



République Algérienne Démocratique et Populaire



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Echahid Hamma Lakhdar –El OUED

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de biologie Cellulaire et Moléculaire

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique en Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

THEME

Etude des facteurs de risque sociocliniques et de certains marqueurs biochimiques, hématologiques et de stress oxydatifs pour prédire et suivre des complications angiopathiques du diabète chez des patients de la région d'El Oued

Présentées Par:

- **GUEDIRI Amira**
- **DJEDIDI Nadine**

Devant le jury composé de :

Président: Mr. TLILI Mohammed Laid	M.C.B	Université d'El Oued.
Examinatrice: Mme. MEHELLOU Zineb	M.A.A	Université d'El Oued.
Promoteur: Mr. DEROUCHE Samir	M.C.A	Université d'El Oued.

Année universitaire 2021/2022

DEDICACE

Une dédicace particulière et sincère à notre enseignant **MR DEROUICHE SAMIR**

Je dédie ce modeste travail à :

A mon cher Papa, l'homme de ma vie. Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée. Je vous remercie d'être toujours prêt à me donner sans compter et sans limite.

A ma très chère Maman, je vous remercie de m'avoir soutenue, d'avoir cru en moi et pour m'avoir encouragée toutes ces années universitaires. Vous m'avez donné tant d'amour qui suffit à nourrir la terre entière.

Je vous remercie du fond du cœur pour l'éducation, les principes et les valeurs que vous m'avez transmis. J'espère que j'ai pu vous rendre fiers de moi. Vous êtes les personnes les plus chères du monde, J'espère pouvoir vous rendre un peu de votre amour et de votre générosité.

A mes chers frères Ahmed, Soufiane, Hicham, Adel, Oussama, Aymen

ma joie et ma fierté, que dieu les garde et les protège
Merci pour la confiance et l'énergie que vous m'avez donnée...

A mes merveilleuses et très chères sœurs Mebarqa, Hana, Sara

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous. Vous joie et vous gaieté me comblent de bonheur. Je vous souhaitez un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Je t'aime mes sœurs d'amour infini.

Que Dieu vous protège.

A mes chères amies, Amira, Aicha, Hanine

Je suis honoré d'avoir vous accepté dans ma vie, en vous souhaitant le bonheur, le succès que vous méritez. En hommage à notre belle amitié et aux années d'avenir.

Que notre amitié reste éternelle, que ce lien si spécial que nous avons tissé au fil du temps soit éternellement incassable.

A ma très chère amie et ma binôme, Nadine et toute sa famille.



AMIRA

DEDICACE

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui; quels que soient les termes embrassés,

je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A l'homme, le plus cher à mon cœur, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite .Que Dieu le protège et leur offre la chance et le bonheur: mon cher père.

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non a mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse:

mon adorable mère.

A mon marie, l'homme de ma vie qui n'ont pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études.

A mes frères, Mohammed oussama, Ibrahim, Akram.

A ma famille, mes proches et à ceux qui m'ont donné de l'amour et de la vivacité.

A ma chère amie et ma binôme, "Amira", qui m'a encouragée et accompagnée tout au long de mes études. Je lui souhaite plus de succès et de bonheur.

NADINE 

Remerciements

Avant toute chose, nous remercions Dieu tout puissant de nous avoir donné santé, courage et patience toute au long de nos études.

nous exprimons d'abord nos profonds remerciements

à nos promoteur et nos deuxième père

Mr : DEROUICHE Samir

pour accepter d'être nos promoteur, pour sa confiance, son soutien, son attention, ses bons conseils, ses qualités humaines. Pour tout cela, nous voulons qu'il trouve ici l'expression de nos profonde gratitude. Que dieu vous protège.

Nous remercions Mr. TLILI Mohammed Laid et Mme. MEHELLOU Zineb

d'avoir bien voulu accepter de juger ce travail,

nous voulons très en reconnaissant et en espérant être à l'hauteur de votre confiance.

Un grand merci collectif à tous les enseignants qui nous ont formés,

on leur adresse nos sincères remerciements pour leur patience et pour tout

ce qu'il nos offert comme enseignements et leurs conseils durant se long cycle de formation .

Nous tenons également à remercier infiniment tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin pour la réalisation de ce modeste travail.

AMIRA  NADINE

Résumé :

L'objectif de notre travail est d'évaluer certains facteurs de risque et marqueurs biologiques et de stress oxydatif pour déterminer certains facteurs prédictifs des complications angiopathiques chez des patients de la région d'El Oued. Notre étude des facteurs de risques socio-cliniques a été menée sur 100 volontaires réparties en 34 patients diabétiques sans complications avec moyen d'âge $53,27 \pm 2,91$ an et 66 patients diabétiques ont des complications angiopathiques avec moyen d'âge de $65,15 \pm 1,66$ an. Pour l'étude biologique, nous avons sélectionné 10 témoins diabétiques sans complications, 10 patients diabétiques avec complications microangiopathiques et 10 patients diabétiques avec complications macroangiopathiques. Les valeurs de Odds Ratio et test ROC ont été analysé par le logiciel statistiques SPSS. Certains marqueurs biochimiques, hématologiques et de stress oxydatifs ont été analysés dans notre étude. Les résultats de l'étude des facteurs de risque illustrent la forte relation entre certains comportements socio-cliniques tels que le tabagisme passif, autres maladies, problème d'obésité, carence de vitamine D, Hba1c, lymphocyte et l'apparition des complications de diabète, mais l'hypertension artérielle est le facteur de risque le plus dangereux, (OR = 155, P < 0,001) pour les complications de diabète. Pour l'étude biologique, nos résultats révèlent un changement significatif (P < 0,05) des marqueurs hématologiques, biochimiques et de stress oxydatif chez les patients avec complications par rapport au témoin, avec une corrélation significative (P < 0,05) entre le changement des certain paramètres biologiques et les marqueurs du stress oxydatif (MDA et SOD). À partir de cette étude, nous avons découvert que le SOD sérique, calcémie, amylase, Hba1c, LDL, GB, GR ont une sensibilité, spécificité et des valeurs de AUC élevées qui le qualifie comme des marqueurs importants pour le diagnostic et la prédiction de complication angiopathique de diabète. Enfin, nous concluons qu'il existe plusieurs facteurs de risque socio-économiques et cliniques qui provoquant l'apparition des complications angiopathiques de diabète. De plus, une modification du taux sérique des paramètres biochimique et hématologique en relation avec des marqueurs de stress oxydatif chez les diabétiques contribue au développement ou à l'apparition des complications macro et micro-angiopathiques.

Les Mots Clés: Diabète sucré, facteurs de risques, facteur prédictive, Microangiopathique, Macroangiopathique, Stress oxydative, El-Oued.

المخلص

الهدف من دراستنا هو تقييم بعض عوامل الخطر والمعايير البيولوجية والإجهاد التأكسدي لتحديد بعض العوامل التنبؤية لمضاعفات السكري للمرضى في منطقة الوادي. أجريت دراسة عوامل الخطر الاجتماعية و السريرية على 100 متطوع مقسمين إلى 34 مريضا مصابا بداء السكري بدون مضاعفات بمتوسط العمر $53,27 \pm 2,91$ والى 66 مريضا مصابا بداء السكري يعانون من مضاعفات على مستوى الأوعية بمتوسط عمر $65,15 \pm 1,66$ سنة، بالنسبة للدراسة البيولوجية انتقينا 10 شواهد مصابون بداء السكري دون مضاعفات. بينما هناك 10 آخرون مصابون بنفس الداء ويعانون من مضاعفات الأوعية الدقيقة و10 مرضى يعانون من مضاعفات الأوعية الدموية الكبيرة. بواسطة البرنامج الثابت SPSS تم تحليل قيم كل من OR وفحص ROC، كما اعتمدنا تحليل بعض علامات الإجهاد التأكسدي و مكونات الدم و البيوكيميائية. توضح نتائج دراسة عوامل الخطر العلاقة القوية بين بعض السلوكيات الاجتماعية السريرية مثل: التدخين السلبي، بعض الأمراض الأخرى، مشكلة السمنة نقص فيتامين د، HbA1c، اللمفاويات ومضاعفات مرض السكري، بينما ارتفاع ضغط الدم هو احد العوامل الأكثر خطورة ($P < 0.001$, OR = 155) بالنسبة للأشخاص الذين لديهم مضاعفات داء السكري. بالنسبة للدراسة البيولوجية كشفت دراستنا عن تذبذب واضح ($P < 0.05$) في معايير الإجهاد التأكسدي و المعايير البيوكيميائية و مكونات الدم عند المرضى الذين يعانون من السكري بمضاعفات مقارنة بالشواهد، مع وجود ارتباط واضح بين التغيير في بعض المعايير البيولوجية وعلامات الإجهاد التأكسدي (SOD, MDA) ، من خلال هذه الدراسة اكتشفنا أن SOD، الكالسيوم، الأميلاز، HbA1c، LDL، GB، GR، لديهم حساسية وخصوصية بقيم AUC عالية مما نؤهلهم بان يكونوا علامات مهمة في التشخيص و التنبؤ لمضاعفات إصابة الأوعية الدموية لمرضى السكري. أخيرا نستنتج أن هناك العديد من عوامل الخطر الاجتماعية والسريرية التي تؤدي إلى ظهور مضاعفات إصابة الأوعية الدموية لمرضى السكري. بالإضافة إلى ذلك، فان التغيير على مستوى المعايير البيوكيميائية و مكونات الدم وأيضا علامات الإجهاد التأكسدي لدى مرضى السكري يساهم في تطور أو ظهور مضاعفات إصابة الأوعية الدموية الدقيقة و الكبيرة.

