma gratitude et mes remerciements pour tout ce que vous m'avez donné*

*Merci d'avoir cru en moi*

*Merci d'être avec moi*

*Merci de ne pas quitter ma main une seule fois*

*Mon bonheur, ton bonheur est mon rêve, et ton sourire est ce pour quoi je vis... C'est ma première étape et j'espère qu'un jour je serai ta fierté.*

***A mon très cher frère Ahmed et ma très chère sœur Faiza***

*À mon père qui ne m'a pas donné naissance, et à ma seconde mère, source de ma force et de ma fierté, votre amour, votre soutien et vos encouragements étaient des éclats d'énergie dont j'avais toujours besoin.*

*Je prie Dieu de vous bénir avec santé et bonheur et de réaliser toutes vos aspirations.*

***A mon grand-père SAADALLAH SAAD que dieu lui fasse miséricorde et ma grande mère SEGHIRI ALDJIA***

***A la mémoire de mon oncle AMAR ZALAGUI disparu trop tôt***

*A tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à mon être là où je suis aujourd'hui*

*A chaque personne que j'ai rencontrée pendant mes années d'étude et nous avons partagé des moments.*

***A mes collègues de la promotion de biochimie appliquée 2022***

***A tous ceux que j'aime et que je respecte***

**Fatiha Boussakra**

## REMERCIEMENTS

Nous remercions Dieu le Tout Puissant pour nous avoir guidé dans le bon chemin afin d'accomplir et de pouvoir Présenté ce modeste travail.

Nous adressons nos profondes reconnaissances et nos chaleureux Remerciements à notre encadreur **Mr. ABDENASSAR HARRAR** pour les connaissances qu'elle n'a cessé de nous prodiguer, de la confiance qu'elle nous a témoigné et pour nous avoir guidés et orientés tout au long de notre projet.

Nos remerciements vont également au **Dr. CHERIF KAMEL** d'avoir accepté de présider le jury. Ainsi qu'aux **Dr. DALILA BENCHEIKH** de nous avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Nous souhaitons exprimer nos sincères gratitudees à tous les professeurs qui Nous avons enseigné durant nos études à la faculté des Sciences de la Nature et de La Vie de l'université de M'sila.

Enfin, nous témoignons notre gratitude à tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin.

## Sommaire

Résumé .....	i
Liste des abréviations .....	ii
Liste des figures .....	iv
Listes des tableaux .....	v
Introduction .....	1
Chapitre I. Généralités sur la vitamine D .....	2
I.1. Définition et structure .....	2
I.2. Sources de la vitamine D .....	2
I.2.1. Origine endogène .....	2
I.2.2. Origine exogène .....	3
I.3. Fonctions principales .....	3
I.3.1. Classiques .....	3
I.3.2. Non classique .....	4
I.4. Métabolisme .....	4
I.4.1. Synthèse de la vitamine D .....	4
I.4.2. Absorption et photobiogenèse .....	5
I.4.3. Activation .....	6
I.4.4. Excrétion .....	8
I.5. Récepteurs et mécanisme d'action .....	8
Chapitre II. Généralités sur le diabète .....	13
II.1. Généralité sur diabète : .....	13
II.2. Définition de diabète : .....	14
II.3. Classification des types de diabète : .....	14
II.3.1. Diabète type 1 .....	14
II.3.2. Diabète type 2 .....	16
II.3.3. Diabète gestationnel .....	17

II.4. L'insuline.....	18
II.4.1. Définition de l'Insuline .....	18
II.4.2. La structure de l'insuline.....	18
II.4.3. La secretion de l'insuline : .....	19
II.4.4. Le récepteur de l'insuline (IR).....	20
II.4.5. Substrat du récepteur de l'insuline (IRS).....	21
II.4.6. Récepteur de l'IGF-1.....	22
II.4.7. La résistance à l'insuline.....	22
II.4.8. Relation entre l'inflammation et le diabète sucré .....	23
II.4.9. Stress oxydatif et ROS .....	24
II.4.10. Relation entre les ROS et l'inflammation .....	25
II.4.11. Mode d'action d'insuline.....	27
Chapitre III. Relation entre la vitamine D et le diabète .....	31
III.1. Lien physiologique entre la vitamine D et le diabète .....	31
III.2. Vitamine D et l'insulino-sécrétion.....	31
III.3. La vitamine D et l'insulino-résistance .....	33
III.4. Sur les effets périphériques de l'insuline .....	34
III.5. Sur les paramètres de l'homéostasie glucidique .....	35
III.6. Vitamine D et composante inflammatoire du diabète.....	36
III.7. Composante génétique de la vitamine D et diabète .....	37
III.8. Vitamine D et les complications macrovasculaires du diabète.....	39
III.9. Vitamine D et les complications microvasculaires du diabète .....	40
Chapitre IV. Discussion .....	42
Conclusion.....	46
Références bibliographiques	

## ملخص

يحتل فيتامين (د) مكانة مهمة في البحث، ويبدو أن نقص فيتامين (د) عامل خطر في حدوث العديد من الأمراض المزمنة بما في ذلك مرض السكري. تشير العديد من الدراسات التي أجريت على الحيوانات والبشر إلى أن فيتامين (د) يلعب دوراً في التسبب في هذا المرض والوقاية منه. فيتامين د هو جزيء له العديد من الإمكانيات البيولوجية، ويتجاوز التأثيرات المعروفة على التوازن الفوسفوري. وبالتالي تشير البيانات الحديثة إلى وجود تأثير للفيتامين د على إفراز الأنسولين والتمثيل الغذائي ومقاومة الأنسولين، مما يدل أن هذا الفيتامين يمكن أن يكون له دور مركزي في توازن الكربوهيدرات. من أجل الاستفادة من آثار فيتامين د على الصحة، يوصى منذ فترة طويلة باستخدامه عن طريق المكملات الطبية. الهدف من عملنا هو دراسة دور فيتامين د في مرض السكري والأمراض المرتبطة به.

الكلمات المفتاحية: فيتامين دال، مرض السكري، مستقبلات فيتامين دال، VDRE

## **Abstract**

Vitamin D is an important research topic, hypovitaminosis D seems to be a risk factor in the occurrence of several chronic diseases including diabetes. Numerous studies in animals and humans suggest that vitamin D plays a role in the pathogenesis and prevention of this disease. Vitamin D is a molecule with numerous biological potentialities, going well beyond the well-known effects on phosphocalcic homeostasis. Thus, recent data report an effect of vitamin D on insulin secretion, metabolic inflammation and insulin sensitivity, suggesting that this vitamin may have a central role in carbohydrate homeostasis. In order to benefit from the health effects of vitamin D, its use by drug supplementation has long been advocated. The aim of our work is to study the role of vitamin D in diabetes and associated pathologies.

Key words: Vitamin D, Diabetes, VDR, VDRE

## **Résumé**

La vitamine D occupe une place importante dans la recherche, et l'hypovitaminose D semble être un facteur de risque dans la survenue de plusieurs pathologies chroniques dont le diabète. De très nombreuses études chez l'animal et chez l'homme suggèrent que la vitamine D joue un rôle dans la pathogénie et la prévention de cette maladie. La vitamine D est une molécule aux nombreuses potentialités biologiques, allant bien au-delà des effets bien connus sur l'homéostasie phosphocalcique. Ainsi des données récentes rapportent un effet de la vitamine D sur l'insulino-sécrétion, l'inflammation métabolique et l'insulino-sensibilité, suggérant que cette vitamine pourrait avoir un rôle central dans l'homéostasie glucidique. Dans le but de bénéficier des effets de la vitamine D sur la santé, son usage par supplémentation médicamenteuse est préconisé de longue date. Le but de notre travail est d'étudier le rôle de la vitamine D dans le diabète et les pathologies associées.

Mot clé : Vitamine D, Diabète, VDR, VDRE

## Liste des abréviations

**1,25(OH)<sub>2</sub>** : 1,25 di-hydroxy vitamine D ou calcitriol

**25OHD** : 25 hydroxy-vitamine D ou calcidiol

**AGNE** : Acides gras non estérifiés

**ARA II** : antagoniste du récepteur de l'angiotensine II

**CRP** : Protéine C réactive

**CYP24a1** : Cytochrome P450 famille 24, sous famille A, polypeptide 1

**CYP27B** : 1 $\alpha$ -hydroxylase

**CYP27b1** : Cytochrome P famille 27, sous famille B, polypeptide 1

**CYP2R1** : Cytochrome P450, famille 2, sous famille R polypeptide 1

**CYP450** : Cytochrome P450

**DBP** : Vitamine D Binding Protein

**DT 1** : Diabète de type 1

**DT 2** : Diabète de type 2

**eNOS**: Synthase endothéliale

**FGF 23** : Fibroblast Growth Factor 23

**GLUT4** : Transporteur de glucose-4

**GRB** : Protéine liée aux récepteurs des facteurs de croissance

**HAT** : Histone acétylases

**HOMA-IR**: Homeostatic Model Assessment for insulin resistance

**IEC** : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

**IGF-I**: Insulin-like growth factor I

**IL** : Interleukine

**IMC** : Indice de masse corporelle

**IR** : Insulin receptor

**IR**: Insulino résistance

**IRC**: Insuffisance Rénale Chronique

**IRS** : Insulin receptor substrate

**IRS**: Insulin receptor substrat

**JNK**: Jun -kinase

**MAPK**: Mitogen-Activated Protein kinases

**MCV** : Maladies cardiovasculaires

**NADPH**: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate

**ND** : Néphropathie diabétique

**NF- $\kappa$ B**: Facteur nucléaire  $\kappa$ B ng: nanogramme

**NHANES**: National Health and Nutrition Examination Survey

**NO**: Nitric Oxide

**PHLPP** : PH domain and leucine-rich repeat protein phosphatase

**PI3K**: Phosphatidylinositol 3-Kinase

**PMN** : Neutrophiles Polymorphonucléaires

**PP2A** : Protéine Phosphatase 2a

**PPAR $\alpha$**  : Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$

**PTH** : Parathormone

**PTP1B** : Tyrosine-Protéine Phosphatase Non-Récepteur Type 1b

**ROS** : Reactive Oxygen Species

**RXR** : Récepteur du rétinol X

**SH2B1** : Src Homology 2 B1

**SHIP2** : SH2 Domain-Containing Inositol 5'-Phosphatase 2

**SOCS** : Suppresseur De La Signalisation Des Cytokines

**SRAA** : Système rénine angiotensine aldostérone

**SWI/SNF** : Sous-famille de complexes de remodelage de la chromatine dépendant de l'ATP

**TNF** : Facteur de nécrose tumorale

**VDR** : Récepteur de la vitamine D

**VDRE** : Eléments de réponse en vitamine D

## Liste des figures

Figure 1 : Structure des vitamines D3 et D2 et de leurs précurseurs respectifs.....	2
Figure 2 : Formes de la vitamine D, photobiosynthèse et activation .....	6
Figure 3 : Le métabolisme et la bioactivité de la vitamine D .....	7
Figure 4 : Structure schématique du récepteur de la vitamine D .....	8
Figure 5 : Mécanisme d'action moléculaire de la vitamine D .....	11
Figure 6 : Signalisation nucléaire de la vitamine D .....	12
Figure 7 : Diagnostic de diabète.....	14
Figure 8 : L'immunopathogénie du diabète de type 1 .....	15
Figure 9 : Altération des cellules bêta pancréatiques dans le diabète de type 2 .....	16
Figure 10 : Structure primaire de l'insuline humaine .....	19
Figure 11 : Stimulation de la sécrétion d'insuline par la voie dépendant des canaux K <sup>+</sup> . .....	20
Figure 12 : Structure du dimère du récepteur de l'insuline .....	21
Figure 13 : Activation de la signalisation de l'insuline.....	28
Figure 14 : Modification de la signalisation de l'insuline.....	30
Figure 15 : Mise en évidence par marquage immunohistochimique de l'1 $\alpha$ -hydroxylase.....	32
Figure 16 : Mécanismes d'action de la vitamine D sur la sécrétion d'insuline.....	33
Figure 17 : Rôle de la vitamine D sur la sensibilité à l'insuline .....	34
Figure 18 : Effets de la vitamine D sur le transport du glucose .....	35
Figure 19 : Glycémie (A) et insulinémie (B) mesurées lors d'une hyperglycémie .....	36
Figure 20 : Cytokines inflammatoires et insulino-résistance .....	37
Figure 21 : Altération de la tolérance au glucose chez des souris mutantes à récepteur . .....	38
Figure 22 : Polymorphismes du gène du récepteur à la vitamine D chez l'homme .....	38
Figure 23 : Résistance vasculaire à l'insuline .....	40
Figure 24 : Effets néphroprotecteurs de la vitamine D .....	41

## Listes des tableaux

Tableau 1 : Médicaments pour le traitement du diabète sucré avec leur mécanisme .....	30
---	----

# **Introduction**

## **Introduction**

Dans les dernières dizaines et avec le développement scientifique, le thème de la vitamine D a fait l'objet de plusieurs publications accentuant ces effets osseux et extra osseux laissant croire que la vitamine D n'est pas une simple vitamine mais un élément qui peut guérir différents états pathologiques (Wacker & Holick, 2013).

La vitamine D apparaît ainsi de plus en plus comme un des principaux facteurs pouvant réduire le risque de survenue et les complications de certaines pathologies chroniques notamment les maladies cardiovasculaires et métaboliques (Yetley, 2008).

Le diabète est une maladie chronique a prévalence mondiale causée par différentes étiologies tel que les facteurs génétiques et environnementaux. Le suivie de cette maladie est basée sur le contrôle médical périodique, l'hygiène de vie et le bon régime alimentaire qui assure l'enrichissement corporelle en vit D et différents besoins.

C'est ainsi que l'influence de la vitamine D dans le diabète a été évoqué. Cette vitamine pourrait interagir avec les différents mécanismes physiopathologiques régissant l'insulinosécrétion, l'insulino-résistance, les paramètres de l'homéostasie glucidique et ses complications (Vérier-Mine, 2010).

La carence en vitamine D est prévalente dans la plupart des régions du monde. Son insuffisance ou sa carence est impliquée dans les maladies osseuses, certains cancers, les maladies infectieuses, les maladies cardiaques, les maladies auto-immunes et métaboliques, y compris le diabète.

Donc dans notre travail ; on va confirmer s'il y a une corrélation positive entre la carence en vitamine D et l'aggravation des pathologies associées à l'insulinorésistance d'après des récentes études scientifiques, s'il y a une relation soi directe ou indirect entre la teneur corporelle en vitamine D et le diabète et si la supplémentation périodique affecte sur le survenus et le développement de cette maladie.

# Chapitre I

## Généralités sur la vitamine D

## Chapitre I. Généralités sur la vitamine D

### I.1. Définition et structure

La vitamine D est l'une des plus anciennes hormones fabriquées par les premières formes de vie depuis plus de 750 millions d'années. La vitamine D est d'une importance capitale pour le développement, la croissance et le maintien d'un squelette sain de la naissance jusqu'à la mort (Holick, 2003). La vitamine D agit sur de nombreux paramètres biologiques, fonctions et phénomènes physiopathologiques, au niveau osseux mais également extra-osseux (Lafleur, Serra, Nguyen, Depiesse, & Edouard, 2016). La seule différence structurelle entre les vitamines D2 et D3 réside dans leurs chaînes latérales ; la chaîne latérale de la vitamine D2 contient une double liaison entre C-22 et C-23 et un groupe méthyle en C-24 (Holick et al., 1980).

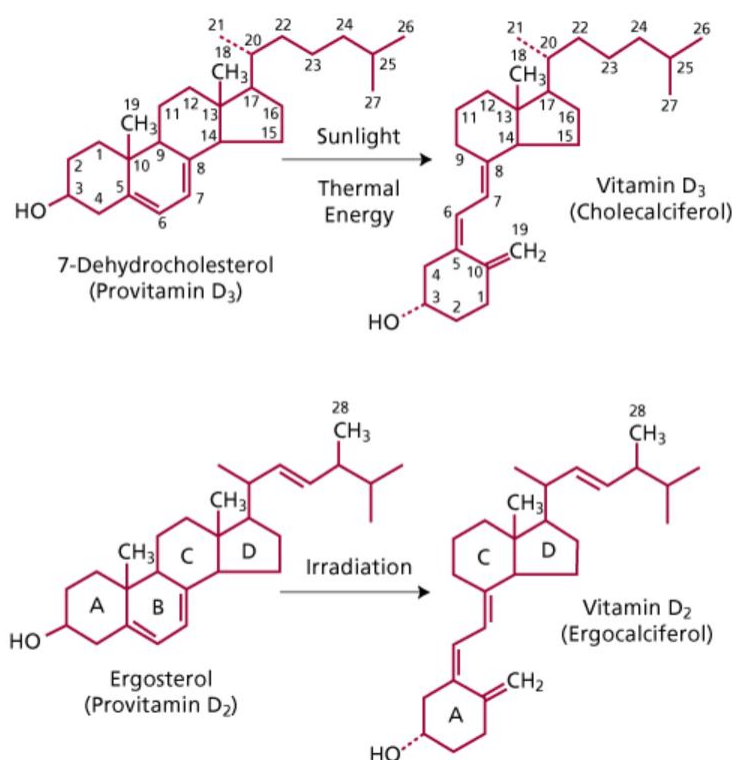


Figure 1 : Structure des vitamines D3 et D2 et de leurs précurseurs respectifs, 7-déhydrocholestérol et le précurseur de l'ergostérol, le 7-déhydrocholestérol et l'ergostérol (Rifai, Horvath, & C., 2018).

### I.2. Sources de la vitamine D

#### I.2.1. Origine endogène

La plus grande partie de la vitamine D est synthétisée dans la peau sous l'influence des rayonnements ultraviolet B(UVB). La transformation du 7-déhydrocholesterol en pré-vitamine

D3 se fait sous l'effet des UVB dans les couches profondes de l'épiderme, puis en vitamine D3 via une réaction thermique. Par cette capacité de synthèse endogène, la vitamine D peut être considérée comme une pré-hormone (Landrier, 2014).

### **I.2.2. Origine exogène**

Quand on parle de vitamine D, on considère indifféremment la vitamine D3 (cholécalférol), d'origine humaine ou animale, et la vitamine D2 (ergocalciférol), d'origine végétale. Le terme "vitamine", c'est-à-dire un produit "vital" que l'organisme ne peut pas produire, est très largement inapproprié pour la vitamine D. En effet, bien qu'il existe quelques rares sources alimentaires de vitamine D3, principalement les poissons gras marins (le saumon sauvage contenait entre 75 et 90 % de plus de vitamine D3 que le saumon d'élevage (Holick, Chen, Lu, & Sauter, 2007); et que des suppléments sous forme de vitamine D3 ou de vitamine D2 soient disponibles, la peau, à partir du 7-déhydrocholestérol, peut synthétiser de la vitamine D3 sous l'action des rayonnements ultraviolets B (UVB) (Souberbielle, 2014).

## **I.3. Fonctions principales**

### **I.3.1. Classiques**

Classiquement, la vitamine D a été impliquée dans la santé osseuse en favorisant l'absorption du calcium dans l'intestin et dans l'organisme. Et le maintien des concentrations sériques de calcium et de phosphate, ainsi que par son action sur la croissance et la réorganisation osseuse par l'action des cellules ostéoblastes et ostéoclastes (Á. Gil, J. Plaza-Diaz, & M. D. Mesa, 2018).

Donc la principale fonction est de maintenir l'homéostasie du calcium. Elle y parvient en augmentant l'efficacité de l'intestin à absorber le calcium alimentaire. Lorsque l'alimentation ne contient pas suffisamment de calcium pour satisfaire les besoins de l'organisme, la vitamine D communique avec l'intestin pour qu'il absorbe le calcium. La vitamine D communique avec les ostéoblastes qui signalent aux précurseurs des ostéoclastes de mûrir et de dissoudre le calcium stocké dans l'os.

Le métabolite actif 1,25(OH)<sub>2</sub>D a des effets pléiotropiques par le biais du récepteur de la vitamine D et des éléments sensibles à la vitamine D de nombreux gènes et, d'autre part, des effets rapides non génomiques par le biais d'un récepteur membranaire et de seconds messagers. L'absorption active du calcium à partir de l'intestin dépend de la formation adéquate de 1,25(OH)<sub>2</sub>D et d'un récepteur de la vitamine D intact. La minéralisation osseuse dépend principalement de la concentration de calcium ambiante (Holick, 2003).

### **I.3.2. Non classique**

Le métabolite actif 1,25(OH)<sub>2</sub>D exerce ses effets par l'intermédiaire du récepteur de la vitamine D, ce qui entraîne l'expression de gènes, par exemple la protéine de liaison au calcium ou l'ostéocalcine, ou par l'intermédiaire d'un récepteur de la membrane plasmique et de seconds messagers tels que l'AMP cyclique. Ces dernières réponses sont très rapides et comprennent les effets sur le pancréas, les muscles lisses vasculaires et les monocytes (Kuchuk et al., 2009).

Cependant, au cours des deux dernières décennies, de nouvelles actions de la vitamine D ont été découvertes. La 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamines D, le métabolite actif de la vitamine D, également connu sous le nom de calcitriol, régule non seulement l'homéostasie du calcium et du phosphate, mais aussi la prolifération et la différenciation cellulaires. Un rôle clé à jouer dans les réponses des systèmes immunitaire et nerveux. Les effets actuels de la vitamine D comprennent la détoxification des xénobiotiques, la réduction du stress oxydatif, les fonctions neuroprotectrices, la défense antimicrobienne, l'immunorégulation, anti-inflammatoire, des avantages cardiovasculaires et des effets anti-vieillessement. Le mécanisme d'action du calcitriol est médié par le récepteur de la vitamine D, qui est un élément essentiel de l'organisme (Gil, J. Plaza-Diaz, & M. D. Mesa, 2018).

## **I.4. Métabolisme**

### **I.4.1. Synthèse de la vitamine D**

La vitamine D<sub>3</sub> est synthétisée dans la peau pendant l'été sous l'influence des rayons ultraviolets du soleil, ou bien elle est obtenue à partir de l'alimentation, notamment des poissons gras. Après hydroxylation dans le foie en 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) et dans les reins en 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)<sub>2</sub>D), le métabolite actif peut pénétrer dans la cellule, se lier au récepteur de la vitamine D et ensuite à un gène sensible tel que celui de la protéine de liaison au calcium. Après transcription et traduction, la protéine est formée, par exemple l'ostéocalcine ou la protéine de liaison au calcium. La protéine de liaison au calcium sert de médiateur pour l'absorption du calcium à partir de l'intestin (Lips, 2006).

La synthèse extrarénale de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D se produit sous l'influence des cytokines. Cette synthèse est importante pour la régulation paracrine de la différenciation et de la fonction cellulaire. Cela pourrait expliquer que la carence en vitamine D puisse jouer un rôle dans la pathogenèse de maladies auto-immunes telles que la sclérose en plaques et le diabète de type 1, et du cancer (Lips, 2006).