الكلمات المفتاحية: داء السكري ، عوامل الخطر ، العامل التنبؤي ، إصابة الأوعية الدموية الدقيقة ، إصابة الأوعية الدموية الكبيرة، الإجهاد التأكسدي ، الوادي.

Contenu

Sommaire

Dédicace	
Remerciements	
المخلص	
Résumé	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste d'abréviation	
Introduction	
Revue bibliographique	
Chapitre I. Généralité sur le diabète	
I.1. Définition	05
I.2. Classification du diabète	05
I.2.1. Diabète de type 1	05
I.2.2. Diabète de type 2	06
I.3. Symptôme de diabète	07
I.4. Critère de diagnostic	07
I.5. Traitement	07
Chapitre II. Complication de diabète	
II.1. Complication chronique de diabète	10
II.2. Les complications à long terme	10
II.2.1. Complication microangiopathique	11
A/- Rétinopathie diabétique (RD)	11
B/- Néphropathie diabétique (ND)	11
C/- Neuropathie diabétique (ND)	11
II.2.2. Complication macroangiopathique	12
Chapitre III. Stress oxydatif	
III.1. Définition	14

Contenu

III.2. Les radicaux libres	14
III.2.1. Définition	14
III.2.2. Source des radicaux libres	15
III.2.2.1. Sources endogènes	15
III.2.2.2. Sources exogènes	15
III.3. Conséquence de stress oxydatif	15
III.3.1. Oxydation de l'AND	15
III.3.2. Oxydation des protéines	16
III.3.3. Oxydation des lipides	16
III.4. Antioxydant	16
III.4.1. Antioxydant enzymatique	17
III.4.1.1. Superoxydes dismutases (SOD)	17
III.4.1.2. Catalase	17
III.4.1.3. Glutathion peroxydases (GPx)	17
III.4.2. Antioxydant non enzymatique	18
III.4.2.1. Glutathion (GSH)	18
III.4.2.2. Vitamine C	18
III.5. Stress oxydatif et les pathologies	18
III.6. Stress oxydatif et le diabète	19
III.7. Stress oxydatif et les complications cardiovasculaires chez les diabétiques	19
Partie expérimentale	
I. Matériels et méthodes	
I. Matériels	23
I.1. Patients et réactifs	23
I.1.1. Période d'étude	23
I.1.2. Etude des facteurs de risqué	23
I.1.3. Etude biologique	23
I.1.4. Réactifs	23
II. Méthodes	24

Contenu

II. 1. Collecte de données	24
II. 1.1. Collecte d'échantillons	24
II. 2. Dosage des paramètres biochimiques	24
II.3. Méthode d'analyse hématologique	24
II. 4. Méthode d'estimation des paramètres du stress oxydatif	24
II. 4.1. Dosage du malondialdéhyde (MDA)	24
II. 4.2. Dosage de l'activité de la super oxyde dismutase (SOD)	25
II.5. Analyses statistiques	25
I. Résultats	
I. Résultats	28
I.1 Etude des facteurs affectant le diabète	28
I.1.1. Description de la population d'étude	28
I.1.2. Etude des facteurs socio-économiques et cliniques	29
I.2. Etude des marqueurs biologiques	37
I.2.1. Marqueurs hématologiques	37
I.2.2. Marqueurs du stress oxydatif	38
I.3. Etude des facteurs de risques des paramètres biologiques	39
I.4. Etude des facteurs prédictifs	43
I.4.1. facteurs biochimiques et hématologiques	43
I.4.2. Facteur de stress oxydatif	45
I.5. Corrélation entre marqueur biologique	45
II. Discussion	
II.1. Etude de facteurs socioéconomiques et cliniques	49
II.2. Etude des paramètres hématologiques	51
II.3. Etude des paramètres biochimiques	52
II.4. Etude des paramètres de stress oxydatif	55
Conclusion et perspectives	
Conclusion et perspectives	58
Références	
Références bibliographiques	60

Contenu

Annexes

Liste de tableaux

Liste de tableaux:

N°	Titres	Page
01	Description de la population d'étude	28
02	Comparaison entre facteurs socioéconomiques et cliniques chez les témoins et diabétiques microangiopathiques	29
03	Comparaison entre facteurs socioéconomiques et cliniques chez les témoins et diabétiques macroangiopathiques	33
04	Marqueurs hématologiques chez le groupe témoin, les diabétiques microangiopathique, et les diabétiques macroangiopathique	37
05	Paramètre biochimique chez les témoins et les diabétiques microangiopathiques, macroangiopathiques.	38
06	Paramètre de stress oxydatif dans le sérum des témoins et diabétiques microangiopathiques, macroangiopathiques	39
07	Comparaison entre facteurs biologiques des témoins et diabétiques microangiopathiques	39
08	Comparaison entre facteurs biologiques des témoins et diabétiques macroangiopathique	41
09	Sensitivité, spécificité et AUC des marqueurs biochimiques, hématologiques de témoin et diabétique microangiopathique	43
10	Sensitivité, spécificité et AUC des marqueurs biochimiques, , hématologiques de témoin et diabétique macroangiopathique	44
11	Sensitivité, spécificité et pourcentage AUC de facteur de stress oxydative SOD, MDA de témoin et diabétique microangiopathique	45
12	Sensitivité, spécificité et pourcentage AUC de facteur de stress oxydative SOD, MDA de témoin et diabétique macroangiopathique	45
13	Corrélation entre les marqueurs biologiques chez les témoins et diabétiques microangiopathiques	46

Liste de tableaux

14	Corrélation entre les marqueurs biologiques chez les témoins et diabétiques macroangiopathiques	47
-----------	---	-----------

Liste de figures

Liste de figures

N°	Titres	Page
01	Schéma explicatif du diabète de type 1	06
02	Schéma explicatif du diabète de type 2	07
03	Complication majeur du diabète	10

Liste d'abréviation

Liste d'abréviation

ADN: Acide désoxyribonucléique

α AGE: Produits avancés de glycation

AIT : Accident ischémique transitoire

AOMI : Artérite oblitérante des membranes inférieures

AR-GLP1: Agoniste du récepteur glucagon-like peptide-1

AUC: Aire sous la courbe

AVC : Accident vasculaires cérébraux

BHT: Hydroxy toluébutylé

CAT: Catalase

DKA: Diabetic Ketoacidosis

DPP-4: Dipeptidyl-peptidase-4

CRP: C protéine réactive

DT1: Diabète type 1

DT2/ T-2DM: Diabète type 2

CV: Cardio-vasculaire

EDTA: Ethylène diamine tétra-acétique

ERO: Espèces réactives de l'oxygène

FNS: Analyse hématologique

g : Gram

GB: Globule Blanche

GLP-1: Glucagon-like peptide-1

Liste d'abréviation

GPx: Glutathion peroxide

GR: Globule Rouge

GSH: Glutathione

GSH-px: Glutathione peroxydase

HbA1c: Hémoglobine glyquée

HCT: Hématocrite

HCL: Acide chlorhydrique

HDL: High density lipoprotein (lipoproteinde haute densité)

HGB: Hémoglobine

HTA: Hypertension artérielle

HOCl: Acide hypochloreux

H₂O₂: Peroxide d'hydrogène

IC 95%: Concentration inhibitrice de 95%

IL1: Interleukine 1

IMC: Indice de la masse corporelle

IMT: épaisseur intima-média carotidienne

K⁺:Potassium

KH₂PO₄: Phosphate buffered

K₂HPO₄: Hydrogène phosphate de potassium

l: Litre

LDL: Low density lipoprotein

LDLox: Low density lipoprotein oxydé

Liste d'abréviation

LOOH: Hydroperoxyde lipidique

Lymph: Lymphocyte

Mmol : Milimole

MCA: Maladie cardio-vasculaire

MDA: Malondialdéhyde

Na⁺: Sodium

NADPH: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NBT: Nitroblue tetra zolium

NFKB: Nuclear Factor-kappa B

NO[•]: Monoxide d'azote

eNOS: Oxyde nitrique synthase endothéliale

OMS: Organisation Mondial de la santé

O₂^{•-}: Anionra diculaire superoxide

1O₂: Oxygène singulet

OH[•]: Radical hydroxyde O₂ oxygène singulet

8-OHdG: 8-Hydroxy-2'déoxyguanosine

ONOO[•]: Peroxynitrite

OR: Odds ratio

PAL: Phosphatase alcalin

RE: Réticulum endoplasmique

PLT: Plaquette

RNS: Reactive azote species

Liste d'abréviation

ROO': Radicaux peroxy

ROS: Reactive oxygen species

SEM: Standard error moyen

SGLT2: Sodium glucose de type 2

SOD: Superoxyde dismutase

SPSS: Statistical package for the social science

TBA: Acide thiobarbiturique

TBARS: Réactifs à l'acide thiobarbiturique

TC: Cholestérol Totale

TCA: Acide trichloracétique

TG: Triglycéride

TNF- α : Facteur de Nécrose tumorale alpha

VGM: Volume globulaire Moyen

% : Pourcentage

INTRODUCTION

Introduction

Le diabète apparaît désormais comme un réel problème de Santé Publique dans les pays en voie de développement. C'est une maladie chronique, invalidante et coûteuse qui s'accompagne de graves complications, reconnue comme épidémie mondiale. Le diabète inflige aujourd'hui un lourd fardeau aux systèmes de santé déjà, fort dépourvus, des pays à bas et à moyens revenus, le nombre de diabétiques augmentera de 70% dans les pays en développement contre 41% dans les pays développés, et pourrait devenir la septième principale cause de décès dans le monde d'ici 2030, cela pourrait être dû à l'accroissement démographique, au vieillissement de la population, à des régimes alimentaires déséquilibrés, à l'obésité et à un mode de vie sédentaire (Hawley et McGarvey, 2015 ; OMS, 2016). Dans le monde, 387 millions de personnes étaient atteintes de diabète et 46,3% de cas non diagnostiqués (FID, 2013).

Le diabète sucré se caractérise par une hyperglycémie provenant d'une incapacité du corps à utiliser le glucose sanguin comme énergie. Dans le diabète de type 2, le pancréas ne fabrique pas suffisamment d'insuline ou le corps ne peut pas utiliser correctement l'insuline (ADA, 2016).

Entité aux aspects cliniques et étiologies multiples, le diabète se définit par un état d'hyperglycémie persistante dans les conditions normales d'alimentation et en l'absence d'affections intercurrentes ou de prise médicamenteuse susceptible d'induire une hyperglycémie transitoire. La fréquence de la maladie et la gravité de ses complications en font un problème majeur de santé publique, d'autant qu'elle connaît, dans toutes les parties du globe, une augmentation alarmante de sa prévalence (Blickle, 2014).

Au cours de l'évolution du diabète, des complications apparaissent telles que la microangiopathie et/ou la macroangiopathie avec des implications socio-économiques majeures. Les dépenses directes de santé du diabète s'étendent généralement de 2,5% à 15% de budgets annuels de santé.

De nombreuses études ont suggéré que la cause de la progression du Diabète est le stress oxydatif (derouiche *et al.*, 2018) qui a rapporté une production accrue de radicaux libres et une déplétion antioxydante dans le diabète comme un facteur causal dans l'augmentation du risque de complication et certains chercheurs ont signalé une augmentation de la peroxydation

lipidiques et un épuisement important de la capacité antioxydante au cours du diabète (derouiche *et al*, 2019).

À la lumière de ces informations, notre objectif pour ce travail est basé sur la réalisation des deux aspects complémentaires suivants :

- La première partie: c'est pour étudier les facteurs de risque associés aux complications de diabète que plusieurs types de facteurs sont étudiés dans ce cadre: facteurs socio-économiques, environnementaux et cliniques.
- La deuxième partie: une étude biologique concerne-t-elle l'évaluation de quelques marqueurs de diagnostics et pronostics et même de la prédiction des complications à long terme (micrangiopathiques et macroangiopathiques) de diabète. Nous allons pour cela mis au point sur le dosage des paramètres biochimiques et hématologiques ainsi que l'évaluation de certains marqueurs du stress oxydant.

REVUE
BIBLIOGRAPHIQUE



Chapitre 1

Généralité sur le diabète

I.1.Définition

Le diabète sucré est une crise sanitaire mondiale qui affecte l'humanité indépendamment du profil socio-économique et emplacement géographique de la population (Derouiche *et al.*, 2017). Le diabète sucré est un trouble métabolique chronique résultant d'une carence en insuline, caractérisé par une hyperglycémie, un métabolisme altéré des glucides, des protéines et des lipides, et un risque accru de complication vasculaire (Laxmi *et al.*, 2010). ce qui conduit à l'hyperglycémie chronique et les complications aiguës et chroniques subséquentes (Canivell et Gomis, 2014).

Le diabète est définie par une glycémie supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises. Il est aussi définie par la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) ainsi que par une glycémie supérieure ou égale à 2g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (OMS, 2000).

I.2.Classification du diabète

Deux formes majeures du diabète sont généralement identifiés , à savoir le diabète de type 1, également connu sous le nom de diabète juvénile et le diabète de type 2, anciennement appelé diabète de l'adulte (William et Cefalu, 2006).

Une proportion relativement faible (10%) de patients souffrant a un diabète de type 1 ou insulino-dépendant. Cependant, la majorité des patients diabétiques ne sont pas insulino-dépendants et moins initialement, pour produire l'hormone. Ce type de diabète sucré est appelé diabète de type 2 (Rochette *et al.*, 2014).

I.2.1. Diabète de type 1

Le diabète de type 1 (DT1) est le trouble métabolique chronique le plus fréquent chez les enfants (Principi *et al.*, 2017). Le diabète de type 1 est un trouble chronique auto-immun résultant de la progression de destruction et dysfonctionnement des cellules β productrices d'insuline dans les îlots pancréatiques, ce qui entraîne en outre une grave carence en insuline, hyperglycémie et complications secondaires (Chih-Wei *et al.*, 2017).

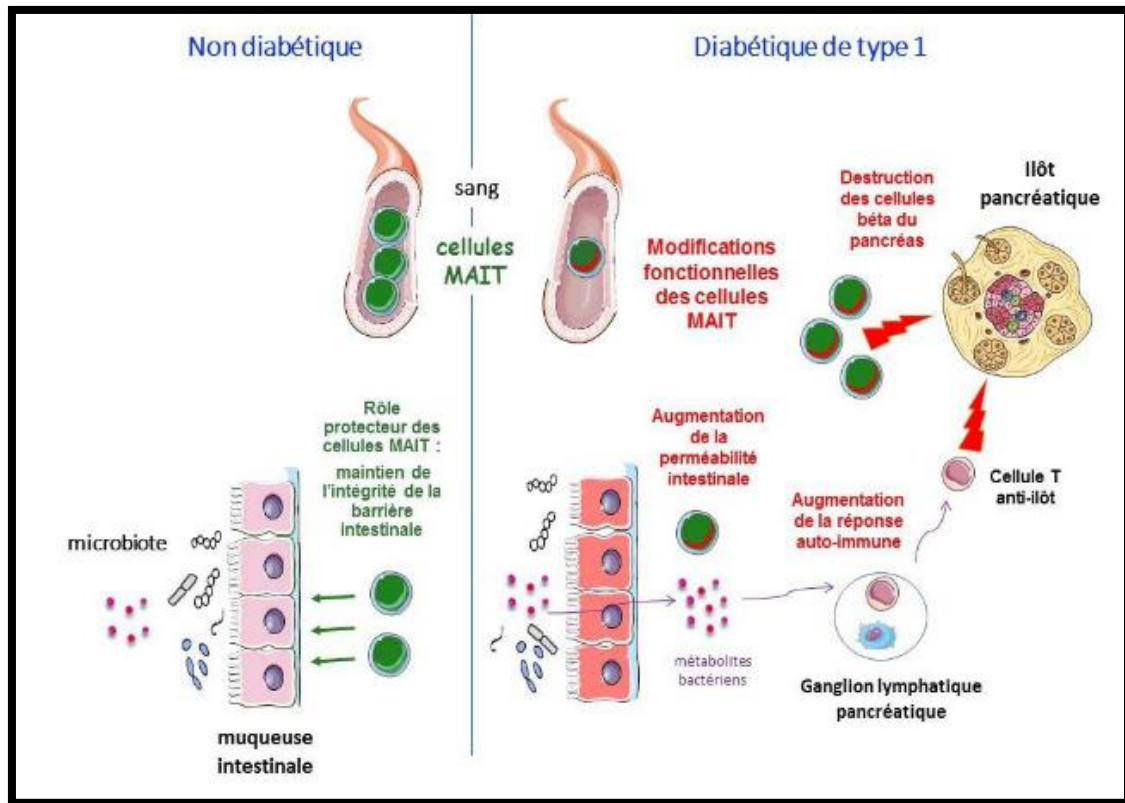


Figure 01: Schéma explicatif du diabète de type 1 (Rouxel *et al.*, 2017)

I.2.2. Diabète de type 2

Le diabète de type 2 (DT2) est un trouble métabolique complexe qui résulte d'altérations chroniques associées à l'insensibilité correspondante des tissus aux actions de l'insuline (Brendan *et al.*, 2017). Le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente du diabète, Il est caractérisé par une résistance à l'insuline et une carence en insuline, conduisant à un état d'hyperglycémie (Wenzhen *et al.*, 2018), l'une ou l'autre de ces deux caractéristiques pouvant dominer à un degré variable. Il peut évoluer sans symptôme pendant plusieurs années et générer des complications sans avoir été diagnostiqué (Fagot, 2010). L'obésité est considérée comme la principale cause du diabète de type 2 chez les sujets sont génétiquement prédisposés à la maladie (Mercaldo *et al.*, 2017).

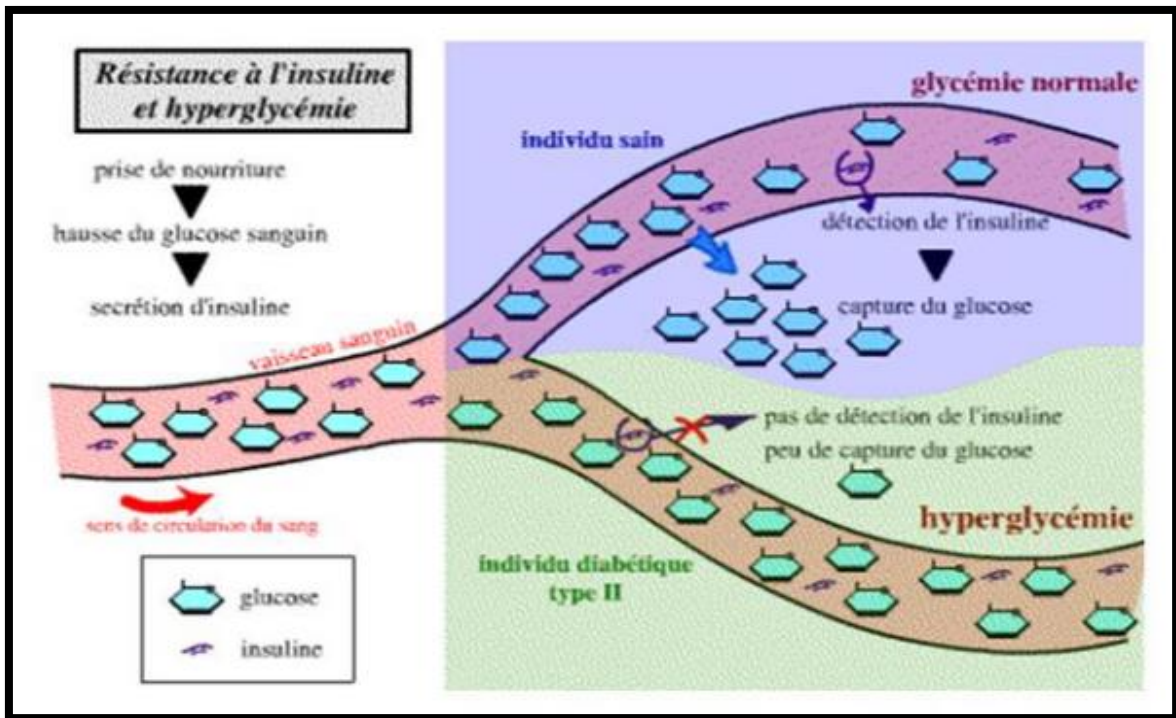


Figure 02: Schéma explicatif du diabète de type 2 (Rouxel *et al.*, 2017)