#### **I.4.2. Absorption et photobiogenèse**

La vitamine D obtenue à partir de l'exposition au soleil, des aliments et des suppléments est biologiquement inactive (soit la vitamine D2 ou D3) et doit subir une activation par deux réactions enzymatiques d'hydroxylation consécutives se produisant dans le foie et les reins (Gil et al., 2018). La vitamine D alimentaire (soit la vitamine D2 ou D3) est généralement absorbée au niveau de l'intestin grêle avec d'autres graisses alimentaires (Silva & Furlanetto, 2018).

La présence de graisses dans la lumière déclenche la libération d'acides biliaires, qui initient l'émulsification et favorisent la formation de micelles contenant des lipides, qui diffusent dans les entérocytes (Mulligan & Licata, 2010). Une fois absorbée, la vitamine D exogène est emballée dans des chylomicrons, et est ainsi transportée vers le foie. Une fraction de la vitamine D contenue dans le chylomicron peut être absorbée par le tissu adipeux et les muscles squelettiques (Compston, Merrett, Hammett, & Magill, 1981). Une fois que les chylomicrons restants atteignent le foie, une protéine porteuse spécifique, la protéine de liaison de la vitamine D (DBP), leur permet de pénétrer dans les hépatocytes, et facilite ensuite leur transport vers les différents tissus qui en ont besoin. De manière endogène, la vitamine D3 peut être photosynthétisée dans la peau (Gil et al., 2018). Le déhydrocholestérol (provitamine D3) est converti en prévitamine D3 (précalciférol) après son exposition aux rayons UVB (Valero Zanuy & Hawkins Carranza, 2007). Par la suite, elle peut subir une isomérisation thermique en vitamine D3 dans l'épiderme. Alternativement, la prévitamine D3 peut être photoconvertie en formes non actives, comme le tachystérol et le lumistérol, qui peuvent exercer différentes activités biologiques (Cisneros, Thompson, Baluyot, Smith, & Tapavicza, 2017). La production de vitamine D3 dans la peau est basée à l'étendue et à la qualité de l'exposition au soleil due à l'ampleur et à la qualité du rayonnement UVB atteignant le derme ainsi qu'à la disponibilité du 7-déhydrocholestérol et aux caractéristiques de la peau.

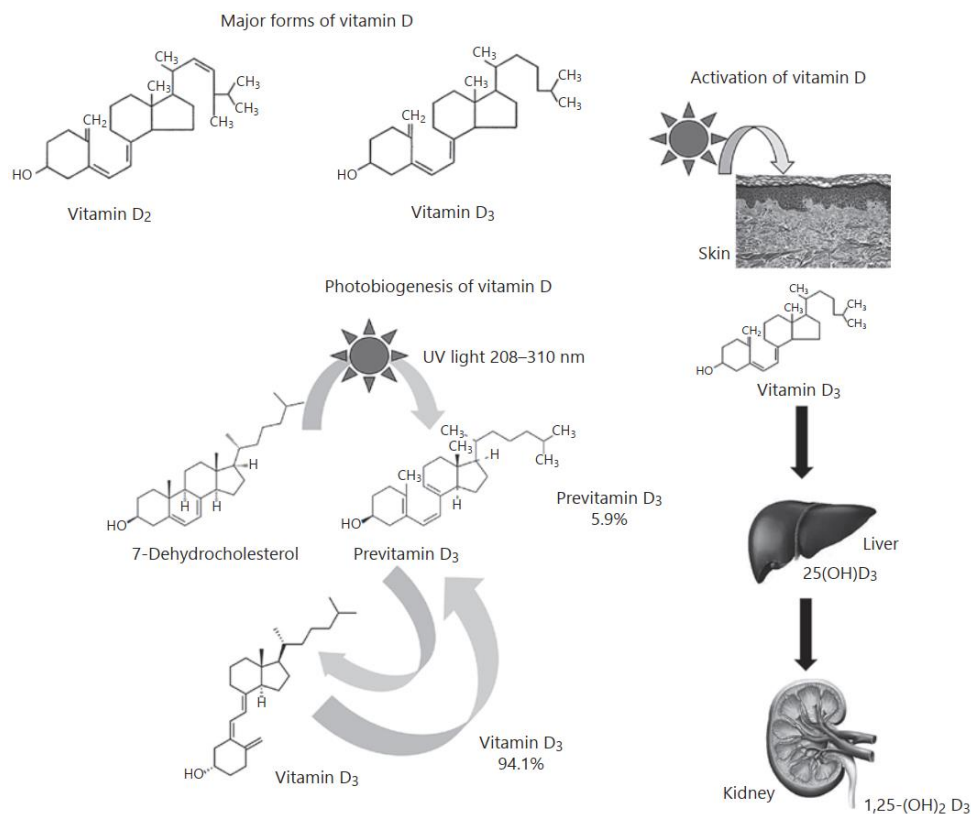


Figure 2 : Formes de la vitamine D, photobiosynthèse et activation (A. Gil, J. Plaza-Diaz, & M. D. Mesa, 2018).

### I.4.3. Activation

Les vitamines D<sub>3</sub> et D<sub>2</sub> sont toutes deux biologiquement inactives. Elles nécessitent une conversion enzymatique supplémentaire pour devenir des formes actives. Tout d'abord, elle subit une 25-hydroxylation dans le foie en 25(OH)D (calcidiol), la principale forme de vitamine D en circulation, dont la demi-vie est de 2 à 3 semaines. Elle est ensuite convertie dans les reins par 1- $\alpha$ -hydroxylation en sa forme la plus active, la 1,25(OH)D (calcitriol), dont la demi-vie est de 4 à 6 heures. Ce processus est piloté par l'hormone parathyroïdienne (PTH) et d'autres médiateurs notamment l'hypophosphatémie et l'hormone de croissance. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:47 (Misra, Pacaud, Petryk, Collett-Solberg, & Kappy, 2008).

La 1- $\alpha$ -hydroxylation a également lieu dans des sites non rénaux, tels que les macrophages alvéolaires, les ostéoblastes les ganglions lymphatiques, le placenta, le côlon, les seins et les kératinocytes. Suggérant un possible rôle autocrine-paracrine de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D (Adams & Hewison, 2010).

Elle fonctionne par l'intermédiaire d'un récepteur de la vitamine D (VDR) qui est universellement exprimé dans les cellules nucléées. Le taux plasmatique de calcium ionisé

diminue, ce qui est détecté par les récepteurs calciques de la glande parathyroïde. La PTH est sécrétée par la glande parathyroïde, ce qui stimule la 1-alpha-hydroxylation dans les reins pour fabriquer plus de 1,25(OH)<sub>2</sub>D à partir de la 25(OH)D circulante. L'augmentation de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D accroît le transport du calcium dans les intestins, les os, les poumons et les reins, et régule en outre l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes. Lorsque le calcium plasmatique revient à la normale, la sécrétion de PTH diminue à nouveau. Cette boucle physiologique de la vitamine D et de l'homéostasie du calcium démontre qu'une circulation suffisante de 25(OH)D est essentielle pour maintenir une synthèse de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D et un taux de calcium plasmatique adéquats (WHO & FAO, 2007). Cependant, une carence en vitamine D peut entraîner une insuffisance de 25(OH)D en circulation, qui diminue la synthèse de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D et l'absorption du calcium, ce qui augmente les taux de PTH.

Il est raisonnable que les nutritionnistes devraient se concentrer sur le taux plasmatique de 25(OH)D et de PTH pour évaluer la vitamine D sur le plan clinique. De plus, étant donné que les VDR se trouvent non seulement dans l'intestin grêle, mais également dans le colon, les ostéoblastes les lymphocytes T et B activés, les cellules mononucléaires, les cellules des îlots bêta cellules des îlots de Langerhans et les principaux organes, tels que le cerveau, le cœur, la peau, les gonades, la prostate et les seins, les gonades, la prostate et les seins (Adams & Hewison, 2010).

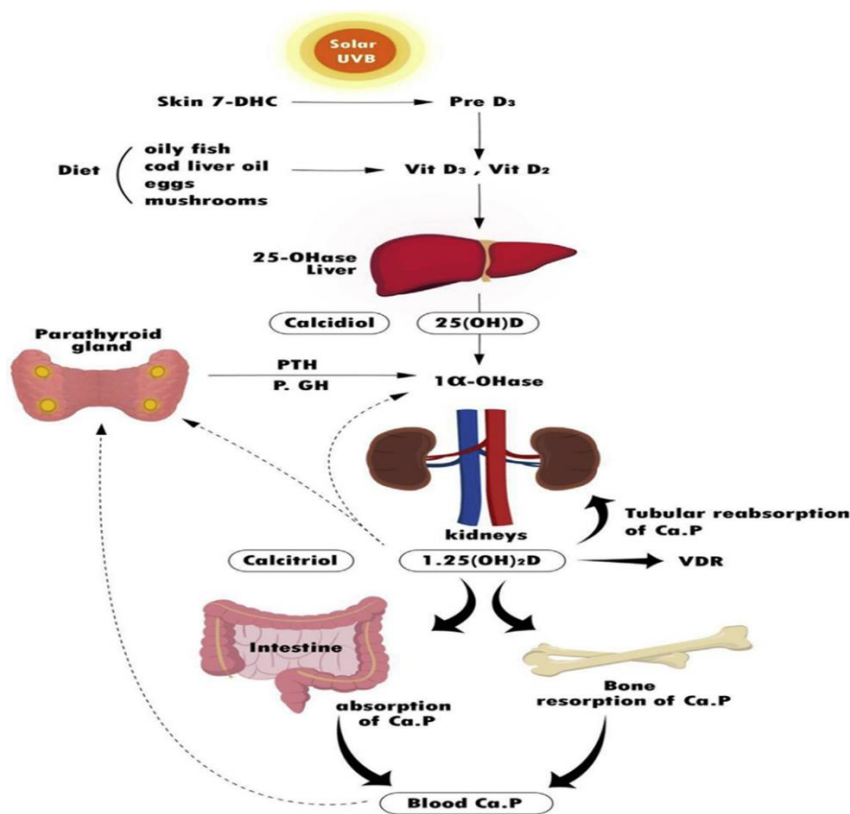


Figure 3 : Le métabolisme et la bioactivité de la vitamine D (Chang & Lee, 2019).

#### I.4.4. Excrétion

La 24-hydroxylase du CYP450 est présente dans les cellules du tube cellules du tubule contourné et dans toutes les cellules cibles, exprimant le récepteur spécifique de la vitamine D (VDR). Le récepteur spécifique de la vitamine D (VDR). Le calcitriol induit sa propre destruction en stimulant la 24-hydroxylase, qui est également responsable de la dégradation de son précurseur, la 25(OH)D<sub>3</sub>. Plusieurs réactions d'oxydation suivent cette 24-hydroxylation et parfois la conjugaison avec de l'acide glucuronique, formant ainsi un certain nombre de composés excrétés par la bile (Jones, 2008). L'excrétion rénale est généralement très faible (<5%). Le complexe DBP-vitamine D peut être filtré au niveau du glomérule et repris spécifiquement dans un processus médié par un système de récepteurs cubilinmegalin spécifiques du DBP (Willnow & Nykjaer, 2002).

#### I.5. Récepteurs et mécanisme d'action

La vitamine D est métabolisée dans le foie, puis dans les reins, en 1,25-dihydroxyvitamine D [1,25(OH)<sub>2</sub>D]. Les récepteurs de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D (VDR) sont présents non seulement dans l'intestin et les os, mais aussi dans une grande variété d'autres tissus, y compris le cerveau, le cœur et les poumons et d'autres tissus, notamment le cerveau, le cœur, l'estomac, le pancréas, les lymphocytes T et B activés, la peau, les gonades, etc. (Holick, 2003). Les cellules musculaires contiennent aussi des récepteurs de la vitamine D et plusieurs études ont démontré que le taux sérique de 25(OH)D est lié aux performances physiques (Lips, 2006). La 1,25(OH)<sub>2</sub>D est l'une des substances les plus puissantes pour inhiber la prolifération des cellules normales et hyperprolifératives et pour les amener à la maturation. Il est également reconnu qu'une grande variété de tissus, dont le côlon, la prostate, le sein et la peau, possèdent les mécanismes enzymatiques nécessaires à la production de 1,25(OH)<sub>2</sub>D (Holick, 2003).



Figure 4 : Structure schématique du récepteur de la vitamine D (Alfano, 2010).

La protéine VDR possède plusieurs domaines fonctionnels. Les motifs de localisation nucléaire et le domaine de liaison à l'ADN avec deux motifs de doigts de zinc sont situés dans la région N-terminale. Le domaine de liaison aux hormones est situé le long de la moitié C-terminale de la molécule, y compris le domaine de la fonction d'activation (AF)-2 sur l'extrémité C-terminale. Des régions éparses définissent le domaine d'hétérodimérisation qui permet la liaison avec le récepteur X rétinolique partenaire (Alfano, 2010).

Le mécanisme d'action du calcitriol est médié par le VDR, qui appartient à une sous-famille de récepteurs nucléaires qui agissent comme des facteurs de transcription dans les cellules cibles après avoir formé un hétérodimère avec le récepteur X des rétinoïdes (RXR). Une fois dimérisé, le complexe se lie à l'élément VDR dans les régions promotrices des gènes cibles ou dans des sites distants, afin de réguler positivement ou négativement leur expression (Feldman, Krishnan, & Swami, 2013). Le VDR étant présent pratiquement dans tous Les types de cellules (Bouillon et al., 2008), cela peut expliquer ses multiples actions sur différents tissus (DeLuca, 2008). Outre le 1,25(OH)2D3, le dimère VDR-RXR peut s'associer à d'autres molécules, comme les coactivateurs p160 de la famille des coactivateurs des récepteurs stéroïdiens 1, 2 et 3, qui possèdent des propriétés de régulation de l'expression de ces derniers. Une activité d'histone acétylase (HAT), et sont des coactivateurs primaires qui se lient au domaine AF2 du VDR ligandé (Christakos, Dhawan, Verstuyf, Verlinden, & Carmeliet, 2016).

Les membres de la famille p160 recrutent des protéines en tant que coactivateurs secondaires, tels que CBP/p300, qui ont également une activité HAT, résultant en un complexe multi-substance qui modifie la chromatine et déstabilise l'interaction histone/ADN (Pike et al., 2016). La modification des histones se fait non seulement par acétylation, mais aussi par méthylation (Christakos et al., 2016). Le VDR ligandé interagit avec les facteurs de transcription basaux (TFIIB et plusieurs facteurs associés à la protéine de liaison à la boîte ADN TATA). La transcription intermédiée par le VDR est facilitée par le médiateur, un complexe multi-protéique qui fonctionne par le recrutement de l'ARN polymérase II et favorise la formation du complexe de préinitiation (Yin & Wang, 2014).

Il existe de plus en plus de preuves que des membres spécifiques de la famille des protéines de liaison C/EBP (CAAT enhance binding protein) peuvent être des médiateurs clés de l'activité de la 1,25 (OH)2D3 (Valero Zanuy & Hawkins Carranza, 2007).

La C/EBP est induite par le 1,25(OH)2D3 dans les cellules rénales et ostéoblastiques et coopère avec le 1,25(OH)2D3 et le VDR pour renforcer l'action du 1,25(OH)2D3, La transcription des gènes Cyp24a1 et Bglap. C/EBP et VDR coopèrent dans la régulation transcriptionnelle des

gènes Cyp24a1 et Bglap. C/EBP et VDR coopèrent dans la régulation transcriptionnelle du peptide antimicrobien humain cathelicidin dans les cellules épithéliales pulmonaires, et Runx2 et VDR collaborent dans la régulation transcriptionnelle de l'ostéopontine de souris dans les cellules ostéoblastiques (Dhawan et al., 2005).

C/EBP, Runx2 et VDR contribuent tous au contrôle de la transcription du gène de la métalloprotéinase matricielle 13 (Meyer, Benkusky, & Pike, 2015). Les complexes SWI/SNF contribuent à l'activation transcriptionnelle par VDR. C/EBP recrute le complexe SWI/SNF pour favoriser l'induction par le 1,25(OH)2D3 des gènes de la Cyp24a1 et de la transcription de Bglap (Seth-Vollenweider, Joshi, Dhawan, Sif, & Christakos, 2014).

Les ligands VDR nutritionnels de faible affinité, notamment la curcumine, les acides gras polyinsaturés et les anthocyanidines initient la signalisation VDR, tandis que les facteurs de longévité que sont le resvératrol et la sirtuine 1 potentialisent la signalisation VDR (Haussler et al., 2016). Le résultat des interactions génomiques des VDR est la régulation de la transcription de plusieurs gènes, dans de nombreux cas loin du site cis de la liaison VDR.

Cependant, dans quelques cas, le VDR peut exercer une action régulatrice en l'absence de calcitriol. Les principes fondamentaux de la régulation génique médiée par le 1,25(OH)2D3 dans les cellules cibles sont les suivants : Les sites de liaison au VDR sont au nombre de 2 000 à 8 000 environ ; L'unité de transcription active est l'hétérodimère VDR/RXR ; L'emplacement des sites de liaison distaux est dispersé dans des modules cis-régulateurs (exhausteurs) à travers le génome. La séquence du site de liaison VDR/RXR (élément VDR) est médiée par des demi-sites hexamériques classiques (AGGTCA) séparés par 3 paires de bases.

La régulation transcriptionnelle de la cathelicidine, peptide antimicrobien humain, dans les cellules épithéliales pulmonaires, et la collaboration de Runx2 et de VDR dans la régulation transcriptionnelle de l'ostéopontine de souris dans les cellules ostéoblastiques (Dhawan et al., 2005). C/EBP, Runx2 et VDR contribuent tous au contrôle de la transcription du gène de la métalloprotéinase matricielle 13 (Meyer et al., 2015). Les complexes SWI/SNF contribuent à l'activation transcriptionnelle par VDR. C/EBP recrute le complexe SWI/SNF pour favoriser l'induction par le 1,25(OH)2D3 des gènes de la Cyp24a1 et de la transcription de Bglap (Seth-Vollenweider et al., 2014).

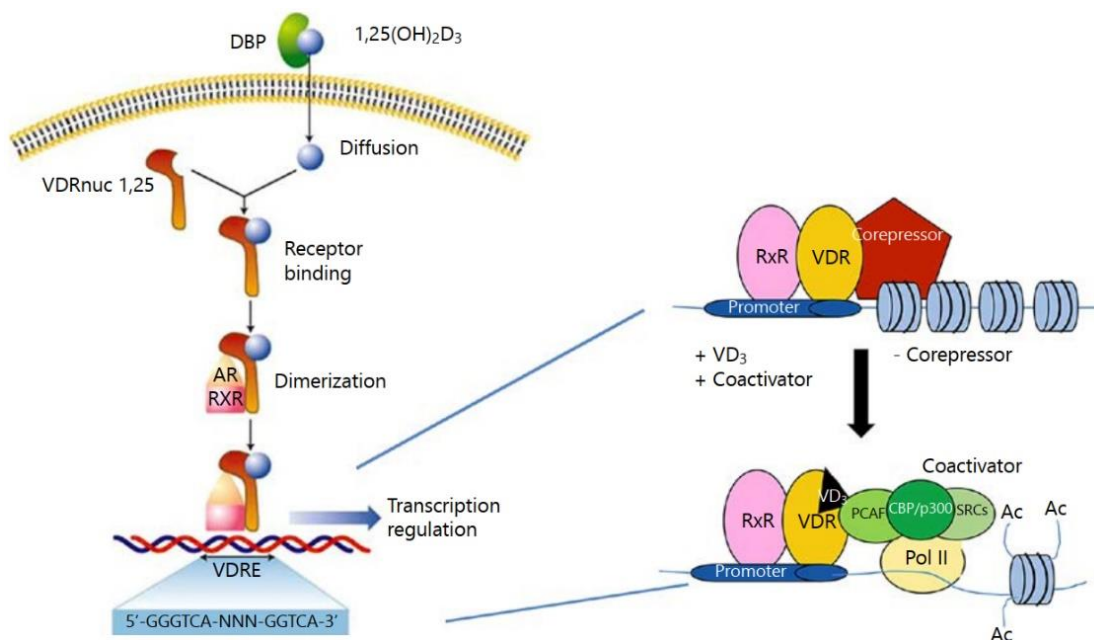


Figure 5 : Mécanisme d'action moléculaire de la vitamine D, CBP/p300 ; protéine de liaison p300 à la protéine de liaison CREB, PCAF ; facteur associé à P300/CBP, SRC, coactivateurs des récepteurs stéroïdiens (Gil et al., 2018).

La vitamine D3 est produite dans la peau à partir du 7-déhydrocholestérol irradié par les UV-B. Dans le foie, elle est convertie par le CYP2R1 en 25(OH)D3, puis dans les reins (et d'autres types de cellules) par le CYP27B1 en 1,25(OH)2D3 (en haut). Le LBP est situé dans la partie inférieure du LBD de VDR, dans lequel les trois paires d'acides aminés indiquées fixent les groupes hydroxyle de la 1,25(OH)2D3 avec une spécificité et une affinité élevée (au centre). Le VDR se lie avec son DBD (domaine de liaison à l'ADN) et le soutien de son récepteur partenaire, le récepteur X des rétinoïdes (RXR), à des sites accessibles sur l'ADN génomique et module l'activité de l'ARN polymérase II sur les sites de début de transcription de centaines de gènes cibles par type de cellule (en bas) (Zmijewski & Carlberg, 2020).

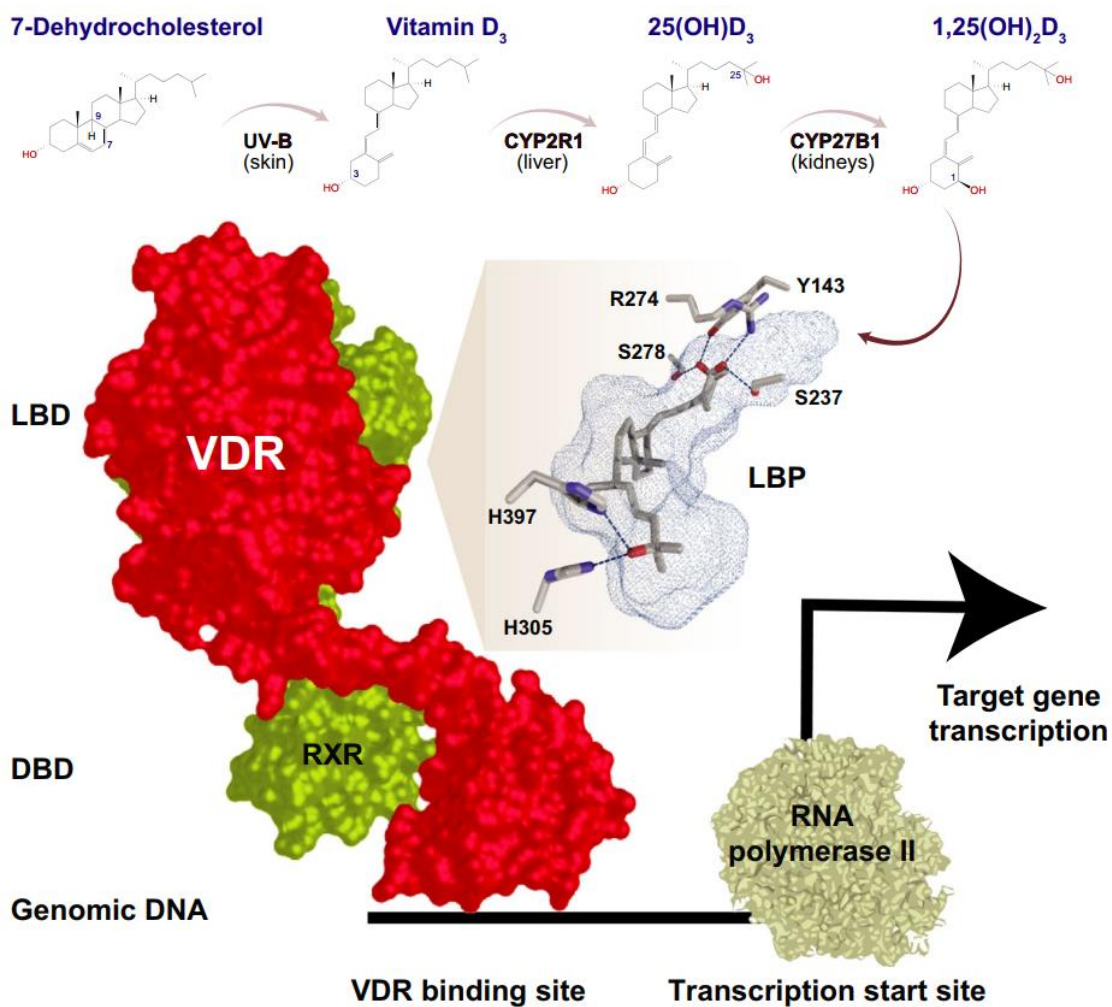


Figure 6 : Signalisation nucléaire de la vitamine D (Zmijewski & Carlberg, 2020).