I.3. Symptôme

Les symptômes cliniques sont la polydipsie, la polyurie, la perte inexplicable de poids corporel, la faiblesse et susceptibilité à certaines infections (Canivell *et al.*, 2014), les patients atteints de diabète de type 2 peuvent présenter une acidocétose diabétique (DKA). Les enfants atteints de diabète de type 1 présentent généralement les symptômes de la marque de polyurie/polydipsie et occasionnellement avec DKA. L'apparition du diabète de type 1 peut être variable chez les adultes et ne peut pas présenter les symptômes classiques observés chez les enfants (William et Cefalu, 2015).

I.4. Critère de diagnostic

Le diabète peut être diagnostiqué sur la base des critères de glucose plasmatique (taux de sucre dans le sang) ou des critères de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) (William T et Cefalu MD, 2015).

I.5. Traitement

Améliorer l'efficacité des traitements antidiabétiques devrait avoir pour l'objectif de réduire l'hyperglycémie ambiante, le poids corporel et la variabilité glycémique, de

limiter le risque d'hypoglycémie, de préserver la qualité de vie et la satisfaction du patient.

Parmi les antidiabétiques disponibles, sont distingués les antidiabétiques oraux biguanides, sulfamides hypoglycémiants, inhibiteurs des alpha glucosidases, glinides, inhibiteurs du cotransporteur de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) et inhibiteurs de sodium glucose de type 2 (SGLT2) et les antidiabétiques injectables analogues des glucagon-like peptide-1 (GLP-1), insuline (Pillon, 2014). Quand il s'agit de thérapeutiques « injectables » associant insuline et agoniste du récepteur du glucagon-like peptide-1 (AR-GLP1) (Monnier *et al.*, 2018). Actuellement, diverses classes thérapeutiques permettent de traiter le diabète Inhibiteurs de la DPP-4 , Biguanides, sulfonyles, thiazolidinediones (Paneni *et al.*, 2017).

A decorative frame consisting of two overlapping scroll-like shapes. The outer shape is light gray, and the inner shape is black. The text is centered within the inner shape.

Chapitre 2

Complication du diabète

II. Complication chroniques du diabète

II.1. Les complications à long terme

Les complications à long terme du diabète sont classiquement divisées en deux catégories:

- ✓ - Les complications microangiopathiques: neuropathie, néphropathie et rétinopathie dont le facteur de risque majeur est l'hyperglycémie chronique.
- ✓ - Les complications macroangiopathiques: maladies cardiovasculaires dont les facteurs de risque sont l'hyperglycémie, l'insulino-résistance, des carences en insuline, une dyslipidémie, l'hypertension, l'hyperlipidémie et l'inflammation.

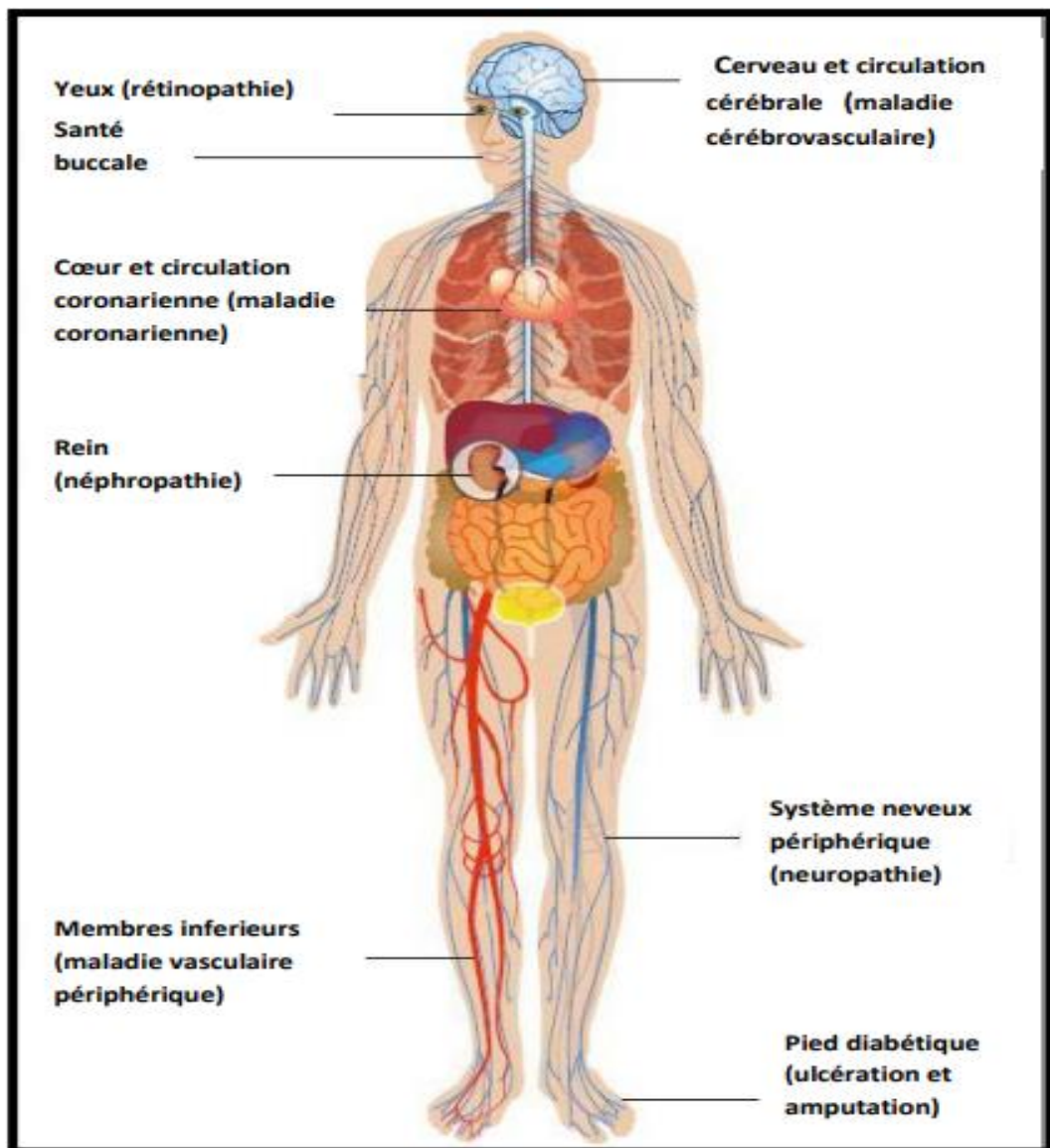


Figure 03 : Complication majeure du diabète (FID, 2013)

II.1.1. Complications microangiopathiques**A/- Rétinopathie diabétique**

La rétinopathie est une complication fréquente qui touche plus de 50% des diabétiques après 15 ans d'évolution du diabète. Fortement liée à l'hyperglycémie et la durée du diabète, elle se traduit par diverses lésions observables lors d'un examen du fond d'œil: micro-anévrismes rétiniens, hémorragies rétiniennes punctiformes, exsudats et œdèmes, rétiniens, et œdème maculaire. Elle est responsable, à terme, de cécité.

B/- Néphropathie diabétique

La néphropathie touche préférentiellement les diabétiques de type 1: 50% des malades en sont atteints. Ses principaux facteurs d'apparition et de progression sont le mauvais équilibre glycémique et l'hypertension. La néphropathie diabétique évolue en plusieurs étapes et débute par une protéinurie discrète, couramment appelée micro-albuminurie, qui traduit des défauts anatomiques et biochimiques au niveau des glomérules rénaux. Elle évolue associée à une hypertension en un syndrome œdémateux susceptible d'évoluer vers une insuffisance rénale. Le patient est alors macro-albuminurique et les glomérules rénaux diminuent en nombre et en capacité fonctionnelle. La néphropathie diabétique évolue à terme vers une insuffisance rénale chronique sévère.

C/- Neuropathie diabétique

s'agit d'une démyélinisation segmentaire des axones associée à des dépôts lipidiques sur les cellules de Schwann entourant les axones. Sa manifestation la plus commune est la polynévrite: atteinte bilatérale et symétrique au départ distale puis qui remonte progressivement au niveau proximal des membres, touchant quasi exclusivement les membres inférieurs. Elle débute par des paresthésies et des dysesthésies qui évoluent par une symptomatologie douloureuse notamment la nuit et qui cèdent en général au cours de l'exercice physique. On observe fréquemment une disparition des réflexes ostéo-tendineux, une altération des sensibilités profondes et superficielles, les troubles moteurs étant exceptionnels. La polynévrite diabétique peut être compliquée par des troubles trophiques, notamment le mal perforant plantaire. Il s'agit d'une ulcération cutanée au niveau des points de pression du pied, en général non douloureuse du fait de la neuropathie.

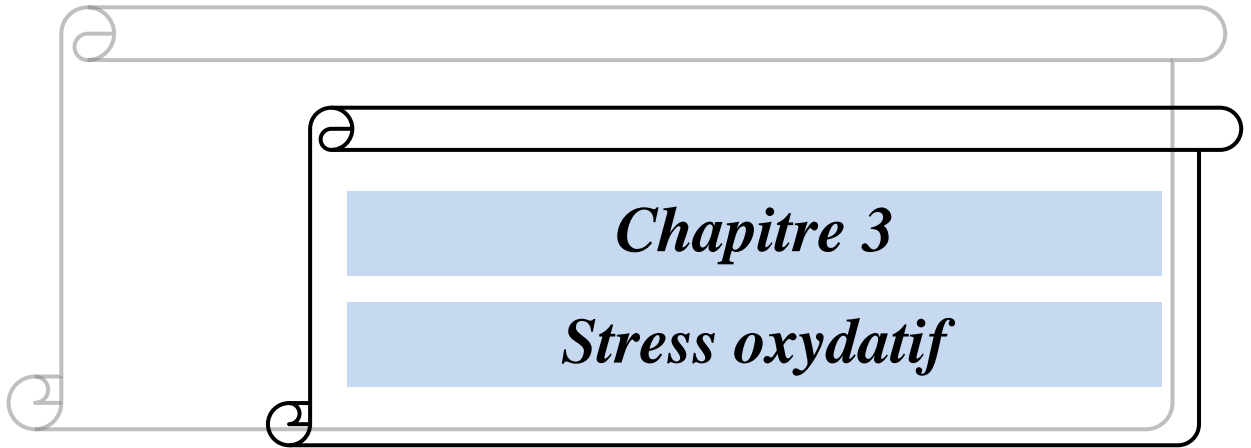
La présence d'une infection à ce niveau est susceptible de la faire évoluer en lésions destructives articulaires et osseuses s'accompagnant d'une déformation du pied. La neuropathie peut également se manifester par des atteintes végétatives : vasomotrices, génito-urinaires et digestives. Sa prévention passe essentiellement par le maintien d'un bon équilibre glycémique.

La neuropathie est la complication la plus fréquente et la plus précoce du diabète sucré.

II.1.2. Complications macroangiopathiques

Elles touchent toutes les artères de l'organisme mais se manifestent principalement au niveau des artères coronaires et cérébrales, et des membres inférieurs. Les principaux facteurs de risque associés sont l'âge, le sexe, l'obésité, le tabagisme, l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie (augmentation des triglycérides, diminution du HDL, cholestérol et présence de petits LDL denses très athérogènes) ou encore un syndrome inflammatoire sous-jacent.

Les lésions sont distales, souvent calcifiées et les dépôts lipidiques au niveau des artères sont accompagnés de dépôts glycoprotéiques. Elles peuvent conduire à une insuffisance coronaire susceptible d'entraîner un infarctus du myocarde, à une atteinte des troncs artériels supra aortiques responsables d'accidents vasculaires cérébraux, et à une artériopathie pouvant conduire à des nécroses distales à l'origine d'amputations le plus souvent des membres inférieurs (Monnier L et Thuan J-F, 2007).



Chapitre 3

Stress oxydatif

III.1. Définition de stress oxydatif

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) ou les radicaux libres sont naturellement formés à l'intérieur de l'organisme, en raison de l'activité cellulaire. Le déséquilibre entre la production physiologique de radicaux libres et la capacité des cellules à les piéger favorise un état d'oxydation, appelé stress oxydatif (Scicchitano, 2017). Donc le stress oxydatif se définit comme le déséquilibre entre la production des ROS / RNS générées dans le métabolisme aérobie et leur élimination par la défense antioxydante incluant des enzymes telles que la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GSH-Px), ou par des particules non enzymatiques qui sont des récepteurs d'électrons tels que le glutathion (GSH) et la vitamine C/E (Duan *et al.*, 2017).

III.2. Les radicaux libres

III.2.1. Définition

Les radicaux libres sont des atomes ou des molécules qui sont capables d'avoir une indépendante existence qui contiennent un ou plusieurs électrons non appariés (Derouiche et Djouadi, 2017). Les radicaux libres sont produits dans le métabolisme de la cellule normale, dans les réactions biochimiques impliquant l'oxygène pour le but de détruire les bactéries et autres organismes vivants pris dans la cellule par phagocytose (Sharique et Maqbool, 2017). Cependant, ils peuvent également être produits excessivement par l'exposition aux rayonnements, au tabac et à d'autres polluants et avec hyperoxie, exercice excessif et ischémie. Excessive concentration de radicaux libres dans l'environnement cellulaire peut conduire à des dommages cellulaires et la mort. Ce dommage peut être évité ou atténué par la présence de molécules antioxydantes (Ersan *et al.*, 2006). Les radicaux libres peuvent être formés à partir de molécules neutres par l'absorption ou la libération d'un électron. Une autre possibilité de formation de radicaux réside dans l'homolytique clivage d'une liaison covalente, une réaction qui normalement nécessite une quantité substantielle d'énergie (Maged, 1999). Dans les différents domaines de la biologie et de la médecine, les radicaux libres sont plus généralement appelés espèces réactives d'oxygène ROS ou espèces réactives de l'azote (RNS). Les radicaux libres peuvent donc être des espèces anioniques, cationiques ou neutre, une charge nette négative ou une charge nette positive ou étant électriquement neutre (Firuzi *et al.*, 2011). Parmi les ROS les plus importants figurent le radical hydroxyle ($\text{OH}\cdot$), l'anion radicalaire superoxyde ($\text{O}_2 -\cdot$), le monoxyde d'azote ($\text{NO}\cdot$) et les radicaux peroxyde ($\text{ROO}\cdot$),

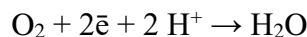
ainsi que des espèces non-radicalaires telles que peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), oxygène singulet (1O₂), acide hypochloreux (HOCl) et peroxydinitrite (ONOO₂) (Valko, 2007).

III.2.2. Sources des radicaux libres

Les radicaux libres peuvent être produits à partir de sources endogènes et / ou exogènes.

III.2.2.1. Sources endogènes

les sources endogènes les plus importantes de radicaux libres sont : NADPH oxydase, cytochromes P450, les enzymes de la mitochondrie chaîne respiratoire (Poprac *et al.*, 2017). NADPH oxydases peuvent conduire à la formation de radicaux O₂, aussi de la détoxification des xénobiotiques (toxiques, médicaments) par le système des cytochromes P450 présents au niveau du réticulum endoplasmique, aussi la membrane mitochondriale externe renferme une monoamine oxydase capable de catalyser la désamination oxydative de certaines amines, avec production simultanée de H₂O₂ (Monique *et al.*, 2003).



III.2.2.2. Sources exogènes

Les facteurs exogènes jouent un rôle important dans la production de ROS. Leur présence est principalement une conséquence de pollution industrielle; par exemple. composés présents dans l'air tels que l'ozone, l'amiante et surtout la fumée de cigarette. Certains d'autres facteurs contribuant à la production de ROS comprennent: exercice intense (qui provoque une inhalation accrue, et donc un augmentation de la quantité d'oxygène dans le corps) (Kleniewska et Pawliczak, 2017).

III.3. Conséquences du stress oxydatif

Le stress oxydatif est capable de causer des dommages à divers constituants cellulaires, tels que l'ADN, les protéines et les lipides (Kawanishi *et al.*, 2001).

III.3.1. Oxydation de l'ADN

L'ADN, est sensible à l'attaque des EOA et se transforme en 8-hydroxy-2' déoxyguanosine (8-OHdG). Lors de la réplication de l'ADN, la 8-OHdG se couple avec l'adénine, ce qui provoque une mutation G-T dans le brin fille de l'ADN. Il existe des systèmes de réparation

efficaces qui permettent d'éliminer par voie urinaire cette forme indésirable de l'ADN (impliquée dans le développement du cancer) (Pincemail *et al.*, 2009).

III.3.2. Oxydation des protéines

L'oxydation des protéines par ROS / RNS peut produire une gamme de produits stables ainsi que réactifs tels que les hydroperoxydes de protéines qui peuvent générer des radicaux supplémentaires en particulier lors de l'interaction avec des ions de métaux de transition. Bien que la plupart des protéines oxydées qui sont fonctionnellement inactifs soient rapidement retirés, certains peuvent progressivement s'accumuler avec le temps et de contribuer ainsi aux dommages liés au vieillissement ainsi que diverses maladies (Devasagayam *et al.*, 2004).

III.3.3. Oxydation des lipides

Les lipides représentent le composant majeur des structures biologiques (membrane cytoplasmique et organites intra-cellulaires) (Khelfi *et al.*, 2017). En ce qui concerne les lipides, de telles modifications oxydatives aboutissent à la séquence de réaction en chaîne connue sous le nom de peroxydation lipidique, impliquant la dégradation des acides gras polyinsaturés et des phospholipides. L'évaluation de la peroxydation lipidique *in vivo* a inclus l'étude des diènes conjugués ainsi que des hydroperoxydes lipidiques (LOOH), en tant que produits précoces de propagation et de terminaison, respectivement (Richard et Goldfarb, 2004). En ce qui concerne les produits finaux spécifiques de peroxydation lipidique, il y a eu une mesure étendue des réactifs à l'acide thiobarbiturique (TBARS), un marqueur indirect de la peroxydation lipidique, en plus de l'évaluation d'un aldéhyde majeur, le malondialdéhyde à 3 carbones (MDA).

Le MDA est généralement considéré comme une mesure plus précise de la peroxydation des lipides que le TBARS. En effet, le test du TBARS mesure les produits de dégradation de l'aldéhyde. Certains des produits d'aldéhyde sont MDA (Jenkins, 2000).