# Chapitre II

## Généralités sur le diabète

## **Chapitre II. Généralités sur le diabète**

### **II.1. Généralité sur diabète :**

Le diabète est une affection grave et de longue durée qui a un impact majeur sur la vie et le bien-être des individus, des familles et des sociétés dans le monde entier. Il figure parmi les 10 premières causes de décès chez les adultes et on estime qu'il a provoqué quatre millions de décès dans le monde en 2017. En 2017, les dépenses de santé mondiales liées au diabète ont été estimées à 727 milliards USD (FDI, 2017).

Les trois principaux types de diabète sont le diabète de type 1 (T1D), le diabète sucré de type 2 (DT2) et le diabète sucré gestationnel (GDM). Depuis 2000, la Fédération internationale du diabète (FID) fait état de la fréquence nationale, régionale et mondiale du diabète. En 2009, on estimait à 285 millions le nombre de personnes atteintes de diabète (DT1 et DT2 confondus) (FDI, 2009) chiffre qui est passé à 366 millions en 2011 (FDI, 2011), 382 millions en 2013 (FDI, 2013), 415 millions en 2015 (FDI, 2015) et 425 millions en 2017 (FDI, 2017).

Pour le DT2, qui représente environ 90 % du total, cette tendance à la hausse peut être attribuée au vieillissement, à l'augmentation rapide de l'urbanisation et aux environnements obésogènes. Les taux d'incidence du DT1 sont également en hausse, ce qui contribue à l'augmentation de la prévalence du diabète (Group 2006),(Patterson, Dahlquist et al. 2009). La cause de cette augmentation reste incertaine. Un autre facteur contribuant à l'augmentation de la prévalence est l'amélioration de la survie (dans certaines populations) des personnes atteintes de diabète grâce à un dépistage précoce, une meilleure gestion du diabète et, par conséquent, une réduction de la mortalité prématurée (Chatterjee, Khunti et al. 2017). Enfin, le nombre croissant de jeunes adultes atteints du DT2 au cours des dernières années contribue également à l'augmentation de la prévalence globale du DT2, en raison de leur survie plus longue (Saeedi, Petersohn et al. 2019).

En 2019, la prévalence mondiale du diabète est estimée à 9,3 % (463 millions de personnes). Elle passera à 10,2 % (578 millions) en 2030 et à 10,9 % (700 millions) en 2045. La prévalence est plus élevée dans les zones urbaines (10,8 %) que rurales (7,2 %), et dans les pays à revenu élevé (10,4 %) que dans les pays à faible revenu (4,0 %). Une personne sur deux (50,1%) vivant avec le diabète ne sait pas qu'elle est diabétique. La prévalence mondiale de l'intolérance au glucose est estimée à 7,5 % (374 millions) en 2019 et devrait atteindre 8,0 % (454 millions) en 2030 et 8,6 % (548 millions) en 2045.

Un peu moins d'un demi-milliard de personnes vivent avec le diabète dans le monde et ce nombre devrait augmenter de 25 % en 2030 et de 51 % en 2045 (Saeedi, Petersohn et al. 2019).

## II.2. Définition de diabète :

Le diabète est défini comme une élévation de la glycémie survenant lorsque le corps n'est plus capable de produire une quantité d'insuline plasmatique suffisante et/ou assez active par rapport aux besoins de l'organisme. Les étiologies de diabète sont nombreuses : les facteurs génétiques et environnementaux, l'épigénétique, la fonction intestinale et du micro biote... sont des facteurs clés dans la complexité et l'hétérogénéité de la physiopathologie de diabète qui permet de distinguer les différents types de diabète: le diabète de type 1, le diabète de type 2 et le diabète gestationnel (Tenenbaum, Bonnefond et al. 2018).

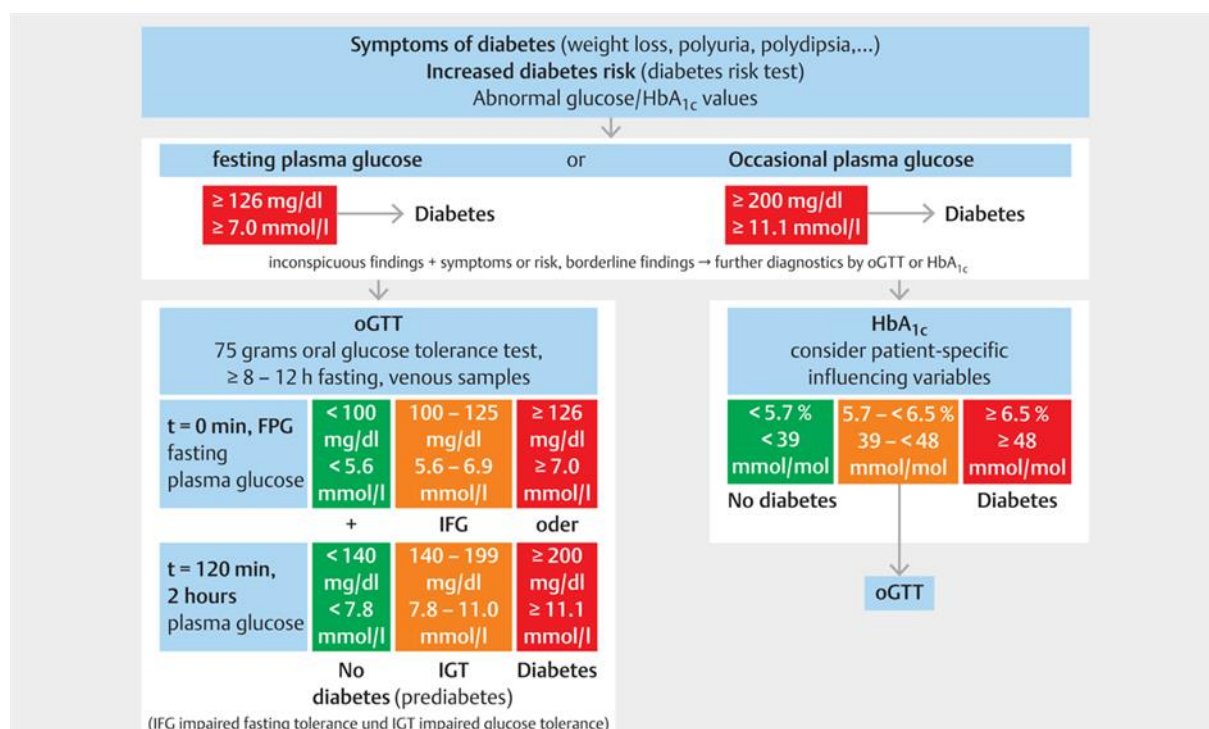


Figure 7 : Diagnostic de diabète (Patterson, Dahlquist et al. 2009).

## II.3. Classification des types de diabète :

La classification étiologique des diabètes sucré proposée par l'OMS et FID est actualisé en fonction des données scientifiques récentes, le diabète type 1 et 2 remplacent les termes DID et DNID.

### II.3.1. Diabète type 1

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune chronique caractérisée par une carence en insuline et une hyperglycémie qui en résulte. Les connaissances sur le DT1 ont rapidement

augmenté au cours des 25 dernières années, ce qui a permis de mieux comprendre sur de nombreux aspects de la maladie, notamment sa génétique, son épidémiologie, ses phénotypes immunitaires et de cellules  $\beta$ , et la charge de morbidité. Des interventions pour préserver les cellules  $\beta$  ont été testées, et plusieurs méthodes pour améliorer gestion de la maladie ont été évalués. Cependant, de grandes lacunes existent encore dans notre compréhension du DT1 et notre capacité à normaliser les soins cliniques et à réduire les complications et le fardeau associés à la maladie (DiMeglio, Evans-Molina et al. 2018).

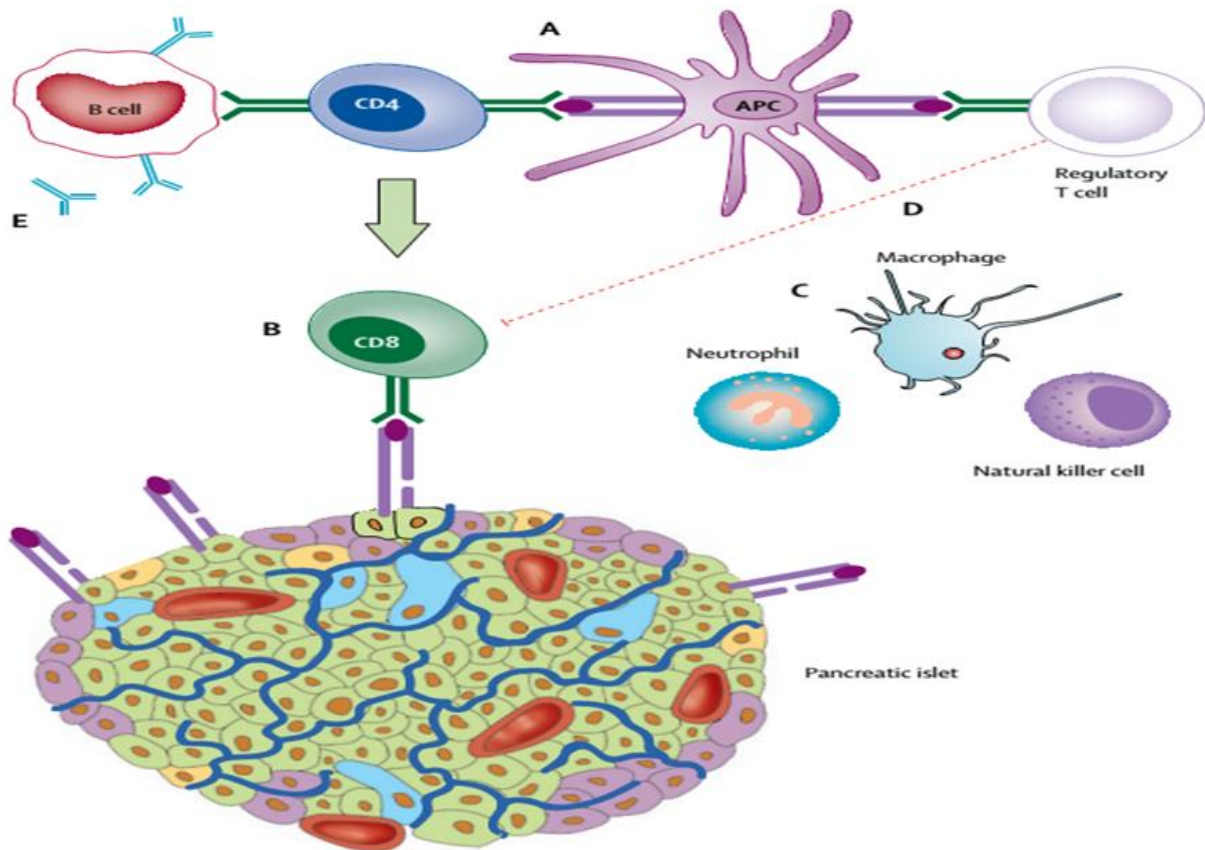


Figure 8 : L'immunopathogénie du diabète de type 1 (DiMeglio, Evans-Molina, & Oram, 2018).

On pense que le développement du diabète de type 1 est initié par la présentation de peptides de cellules  $\beta$  par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Les CPA portant ces auto-antigènes migrent vers les ganglions lymphatiques pancréatiques où ils interagissent avec des lymphocytes T CD4+ autoréactives qui à leur tour, provoquent l'activation de cellules T CD8+ autoréactives (A). Ces cellules T CD8+ activées retournent dans l'îlot de Langerhans et lysent les cellules  $\beta$  exprimant des auto-antigènes immunogènes sur les sites suivants : sur des molécules de surface du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (B). La destruction des cellules  $\beta$  est encore exacerbée par la libération de cytokines pro-inflammatoires et d'espèces réactives de l'oxygène par les cellules immunitaires innées (macrophages, cellules tueuses naturelles et

neutrophiles ; (C). L'ensemble de ce processus est amplifié par les défauts des lymphocytes T régulateurs, qui ne suppriment pas efficacement l'auto-immunité (D). Les cellules T activées dans le ganglion lymphatique pancréatique stimulent également les lymphocytes B pour produire des auto-anticorps contre les protéines des cellules  $\beta$ . Ces auto-anticorps peuvent être mesurés dans la circulation et sont considérés comme un biomarqueur déterminant du diabète de type 1 (E) (DiMeglio, Evans-Molina et al. 2018).

### II.3.2. Diabète type 2

Le diabète de type 2 se caractérise par une insuline relative Défi causé par un dysfonctionnement des cellules  $\beta$  pancréatiques et résistance à l'insuline dans les organes cibles. Entre 1980 et 2004, l'augmentation mondiale de l'obésité, des modes de vie sédentaires et une population vieillissante ont quadruplé l'incidence et prévalence du diabète de type 2 (Zhou, Lu et al., 2016).

Le diabète de type 2 se caractérise par une hyperinsulinémie accrue, une résistance à l'insuline et une défaillance des cellules  $\beta$  pancréatique, avec jusqu'à 50% de perte de cellules au moment du diagnostic (Holman, Paul et al. 2008). La perte de cellules  $\beta$  se produit plus rapidement chez les jeunes patients (10-17 ans), ce qui pourrait expliquer l'échec précoce du traitement chez les patients diagnostiqués à un jeune âge (Zeitler, Hirst et al. 2012). Les organes impliqués dans le développement du diabète de type 2 sont le pancréas (cellules  $\beta$  et  $\alpha$ ), le foie, les muscles squelettiques, les reins, le cerveau, l'intestin grêle et le tissu adipeux (DeFronzo, 2009).

L'effet incrétine, les modifications du côlon et du microbiome, l'inflammation sont apparus comme d'importants facteurs physiopathologiques (Schwartz, Epstein et al. 2016) et sont soit établis, soit susceptibles d'être établis ou ont le potentiel d'être des cibles thérapeutiques.

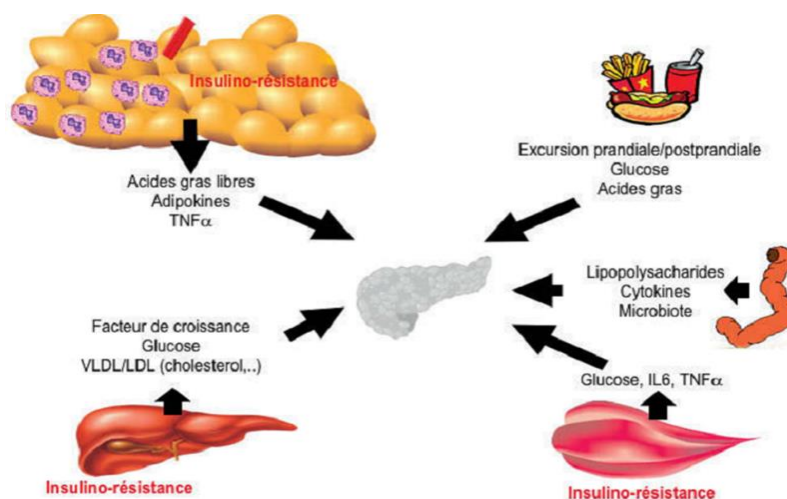


Figure 9 : Altération des cellules bêta pancréatiques dans le diabète de type 2 (Tenenbaum, Bonnefond, Froguel, & Abderrahmani, 2018).

Les excursions post-prandiales des nutriments, avec la production de glucose, des acides gras libres, des cytokines, adipokines, cholestérol et facteurs de croissance par les organes insulino-résistants et l'intestin hyperperméable, altèrent la fonction et la survie des cellules bêta-pancréatiques (Tenenbaum, Bonnefond et al. 2018). 415 millions de personnes vivent avec le diabète dans le monde et environ 193 millions de personnes souffrent de diabète non diagnostiqué.

Le diabète de type 2 représente plus de 90 % des patients diabétiques et entraîne des troubles micro vasculaires et macrovasculaires qui causent une profonde détresse psychologique et physique aux patients et aux soignants et mettent un énorme fardeau sur les systèmes de santé. Malgré l'amélioration des connaissances sur les facteurs de risque du diabète de type 2 et les preuves.

Pour des programmes de prévention réussis, l'incidence et la prévalence de la maladie continuent d'augmenter à l'échelle mondiale. De bonne heure, la détection par le biais de programmes de dépistage et la disponibilité de thérapies sûres et efficaces réduisent la morbidité et mortalité en prévenant ou en retardant les complications. Meilleure compréhension des phénotypes spécifiques du diabète et génotypes pourraient entraîner une prise en charge plus spécifique et adaptée des patients atteints de diabète de type 2, comme cela a été démontré chez les patients atteints de diabète de maturité du jeune. (Chatterjee, Khunti et al. 2017)

### **II.3.3. Diabète gestationnel**

Le diabète gestationnel (DG) est défini comme une intolérance au glucose se traduisant par une hyperglycémie de sévérité variable avec début Pendant la grossesse. Cette revue vise à revisiter la pathogenèse et l'étiologie du DG afin de mieux comprendre ses effets cliniques.

Présentation et résultats. Au cours d'une grossesse normale, la sensibilité à l'insuline diminue avec l'avancement de la gestation. Celles-ci, les modifications sont dues aux facteurs placentaires, à la progestérone et aux œstrogènes. En situation physiologique, une augmentation compensatoire dans la sécrétion d'insuline maintient une homéostasie normale du glucose. Le DG survient si les lymphocytes B pancréatiques sont incapables de faire face à l'augmentation demande d'insuline pendant la grossesse. Le DG est le plus souvent un précurseur du diabète de type 2 (DT2) – la forme la plus répandue de diabète. Ces femmes partagent des caractéristiques similaires avec les sujets prédisposés au DT2 : résistance à l'insuline avant et après grossesse et portent plus d'allèles à risque de DT2. Les diabètes auto-immuns et monogéniques sont des étiologies plus rares de DG.

Les issues de grossesse défavorables du DG sont principalement liées à la macrosomie causée par l'hyperinsulinisme fœtal en réponse à un fort taux de glucose provenant de

l'hyperglycémie maternelle. Les recommandations de dépistage et les critères de diagnostic du DG ont été récemment mis à jour. Les patients à haut risque doivent être dépistés le plus tôt possible en utilisant la glycémie à jeun et, s'ils sont normaux, à 24 à 28 semaines de gestation en utilisant un test de tolérance au glucose oral de 75 g. Le traitement du DG est basé sur l'éducation avec des infirmiers et diététiciens, et si nécessaire insulinothérapie (Baz, Riveline et al. 2016).

## **II.4. L'insuline**

### **II.4.1. Définition de l'Insuline**

L'insuline est une hormone endocrine hautement anabolique qui est sécrétée par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans situés dans le pancréas. L'insuline joue un large éventail de rôles métabotropes, par exemple, elle stimule le transport transmembranaire du glucose, entraîne le processus de glycolyse, déclenche la synthèse du glycogène, et supprime sa dégradation. En outre, l'insuline réduit au silence les processus lipolytiques au sein du tissu adipeux et augmente la quantité d'acides gras non estérifiés (AGNE) dans le sang et dans certains autres tissus, tout en diminuant simultanément leur oxydation dans les muscles squelettiques et le foie. Cette hormone joue principalement un rôle dans le métabolisme des protéines en amplifiant leur biosynthèse et en diminuant leur dégradation dans le foie, les muscles squelettiques et le tissu adipeux (Dimitriadis, Mitrou et al. 2011).

### **II.4.2. La structure de l'insuline**

La séquence primaire en acides aminés de la molécule d'insuline a été établie en 1955 par le groupe De Sanger (Brown, Sanger, & Kitai, 1955) L'insuline est un polypeptide de taille plutôt modeste, d'un poids moléculaire d'environ 6 kDa. C'est un hétérodimère constitué de deux chaînes polypeptidiques, la chaîne A et la chaîne B, reliées entre elles par deux ponts disulfures. Dans la plupart des espèces, l'espèce humaine comprise, la chaîne A comporte 21 acides aminés et la chaîne B en comporte 30. Un pont disulfure intracaténaire relie les acides aminés 6 et 11 de la chaîne A. La structure primaire de l'insuline humaine et celles, très proches, de l'insuline porcine et de l'insuline bovine sont représentées sur la Figure 10. La forme monomérique est la forme active de l'hormone, et c'est sous cette forme que se présente la molécule d'insuline dans la gamme des concentrations physiologiques et à pH neutre. Le monomère d'insuline présente une structure globulaire dont le centre est constitué d'un noyau hydrophobe.

La molécule d'insuline peut se dimériser spontanément, c'est-à-dire sans la participation d'atomes de zinc, aux concentrations supraphysiologiques et à pH neutre ou acide. Trois dimères peuvent s'associer pour former des hexamères. Cette association nécessite la présence de deux

atomes de zinc qui jouent en quelque sorte le rôle de coordinateurs entre les deux monomères. Les hexamères d'insuline forment des cristaux qui représentent la forme de stockage majeure de l'hormone dans les granules de sécrétion (Magnan and Ktorza 2005).

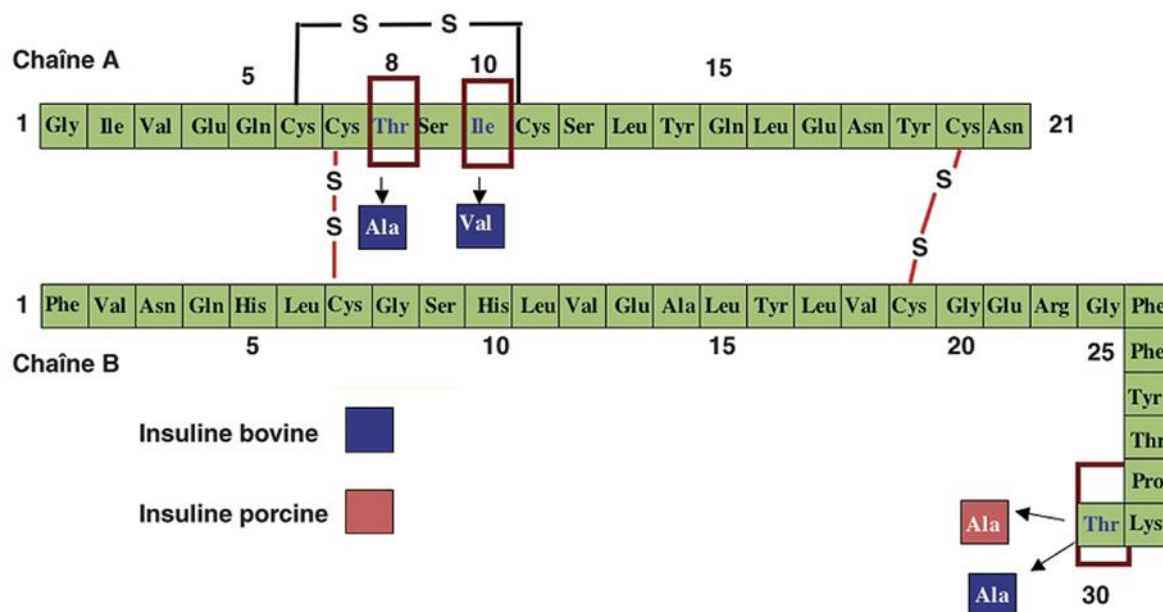


Figure 10 : Structure primaire de l'insuline humaine (Magnan and Ktorza 2005).

### II.4.3. La secretion de l'insuline :

La sécrétion d'insuline induite par le glucose, mécanisme cellulaire : Le glucose pénètre dans la cellule B par l'intermédiaire d'un transporteur spécifique (isoforme GLUT-2 chez les rongeurs et GLUT-1 chez l'homme), Le glucose est phosphorylé en glucose-6-phosphate par la glucokinase (considérée par certains auteurs, comme le « détecteur du glucose » ou glucose sensor), Une fois phosphorylé, le glucose est utilisé principalement par la voie de la glycolyse et de la respiration oxydative. Le métabolisme du glucose dans la cellule B est à l'origine d'une production accrue de protons, d'équivalents réduits (NADH, NADPH, glutathion réduit) et surtout d'intermédiaires phosphorylés à haute énergie (ATP). La génération d'ATP conduit à l'inactivation des canaux  $K^+$ /ATP, entraînant une dépolarisation membranaire et l'ouverture de canaux  $Ca^{2+}$  voltage-dépendants, aboutissant finalement à l'augmentation massive de la concentration cytosolique de  $Ca^{2+}$ , stimulation de l'exocytose des grains de sécrétion d'insuline (Magnan and Ktorza 2005).

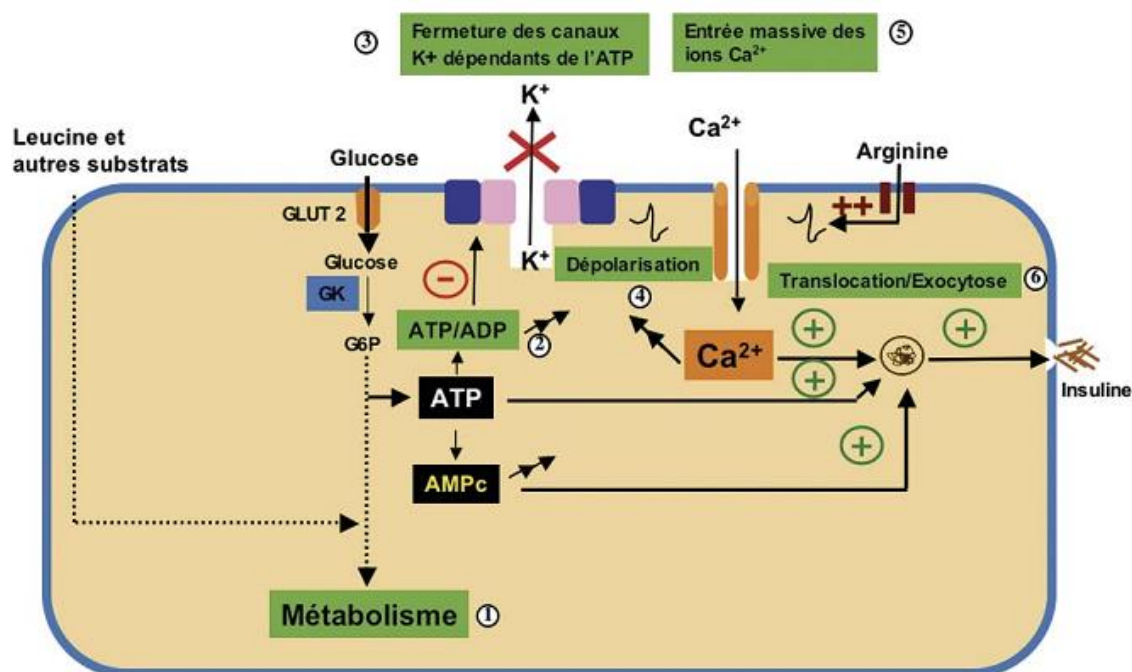


Figure 11 : Stimulation de la sécrétion d'insuline par la voie dépendant des canaux  $K^+$  sensibles à l'ATP. Les différentes étapes du couplage stimulus-sécrétion (Magnan and Ktorza 2005).

#### II.4.4. Le récepteur de l'insuline (IR)

Le récepteur de l'insuline (IR) est un dimère d'hétérodimères ( $(\alpha \beta)_2$ ) (Seino, Seino et al. 1989). La sous-unité  $\alpha$  et la chaîne  $\beta$  N-terminale de  $\sim 190$  résidus sont situés du côté extracellulaire de la membrane plasmique. le côté extracellulaire de la membrane plasmique constituent la totalité de l'ECD de l'IR ; le reste de la chaîne  $\beta$  comprend le hélice transmembranaire, le domaine juxtamembranaire et la tyrosine intracellulaire. Structures des sous-domaines individuels comprenant l'ECD (L1, CR, L2, et les domaines de type III de la fibronectine FnIII-1, 2 et 3) sont connues, et la structure cristalline de l'apo IR ECD fournit une vue de leur organisation quaternaire.

Dans la structure de l'apo IR ECD, la densité du domaine d'insertion (120 résidus situés dans FnIII-2, contenant le site de clivage qui génère les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$ , et le domaine d'insertion de la sous-unité  $\alpha$  C-terminale. L'hélice C-terminale de la sous-unité  $\alpha$ ,  $\alpha$ -CT) était faible, et seule une partie de l'hélice  $\alpha$ -CT était visible (Smith, Huang et al. 2010 ; Croll, Smith et al. 2016). Alors qu'un seul ( $\alpha \beta$ ) hétérodimère est présent dans l'unité asymétrique de la structure cristalline de l'IR, une symétrie générée par tétramère ( $(\alpha \beta)_2$ ) a été proposé pour représenter la forme biologiquement pertinente de l'ECD (McKern, Lawrence et al. 2006). Nous appellerons chaque hétérodimère ( $\alpha \beta$ ) individuel comme IR-monomère, et le tétramère ( $\alpha \beta$ )<sub>2</sub> comme IR-dimère (Scapin, Dandey et al. 2018).

La liaison de l'insuline à IR suggère deux sites d'interaction sur l'insuline, s'engageant avec deux sites de liaison (S1 et S2) sur IR (Whittaker, Hao et al. 2008). La liaison est proposée comme étant en trans, chaque insuline interagissant avec S1 d'un monomère IR et S2 de l'autre. Le pontage de ces sites de liaison des récepteurs constitue les interactions de haute affinité, tandis que les interactions de faible affinité résultent de l'occupation d'un seul site. L'interaction de haute affinité est caractérisée par un Kd de 6 à 200 pM pour le récepteur complet solubilisé et purifié par affinité, tandis que les interactions de faible affinité ont des Kd compris entre 6 (pour S1) et 400 nM (pour S2) (Tatulian 2015).

La liaison de l'insuline au récepteur complet montre des événements de liaison et des dissociations multiples et/ou des réarrangements multiples au sein du récepteur de faible affinité et/ou des réarrangements multiples au sein des poses de liaison à faible et à haute affinité (Tatulian 2015) alors que l'activation du récepteur est causée par une liaison à haute affinité.

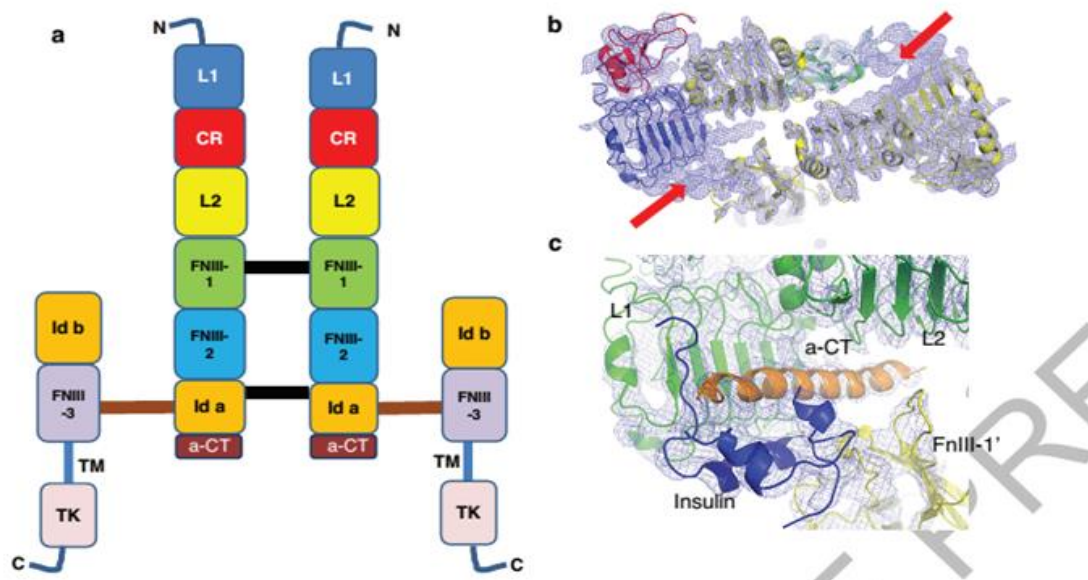


Figure 12 : Structure du dimère du récepteur de l'insuline. **a**, Organisation du domaine de l'IR complet. Les liaisons disulfure inter-monomères 28,29 sont représentés par des lignes noires ; le " pont de signalisation "26 intra-monomère est représenté par une ligne orange **b**, Carte de densité CryoEM pour la classe 1 avec les sous-domaines IR ajustés à la densité ; un monomère est jaune, l'autre est codé par couleur comme en a. La densité est représentée par une ligne noire. L'un des monomères est jaune, l'autre est codé par couleur comme en a. La densité identifiée par les flèches rouges peut être attribuée à l'insuline et à l'hélice  $\alpha$  CT. **c**, Gros plan de la densité avec l'insuline et l'hélice  $\alpha$ -CT ajustées (Wolosowicz, Lukaszuk et al. 2020).

#### II.4.5. Substrat du récepteur de l'insuline (IRS)

Il existe quatre isoformes d'IRS chez les mammifères, bien que l'homme soit dépourvu d'IRS3 (Björnholm, He et al. 2002). Les isoformes diffèrent en ce qui concerne la distribution

tissulaire et la capacité à engager un sous-ensemble diversifié de substrats cellulaires. Ainsi, la pléiotropie de l'action de l'insuline peut être expliquée par la capacité de ces adaptateurs à engager différents substrats cellulaires.

IRS1 et IRS2 sont les principales isoformes impliquées dans l'homéostasie métabolique (Boucher, Kleinrides et al. 2014). Dans le foie, l'ablation des isoformes IRS1 et IRS2 (Dong, Copps et al. 2008 ; Kubota, Kubota et al. 2008) reproduit le knock-out de l'IR, ce qui prouve qu'ils sont les principaux transducteurs du signal de l'insuline (Michael, Kulkarni et al. 2000). L'ablation généralisée d'IRS1 entraîne un retard de croissance et une résistance à l'insuline du muscle squelettique, alors que les knockouts d'IRS2 musculaire squelettique, tandis que les knockouts d'IRS2 présentent une défaillance des  $\beta$ -cellules spécifiques de la souche (Taniguchi, Emanuelli et al. 2006).

#### **II.4.6. Récepteur de l'IGF-1**

L'insuline et l'IGF-1 médient leurs effets biologiques via les récepteurs de l'insuline et de l'IGF-1 (IR et IGF-1R). Ces récepteurs à tyrosine kinase hautement homologues sont membres d'une famille qui comprend également les récepteurs orphelins de l'insuline, famille qui comprend également le récepteur orphelin lié au récepteur de l'insuline (IRR), dont on a suggéré qu'il jouait un rôle dans la détermination des testicules (Nef, Verma-Kurvari et al. 2003) et d'agir comme un capteur d'alcali extracellulaire (Deyev, Sohet et al. 2011). Bien que l'insuline et l'IGF-1 se lient de manière préférentielle à leurs propres récepteurs, les deux ligands peuvent également se lier au récepteur alternatif d'affinité réduite (Belfiore, Frasca et al. 2009).

#### **II.4.7. La résistance à l'insuline**

La résistance à l'insuline est définie cliniquement comme une réponse réduite des tissus cibles à la stimulation par l'insuline. Le phénomène d'IR s'accompagne d'une sécrétion pathologique d'insuline après un repas, qui est appelée hyperinsulinémie. Il est intéressant de noter qu'une hyperinsulinémie de longue durée entraîne une aggravation de l'IR. En accord avec conformément à cette notion, un taux d'insuline chroniquement élevé (par exemple, en raison d'injections d'insuline inadéquates) produit une réduction adaptative du nombre de récepteurs de la membrane plasmique pour l'hormone (en raison de leur internalisation et dégradation adaptatives) (Shanik, Xu et al. 2008). Par conséquent, une plus grande dose d'insuline est nécessaire pour obtenir le même effet physiologique, d'où le début de la RI.

De plus, des altérations secondaires dans les tissus cibles sont également possibles. Marban et al. ont démontré que des souris transgéniques surexprimant l'insuline présentaient une diminution de la réponse à l'insuline malgré une normoglycémie à jeun et un poids corporel correct

(Marbán and Roth 1996). Ce phénomène pourrait être expliqué par une liaison altérée de l'insuline à ses récepteurs et/ou provenir d'une hypertriglycéridémie, qui peut altérer la transduction du signal de l'insuline (Łukaszuk, Kurek et al. 2015). L'hyperinsulinémie peut également favoriser la prise de poids, car un surdosage en insuline entraîne une hypoglycémie sévère et une polyphagie (alimentation excessive) (Atkinson, Eisenbarth et al. 2014). Cela conduit à la formation d'un cercle vicieux spécifique, c'est-à-dire que l'hyperinsulinémie propulse l'IR et la prise de poids, qui à leur tour, nécessitent un dosage plus élevé d'insuline pour être compensés.

De plus, des défauts dans la structure du récepteur de l'insuline, une réduction de la densité des récepteurs à la surface des cellules, ou une action inappropriée du système immunitaire, peuvent entraîner une réponse anormale des tissus cibles à l'insuline (Wolosowicz, Lukaszuk et al. 2020).

#### **II.4.8. Relation entre l'inflammation et le diabète sucré**

L'inflammation est largement considérée comme un facteur étiologique essentiel qui joue un rôle essentiel dans le développement de la résistance à l'insuline, laquelle conduit de manière significative au DT2. Elle contribue également aux complications prévues du diabète. Cette notion a été proposée sur la base des conclusions tirées des différentes études qui se sont concentrées sur l'association entre le développement du diabète de type 2 et l'augmentation des niveaux de marqueurs inflammatoires de phase aiguë en circulation et les niveaux de résistance à l'insuline (Greenfield and Campbell 2006).

Les caractéristiques principales du DT2 sont les différents niveaux de résistance à l'insuline et l'insuffisance relative de la sécrétion d'insuline. Les différents niveaux de développement du DT2 sont largement dépendent de différents facteurs environnementaux et génétiques.

L'obésité est considérée comme l'un des principaux facteurs car elle est assez directement associée au développement de la résistance directement associée au développement de la résistance de l'état inflammatoire et des tissus périphériques. Les réponses inflammatoires peuvent soit établir une relation de cause à effet dans l'émergence du DT2 qui contribue davantage à la résistance à l'insuline, ou bien elles peuvent augmenter par l'état d'hyperglycémie qui conduit aux complications du DT2 (Cruz, Sousa et al. 2013).

Une autre recherche indique directement l'implication de l'activation du système immunitaire et de l'inflammation chronique de bas grade dans la pathogenèse du DT2 et de la résistance à l'insuline en fonction de l'obésité (Esser, Legrand-Poels et al. 2014).

Le développement du diabète de type 2 et de ses complications macrovasculaires implique des facteurs de risque qui sont des marqueurs inflammatoires systématiques. Quelques exemples de marqueurs inflammatoires sont l'ESR, le LED et la colite ulcéreuse. De même (Wang, Bao et al. 2013) a identifié le rôle spécifique des marqueurs inflammatoires en déclarant que de nombreuses preuves confirment le rôle intermédiaire des marqueurs inflammatoires dans l'apparition du diabète de type 2 et de ses éventuelles complications à long terme. Il établit une corrélation entre l'apparition du diabète et les conditions d'origine dues aux mécanismes inflammatoires. En ce qui concerne le rôle positif de l'inflammation, plusieurs études ont potentiellement montré que les marqueurs inflammatoires peuvent être utilisés pour affiner la prédiction des risques associés au diabète. Cela pourrait en outre améliorer les interventions sur le mode de vie des personnes. Les résultats de l'étude suggèrent que l'inflammation est susceptible d'avoir un impact direct sur la résistance à l'insuline ou la glycémie en l'augmentant de manière significative.

De nombreuses études menées ces dernières années suggèrent que le risque de développement du DT2 est positivement lié à de faibles niveaux d'inflammation (Navarro and Mora 2005). La majorité des études mutuellement d'accord que les réponses inflammatoires contribuent au développement du DT2 par le biais de la résistance à l'insuline. En raison de l'hyperglycémie, la résistance à l'insuline peut potentiellement augmenter et contribuer aux complications à long terme. Certaines études épidémiologiques ont exploré la relation entre les biomarqueurs inflammatoires et le développement du DT2 et de ses complications qui en découlent. Après la synthèse des acides gras est effectuée par les tissus adipeux, ceux-ci libèrent le facteur de nécrose tumorale alpha et des substances pro-inflammatoires. (Des cytokines pro-inflammatoires). Les marqueurs inflammatoires sont étroitement liés aux graisses corporelles. Cependant, le rôle déclencheur de l'inflammation dans la prévalence du DT2 et de ses complications n'est toujours pas exploré par les chercheurs (Lontchi-Yimagou, Sobngwi et al. 2013).

#### **II.4.9. Stress oxydatif et ROS**

La première définition du stress oxydatif a été proposée par Sies (1985) qui a déclaré que le stress oxydatif est la perturbation qui est créée dans le passage du pro-oxydant à l'antioxydant qui conduit à des dommages (Sies 1997). La perturbation est en faveur du pro-oxydant. Une autre définition du stress oxydatif indique que le stress oxydatif est une quantité excessive d'espèces réactives de l'oxygène. Quantité excessive d'espèces réactives de l'oxygène. Cette quantité excessive est le résultat de la variation de la production et de la destruction des ROS.

L'augmentation de la production des radicaux libres et/ou la diminution de l'acidité physiologique des défenses antioxydantes contribuent potentiellement au stress oxydatif. Ces défenses antioxydantes sont menées contre les radicaux libres. En ce qui concerne la relation entre le stress oxydatif et les ROS, le niveau de stress oxydatif que subit par la cellule est en fonction de l'activité exercée par le système de réaction générant les ROS ainsi que du système de piégeage des ROS. Fondamentalement, le stress oxydatif peut être défini comme l'état qui caractérise la production de ROS.

La formation d'un nombre excessif de ROS peut conduire à un stress oxydatif qui endommage davantage les cellules. Les dommages cellulaires peuvent aboutir à la mort des cellules (Poljsak, Šuput et al. 2013). Par conséquent, les cellules disposent généralement des réseaux d'antioxydants qui permettent de piéger les ROS produits en excès. De même, une autre étude postule le même mécanisme selon lequel la surproduction de ROS affecte la capacité antioxydante intrinsèque. Elle contribue en outre au stress oxydatif qui peut causer des dommages aux tissus ou aux biomolécules des cellules normales.

Outre la production excessive de ROS, les facteurs contribuant au stress oxydatif sont l'altération du système antioxydant et le dysfonctionnement des mitochondries (Nita and Grzybowski 2016).

Le stress oxydatif est souvent associé à l'augmentation des niveaux intracellulaires d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui peuvent causer des dommages potentiels aux lipides, à l'ADN et aux protéines. C'est un phénomène qui se produit en raison de la disparité entre l'élimination et la production des ROS. De plus, ce phénomène contribue au développement du DT2. Le stress oxydatif est également très lié à la résistance à l'insuline. Certaines études suggèrent également que le stress oxydatif est également responsable de l'altération des voies de signalisation intracellulaires, ce qui induit une résistance à l'insuline (Dong, Ni et al. 2016).

Plusieurs enzymes contribuent potentiellement à la protection cellulaire contre l'oxydation indésirable. La glutathion peroxydase, la catalase et la superoxyde dismutase (SOD). La défense antioxydante élevée aide également à éliminer les effets néfastes des ROS (Halim and Halim 2019).

#### **II.4.10. Relation entre les ROS et l'inflammation**

La régulation des niveaux d'espèces réactives de l'oxygène peut créer un impact important sur la maladie et la santé. Les exemples de espèces réactives de l'oxygène comprennent les radicaux libres (superoxyde/O<sub>2</sub> et radicaux hydroxyles), les peroxydes (peroxyde d'hydrogène/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) et les ions oxygène/O<sub>2</sub>. Les processus métaboliques habituels de l'organisme

sont à l'origine des ROS. Lorsque les ROS sont maintenus à des concentrations cellulaires adéquates, ils ont tendance à jouer des rôles importants dans la signature des cellules. Les ROS sont de petites molécules mais très réactives. Les niveaux de ROS sont susceptibles d'augmenter avec l'augmentation du stress cellulaire. La nature relativement réactive des ROS leur permet de modifier les protéines, les lipides ou les espèces oxygénées. Ce scénario de modification est appelé stress oxydatif. Afin d'assurer le bon fonctionnement physiologique des types de cellules dans l'ensemble du corps, il est important de maintenir les concentrations cellulaires normales de ROS. Le site pathogénie de diverses maladies, par exemple le cancer, l'athérosclérose, la neurodégénérescence et le diabète, implique la diminution ou la production excessive de ROS ou une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (Morrell 2008).