III.4. Antioxydants

Exposition aux radicaux libres provenant de diverses sources a conduit les organismes à développer une série de mécanismes de défense parmi ces mécanismes le mécanisme de défense antioxydante (Firuzi *et al.*, 2011). Qui joue un rôle très important dans l'élimination et la diminution des effets nocifs de ROS et donc prévenir ou traiter les maladies liées au stress oxydatif (Valko *et al.*, 2007). Ces antioxydants sont de nature diverse et agissent en

synergie soit en se sacrifiant pour piéger l'électron célibataire d'un radical libre et le neutraliser en le délocalisant soit en réduisant enzymatiquement les espèces réactives de l'oxygène (Favier *et al.*, 2006).

III.4.1. Antioxydants enzymatiques

III.4.1.1. Superoxydes dismutases (SOD)

C'est métalloprotéines, jouant un rôle important dans la première ligne de la défense. SOD catalyse la réaction de disproportionation d'un anion superoxyde en hydrogène peroxyde et oxygène moléculaire (Iwona *et al.*, 2018 ; Babula *et al.*, 2012).

III.4.1.2. Catalase

La catalase est une enzyme antioxydante intracellulaire qui est principalement situé dans les peroxysomes cellulaires et dans une certaine mesure dans le cytosol, il existe sous forme de tétramère composé de 4 monomères identiques, contenant chacun un groupe hème sur le site actif (Wassmann *et al.*, 2004). Il catalyse la réaction du peroxyde d'hydrogène à l'eau et l'oxygène moléculaire dans une réaction en deux étapes impliquant composé I. En éliminant le peroxyde d'hydrogène, il indirectement détoxifie les radicaux superoxydes qui sont transformés en hydrogène peroxyde par SOD (Kirkman *et al.*, 1999).

III.4.1.3. Glutathion peroxydases (GPx)

La glutathion peroxydase (GPX) est un antioxydant contenant le sélénium, enzyme qui réduit efficacement le peroxyde d'hydrogène et les lipides peroxydes en eau et aux alcools lipidiques, respectivement, et le tour oxyde le glutathion en disulfure de glutathion (Kirkman *et al.*, 1999). Dans l'absence d'activité adéquate de GPX ou de niveaux de glutathion, le peroxyde d'hydrogène et les peroxydes lipidiques ne sont pas détoxifiés et peut être converti en radicaux hydroxyle et des radicaux peroxydes lipidiques, respectivement, par des métaux de transition (par exemple, Fe²⁺). Les GSH-Px sont également importants pour la protection de la membrane cellulaire de la peroxydation lipidique. Le système GPX / glutathion est considéré comme un moyen de défense majeur contre le stress oxydatif (Wassmann *et al.*, 2004 ; Birben *et al.*, 2012).

III.4.2. Antioxydants non enzymatique

III.4.2.1. Glutathion (GSH)

Le GSH est un tripeptide g-glutamyl-cysteinyl-glycine (Samet et Wages, 2017). Le GSH est très abondant dans tous les compartiments cellulaires et est l'antioxydant soluble majeur. Le GSH est un cofacteur de plusieurs enzymes détoxifiantes tels que GSH-Px et transférase. Il a un rôle dans la conversion la vitamine C et E à leurs formes actives. GSH montre son effets antioxydant par plusieurs façons. Il détoxifie le peroxyde d'hydrogène et peroxydes lipidiques via l'action de GSH-Px. GSH peut donner son électron à H_2O_2 pour le réduire en H_2O et O_2 (Curello *et al.*, 1985 ; Masella *et al.*, 2005).

III.4.2.2. Vitamine C

La plupart des mammifères sont capables de synthétiser la vitamine C dans leur foie ou dans leurs reins. Il est l'antioxydant le plus important présent dans les compartiments hydrophiles, son activité est exprimée à travers une variété de mécanismes (May, 2000). En principe, il agit en piégeant ROS directement, et parmi ces espèces probablement le plus importants sont le superoxyde et le peroxyde nitrite. Deuxièmement, il a été montré que l'ascorbate peut recycler l'alpha-tocophérol, ce qui à son tour aide à prévenir l'oxydation des lipides. Sans ascorbate, le radical alpha-tocophéroxyl peut prendre un pro-oxydant rôle et continuer ou même améliorer la réaction en chaîne de la peroxydation lipidique (Vertuani, 2004). Il est, aussi, un excellent piègeur des EOA (HO^\bullet ou $O_2^{\bullet-}$).

III.5. Le stress oxydant et les pathologies

De nombreuses pathologies, impliquant le stress oxydant dans leur développement, ont été recensées. Outre les maladies cardio-vasculaires (oxydation des lipides) et le cancer (oxydation de l'ADN), c'est certainement dans le cadre du diabète (obésité, syndrome métabolique) que des avancées spectaculaires ont été réalisées au cours des dernières années. de maladie rénale. A ce titre, la pentosidine n'est pas un simple marqueur de glycosylation dans le diabète, mais elle pourrait être utilisée comme marqueur plus général de stress oxydant dans d'autres pathologies. Il serait intéressant d'étudier sa présence ainsi que celle d'autres produits AGE dans diverses maladies afin de valider leur implication dans les complications du diabète (Pullerits R, *et al.*, 2005).

III.6. Stress oxydatif et diabète

Le stress oxydatif joue le rôle principal dans la pathogenèse du diabète et leurs complications microvasculaires et macrovasculaires comme la rétinopathie diabétique, la néphropathie, la neuropathie, l'athérosclérose, et la maladie coronarienne (Zujk *et al.*, 2014). L'état d'hyperglycémie chronique du diabète sucré conduit à un stress oxydant, c'est-à-dire un déséquilibre entre pro-oxydants et anti-oxydants au profit des premiers. Plusieurs mécanismes semblent impliqués dans la genèse de ce stress oxydant : auto-oxydation du glucose, glycation des protéines, voie des polyols, surproduction de radicaux superoxyde au niveau de la mitochondrie et de la NADPH oxydase. L'équilibre glycémique joue un rôle très important dans la balance pro-oxydants/ anti-oxydants (Rousselot *et al.*, 2004). Le diabète est fréquemment caractérisé par une augmentation des taux d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) comme les radicaux superoxyde, H₂O₂, radical hydroxyle etc. Augmentation anormale soit dans le niveau de ROS ou la baisse simultanée des niveaux d'antioxydants conduisent à des dommages cellulaires par entraver le réticulum endoplasmique (RE) et la fonction mitochondriale, augmentant la peroxydation des lipides et induisant une perturbation de l'ADN. Les organites endommagés déclenchent l'apoptose en cascade de signalisation en conséquence de l'augmentation du stress cellulaire. Les rapports suggèrent également que l'immunodéficience est l'une des principales causes de complications associées au diabète (Kahkashan *et al.*, 2017).

III.7. Stress oxydant et complications cardiovasculaires chez les diabétiques

Un lien très étroit existe entre le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires. Les maladies cardiovasculaires sont les premières causes de décès chez les personnes diabétiques (Leon *et al.*, 2015 ; Bertoluci *et al.*, 2015). Les personnes diabétiques ont deux à quatre fois plus de risque de développer des maladies cardiovasculaires que les individus non diabétiques. Le stress oxydant et l'inflammation joueraient un rôle direct dans le développement des maladies cardiovasculaires.

La surexpression de cytokines pro-inflammatoires par le tissu adipeux, favorise l'inflammation et l'accumulation de lipides exerce des effets néfastes sur les vaisseaux sanguins et donc contribue à l'apparition de cardiomyopathies. Chez les personnes diabétiques, on observe une augmentation du taux de LDL comparé à celui mesuré chez les individus non diabétiques. En condition d'hyperglycémie, ces LDL vont être soumises à des

phénomènes d'oxydation et de glycation. Les LDL oxydées ou les LDL glyquées vont être captées par des macrophages aboutissant à la formation des cellules spumeuses (Makita T *et al.*, 1999 ; Vergès B, 2015).

Les cellules spumeuses participent à la formation de plaques d'athéromes, à la base du développement de l'athérosclérose, et va augmenter le risque de maladies cardiovasculaires et d'ischémie cardiaque chez les personnes diabétiques. De plus, en présence de LDLox, des cytokines telles que TNF α ou IL-1, sont sécrétées et participent à l'augmentation de l'inflammation (Vergès B, 2015 ; Kita T *et al.*, 2001).

L'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS) catalyse la production d'oxyde nitrique responsable de la vasodilatation des vaisseaux sanguins. En condition d'hyperglycémie, l'activité NADPH oxydase accrue est responsable d'une production d'anion superoxyde qui inhibe l'activité de eNOS et la production d'oxyde nitrique est ainsi diminuée (Bertolucci MC *et al.*, 2015 ; Rosenstock J *et al.*, 1988 ; Mikhed Y *et al.*, 2015).

De plus le stress oxydant va favoriser l'activation du facteur NF κ B ce qui va conduire à une surproduction de cytokines inflammatoires. Enfin, on observe une diminution de l'activité des défenses enzymatiques dont la SOD mais aussi une diminution de l'activité de type trypsine du proteasome.

Les risques accrus chez les personnes diabétiques, de développer des maladies cardiovasculaires peuvent trouver leur origine dans un défaut de l'homéostasie glycémique associé à l'obésité et la dyslipidémie.

PARTIE
EXPÉRIMENTALE

MATÉRIEL ET MÉTHODES

I. Matériel

I.1. Patients et réactifs

I.1.1. Période d'étude

Notre étude a été organisée sur une période de 5 mois (novembre 2021 à mars 2022) à la Faculté des sciences Naturelles et de la Vie de l'Université d'Echahid Hamma Lakhdar El-Oued et à l'hôpital 19 Mars et Ben Amor Djilani.