D'autre part, l'inflammation est considérée comme la réponse immunitaire défensive de l'hôte contre les agents pathogènes étrangers. Cette stratégie de survie a été développée par le système immunitaire des vertébrés. L'objectif de cette stratégie de survie est de faciliter la réparation des tissus endommagés. De plus, le cycle de l'inflammation est souvent accéléré par l'absence de piégeage approprié des ROS. La relation entre l'inflammation et les ROS est définie comme suit dans plusieurs études : L'absence de piégeage approprié des ROS contribue à la réduction de la quantité de NO biodisponible, ce qui conduit à une exocytose incontrôlée (Morrell 2008). Les ROS peuvent diminuer la bioactivité du NO en modifiant les sites protéiques où il y a des chances de réactions. De plus, ils peuvent même directement interagir ou inactiver le NO. Ils contribuent à réduire l'influence physiologique du NO. La perte de l'activité antioxydante peut conduire à une diminution du NO biodisponible et une augmentation de l'exocytose endothéliale. L'augmentation de l'inflammation vasculaire et la localisation des GBM est la conséquence de l'augmentation de l'exocytose endothéliale (Morrell 2008).

Les espèces réactives d'oxygène (ROS) sont considérées comme des molécules de signalisation clés qui contribuent de manière importante à la progression des troubles inflammatoires. L'augmentation de la production de ROS par les neutrophiles polymorphonucléaires (PMN) au niveau du site de l'inflammation entraîne des lésions tissulaires et un dysfonctionnement endothélial. Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) jouent un rôle essentiel dans la progression des troubles inflammatoires.

Lors du passage des cellules inflammatoires (les cellules participant à l'inflammation) et des macromolécules voyageant du sang vers les tissus, un rôle important est joué par l'endothérite vasculaire. Le stress oxydatif est produit par les PMN dans des conditions inflammatoires. Ce stress oxydatif contribue à ouvrir la jonction inter-endothéliale. Le rôle du

stress oxydatif ne se limite pas à cela, il favorise également la migration des cellules inflammatoires autour de l'endothélium (Mittal, Siddiqui et al. 2014).

En ce qui concerne les réactions inflammatoires, elles entraînent également la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Hakim 1993). De plus, le chercheur suggère également que le processus inverse est également possible dans lequel les ROS induisent la production de réactions inflammatoires. Les interactions exprimées par les composants de ces réactions présentent l'effet synergique. Les caractéristiques des réactions inflammatoires comprennent des événements cellulaires et vasculaires, tandis que les agressions endogènes et exogènes sont les principaux déclencheurs des réactions inflammatoires. Dans les réactions inflammatoires, les leucocytes activés ont tendance à quitter le sang circulant et à se déplacer vers le site de l'agression. Sur le site de l'agression, ils libèrent le contenu des granules ainsi que de grandes quantités d'espèces réactives de l'oxygène. Lorsque les effets des réactions inflammatoires sont juste limités aux agents pathogènes, ils sont avantageux pour l'homme.

Si une composante de la réaction inflammatoire est inadéquate, elle peut éventuellement conduire à des infections bactériennes indésirables. Cependant, dans l'inverse, la production de ROS au cours du métabolisme des médicaments et l'irradiation tend à déclencher la réaction inflammatoire. Les réactions inflammatoires sont induites avec la production de ROS secondaires. La production chronique de ROS conduit à une réaction inflammatoire chronique entre l'athérosclérose et l'endothélium, tandis que la production aiguë de ROS entraîne une thrombose. De plus, les ROS ont également le potentiel de contrôler l'activité des molécules inflammatoires soit de manière négative ou positive (Hakim 1993).

#### **II.4.11. Mode d'action d'insuline**

##### **II.4.11.1. Activation de la signalisation de l'insuline**

Suite à la liaison de l'insuline, la tyrosine kinase du récepteur de l'insuline (IR) est activée, entraînant la phosphorylation de la tyrosine de l'IR et des protéines substrats de l'IR (IRS). Les sites de phosphotyrosine sur les IRS permettent de la liaison de la lipide kinase PI3K, qui synthétise le PtdIns(3,4,5)P3 (PIP3) au niveau de la membrane plasmique. Cela recrute la phosphoinositide-dépendante kinase (PDK), qui phosphoryle directement le résidu Thr308 de AKT. Une deuxième phosphorylation de l'AKT, au niveau du résidu Ser473, est effectuée par le complexe mTOR 2 (mTORC2). L'AKT activée continue à phosphoryler un certain nombre de substrats au niveau des résidus Ser/Thr. Parmi ceux-ci, on trouve : les facteurs de transcription FOXO (forkhead family box O) la protéine de la sclérose tubéreuse 2 (TSC2), qui permet l'activation de mTORC1 et de ses cibles en aval, la protéine ribosomale S6 kinase (S6K) et la protéine I $\epsilon$  de

liaison de l'élément régulateur du stérol (SREBP1c) ; le glycogène synthase kinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) et la RabGAP TBC1 domaine family member 4 (TBC1D4). Ces protéines effectrices médient les effets de l'insuline sur la production, l'utilisation et l'absorption du glucose, ainsi que sur la synthèse du glycogène, des protéines et des lipides (Haeusler, McGraw et al. 2018).

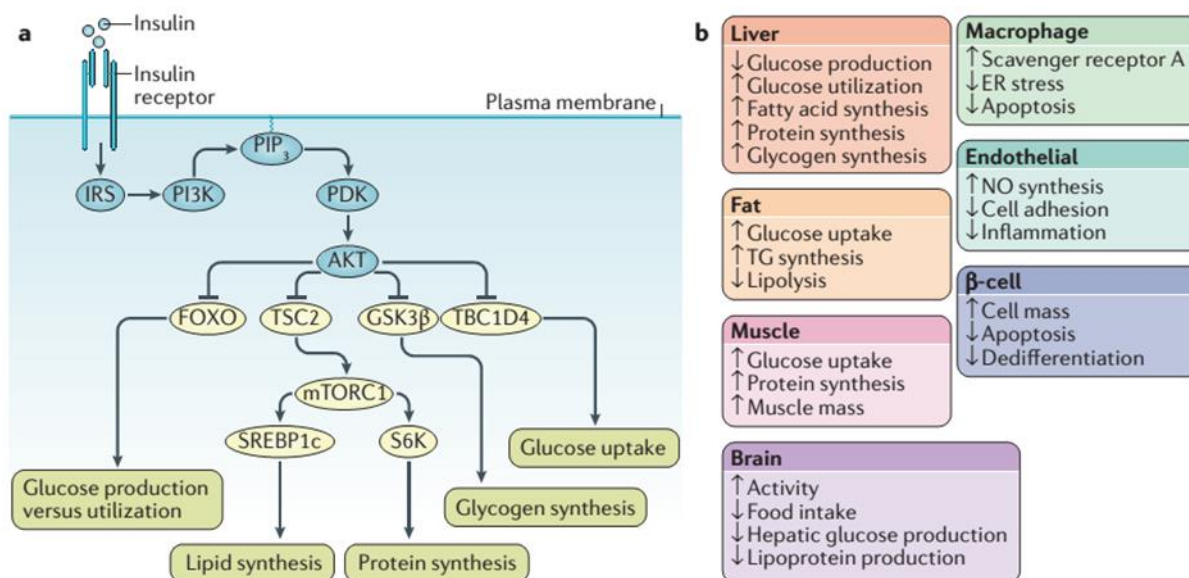


Figure 13 : Activation de la signalisation de l'insuline. (a), Effets de la signalisation de l'insuline dans différents tissus signalisation de l'insuline dans divers tissus et types de cellules (b). (Haeusler, McGraw et al. 2018).

#### II.4.11.2. Les phosphatases lipidiques

Les concentrations dans la membrane plasmique du second messager lipidique PtdIns (3,4,5) P3 sont contrôlées non seulement au niveau de la synthèse par la PI3K mais aussi au niveau de la localisation et de dégradation. Deux phosphatases lipidiques sont connues déphosphoryler les PtdIns (3,4,5) P3 et ainsi atténuer la signalisation de l'insuline en aval : PTEN et SHIP2 (Src homologie 2 (SH2)-containing inositol 5'-phosphatase 2) (Lazar and Saltiel 2006).

#### II.4.11.3. Les protéines phosphatases

La découverte de l'activité tyrosine kinase de l'IR et de l'IRS a déclenché une recherche de tyrosine phosphatases qui mettent fin à leur activation. Cependant, les près de 100 membres de cette famille de gènes n'ont pas de substrats sélectifs mais semblent pouvoir déphosphoryler des résidus de tyrosine de manière plutôt promiscuité ; de plus, leur activité semble être constitutive, suggérant que la phosphorylation de la tyrosine des IR et IRS est transitoire. La spécificité est probablement obtenue par la localisation subcellulaire et la proximité physique. La protéine tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) régule négativement la signalisation de l'insuline en

déphosphorylant les résidus de tyrosine sur les protéines IR et IIRS, et l'ablation de PTP1B est associée à une augmentation de la sensibilité à l'insuline (Johnson, Ermolieff et al. 2002 ; Feldhammer, Uetani et al. 2013)

#### II.4.11.4. Phosphorylation inhibitrice

En règle générale, la phosphorylation de la tyrosine active, et la phosphorylation de la sérine/thréonine inactive les protéines IR et IRS (Boucher, Kleinriders et al. 2014 ; Copps and White 2012) À un niveau plus granulaire, les effets sont dépendants du site, mais la phosphorylation sérine/thréonine est un mécanisme majeur par lequel la signalisation IR est ajustée, antagonisée ou terminée (Haeusler, McGraw et al. 2018).

#### II.4.11.5. Régulation de la signalisation de l'insuline

La signalisation de l'insuline est antagoniste par le biais de nombreux mécanismes. a | Vue d'ensemble des mécanismes de régulation ; ceux-ci comprennent l'internalisation et la dégradation du récepteur de l'insuline (IR) induites par le ligand (non illustré dans ce panneau), la phosphorylation inhibitrice du substrat du récepteur de l'insuline (IRS) (par des kinases telles que IκB kinase β (IKKβ), la kinase c-Jun N-terminale (JNK), la protéine ribosomale S6 kinase (S6K) et mTOR), l'épuisement de PtdIns (3,4,5)P3 (PIP3) par les phosphatases lipidiques (PTEN et SHIP2), l'élimination des groupes de phosphorylation activateurs par la protéine phosphatases (PTP1B, PHLPPs et PP2A), et l'inhibition par des substrats alternatifs de la kinase IR (tels que GRB10, GRB14 et les protéines SOCS). En revanche, un substrat alternatif différent de l'IR (SH2B1) potentialise la signalisation de l'insuline.

Les protéines GRB10, GRB14 et SOCS sont des pseudo-substrats de la kinase IR qui bloquent la liaison IRS. L'activité inhibitrice de GRB10 est potentialisée en aval de la signalisation de l'insuline, en raison de la phosphorylation et de la stabilisation médiées par le complexe mTOR 1 (mTORC1). La protéine kinase Cε (PKCε) phosphoryle IR, bloquant ainsi l'autophosphorylation de l'IR. c | Protéines IRS. Les protéines SOCS antagonisent la signalisation de l'insuline d'une deuxième manière en recrutant une ubiquitine ligase (Ub ligase) qui cible les protéines IRS pour la dégradation.

La phosphorylation Ser/Thr inhibitrice de l'IRS est effectuée par de multiples kinases, dont mTORC1, S6K, JNK et IKKβ. d | PIP3. Les niveaux de ce médiateur lipidique sont réduits par les phosphatases lipidiques PTEN et SHIP2. eAKT. La déphosphorylation et l'inactivation d'AKT sont effectuées par les protéines PP2A et PHLPP. Ces dernières sont activées par la signalisation d'AKT elle-même, par des mécanismes impliquant mTORC1 et la glycogène synthase kinase 3β (GSK3β) (Haeusler, McGraw et al. 2018).

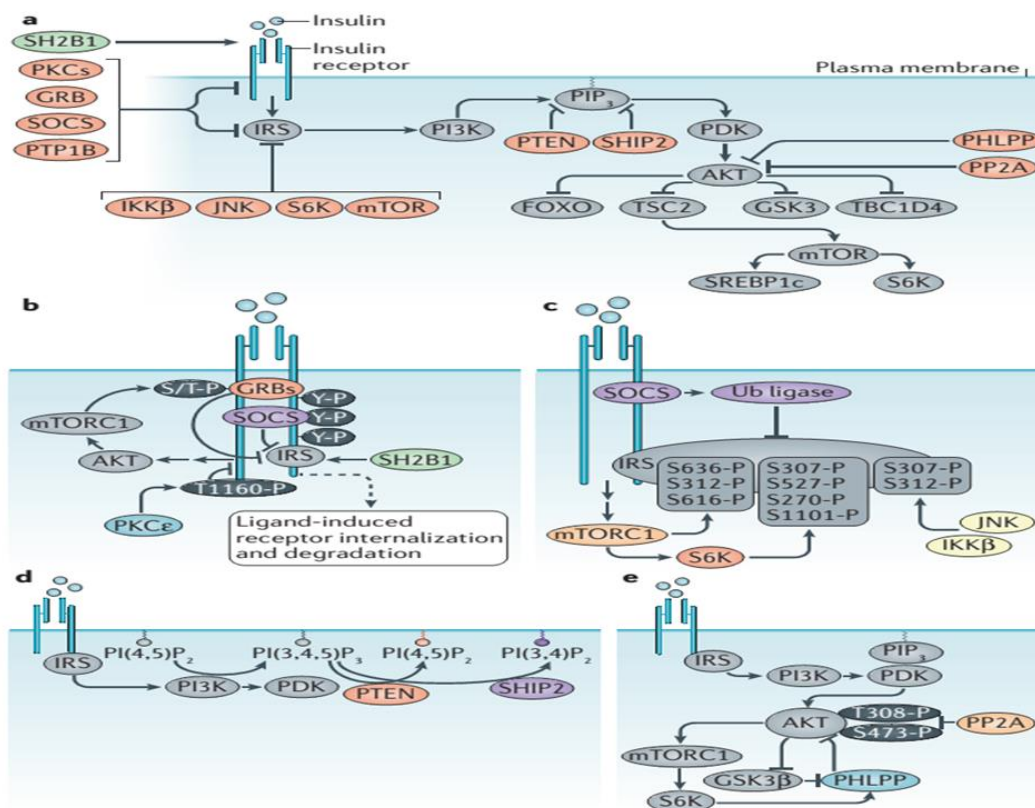


Figure 14 : Modification de la signalisation de l'insuline (Haeusler, McGraw et al. 2018).

Tableau 1 : Médicaments pour le traitement du diabète sucré avec leur mécanisme d'action et leurs effets secondaires (Katisart, 2022).

Oral antidiabetics	Mechanism of action	Side effects
<b>Sulfonylureas</b> Glimiperide (Amaryl) Glipiside (Glucotrol) Glipiside-gits (Glucotrol-XL) Glyburide (Diabeta, Micronase) Glyburide micronized (Glynase) Tolbutamide (Orinase) Chlorpropamide (Diabinese) Tolazamide (Tolinase) Acetohexamide (Dymelor)	Stimulate first-phase insulin secretion by blocking K <sup>+</sup> channel in β-cells	Late hyperinsulinemia and hypoglycaemia Weight gain
<b>Meglitinides</b> Repaglinide (Prandin) Nateglinide (Starlix)	Stimulate first-phase insulin secretion by blocking K <sup>+</sup> channel in β-cells	Hypoglycaemia Weight gain
<b>Biguanides</b> Metformin (Glucophage, Riomet) Metformin-XR (Glucophage-XR)	Decrease hepatic glucose production Increase muscle glucose uptake and utilization	Nausea, Diarrhea Anorexia, Lactic acidosis
<b>Thiazolidinediones</b> Rosiglitazone (Avandia) Pioglitazone (Actos)	Increase insulin sensitivity via activation of PPAR-γ receptors	Fluid retention and weight gain
<b>α-Glucoside Inhibitors</b> Acarbose (Precose) Miglitol (Glyset)	Decrease hepatic glucose production Delay glucose absorption	Flatulence Abdominal bloating

# Chapitre III

## Relation entre la vitamine D et le diabète

## **Chapitre III. Relation entre la vitamine D et le diabète**

### **III.1. Lien physiologique entre la vitamine D et le diabète**

Le rôle de la vitamine D ne se limite pas seulement à favoriser l'absorption et la fixation du calcium et/ou du phosphore dans l'organisme. Elle interagit également avec l'expression de certains gènes, dont l'effet se répercute sur le système immunitaire, et intervient ainsi dans les diabètes de type 1 et de type 2, via une amélioration de la sensibilité à l'insuline et de l'intolérance au glucose (Nkembe et al., 2009).

On retrouve, dans la littérature de nombreuses relations entre vitamine D et diabète, La vitamine D stimule l'expression du récepteur de l'insuline et le transport de glucose en réponse à l'insuline (Maestro et al., 2000). Ces résultats fournissent la preuve que la vitamine D<sub>3</sub> agit comme stimulateur génomique de la réponse insulinaire dans le contrôle du transport du glucose (Maestro et al., 2000 ; Dunlop et al., 2005).

La vitamine D<sub>3</sub> active directement le peroxisome proliferator receptor  $\delta$  (PPAR $\delta$ ) dans les muscles et le tissu adipeux régulant ainsi les sources énergétiques d'origines lipidique et glucidique (Nagpal et al., 2009).

La vitamine D<sub>3</sub> maintient l'homéostasie calcique essentielle dans le processus cellulaire de réponse à l'insuline, dans le muscle squelettique et le tissu adipeux. Deux études contrôlées randomisées en double aveugle (Von Hurst et al., 2010 ; Nikooyeh et al., 2011) ont montré que la vitamine D<sub>3</sub> améliore la sensibilité post prandiale à l'insuline chez les sujets susceptibles de présenter une insulino-résistance.

### **III.2. Vitamine D et l'insulino-sécrétion**

Les cellules  $\beta$ -pancréatiques possèdent une activité  $1\alpha$ -hydroxylase, qui permet l'hydroxylation de la 25(OH) D en 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamines D<sub>3</sub> ou calcitriol (Figure 15). Cette forme active de la vitamine D pourra agir sur les cellules pancréatiques puisque son récepteur  $\gamma$  est également présent. Elle interviendrait dans la croissance des cellules  $\beta$ , dans la synthèse d'insuline par activation de la transcription de son gène, la preuve étant que des éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) ont été identifiés dans le promoteur du gène humain de l'insuline (Bland et al., 2004), ainsi que des protéines de liaison au calcium dépendantes de la vitamine D (Palomer et al., 2008).

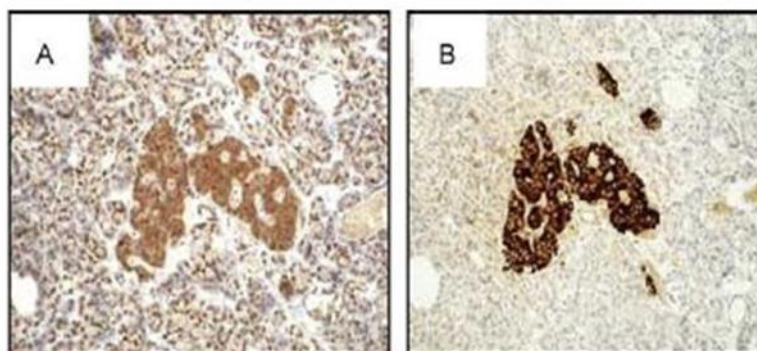


Figure 15 : Mise en évidence par marquage immunohistochimique de l' $1\alpha$ -hydroxylase (A) présente au niveau des cellules sécrétrices d'insuline (B) sur des sections de pancréas humain (Bland et al., 2004).

Le mécanisme d'action majeur de la vitamine D sur la sécrétion et la synthèse de l'insuline impliquerait son rôle important dans la régulation du calcium extracellulaire et du flux de calcium à travers la cellule nécessaire aux endopeptidases qui convertissent la proinsuline en insuline. De plus, le calcium est non seulement nécessaire à l'exocytose de l'insuline mais également à la glycolyse dans les cellules  $\beta$ , qui joue un rôle dans la régulation de la concentration de glucose circulant. La vitamine D affecte également la sécrétion d'insuline en stimulant sa synthèse par l'activation de la biosynthèse des protéines dans les îlots pancréatiques. Elle est aussi responsable de l'augmentation de la sécrétion d'insuline par d'autres mécanismes tels que :

- La modulation directe de la croissance des cellules  $\beta$  (Palomer et al., 2008 ; Pittas et al., 2007).
- La régulation du flux calcique à travers la cellule  $\beta$  : la sécrétion d'insuline étant un processus dépendant du calcium, l'augmentation de la concentration du calcium intracellulaire favorise l'insulinosécrétion (endopeptidase calcium dépendante).
- La modulation de l'activité de la calbindine : cette protéine cytosolique des cellules  $\beta$  favorise l'exocytose calcium-dépendante des vésicules d'insuline. La calbindine protège également contre l'apoptose par un effet tampon du calcium intracellulaire (l'apoptose étant dépendante de la concentration en calcium) (Figure 16). (Eliades et Pittas .2010).

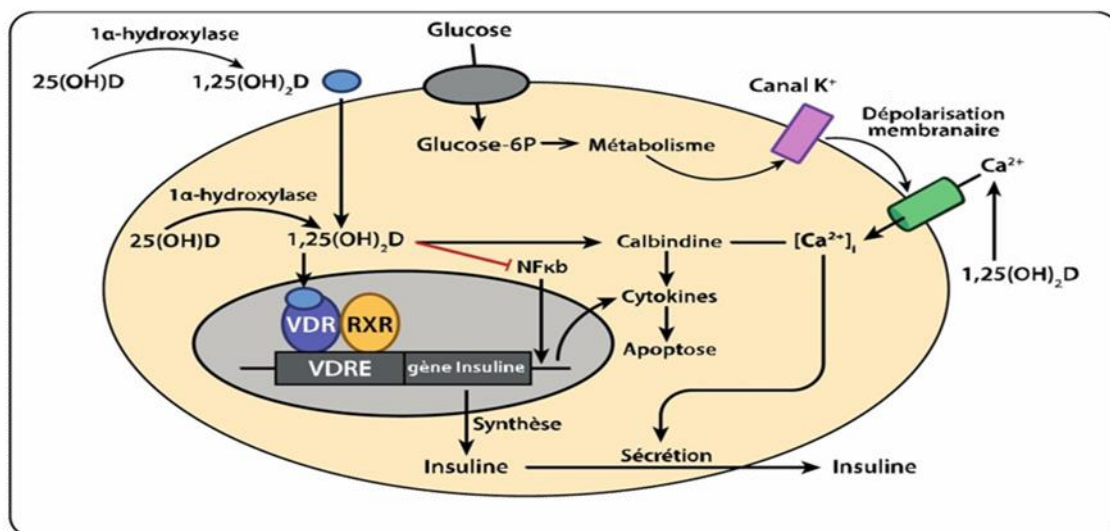


Figure 16 : Mécanismes d'action de la vitamine D sur la sécrétion d'insuline au niveau de la cellule  $\beta$  pancréatique (Eliades et Pittas .2010).

### III.3. La vitamine D et l'insulino-résistance

En plus d'un rôle vraisemblable sur l'insulino-sécrétion, la vitamine D aurait un effet bénéfique sur l'action de l'insuline, soit directement en favorisant l'expression du récepteur de l'insuline, soit indirectement médié par le calcium.