I.1.2. Etude des facteurs liés à le Diabète

Dans notre étude, nous avons utilisé les questionnaires (Annexe 01,02) et demandé 100 patients diabétiques dont 34 cas diabétiques sans complications (témoin) et 33 cas diabétique avec complications microangiopathiques, 33 cas diabétiques avec complications macroangiopathiques dans la région d'El-oued.

I.1.3. Etude biologique

Pour l'étude biologique, notre étude a été appliquée à 30 volontaires, les patients âgés de 17 à 80 ans ont été divisés en deux groupes; un groupe de 10 témoins avec un âge moyen de $53,27 \pm 2,91$ an, et l'autre groupe de 20 diabétiques avec complications avec un âge moyen de $65,15 \pm 1,66$ an.

- Critère d'inclusion

- Des patients diabétiques volontaires vivent dans la région d'El-Oued;
- Volontaire diabétique sans complication;

- Critère d'exclusion

- Les diabétiques souffrent d'une autre pathologie aiguë ou chronique.

I.1.4. Réactifs

Acide éthylène diamine tétraacétique (EDTA), acide thiobarbiturique (TBA), Méthionine, acide trichloracétique (TCA), acide chlorhydrique (HCL), hydroxytoluènebutylé (BHT), Phosphate-buffered (KH_2PO_4), hydrogénophosphate de potassium (K_2HPO_4), Nitrobluetetrazolium (NBT), Riboflavin.

II. Méthodes

II.1. Collecte de données

Chaque volontaire a soumis le questionnaire comportent des données sociales et cliniques qui peuvent nous donner différents facteurs associés à la pathologie.

II.1.1. Collecte d'échantillons

Le prélèvement sanguin effectué pour les trois groupes se fait le jeûne du matin. Elle est réalisée dans la veine de l'extrémité du coude. Après le prélèvement sanguin, le sang est collecté dans deux tubes. Les tubes secs sont centrifugés à 3000 rpm pendant 10 minutes, puis récupèrent le sérum pour atteindre le dosage du paramètre de biochimie: Glycémie, urée, créatinine, cholestérol, triglycéride, et les électrolytes. Le tube anticoagulant (EDTA) est bien mélangé puis teste les paramètres de stress hématologique et Hba1c .

II.2. Dosage des paramètres biochimiques

La glycémie, urée, créatinine, les triglycérides, et le cholestérol ont été déterminés par analyse automatique (BA-88A) à l'aide des kits commerciaux de Spinreact, (Espagne réf: glucose-GPSL-5710, urée-1001333, créatinine-1001113, cholestérol-1001093, triglycéride-1001314,) et un marqueur enzymatique ont également été mesurés à l'aide de kits (Spinreact, réf: phosphatase alcaline-20015, amylase-20031, Hba1c- 43100)..

II.3. Méthode d'analyse hématologique

L'analyse hématologique (FNS) est effectuée par l'analyseur automatique d'hématologie.

II.4. Méthode d'estimation des paramètres du stress oxydatif

II.4.1. Dosage du malondialdéhyde (MDA)

La MDA a été mesurée selon la méthode décrite par (Yagi, 1976). De l'acide thiobarbiturique à 0,67% (p/v) a été ajouté à des aliquotes de l'échantillon préalablement précipité avec de l'acide trichloroacétique à 10% (p/v). Ensuite, le mélange a été centrifugé et le surnageant a été chauffé (100°C) pendant 15 min dans un bain-marie bouillant. Refroidir ensuite dans un bain d'eau froide pendant 30 minutes en laissant les tubes ouverts pour permettre l'évacuation

des gaz formés lors de la réaction de l'absorbance a été mesurée à 532 nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

La concentration de TBARS a été déterminée en utilisant le coefficient d'extinction moléculaire de MDA ($a = 1,53 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$).

II.4.2. Dosage de l'activité de la super oxyde dismutase (SOD)

La méthode de dosage de l'activité SOD utilisant le NBT par l'anion superoxyde (O_2^-), est utilisée comme base pour la détection de la présence de SOD en mesurant l'absorbance spectrophotométrique à 560 nm (Beauchamp & Fridovich, 1971).

Prélever dans des tubes	Blank	Sample
EDTA-Met(0,1mM,13mM)	1000 μL	1000 μL
Phosphate buffer (50Mm)	892,2 μL	892,2 μL
Sample	-	50 μL
Phosphate buffer (50Mm)	1000 μL	950 μL
NBT (75 μM)	85,2 μL	85,2 μL
Riboflavin (2 μM)	22,6 μL	22,6 μL

Expression des résultants

SOD(U/ml)

$$\frac{DO \text{ blanc} - DO \text{ échant} \times 100}{DO \text{ blanc}}$$

II.5. Analyses statistique

L'analyse statistique est effectuée par le logiciel SPSSV 20.0 et Minitab. Les comparaisons des résultats ont été effectuées en utilisant le test Student T pour comparer les moyennes entre les groupes, l'analyse de corrélation a été réalisée à l'aide du test de corrélation de Pearson et

l'analyse de régression a été utilisée pour d'autre analyses et données statistiques. Les différences ont été considérées comme statiquement significatives à $p < 0,05$.

RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

I. Résultats

I.1. Etude des facteurs affectant le diabète

I.1.1. Description de la population d'étude

Les caractéristiques des patients diabétiques étudiés sont présentés dans le tableau 01. Les diabétiques volontaires pour cette étude de wilaya El-Oued. Après un accord les patients pour participer dans cette étude, les diabétiques volontaires sélectionnés atteints 34 témoins et 66 cas de patients diabétiques avec complications. Les résultats obtenus sont homogènes tant chez les témoins que les diabétiques avec complications, il n'est montré qu'aucune différence significative concernant le poids, la taille, l'indice de la masse corporelle, HTA, état civil (marié et célibataire), travail (fonctionnaire et non-fonctionnaire), niveau d'éducation et l'adresse (ville, hors ville). En revanche, l'âge, type de diabète (type 1 et type 2) et les groupes sanguins sont différents entre les deux groupes étudiés (tableau 01).

Tableau 01: Description de la population d'étude

Paramètre		Témoin	Diabétique avec complication
Âge (ans)		53,27±2,91	65,15±1,66
Type de diabète (%)	Type 1	18,19	4,48
	Type 2	81,81	95,52
Poids (Kg)		71,03±2,40	74,38±1,69
Taille (m ²)		1,6573±0,0162	1,6551±0,0108
IMC(kg/m ²)		26,2±1,12	27,679±0,683
HTA		12,579±0,316	13,897±0,255
État civil (%)	Marié	96,97	97,01
	Célibataire	3,03	2,99
Travail (%)	Fonctionnaire	27,28	16,41
	non-fonctionnaire	72,72	83,59
Niveau d'éducation(%)	Primaire	30,3	68,66
	Moyen	30,3	11,94
	Lycée	24,24	14,92
Adresse (%)	Université	15,16	4,48
	Ville	51,51	47,77
Groupe sanguins (%)	Hors ville	48,49	52,23
	A	27,27	38,82
	B	21,21	14,92
	AB	9,1	10,44

	<i>O</i>	42,42	35,82
--	----------	-------	-------

I.1.2. Etude des facteurs socioéconomiques et cliniques

Les valeurs de odds ratio (OR) pour les facteurs socioéconomiques, (tableau 02, 03) et les facteurs pathologo-clinique des témoins avec des patients diabétiques avec complication microangiopathie et macroangiopathie (tableau 02, 03), montrent que le tabac, autres maladies, consommation des plantes médicinale, hypertension artériel, problème d'obésité, carence de vitamine D, sont des facteurs de risque significatifs du diabète ($P < 0,05$) avec des valeurs de OR (OR=2,5 , OR= 155 ; $P = 0,00$, $P = 0,05$). Anémie, trouble de mémoire, problème surpoids...etc. ne sont pas des facteurs de risques avec p non significatifs ($P > 0,05$) (tableau 02, 03).

Tableau 02: Comparaison entre facteurs socioéconomiques et cliniques chez les témoins et diabétiques microangiopathiques

Facteurs	Témoin %	Diabétique micro-angiopathique%	OR	IC 95%	P
Tabac					
Oui	17,91%	29,85%	2,5	6,692-0,934	0,054
Non	31,34%	20,90%			
Fast Food					
Oui	19,40%	8,96%	0,33	1,015-0,107	0,044
Non	29,85%	41,79%			
Sucre					
Oui	23,88%	23,88%	0,944	2,464-0,362	0,551
Non	25,37%	26,87%			
Exposition aux produit chimique					
Oui	26,87%	17,91%	0,455	1,213-0,170	0,09
Non	22,39%	32,84%			
Sportifs					
Oui	10,45%	11,94%	1,143	3,612-0,362	0,526
Non	38,81%	38,81%			
Antécédent familial					
Oui	37,31%	25,37%	0,32	0,907-0,113	0,026
Non	11,94%	25,37%			
Autre maladie					
Oui	16,42%	44,78%	15	53,399-4,214	0,000

Non	32,84%	5,97%			
Consommation de conserve					
Oui	26,87%	14,93%	0,347	0,950-0,127	0,033
Non	22,39%	35,82%			
Les problèmes					
Oui	34,33%	34,33%	0,909	2,554-0,324	0,533
Non	14,93%	16,42%			
HTA					
Oui	4,48%	28,36%	12,667	49,667-3,231	0,000
Non	44,78%	22,39%			
Utilisation des additifs alimentaire					
Oui	16,42%	11,94%	0,615	1,800-0,210	0,268
Non	32,84%	38,81%			
Problème d'obésité					
Oui	8,96%	5,97%	1,385	4,541-0,422	0,407
Non	40,30%	44,78%			
Problème de surpoids					
Oui	10,45%	16,42%	1,776	5,343-0,591	0,226
Non	38,81%	34,33%			
Activité physique					
Oui	46,27%	28,36%	0,082	0,398-0,017	0,000
Non	2,99%	22,39%			
Problème rénale					
Oui	0,00%	22,39%	0,365	0,523-0,255	0,000
Non	49,25%	28,36%			
Nerveux au niveau familiale et professionnel					
Oui	29,85%	38,81%	2,113	6,074-0,735	0,128
Non	19,40%	11,94%			
Carence en vitamine D					
Oui	23,88%	37,31%	2,951	8,209-1,061	0,032
Non	25,37%	13,43%			
Trouble de mémoire					
Oui	10,45%	5,97%	0,495	1,884-0,130	0,238
Non	38,81%	44,78%			