La vitamine D joue un rôle direct au niveau de la sensibilité des tissus à l'insuline. Elle stimule l'expression des récepteurs de l'insuline situés au niveau des tissus cibles périphériques et active le facteur de transcription PPAR- $\delta$  (Peroxisome Proliferator Activated Receptor-gamma), facteur régulateur du métabolisme des acides gras au niveau des tissus adipeux et musculaire. En modulant les flux calciques, la vitamine D régule aussi la réponse tissulaire à l'insuline en facilitant le transport intracellulaire du glucose en réponse à l'insuline par une externalisation plus importante des transporteurs du glucose insulindépendants ou GLUT4 (Guadarrama-López et al., 2014 ; Guillard, 2015).

Elle est impliquée dans l'IR par ses interactions avec le RAAS. En effet, l'angiotensinogène inhibe l'action de l'insuline sur le tissu vasculaire et le muscle squelettique, ce qui altère le captage du glucose au niveau de ces cellules. Ainsi, une expression élevée du gène de récepteur à l'insuline maintient une bonne voie de signalisation de l'insuline. Ces données confirment que la carence en vitamine D semble être impliquée dans l'apparition de la résistance à l'insuline en raison de la diminution de l'expression des récepteurs à l'insuline (Szymczak-Pajor et Śliwińska, 2019).

Les modifications des concentrations intracellulaires du  $\text{Ca}^{2+}$  peuvent entraîner une résistance périphérique à l'insuline par altération de la transduction de son signal, avec une diminution de l'activité et de l'externalisation du transporteur de glucose-4 (GLUT4) (Cavalier et al., 2011). L'amélioration de la sensibilité à l'insuline serait aussi médiée par la capacité de la vitamine D d'activer le  $\text{PPAR}\gamma$ , facteur de transcription intervenant dans la régulation du métabolisme des acides gras dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux (Schlienger et al., 2010).

De plus, la supplémentation en vitamine D réduit les concentrations d'acides gras sériques libres chez les patients atteints de DT2, ce qui suggère en outre une amélioration de la sensibilité à l'insuline (Chiu et al., 2004).

Fait de ces mécanismes d'action, des études précédentes ont permis de montrer des corrélations entre le statut en vitamine D et la fonction cellulaire  $\beta$  (Palomer et al., 2008 ; Nagpal et al., 2009). Une étude rapporte une corrélation significative entre le taux de  $[25(\text{OH}) \text{D}]$ , la sécrétion d'insuline et la sensibilité à l'insuline (Bland et al., 2004) (figure 17).

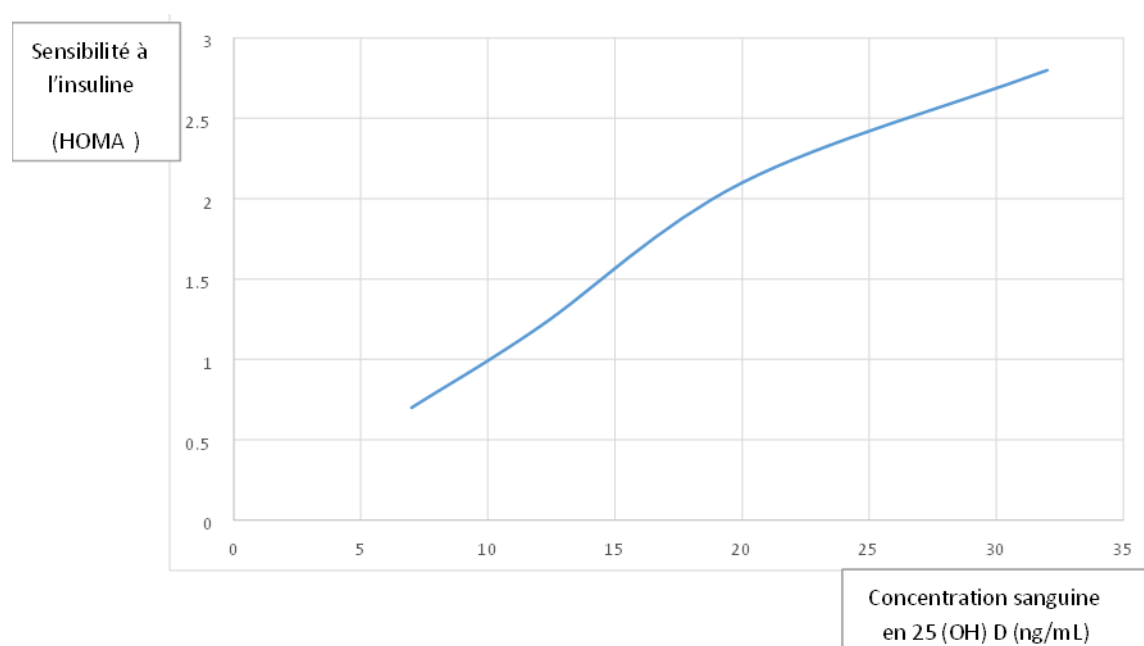


Figure 17 : Rôle de la vitamine D sur la sensibilité à l'insuline (Bland et al., 2004).

#### III.4. Sur les effets périphériques de l'insuline

La vitamine D exerce également une action sur les cellules périphériques cibles de l'insuline. En effet, elle favorise l'expression du récepteur à l'insuline. Elle complète l'action de l'insuline en stimulant le transport intracellulaire du glucose par une externalisation plus importante des transporteurs du glucose insulino-dépendants ou GLUT4 (Figure 18) (Maestro et al., 2000).

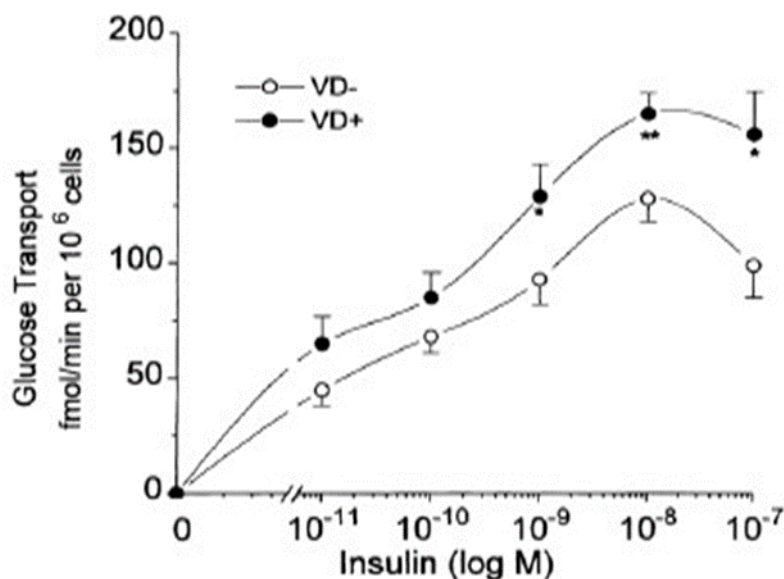


Figure 18 : Effets de la vitamine D sur le transport du glucose en réponse à l'insuline sur des cellules traitées (VD+) ou non (VD-) par la vitamine D (Maestro et al., 2000).

Par ailleurs, la vitamine D active le Peroxysome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR $\gamma$ ). Ce facteur de transcription est impliqué dans la régulation du métabolisme des acides gras contenus dans les graisses des muscles et du tissu adipeux, améliorant ainsi la sensibilité de ces tissus à l'insuline (Dunlop et al., 2005).

Comme au niveau des cellules  $\beta$ , la vitamine D intervient dans l'homéostasie calcique avec une influence sur les processus intracellulaires de réponse à l'insuline dans le muscle squelettique et le tissu adipeux. Elle pourrait donc être à l'origine de potentielles altérations de l'action de l'insuline en cas de modifications des concentrations intracellulaires de calcium (Pittas et al., 2007).

### III.5. Sur les paramètres de l'homéostasie glucidique

Des études ont été effectuées sur l'influence de la vitamine D sur les paramètres de l'homéostasie glucidique : glycémie, taux d'hémoglobine glyquée et IMC. D'après une étude prospective chez 142 hollandais âgés de plus de 70 ans, une corrélation inverse entre le statut du patient en vitamine D et la glycémie mesurée à 60 minutes et l'insulinémie mesurée à 0, 60 et 120 minutes suite à une HyperGlycémie Provoquée par voie Orale (HGPO) a été observée (Figure 19). En revanche, peu de ont été observées entre le statut vitaminique D et la glycémie mesurée à jeun ou différences après 120 min lors d'une HGPO (Baynes et al., 1997).

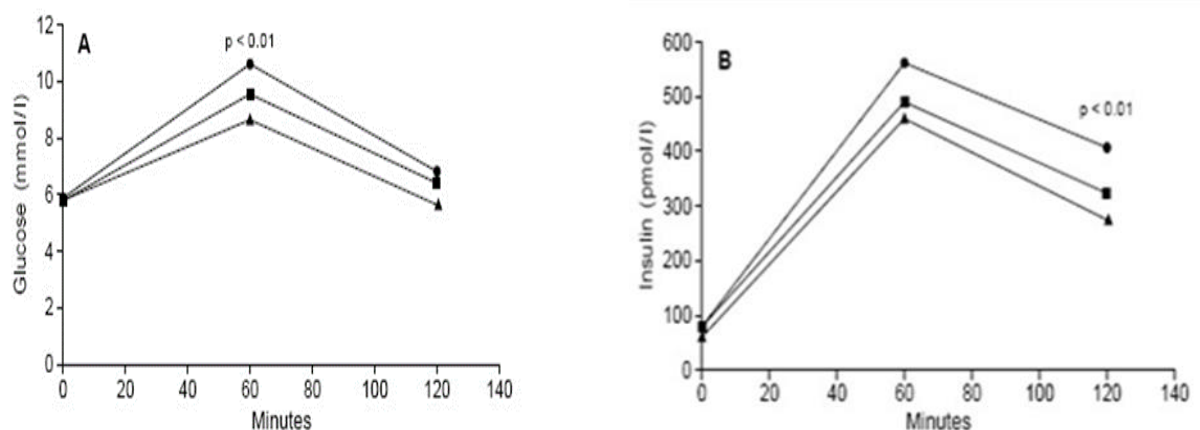


Figure 19 : Glycémie (A) et insulinémie (B) mesurées lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale en fonction du statut vitaminique D : • faible, ▪ moyen et élevé (Baynes et al., 1997).

### III.6. Vitamine D et composante inflammatoire du diabète

La vitamine D induit une diminution de la réponse inflammatoire locale et systémique par régulation de la production de cytokines (Guillot et al., 2011). la vitamine D a un effet sur les cytokines en diminuant l'insulino-résistance et favorisant la survie des cellules  $\beta$ , ceci par différents mécanismes: Le promoteur des gènes de cytokines contient des VDRE. Ainsi, la vitamine D interférerait avec les facteurs de transcriptions impliqués dans la production nucléaire des cytokines (Van et Mathieu, 2005 ; Gysemans et al., 2005). L'activation du facteur nucléaire  $\kappa$ - $\beta$  (élément impliqué dans la régulation des cytokines pro-inflammatoires) peut être diminuée par la vitamine D (Riachy et al., 2002). La vitamine D permet la survie des cellules  $\beta$  par les cytokines en agissant sur la voie de régulation de l'expression de la calbindine (protéine de liaison du calcium), l'apoptose étant dépendante de la concentration en calcium (Christakos et al., 2003).

L'existence de VDR au niveau de certaines cellules immunitaires a soulevé l'idée que la vitamine D pourrait fonctionner comme un immunomodulateur (Palomer et al., 2008). Cette régulation est médiée par une interférence avec des facteurs de transcription nucléaire ou par une interaction directe avec des éléments sensibles à la vitamine D dans les régions promotrices des gènes des cytokines (Etten et al., 2005).

Des études expérimentales sur des souris femelles diabétiques non obèses traitées avec la 1,25- (OH) $_2$ D $_3$  ont montré une diminution de l'expression des cytokines et des chimiokines des îlots réduisant ainsi l'inflammation. Toutefois, il faut noter que l'intervention doit être courte et précoce car l'intervention tardive n'a pas réussi à prévenir la maladie (Gysemans et al., 2005). En effet, certaines des actions immunitaires de la vitamine D peuvent lui indiquer un rôle dans la composante inflammatoire du DT2 puisqu'elle régulerait à la baisse la production de plusieurs cytokines : IL-2, IL-6 et IL-12, interférons, TNF- $\alpha$  et TNF- $\beta$  (Palomer et al., 2008).

De plus, La vitamine D pourrait améliorer la sensibilité à l'insuline et favoriser la survie des cellules  $\beta$ -pancréatiques en les protégeant de l'apoptose (Schlienger et al., 2010). Ces facteurs ( $\text{TNF}\alpha$ , IL-1  $\beta$  et IL-6), induisant ainsi une IR chez les patients en interférant avec l'action de l'insuline dans les tissus périphériques, en activant les voies de signalisation de c-Jun-NH2terminal kinase (JNK), ces cytokines entraînent la phosphorylation serine/thréonine de IRS 1 bloquant ainsi la voie de signalisation intracellulaire de l'insuline (Figure 20) (Surmi et Hasty, 2008 ; Benomar, 2018).

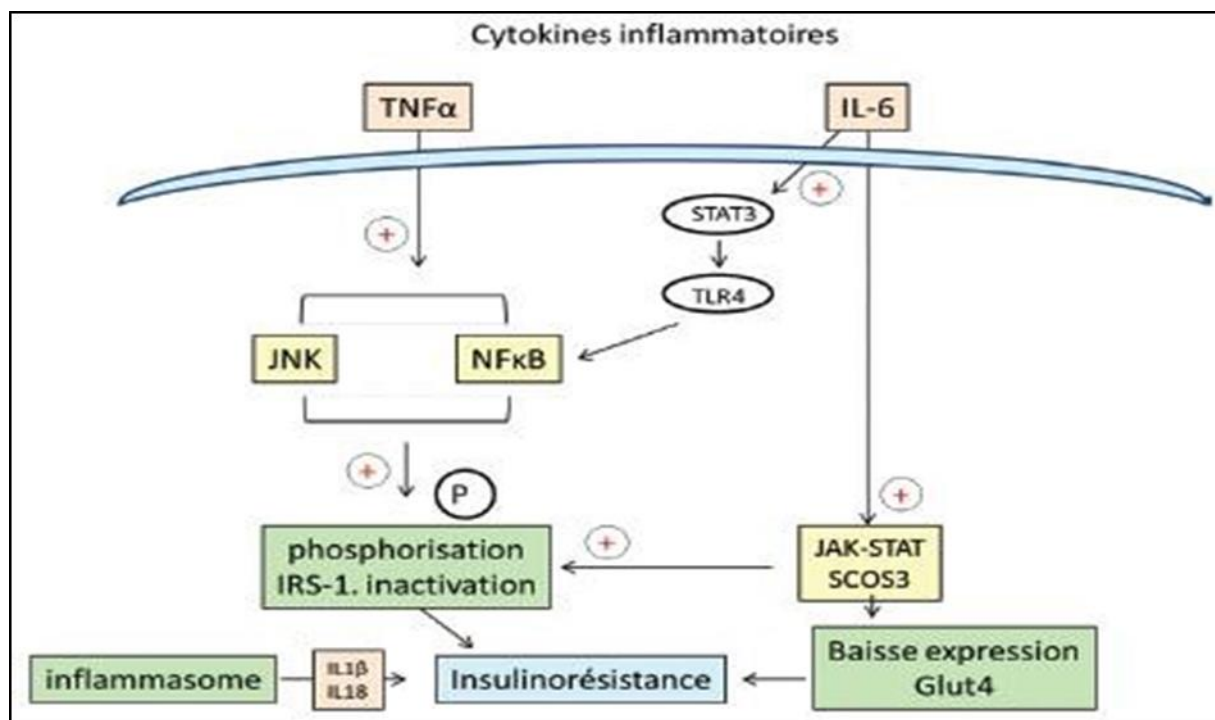


Figure 20 : Cytokines inflammatoires et insulinorésistance (Benomar, 2018).

### III.7. Composante génétique de la vitamine D et diabète

Les liens entre vitamine D et diabète pourraient également être expliqués par des effets au niveau génétique. En effet, le récepteur VDR fait l'objet d'un polymorphisme génétique important et il a été mis en évidence un VDR non fonctionnel chez des souris ce qui a eu pour conséquences une altération de la tolérance au glucose pour les cellules périphériques et une diminution pour les cellules pancréatiques de leur capacité à sécréter de l'insuline (Figure 21) (Zeitzi et al., 2003).

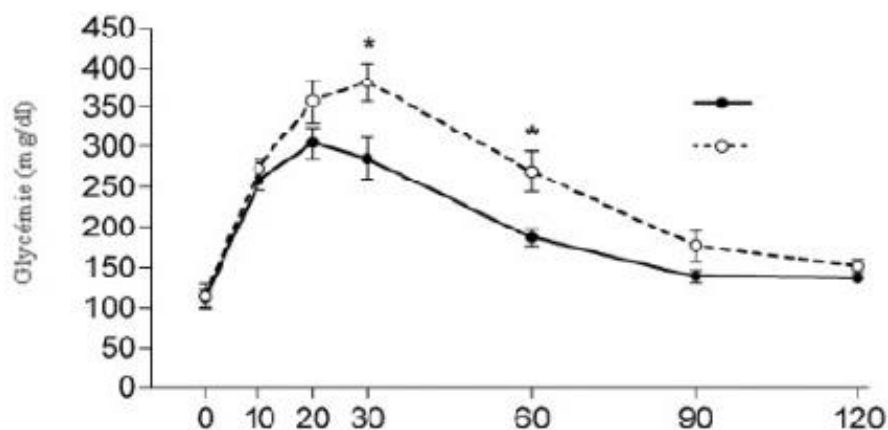


Figure 21 : Altération de la tolérance au glucose chez des souris mutantes à récepteur (Zeitz et al., 2003).

Des études ont mis en évidence un VDR non fonctionnel chez des souris ce qui a eu pour conséquence une altération de la tolérance périphérique au glucose et une réduction de la sécrétion d'insuline au niveau pancréatique. Chez l'Homme, l'analyse de l'organisation génomique du locus VDR a montré que le gène est assez grand ce qui laisse penser que plus de 100 polymorphismes puissent exister, parmi lesquels 25 ont été cartographiés dont quatre ont été identifiés et décrits : FokI, BsmI, ApaI et TaqI (Uitterlinden et al., 2004).

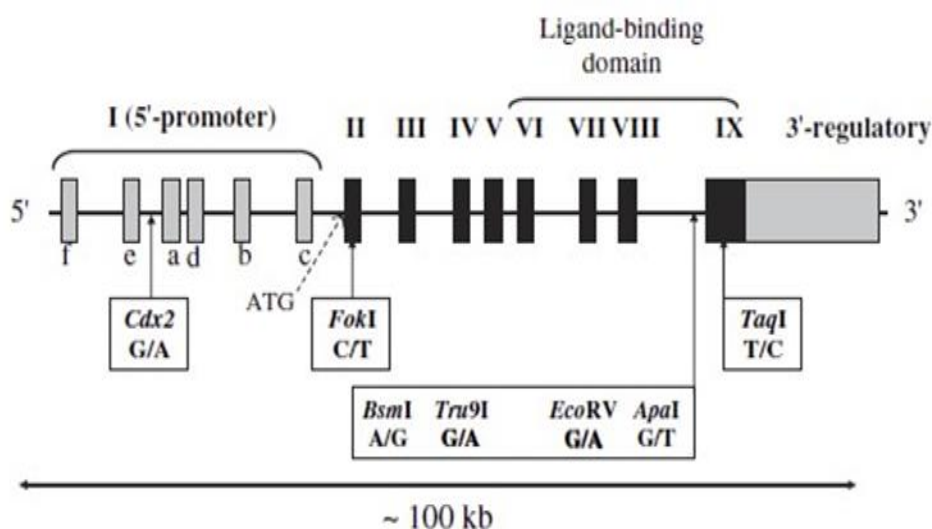


Figure 22 : Polymorphismes du gène du récepteur à la vitamine D chez l'homme (Uitterlinden et al., 2004).

Ces polymorphismes pourraient jouer un rôle dans la pathogenèse du diabète à plusieurs niveaux:

- Réduction de la sécrétion d'insuline (ApaI , BsmI et TaqI) (Palomer et al., 2008).
- Intolérance au glucose (ApaI) (Oh et al., 2002).
- Augmentation de l'insulinosensibilité (FokI) (Chiu et al., 2001).

- Altération du métabolisme calcique et une modification du flux calcique dans les cellules pancréatiques  $\beta$  (BsmI) (Palomer et al., 2008).

En outre, des polymorphismes des gènes de la DBP où certains variants affecteraient la sécrétion d'insuline en affectant la disponibilité des formes actives de vitamine D dans les cellules  $\beta$  ont été mis en évidence (Malecki et al., 2002). Enfin, le gène de la 1- $\alpha$ -hydroxylase ne serait pas majeur dans la survenue du DT2. Cependant, il pourrait être associé au DT2 chez les sujets obèses. Toutefois, des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces données (Malecki et al., 2003).

### III.8. Vitamine D et les complications macrovasculaires du diabète

De nombreuses études suggèrent un rôle pathogénique possible de la carence en vitamine D dans la survenue et l'évolution des complications vasculaires du diabète (Herrman et al., 2015; Cligolini et al., 2006). La signalisation de l'insuline dans les cellules endothéliales est caractérisée par deux branches divergentes qui favorisent la dilatation ou la constriction des vaisseaux. La stimulation du récepteur de l'insuline peut conduire à une vasodilatation médiée par NO ou une vasoconstriction médiée par MAPK (Ormabazal et al., 2018).

Les actions vasodilatatrices de l'insuline se produisent via l'activation de la phosphorylation PI3K, Akt, NO synthase endothéliale (eNOS) de la production de Ser-1177 et de NO. En revanche, les actions vasoconstricteurs opposées sont attribuées à l'activation par l'insuline de la signalisation dépendante de MAPK via Sos, la petite protéine de liaison à la GTP Ras, Raf, la protéine kinase activée par un mitogène (MEK) et la kinase 1/2 régulée par le signal extracellulaire (ERK1 / 2) (Figure 23) (Meza et al., 2019).

La capacité à induire une élimination périphérique du glucose repose sur l'insuline pour favoriser le recrutement capillaire et le flux sanguin global. Ces caractéristiques de l'insuline dans l'endothélium suggèrent qu'un équilibre fin entre la signalisation divergente PI3K / eNOS et Ras / MAPK est nécessaire pour le maintien de l'homéostasie du glucose. Fait intéressant, la voie dépendante de PI3K est atténuée de manière sélective dans la résistance à l'insuline sans aucun effet sur la signalisation de l'insuline Raf / MAPK (Artunc et al., 2016). La perturbation de ces événements par l'activation préférentielle de Raf / MAPK peut exacerber la résistance à l'insuline existante. Une caractéristique commune de l'IR est l'hyperinsulinémie, ainsi un excès d'insuline et de glucose ne ferait qu'améliorer les effets vasoconstricteurs de l'insuline et endommagerait potentiellement les parois des vaisseaux (Figure 23). Les endommagements pariétaux des vaisseaux sont traduits par une oxydation lipidique élevée et faible oxydation du glucose. L'action du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) peut provoquer un dysfonctionnement

mitochondrial, un stress du RE et un stress oxydatif conduisant à l'augmentation de la production de ROS médiée par le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) –oxydase (Meza et al., 2019).

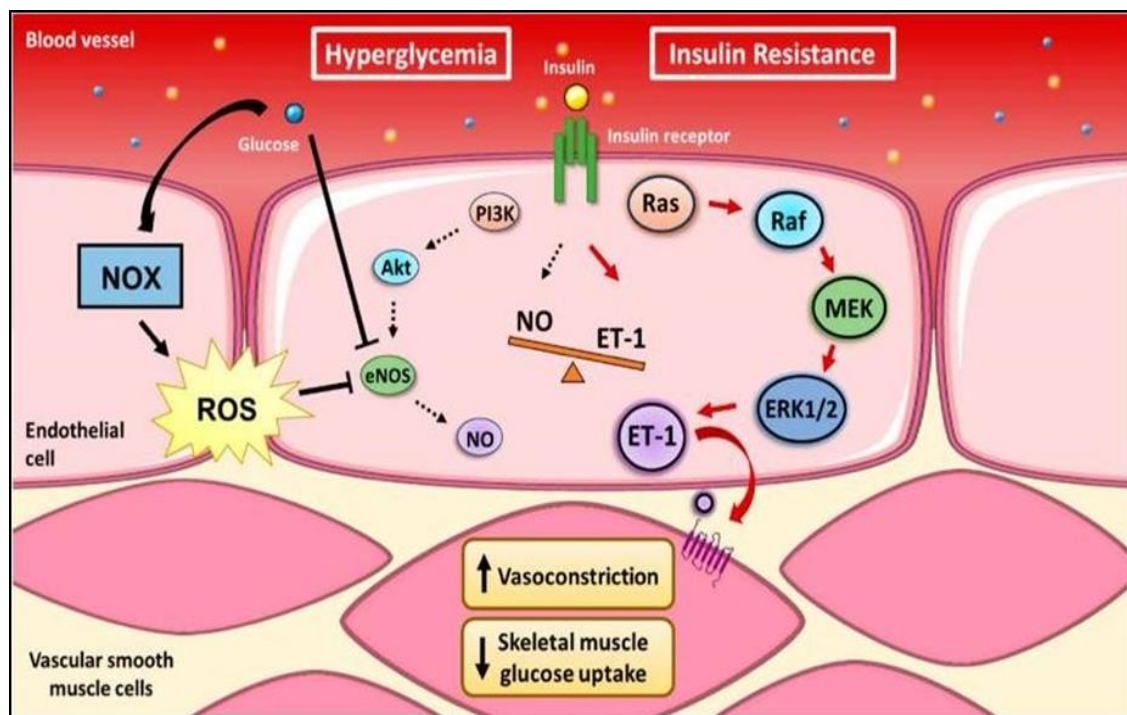


Figure 23 : Résistance vasculaire à l'insuline (Meza et al., 2019).

### III.9. Vitamine D et les complications microvasculaires du diabète

La néphropathie diabétique est caractérisée par l'activation, induite par l'hyperglycémie, d'un certain nombre de voies pathologiques dans le rein, notamment le SRAA et le NF-κB (Facteur nucléaire κB), qui entraînent des lésions rénales (fibrose rénale et glomérulosclérose) (Jee et al., 2014).

La vitamine D possède une activité immunomodulatrice, supprimant: la production des cytokines inflammatoires, l'expression de NF-κB, la liaison à l'ADN de NF-κB et l'activité transcriptionnelle et par la suite diminuer le développement de l'insuffisance rénale (Sun et al., 2006). D'autre part la vitamine D favorise l'inhibition de la rénine ce qui entraîne la régulation de la pression intraglomérulaire ainsi, elle a une efficacité sur la protéinurie (Figure 24) (Patel et Singh, 2009 ; Kim et al., 2020).

La carence en vitamine D augmente avec la progression de l'IRC (Patel et Singh, 2009), au cours de l'IRC on observe que la production de CYP27B1 à médiation de 1,25 (OH) 2 D est nettement réduite, la vitamine clairance D de CYP24A1 à médiation peut également être réduite, et

les concentrations circulantes de PTH et FGF-23 montées de façon marquée, en exerçant des effets opposés sur l'activité CYP27B1 et CYP24A1 (Gruson et al., 2015).

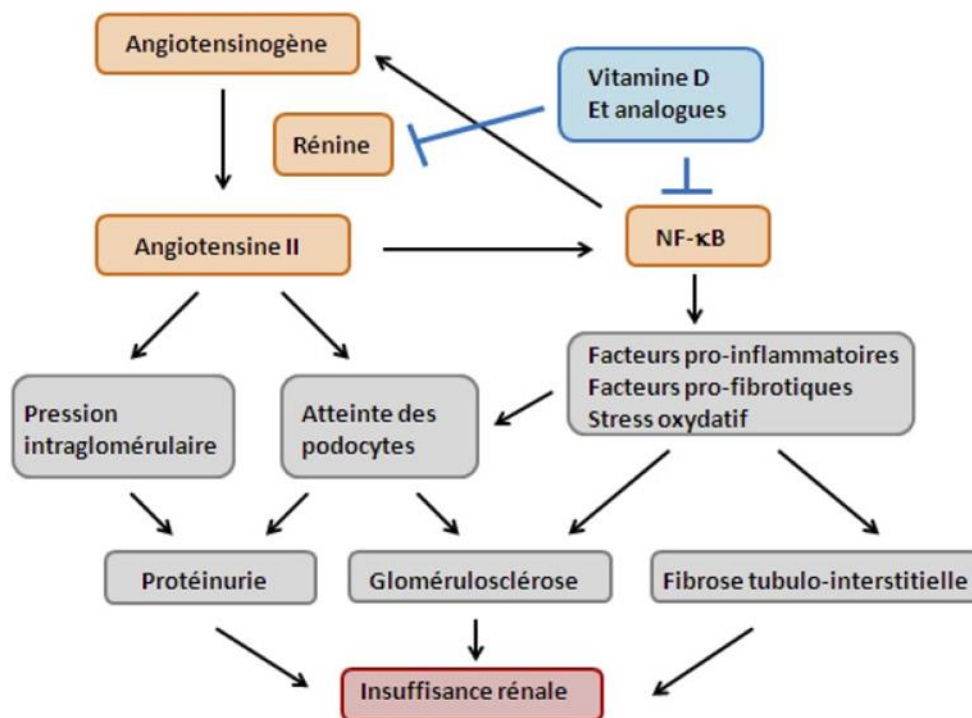


Figure 24 : Effets néphroprotecteurs de la vitamine D (Alborzi et al., 2008).

Chapitre IV  
DISCUSSION

## Chapitre IV. Discussion

Des études sur la relation entre la concentration sérique en 25(OH)D et le niveau d'insulinorésistance ont été effectuées chez des personnes susceptibles de présenter une insulinorésistance, la supplémentation en vitamine D augmente la sensibilité à l'insuline.

Une étude contrôlée randomisée en double aveugle contre placebo a été réalisée chez une centaine d'indiens, âgés de plus de 35 ans, non diabétiques mais avec un tour de taille supérieur à 78 cm (signifiant une prise de poids et donc une susceptibilité à présenter une insulinorésistance). Parmi ces indiens, un groupe a été supplémenté en vitamine D3 à raison d'une dose 120 000 UI, trois fois à quinze jours d'intervalle, et l'autre groupe a reçu le placebo. Les résultats ont montré une augmentation significative de la sensibilité à l'insuline après une charge orale en glucose dans le groupe supplémenté en vitamine D (Nagpal et al., 2009).

De même, une étude similaire réalisée chez 81 femmes vivant en Nouvelle-Zélande, âgées de 23 à 68 ans, non diabétiques mais présentant une insuffisance en vitamine D (< 20 ng/ml) a révélé une diminution de l'insulinorésistance dans le groupe supplémenté par 4 000 UI de vitamine D par jour pendant six mois. Cette diminution est maximale lorsque la concentration en 25(OH)D est supérieure ou égale à 80 nmol/l. A également été observée une diminution de l'insulinémie à jeun (Von hurst et al., 2010).

D'autres chercheurs ont montré aucune relation entre la 25(OH)D et les glycémies mesurées à jeun, à 1 heure, à 1h30 et à 2h lors d'une HGPO. A l'opposé, une corrélation inverse entre le taux sérique de vitamine D et la glycémie mesurée à jeun et après 2 heures lors d'une HGPO a été mise en évidence chez 524 sujets non-diabétiques, d'origine européenne, âgés de 49 à 69 ans (Forouhi et al., 2008).

De même, chez 381 sujets libanais, âgés de 18 à 30 ans, une relation inverse a été observée entre le niveau de 25(OH)D et la glycémie à jeun mais uniquement chez les femmes (Gannagé et al., 2009). Dernièrement, une diminution de la glycémie à jeun et après 2 h lors d'une HGPO a été observée chez 3 206 sujets américains supplémentés en vitamine D lors de l'étude de la NHANES réalisée de 2003 à 2006. Après ajustement de IMC, cette relation persiste pour la glycémie mesurée à 2h (HGPO) mais pas pour la glycémie à jeun (Zhao et al., 2010). Concernant l'HbA1c, elle serait en relation inverse avec 25(OH)D et plus marquée quand l'IMC augmente (Hypponen et al., 2006). Il se dégage de ces études que la vitamine D aurait un rôle dans l'homéostasie glucidique. Malgré quelques résultats contradictoires, les dernières études menées renforcent et complètent cette observation. En tout cas, les hypothèses émises

précédemment sur l'insulinosécrétion et l'insulinorésistance déclenchées par un déficit en vitamine D tendent à être corroborées.

Herrmann et al ont enquêté sur la relation entre la concentration sanguine en 25OHD et le risque de maladies vasculaires dans le DT. Au total, 50% des patients avaient une hypovitaminose D. Ces patients avaient une incidence cumulée plus élevée d'événements macro vasculaires. Une analyse multivariée, stratifiée par traitement et ajustée pour les facteurs de confusion pertinents, a identifié la concentration sanguine de 25OHD comme un prédicteur indépendant des événements macro vasculaires. Une différence de 50 nmol/L dans la concentration sanguine de 25OHD a été associée à une variation de 23% du risque de complications macro vasculaires au cours de l'étude. Cependant, un lien de causalité reste à démontrer (Herrman et al., 2015).

D'après des études, une corrélation positive significative a non seulement été montrée entre la concentration sérique en 25(OH) D et la sécrétion d'insuline mais également avec la sensibilité à l'insuline (Kayaniyil et al, 2010).

Fait intéressant, dans deux essais cliniques récents, la supplémentation en vitamine D a considérablement réduit les taux sériques de CRP, d'IL-6 et de métalloprotéinases de la matrice tissulaire. De plus, de faibles concentrations de vitamine D3 entraînent une augmentation de la PTH, qui est liée à la résistance à l'insuline et à une augmentation significative des taux sériques de nombreuses protéines en phase aiguë.

Ces résultats concordent avec la proposition selon laquelle l'hypovitaminose D et l'hyperparathyroïdie secondaire subséquente peuvent favoriser la réponse de la phase aiguë et peuvent aider à expliquer comment l'hypovitaminose D pourrait agir comme facteur de risque de MCV. En effet, Zhang et al ont rapporté que dans un état diabétique, les souris mutantes VDR nul ont des lésions rénales plus graves, une albuminurie plus précoce et plus sévère, accompagnée de dommages plus étendus de la barrière de filtration glomérulaire et des podocytes. Les enquêteurs ont démontré que le mécanisme sous-jacent de la lésion rénale plus grave est l'activation plus robuste du SRAA local dans le rein, avec une induction plus élevée de la rénine, suggérant que la vitamine D atténue la lésion rénale induite par l'hyperglycémie en supprimant le SRAA (Zhang et al., 2008).

En outre, un certain nombre d'études cliniques ont confirmé les puissants effets anti-protéïnuriques de la vitamine D et ses analogues. Dans la NHANES III, une insuffisance en vitamine D s'est avérée être associée à une prévalence accrue de l'albuminurie, ce qui suggère que la vitamine D a un effet anti-protéïnurique intrinsèque (Deboer et al., 2007). De plus, son utilisation et l'utilisation de ses analogues peut avoir un potentiel comme traitement adjuvant pour réduire

l'albuminurie et ralentir la progression de la ND, mais d'autres études sont nécessaires (Gupta et al., 2019).

Ainsi, l'activité anti-protéinurique des analogues de la vitamine D a été rapportée dans une analyse rétrospective menée par Agarwal et al. Dans cette étude, l'effet bénéfique du paricalcitol a été observé même chez des sujets déjà traités par IEC ou ARAII, ce qui indique que l'analogue de la vitamine D aurait des effets additifs ou synergiques avec ces derniers pour réduire la protéinurie (Agarwal et al., 2009). Une autre étude montre que l'ajout de 2 µg/j de paricalcitol à l'inhibition du SRAA réduit en toute sécurité l'albuminurie résiduelle chez les patients atteints de néphropathie diabétique et pourrait être alors une nouvelle approche pour réduire le risque rénal résiduel dans le diabète (Zeeuw et al., 2010).

Enfin, dans un récent essai pilote randomisé en double aveugle Alborzi et al ont rapporté que le traitement au paricalcitol pendant un mois réduisait significativement l'albuminurie et le statut inflammatoire chez les sujets traités par le médicament, et ces effets étaient indépendants de ses effets sur l'hémodynamique et la suppression de la PTH (Alborzi et al., 2008).

Dans une autre étude, des patients diabétiques de types 2 ont été supplémentés en vitamine D et ceci dans le but de démontrer que de faibles concentrations en 25OHD pourraient prédire de futurs événements cardiovasculaires chez ce type de patients. On a alors conclu qu'une dose élevée de vitamine D3 pourrait améliorer la pression artérielle systolique et les taux de peptides natriurétiques de type B (Withan et al., 2010).

Cigolini et al ont, eux aussi, trouvé une prévalence élevée d'hypovitaminose D et une forte association inverse entre les concentrations de 25OHD et les maladies cardiovasculaires prévalentes chez les patients diabétiques de type 2. Ainsi, leurs données suggèrent que le risque putatif élevé de MCV associé à l'hypovitaminose D est probablement médié par des élévations corrélées des marqueurs inflammatoires plasmatiques.

Toutefois, une enquête plus approfondie est nécessaire pour évaluer si l'hypovitaminose D est associée à une MCV incidente chez les diabétiques de type 2 et pour déterminer les mécanismes possibles de tout effet préventif de la supplémentation en vitamine D contre ces pathologies (Cigolini et al., 2006).

La vitamine D, le zinc, le magnésium et le chrome interviennent dans la régulation de la sécrétion d'insuline et dans la voie de signalisation de l'insuline influençant la sensibilité à l'insuline. Au cours du diabète, les taux circulants de ces micronutriments sont significativement plus bas qu'en l'absence de diabète sans qu'il n'y ait pour autant toujours de carence. Les carences en vitamine D, zinc et magnésium augmentent le risque cardiovasculaire chez les diabétiques du

fait de leur effet anti-oxydant et sur la fonction endothéliale. Les taux circulants de ces différents nutriments sont significativement abaissés chez les diabétiques ayant des complications cardiovasculaires par rapport à ceux n'en n'ayant pas. Les études d'observation montrent des associations entre le déficit en vitamine D et la survenue des complications microangiopathies (Sallé, 2018).

# **CONCLUSION**

## Conclusion

Les études sélectionnées montrent que la vitamine D a un rôle bénéfique sur le diabète. Une supplémentation par vitamine D augmente la sensibilité à l'insuline, diminue l'insulinorésistance et régule le taux de triade lipidique chez les patients obèses ce qui va réduire le risque de développement des maladies cardiovasculaires, améliore le métabolisme de glucose chez les diabétiques de type 2, réduit l'expression de GSK3 $\beta$ , diminue les taux A $\beta$ -42 et chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique diminue la production de divers marqueurs pro-inflammatoires tels que le TNF- $\alpha$ , IL-6. D'autres essais randomisés doivent être menés.

D'après plusieurs études qui ont montré qu'un déficit en vit d est un facteur de risque de survenue de diabète de type 2 mais plusieurs recherches sont nécessaires pour démontrer avec certitude le rôle l'hypovitaminose D dans la survenue du diabète de type 2 et ses complications et des mesures de sensibilisation et de prévention. D'ores et déjà, une politique de supplémentation vitaminique D paraît légitime dans le but de maintenir un état de santé optimal chez tous les sujets présentant une subcarence.

REFERENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES

## Références bibliographiques

- A G. Uitterlinden, Y. Fang, J B.J. van Meurs, H van Leeuwen, H A.P. Pols. Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to Vitamin D related disease states. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2004;89-90:187-193.
- Adams, J. S., & Hewison, M. (2010). Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(2), 471-478. doi:10.1210/jc.2009-1773
- Agarwal, R. Vitamin D, Proteinuria, Diabetic Nephropathy, and Progression of CKD: Table 1. *CJASN*. 2009;4(9):1523- 1528.
- Alfano, M. (2010). Soluble factors mediating innate immune responses to HIV infection. Retrieved from <http://site.ebrary.com/id/10423503>
- Artunc, F., Schleicher, E., Weigert, C., Fritsche, A., Stefan, N. and Haring, H.U. (2016) The Impact of Insulin Resistance on the Kidney and Vasculature. *Nature Review Nephrology*, (12), 721-737.
- Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S., & Michels, A. W. (2014). Type 1 diabetes. *Lancet* (London, England), 383(9911), 69-82. doi:10.1016/S0140-6736(13)60591-7
- Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, et al. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia*. 1997, 40(3) : 344-347.
- Baz, B., Riveline, J.-P., & Gautier, J.-F. (2016). ENDOCRINOLOGY OF PREGNANCY: Gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. *European Journal of Endocrinology*, 174(2), R43-R51. doi:10.1530/EJE-15-0378
- Belfiore, A., Frasca, F., Pandini, G., Sciacca, L., & Vigneri, R. (2009). Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocrine reviews*, 30(6), 586-623.
- Benomar K. 2018. Diabète de type 2 et inflammation. *Journal Marocain d'Endocrinologie et de Diabétologie*, 1(2):118-21.
- Björnholm, M., He, A. R., Attersand, A., Lake, S., Liu, S. C., Lienhard, G. E., . . . Zierath, J. R. (2002). Absence of functional insulin receptor substrate-3 (IRS-3) gene in humans. *Diabetologia*, 45(12), 1697-1702. doi:10.1007/s00125-002-0945-z
- Boucher, J., Kleinriders, A., & Kahn, C. R. (2014). Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 6(1), a009191.
- Bouillon, R., Carmeliet, G., Verlinden, L., van Etten, E., Verstuyf, A., Luderer, H. F., . . . Demay, M. (2008). Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev*, 29(6), 726-776. doi:10.1210/er.2008-0004
- Brown, H., Sanger, F., & Kitai, R. (1955). The structure of pig and sheep insulins. *The Biochemical journal*, 60(4), 556-565. doi:10.1042/bj0600556
- C A. Gysemans, A K. Cardozo, H. Callewaert, A. Giulietti, L. Hulshagen, R. Bouillon et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Modulates Expression of Chemokines and Cytokines in Pancreatic Islets: Implications for Prevention of Diabetes in Nonobese Diabetic Mice. *Endocrinology*. 2005;146(4):1956-1964.
- Chang, S. W., & Lee, H. C. (2019). Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol*, 60(3), 237-244. doi:10.1016/j.pedneo.2019.04.007
- Chatterjee, S., Khunti, K., & Davies, M. J. (2017). Type 2 diabetes. *The Lancet*, 389(10085), 2239-2251. doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2
- Chiu KC, Chu A, Go VLW, et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin re-sistance and beta cell dysfunction. *The American journal of clinical nutrition*. 2004, 79(5) : 820-825.
- Chiu KC, Chu A, Go VLW, et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin re-sistance and beta cell dysfunction. *The American journal of clinical nutrition*. 2004, 79(5) : 820-825.
- Christakos S, Barletta F, Huening M, et al. Vitamin D target proteins: function and regulation. *Journal of cellular biochemistry*. 2003, 88(2) : 238-244.

- Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., & Carmeliet, G. (2016). Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*, 96(1), 365-408. doi:10.1152/physrev.00014.2015
- Cisneros, C., Thompson, T., Baluyot, N., Smith, A. C., & Tapavicza, E. (2017). The role of tachysterol in vitamin D photosynthesis – a non-adiabatic molecular dynamics study. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 19(8), 5763-5777. doi:10.1039/C6CP08064B
- Compston, J. E., Merrett, A. L., Hammett, F. G., & Magill, P. (1981). Comparison of the appearance of radiolabelled vitamin D3 and 25-hydroxy-vitamin D3 in the chylomicron fraction of plasma after oral administration in man. *Clin Sci (Lond)*, 60(2), 241-243. doi:10.1042/cs0600241
- Copps, K., & White, M. (2012). Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. *Diabetologia*, 55(10), 2565-2582.
- Croll, T. I., Smith, B. J., Margetts, M. B., Whittaker, J., Weiss, M. A., Ward, C. W., & Lawrence, M. C. (2016). Higher-Resolution Structure of the Human Insulin Receptor Ectodomain: Multi-Modal Inclusion of the Insert Domain. *Structure*, 24(3), 469-476. doi:10.1016/j.str.2015.12.014
- Cruz, N. G., Sousa, L. P., Sousa, M. O., Pietrani, N. T., Fernandes, A. P., & Gomes, K. B. (2013). The linkage between inflammation and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 99(2), 85-92.
- D. de Zeeuw, R. Agarwal, M. Amdahl, P. Audhya, D. Coyne, T. Garimella and al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010;376(9752):1543-1551.
- D. Jee, K d Han, E C. Kim. Inverse Association between High Blood 25-Hydroxyvitamin D Levels and Diabetic Retinopathy in a Representative Korean Population. *Vavvas D, éditeur. PLoS ONE*. 82014;9(12):e115199.
- DeFronzo, R. A. (2009). From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *diabetes*, 58(4), 773-795.
- DeLuca, H. F. (2008). Evolution of our understanding of vitamin D. *Nutr Rev*, 66(10 Suppl 2), S73-87. doi:10.1111/j.1753-4887.2008.00105.x
- Deyev, Igor E., Sohet, F., Vassilenko, Konstantin P., Serova, Oxana V., Popova, Nadezhda V., Zozulya, Sergey A., . . . Petrenko, Alexander G. (2011). Insulin Receptor-Related Receptor as an Extracellular Alkali Sensor. *Cell Metab*, 13(6), 679-689. doi:https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.03.022
- Dhawan, P., Peng, X., Sutton, A. L. M., MacDonald, P. N., Croniger, C. M., Trautwein, C., . . . Christakos, S. (2005). Functional cooperation between CCAAT/enhancer-binding proteins and the vitamin D receptor in regulation of 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase. *Molecular and cellular biology*, 25(1), 472-487. doi:10.1128/MCB.25.1.472-487.2005
- DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C., & Oram, R. A. (2018). Type 1 diabetes. *The Lancet*, 391(10138), 2449-2462. doi:10.1016/S0140-6736(18)31320-5
- DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C., & Oram, R. A. (2018). Type 1 diabetes. *The Lancet*, 391(10138), 2449-2462. doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5
- Dimitriadis, G., Mitrou, P., Lambadiari, V., Maratou, E., & Raptis, S. A. (2011). Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 93, S52-S59.
- Dong, K., Ni, H., Wu, M., Tang, Z., Halim, M., & Shi, D. (2016). ROS-mediated glucose metabolic reprogram induces insulin resistance in type 2 diabetes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 476(4), 204-211.
- Dong, X. C., Copps, K. D., Guo, S., Li, Y., Kollipara, R., DePinho, R. A., & White, M. F. (2008). Inactivation of hepatic Foxo1 by insulin signaling is required for adaptive nutrient homeostasis and endocrine growth regulation. *Cell Metab*, 8(1), 65-76. doi:10.1016/j.cmet.2008.06.006
- Dunlop TW, Väisänen S, Frank C, et al. The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor. *Journal of molecular biology*. 2005, 349(2) : 248-260.
- E. Cavalier, P. Delanaye, J.-C. Souberbielle, R.-P. Radermecker. Vitamin D and type 2 diabetes mellitus: Where do we stand? *Diabetes & Metabolism*. 2011;37(4):265-272.
- Eliades M, Pittas AG. Vitamin D and Type 2 Diabetes. In: Holick MF, editor. *Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications*. Nutrition and Health. 2nd ed: Humana Press; 2010; 895-920.

- Esser, N., Legrand-Poels, S., Piette, J., Scheen, A. J., & Paquot, N. (2014). Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 105(2), 141-150. doi:10.1016/j.diabres.2014.04.006
- Feldhammer, M., Uetani, N., Miranda-Saavedra, D., & Tremblay, M. L. (2013). PTP1B: a simple enzyme for a complex world. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 48(5), 430-445. doi:10.3109/10409238.2013.819830
- Feldman, D., Krishnan, A. V., & Swami, S. (2013). Chapter 13 - Vitamin D: Biology, Actions, and Clinical Implications. In R. Marcus, D. Feldman, D. W. Dempster, M. Luckey, & J. A. Cauley (Eds.), *Osteoporosis (Fourth Edition)* (pp. 283-328). San Diego: Academic Press.
- Forouhi NG, Luan J, Cooper A, et al. Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes*. 2008, 57 : 2619-2625.
- Gannagé-Yared M-H, Chedid R, Khalife S, et al. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population. *European journal of endocrinology*. 2009, 160 : 965-971.
- Gil, A., Plaza-Diaz, J., & Mesa, M. D. (2018). Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab*, 72(2), 87-95. doi:10.1159/000486536
- Gil, Á., Plaza-Diaz, J., & Mesa, M. D. (2018). Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab*, 72(2), 87-95. doi:10.1159/000486536
- Gil, Plaza-Diaz, J., & Mesa, M. D. (2018). Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab*, 72(2), 87-95. doi:10.1159/000486536
- Greenfield, J. R., & Campbell, L. V. (2006). Relationship between inflammation, insulin resistance and type 2 diabetes: 'cause or effect'? *Curr Diabetes Rev*, 2(2), 195-211. doi:10.2174/157339906776818532
- Group, D. P. (2006). Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabetic Medicine*, 23(8), 857-866.
- Gruson D., Ferracin B., Ahn S.A., Zierold C, Blocki F., Hawkins D.M., Bonelli F., et Rousseau M.F. 2015.1,25-dihydroxyvitamin D / PTH ratios (1–84) strongly predict cardiovascular death in heart failure. *PLoS One*, 10(8): e0135427.
- Guadarrama-López A.L., Valdés-Ramos R et Martínez-Carrillo B.E. 2014. Type 2 diabetes, PUFA and vitamin D: their relationship to inflammation. *J Immunol Res*, 2014: 860703.
- Guillot X, Semerano L, Saidenberg-Kermanach N et al. Vitamine D et inflammation. *Revue du rhumatisme* 2011; 78(2) : 128-133.
- Haeusler, R. A., McGraw, T. E., & Accili, D. (2018). Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 19(1), 31-44. doi:10.1038/nrm.2017.89
- Hakim, J. (1993). Reactive oxygen species and inflammation. *Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et de ses Filiales*, 187(3), 286-295.
- Halim, M., & Halim, A. (2019). The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes). *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(2), 1165-1172. doi:https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.040
- Haussler, M. R., Whitfield, G. K., Haussler, C. A., Sabir, M. S., Khan, Z., Sandoval, R., & Jurutka, P. W. (2016). 1,25-Dihydroxyvitamin D and Klotho: A Tale of Two Renal Hormones Coming of Age. *Vitam Horm*, 100, 165-230. doi:10.1016/bs.vh.2015.11.005
- Holick, M. F. (2003). Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem*, 88(2), 296-307. doi:10.1002/jcb.10338
- Holick, M. F., Chen, T. C., Lu, Z., & Sauter, E. (2007). Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res*, 22 Suppl 2, V28-33. doi:10.1359/jbmr.07s211
- Holick, M. F., MacLaughlin, J. A., Clark, M. B., Holick, S. A., Potts, J. T., Jr., Anderson, R. R., . . . Elias, P. (1980). Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science*, 210(4466), 203-205. doi:10.1126/science.6251551
- Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, M. A., Matthews, D. R., & Neil, H. A. (2008). 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 359(15), 1577-1589. doi:10.1056/NEJMoa0806470

- Hyppönen E, Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity. *Diabetes care*. 2006, 29 : 2244-2246.
- I. de Boer, G N. Ioannou, B. Kestenbaum, J D. Brunzell, and N S. Weiss. 25-Hydroxyvitamin D Levels and Albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *American Journal of Kidney Diseases*. 2007;50(1):69-77.
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 4th edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2009.
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 5th edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2011.
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 6th edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 7th edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 8th edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017.
- JC. Guillard. *La vitamine D*. Paris : Lavoisier, 2015:13-64.
- Johnson, T. O., Ermolieff, J., & Jirousek, M. R. (2002). Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors for diabetes. *Nature reviews Drug discovery*, 1(9), 696-709.
- Jones, G. (2008). Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr*, 88(2), 582s-586s. doi:10.1093/ajcn/88.2.582S
- J-Y Oh, E. Barrett-Connor. Association between vitamin D receptor polymorphism and type 2 diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: The Rancho Bernardo Study. *Metabolism*. 2002;51(3):356-359.
- K C Chiu, L-M. Chuang and C. Yoon. The vitamin D receptor polymorphism in the translation initiation codon is risk factor for insulin resistance in glucose tolerant Caucasians. *BMC Med Genet*. 2001;2(1):2.
- Katisart, T. (2022). *Transient Receptor Potential Function in Bladder from Control and Streptozotocin Treated Rats*. PhD Thesis, University of Hertfordshire, England, 8-9.
- Kayaniyl S., Vieth R., Retnakaran R., Knight J.A., Qi Y., Gerstein H.C., Perkins B.A., Harris S.B., Zinman B et 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.
- Kim D.H., Meza C.A., Clarke H., Kim J.S et Hickner R.C. 2020. Vitamin D and Endothelial Function *Nutrients*, 12(2) : 575.
- Kubota, N., Kubota, T., Itoh, S., Kumagai, H., Kozono, H., Takamoto, I., . . . Kadowaki, T. (2008). Dynamic functional relay between insulin receptor substrate 1 and 2 in hepatic insulin signaling during fasting and feeding. *Cell Metab*, 8(1), 49-64. doi:10.1016/j.cmet.2008.05.007
- Kuchuk, N. O., Pluijm, S. M., van Schoor, N. M., Looman, C. W., Smit, J. H., & Lips, P. (2009). Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab*, 94(4), 1244-1250. doi:10.1210/jc.2008-1832
- Lafleur, M., Serra, J. M., Nguyen, S., Depiesse, F., & Edouard, P. (2016). Vitamine D et sports. *Journal de Traumatologie du Sport*, 33(2), 110-113. doi:https://doi.org/10.1016/j.jts.2015.12.006
- Landrier, J.-F. (2014). Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 49(6), 245-251. doi:https://doi.org/10.1016/j.cnd.2014.07.008
- Lazar, D. F., & Saltiel, A. R. (2006). Lipid phosphatases as drug discovery targets for type 2 diabetes. *Nature reviews Drug discovery*, 5(4), 333-342.
- Lips, P. (2006). Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 92(1), 4-8. doi:https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016
- Lontchi-Yimagou, E., Sobngwi, E., Matsha, T. E., & Kengne, A. P. (2013). Diabetes mellitus and inflammation. *Current diabetes reports*, 13(3), 435-444.

- Łukaszuk, B., Kurek, K., Mikłosz, A., Żendzian-Piotrowska, M., & Chabowski, A. (2015). The Role of PGC-1 $\alpha$  in the Development of Insulin Resistance in Skeletal Muscle - Revisited. *Cell Physiol Biochem*, 37(6), 2288-2296. doi:10.1159/000438584
- M Cligolini, M P Iagulli, V MiconiI, M Galiotto, S Lombardi, Serum 25-Hydroxyvitamin D3 Concentrations and Prevalence of Cardiovascular Disease Among Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2006;29(3):722-4.
- M T. Malecki, T. Klupa, K. Wanic, K. Cyganek, J. Frey, J. Sieradzki. Vitamin D binding protein gene and genetic susceptibility to type 2 diabetes mellitus in a Polish population. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2002;57(2):99-104.
- M. Herrmann, D R. Sullivan, A-S. Veillard, T. McCorquodale, I R. Straub, R. Scott, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D: A Predictor of Macrovascular and Microvascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes. *Dia Care*. 2015;38(3):521-8.
- Maestro B, Campión J, Dávila N, et al. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocrine journal*. 2000, 47(4) : 383-391.
- Magnan, C., & Ktorza, A. (2005). Production et sécrétion de l'insuline par la cellule  $\beta$  pancréatique. *EMC - Endocrinologie*, 2(4), 241-264. doi:https://doi.org/10.1016/j.emcend.2005.07.001
- Magnan, C., & Ktorza, A. (2005). Production et sécrétion de l'insuline par la cellule  $\beta$  pancréatique. *EMC - Endocrinologie*, 2(4), 241-264. doi:https://doi.org/10.1016/j.emcend.2005.07.001
- Marbán, S. L., & Roth, J. (1996). Transgenic hyperinsulinemia: a mouse model of insulin resistance and glucose intolerance without obesity Lessons from Animal Diabetes VI (pp. 201-224): Springer.
- McKern, N. M., Lawrence, M. C., Streltsov, V. A., Lou, M.-Z., Adams, T. E., Lovrecz, G. O., . . . Ward, C. W. (2006). Structure of the insulin receptor ectodomain reveals a folded-over conformation. *Nature*, 443(7108), 218-221. doi:10.1038/nature05106
- Meyer, M. B., Benkusky, N. A., & Pike, J. W. (2015). Selective Distal Enhancer Control of the Mmp13 Gene Identified through Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat (CRISPR) Genomic Deletions. *J Biol Chem*, 290(17), 11093-11107. doi:10.1074/jbc.M115.648394
- Meza C.A., La Favor J.D., Kim D.H., et Hickner R.C. 2019. Dysfonction endothéliale : existe-t-il un déséquilibre induit par l'hyperglycémie entre NOX et NOS?. *Int J Mol Sci*, 20 (15): 3775.
- Michael, M. D., Kulkarni, R. N., Postic, C., Previs, S. F., Shulman, G. I., Magnuson, M. A., & Kahn, C. R. (2000). Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction. *Molecular cell*, 6(1), 87-97.
- Misra, M., Pacaud, D., Petryk, A., Collett-Solberg, P. F., & Kappy, M. (2008). Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*, 122(2), 398-417. doi:10.1542/peds.2007-1894
- Mittal, M., Siddiqui, M. R., Tran, K., Reddy, S. P., & Malik, A. B. (2014). Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants & redox signaling*, 20(7), 1126-1167.
- Morrell, C. N. (2008). Reactive oxygen species: finding the right balance (Vol. 103, pp. 571-572): Am Heart Assoc.
- MT Malecki, T Klupa, P Wolkow, J Bochenski, K Wanic, J Sieradzki. Association study of the Vitamin D: 1alpha-hydroxylase (CYP1alpha) gene and type 2 diabetes mellitus in a Polish population. *Diabetes & Metabolism*. 2003;29(2):119-124.
- Mulligan, G. B., & Licata, A. (2010). Taking vitamin D with the largest meal improves absorption and results in higher serum levels of 25-hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res*, 25(4), 928-930. doi:10.1002/jbmr.67
- Nagpal J, Pande JN, Bhartia A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2009, 26(1) : 19-27.
- Navarro, J. F., & Mora, C. (2005). Role of inflammation in diabetic complications. *Nephrology dialysis transplantation*, 20(12), 2601-2604.
- Nef, S., Verma-Kurvari, S., Merenmies, J., Vassalli, J.-D., Efstratiadis, A., Accili, D., & Parada, L. F. (2003). Testis determination requires insulin receptor family function in mice. *Nature*, 426(6964), 291-295.

- Nikooyeh B, Neyestani TR, Farvid M et al. Daily consumption of vitamin D- or vitamin D + calcium-fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;93(4):764-771.
- Nita, M., & Grzybowski, A. (2016). The Role of the Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathomechanism of the Age-Related Ocular Diseases and Other Pathologies of the Anterior and Posterior Eye Segments in Adults. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 3164734. doi:10.1155/2016/3164734
- Nkembe, C.-A., Myara, J., Helft, G., & Blacher, J. (2009). Vitamine D et risque cardiovasculaire. *Médecine Des Maladies Métaboliques*, 3(3), 247–250.
- Ormazabal V , Nair S, Elfeky O , Aguayo C, Salomon C et Zuñiga F.A. 2018. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease, *Cardiovascular Diabetology*, 17: 122. Patel T et Singh A.K. 2009. Role of vitamin D in chronic kidney disease. *Semin Nephrol*, 29(2): 113-121.
- P. Alborzi, N A. Patel, C. Peterson, J E. Bills, D M. Bekele, Z. Bunaye, and al. Paricalcitol Reduces Albuminuria and Inflammation in Chronic Kidney Disease A Randomized Double-Blind Pilot Trial. *Hypertension*. 2008;(52):249-255.
- Patterson, C. C., Dahlquist, G. G., Gyürüs, E., Green, A., Soltész, G., & Group, E. S. (2009). Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet (London, England)*, 373(9680), 2027-2033. doi:10.1016/s0140-6736(09)60568-7
- Pike, J. W., Meyer, M. B., Benkusky, N. A., Lee, S. M., St John, H., Carlson, A., . . . Shamsuzzaman, S. (2016). Genomic Determinants of Vitamin D-Regulated Gene Expression. *Vitam Horm*, 100, 21-44. doi:10.1016/bs.vh.2015.10.011
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007, 92(6): 2017-2029.
- Poljsak, B., Šuput, D., & Milisav, I. (2013). Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 956792. doi:10.1155/2013/956792
- R. Bland, D. Markovic, C E. Hills, S V. Hughes, S L.F. Chan, P E. Squires, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 $\alpha$ -hydroxylase in pancreatic islets. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2004; 89:121-125.
- R. Riachy, B. Vandewall, J. Kerr Conte, E. Moerman, P. Sacchetti, B. Lukowiak et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D 3 Protects RINm5F and Human Islet Cells against Cytokine-Induced Apoptosis: Implication of the Antiapoptotic Protein A20. *Endocrinology*. 2002;143(12):4809-4819
- Rifai, N., Horvath, A. R., & C., W. (2018). *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 1867.
- S. Gupta, P. Goyal, R. S. Feinn, and J. Mattana. Role of Vitamin D and Its Analogues in Diabetic Nephropathy: A Meta-analysis. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2019;357(3):223-229.
- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., . . . Williams, R. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 157, 107843. doi:https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843
- Sallé, A. (2018). Le diabète, facteur de dénutrition et de carences en micronutriments ? *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 32(1), 8-21. doi:https://doi.org/10.1016/j.nupar.2017.09.002
- Scapin, G., Dandey, V. P., Zhang, Z., Prossise, W., Hruza, A., Kelly, T., . . . Carragher, B. (2018). Structure of the insulin receptor–insulin complex by single-particle cryo-EM analysis. *Nature*, 556(7699), 122-125. doi:10.1038/nature26153
- Schlienger. JL , F. Luca, C. Griffon. Déficit en vitamine D et risque de diabète. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2010;4(5):558-562.
- Schwartz, S. S., Epstein, S., Corkey, B. E., Grant, S. F., Gavin, J. R., 3rd, & Aguilar, R. B. (2016). The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the  $\beta$ -Cell-Centric Classification Schema. *Diabetes Care*, 39(2), 179-186. doi:10.2337/dc15-1585
- Seino, S., Seino, M., Nishi, S., & Bell, G. I. (1989). Structure of the human insulin receptor gene and characterization of its promoter. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 86(1), 114-118.

- Seth-Vollenweider, T., Joshi, S., Dhawan, P., Sif, S., & Christakos, S. (2014). Novel mechanism of negative regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-induced 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 24-hydroxylase (Cyp24a1) Transcription: epigenetic modification involving cross-talk between protein-arginine methyltransferase 5 and the SWI/SNF complex. *J Biol Chem*, 289(49), 33958-33970. doi:10.1074/jbc.M114.583302
- Shanik, M. H., Xu, Y., Skrha, J., Dankner, R., Zick, Y., & Roth, J. (2008). Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse? *Diabetes Care*, 31 Suppl 2, S262-268. doi:10.2337/dc08-s264
- Sies, H. (1997). Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology: Translation and Integration*, 82(2), 291-295.
- Silva, M. C., & Furlanetto, T. W. (2018). Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review. *Nutr Rev*, 76(1), 60-76. doi:10.1093/nutrit/nux034
- Smith, B. J., Huang, K., Kong, G., Chan, S. J., Nakagawa, S., Menting, J. G., . . . Lawrence, M. C. (2010). Structural resolution of a tandem hormone-binding element in the insulin receptor and its implications for design of peptide agonists. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(15), 6771-6776. doi:doi:10.1073/pnas.1001813107
- Souberbielle, J.-C. (2014). Actualités sur la vitamine D\*. *OCL*, 21(3), D304. Retrieved from <https://doi.org/10.1051/ocl/2013059>
- Sun J., Kong J., Duan Y., Szeto F.L., Liao A., Madara J.L et Chun Li Y. 2006. Increased NFkappaB activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*, 291: 315-322.
- Surmi B.K et Hasty A.H. 2008. Macrophage infiltration into adipose tissue : initiation, propagation and remodeling. *Future Lipidol*, 3: 545-556.
- Szymczak-Pajor I et Śliwińska A. 2019. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Journal Nutrients*, 11(4): 794.
- Taniguchi, C. M., Emanuelli, B., & Kahn, C. R. (2006). Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 7(2), 85-96.
- Tatulian, S. A. (2015). Structural dynamics of insulin receptor and transmembrane signaling. *Biochemistry*, 54(36), 5523-5532.
- Tenenbaum, M., Bonnefond, A., Froguel, P., & Abderrahmani, A. (2018). Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018(502), 26-32. doi:[https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(18\)30145-X](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(18)30145-X)
- Tenenbaum, M., Bonnefond, A., Froguel, P., & Abderrahmani, A. (2018). Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018(502), 26-32. doi:[https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(18\)30145-X](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(18)30145-X)
- Uitterlinden, A. G., Fang, Y., Van Meurs, J. B., Pols, H. A., & Van Leeuwen, J. P. (2004). Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*, 338(2), 143-156.
- V. Etten, C. Mathieu. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: Basic concepts. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*.2005;97(1-2):93-101.
- Valero Zanuy, M. Á., & Hawkins Carranza, F. (2007). Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*, 16(4), 63-70. doi:[https://doi.org/10.1016/S1132-8460\(07\)73506-7](https://doi.org/10.1016/S1132-8460(07)73506-7)
- Van EE et Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-OH D<sub>3</sub>: basic concepts. *Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005; 97: (1-2); 93-101.
- Vérier-Mine, O. (2010). Devenir maternel après un diabète gestationnel. Dépistage et prévention du diabète de type 2. *Revue de la littérature. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 39(8, Supplement 2), S299-S321. doi:[https://doi.org/10.1016/S0368-2315\(10\)70056-9](https://doi.org/10.1016/S0368-2315(10)70056-9)
- Von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin re-sistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vita-min D deficient - a randomised, placebo-controlled trial. *The British journal of nutrition*. 2010, 103(4) : 549-555
- Wacker, M., & Holick, M. F. (2013). Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*, 5(1), 111-148. doi:10.3390/nu5010111
- Wang, X., Bao, W., Liu, J., OuYang, Y.-Y., Wang, D., Rong, S., . . . Yao, P. (2013). Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 36(1), 166-175.

- Whittaker, L., Hao, C., Fu, W., & Whittaker, J. (2008). High-Affinity Insulin Binding: Insulin Interacts with Two Receptor Ligand Binding Sites. *Biochemistry*, 47(48), 12900-12909. doi:10.1021/bi801693h
- WHO, & FAO. (2007). Vitamin and mineral requirements in human nutrition. New Delhi, 341 Retrieved from <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42716>
- Willnow, T. E., & Nykjaer, A. (2002). Pathways for kidney-specific uptake of the steroid hormone 25-hydroxyvitamin D3. *Curr Opin Lipidol*, 13(3), 255-260. doi:10.1097/00041433-200206000-00004
- Wolosowicz, M., Lukaszuk, B., & Chabowski, A. (2020). The Causes of Insulin Resistance in Type 1 Diabetes Mellitus: Is There a Place for Quaternary Prevention? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(22), 8651.
- X. Palomer, J. M. Gonzalez-Clemente, F. Blanco-Vaca and D. Mauricio. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(3):185-197
- Yetley, E. A. (2008). Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr*, 88(2), 558s-564s. doi:10.1093/ajcn/88.2.558S
- Yin, J. W., & Wang, G. (2014). The Mediator complex: a master coordinator of transcription and cell lineage development. *Development*, 141(5), 977-987. doi:10.1242/dev.098392
- Z Zhang, L Sun, Y Wang, G Ning, AW Minto, J Kong and al. Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney International.* 2008;73(2):163-171.
- Zeitler, P., Hirst, K., Pyle, L., Linder, B., Copeland, K., Arslanian, S., . . . Kaufman, F. (2012). A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 366(24), 2247-2256. doi:10.1056/NEJMoa1109333
- Zeitl U, Weber K, Soegiarto DW, et al. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.* 2003, 17(3) : 1-14.
- Zhao G, Ford ES, Li C. Associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with surrogate markers of insulin resistance among U.S. adults without physician-diagnosed diabetes. *Diabetes care.* 2010, 33 : 344-347.
- Zhou, B., Lu, Y., Hajifathalian, K., Bentham, J., Di Cesare, M., Danaei, G., . . . Zuniga Cisneros, J. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* (London, England), 387(10027).
- Zmijewski, M. A., & Carlberg, C. (2020). Vitamin D receptor(s): In the nucleus but also at membranes? *Exp Dermatol*, 29(9), 876-884. doi:10.1111/exd.14147