Sans chaussure					
Oui	22,39%	23,88%	1,067	2,788-0,408	0,545
Non	26,87%	26,87%			
Porte de chaussure en été			0,257	0,785-0,084	0,014
Oui	22,39%	8,96%			
Non	26,87%	41,79%			
Couper les ongles					
Oui	43,28%	37,31%	0,383	1,397-0,105	0,119
Non	5,97%	13,43%			
Consommation des médicaments sans avis médicale					
Oui	4,48%	8,96%	2,143	9,399-0,489	0,253
Non	44,78%	41,79%			
Prenez des antibiotiques sans avis médicale			0,356	1,297-0,097	0,097
Oui	13,43%	5,97%			
Non	35,82%	44,78%			
Maintient la dose prescrite					
Oui	47,76%	47,76%	0,5	5,794-0,043	0,511
Non	1,49%	2,99%			
Consommation de paracétamol					
Oui	26,87%	26,87%	0,938	2,450-0,359	0,545
Non	22,39%	23,88%			
Consommation des anti-inflammatoires sans avis médicales			0,952	2,957-0,313	0,586
Oui	11,94%	11,94%			
Non	37,31%	38,81%			
Consommation des plantes médicinales					
Oui	22,39%	23,88%	1,067	2,788-0,408	0,545
Non	26,87%	26,87%			

Utilisation d'eau froid					
Oui	40,30%	44,78%	1,667	6,545-0,424	0,347
Non	8,96%	5,97%			
Anémie					
Oui	20,90%	25,37%	1,357	3,557-0,518	0,353
Non	28,36%	25,37%			
Problème pulmonaire					
Oui	0,00%	20,90%	0,377	0,533-0,267	0,000
Non	49,25%	29,85%			
Nettoie de pied au savon					
Oui	35,82%	31,34%	0,606	1,700-0,216	0,244
Non	13,43%	19,40%			
Changement des traitements contre le diabète					
Oui	2,99%	5,97%	2,067	12,134-0,352	0,351
Non	46,27%	44,78%			
Chute des cheveux					
Oui	29,85%	17,91%	0,355	0,955-0,132	0,033
Non	19,40%	32,84%			
Exposition aux insecticides					
Oui	20,90%	11,94%	0,418	1,194-0,146	0,083
Non	28,36%	38,81%			
Consommation d'alcool					
Oui	0,00%	1,49%	0,5	0,636-0,393	0,507
Non	49,25%	49,25%			
Suivit une régime alimentaire					
Oui	13,43%	13,43%	0,96	2,828-0,326	0,579
Non	35,82%	37,31%			
Consommation des boissons gazeuses					
Oui	23,88%	25,37%	1,063	2,770-0,408	0,548
Non	25,37%	25,37%			
D'urée d'apparition de la maladie					
			0,303	3,073-0,030	0,295

Avant 30 ans	4,48%	1,49%			
Après 30 ans	44,78%	49,25%			

Tableau 03: Comparaison entre facteurs socioéconomiques et cliniques chez témoins et diabétiques avec complications macroangiopathiques

Facteurs	Témoin%	Diabétique macro-angiopathique%	OR	IC 95%	P
Tabac					
Oui	18,18%	31,82%	3,063	8,350-1,123	0,024
Non	31,82%	18,18%			
Fast Food					
Oui	19,70%	30,30%	2,367	6,354-0,882	0,07
Non	30,30%	19,70%			
Sucre					
Oui	24,24%	19,70%	0,691	1,834-0,260	0,31
Non	25,76%	30,30%			
Exposition aux produit chimique					
Oui	27,27%	22,73%	0,694	1,830-0,264	0,311
Non	22,73%	27,27%			
Sportifs					
Oui	10,61%	9,09%	0,825	2,785-0,245	0,5
Non	39,39%	40,91%			
Antécédent familiale					
Oui	37,88%	31,82%	0,56	1,627-0,193	0,211
Non	12,12%	18,18%			
Autre maladie					
Oui	16,67%	50,00%	4	6,673-2,398	0,000
Non	33,33%	0,00%			
Consommation de conserve					
Oui	27,27%	27,27%	1	2,635-0,379	0,597
Non	22,73%	22,73%			
Les problèmes					
Oui	34,85%	34,85%	1	2,857-0,350	0,605
Non	15,15%	15,15%			
HTA					
Oui	4,55%	46,97%	155	993,962-24,171	0,000
Non	45,45%	3,03%			

Utilisation des additifs alimentaires					
Oui	16,67%	19,70%	1,3	3,554-0,476	0,399
Non	33,33%	30,30%			
Problème d'obésité			2,925	9,028-0,948	0,051
Oui	9,09%	19,70%			
Non	40,91%	30,30%			
Problème de surpoids			1,393	4,324-0,449	0,387
Oui	10,61%	13,64%			
Non	39,39%	36,36%			
Activité physique			0,29	1,560-0,054	0,129
Oui	46,97%	40,91%			
Non	3,03%	9,09%			
Problème rénale			0,468	0,610-0,359	0,057
Oui	0,00%	6,06%			
Non	50,00%	43,94%			
Nerveux au niveau familiale et professionnel			0,283	0,783-0,283	0,013
Oui	30,30%	15,15%			
Non	19,70%	34,85%			
Carence en vitamine D			1,275	3,354-0,485	0,403
Oui	24,24%	27,27%			
Non	25,76%	22,73%			
Trouble de mémoire					
Oui	10,61%	10,61%	1	3,255-0,307	0,618
Non	39,39%	39,39%			
Sans chaussure			1,275	3,354-0,485	0,403
Oui	22,73%	25,76%			
Non	27,27%	24,24%			
Porte de chaussure en été			0,522	1,433-0,190	0,155
Oui	22,73%	15,15%			
Non	27,27%	34,85%			
Couper les ongles			4,414	41,801-0,466	0,178

Oui	43,94%	48,48%			
Non	6,06%	1,52%			
Consommation des médicaments sans avis médicale			2,692	11,488-0,631	0,152
Oui	4,55%	10,61%			
Non	45,45%	39,39%			
Prenez des antibiotiques sans avis médicale			0,593	1,910-0,184	0,279
Oui	13,64%	9,09%			
Non	36,36%	40,91%			
Maintient la dose prescrite			0,484	5,617-0,042	0,5
Oui	48,48%	46,97%			
Non	1,52%	3,03%			
Consommation de paracétamol			2,222	6,211-0,795	0,1
Oui	27,27%	36,36%			
Non	22,73%	13,64%			
Consommation des anti-inflammatoires sans avis médicales			1,786	5,187-0,615	0,211
Oui	12,12%	18,18%			
Non	37,88%	31,82%			
Consommation des plantes médicinales			2,76	7,580-1,005	0,04
Oui	22,73%	34,85%			
Non	27,27%	15,15%			
Utilisation d'eau froid			1,244	4,563-0,339	0,5
Oui	40,91%	31,82%			
Non	9,09%	18,18%			
Anémie			1,629	4,308-0,616	0,23
Oui	40,91%	42,42%			
non	9,09%	7,58%			
Problème pulmonaire			0,459	0,603-0,350	0,027
Oui	21,21%	27,27%			

Non	28,79%	22,73%			
Nettoie de pied au savon			0,656	1,864-0,231	0,299
Oui	0,00%	7,58%			
Non	50,00%	42,42%			
Changement des traitements contre le diabète			4,173	21,852-0,797	0,074
Oui	36,36%	31,82%			
Non	13,64%	18,18%			
Chute des cheveux			0,542	1,441-0,204	0,162
Oui	3,03%	10,61%			
Non	46,97%	39,39%			
Exposition aux insecticides			0,365	1,079-0,124	0,056
Oui	30,30%	22,73%			
Non	19,70%	27,27%			
Consommation d'alcool			0,492	0,630-0,385	0,5
Oui	21,21%	10,61%			
Non	28,79%	39,39%			
Suivit une régime alimentaire			0,368	1,344-0,101	0,107
Oui	0,00%	1,52%			
Non	50,00%	48,48%			
Consommation des boissons gazeuses			0,783	2,067-0,297	0,403
Oui	13,64%	6,06%			
Non	36,36%	43,94%			
D'urée d'apparition de la maladie			0,116	1,005-0,013	0,027
Avant 40 ans	10,61%	1,52%			
Après 40 ans	39,39%	48,48%			

I.2. Etude des marqueurs biologiques

I.2.1. Marqueurs hématologiques

Selon les résultats présentés dans le tableau 04, qui sont divisés en trois catégories témoin et diabétiques microangiopathique et macroangiopathique, les résultats de l'analyse hématologique montrent qu'il y a une variation significative ($P \leq 0,05$) de niveau de GB, HGB, GR, lymph et PLT chez le groupe diabétique microangiopathique par rapport au témoin, et par de variation significative pour les autres paramètres (Lymphocyte, VGM). D'autre part, notre résultat montre une variation significative de niveau de Lymphocyte, HGB, VGM et PLT chez les diabétiques macroangiopathiques en comparaison avec les témoins à l'exception de GB, GR et HCT par de changement significative ($P > 0,05$) (tableau 04).

Tableau 04: Marqueurs hématologiques chez le groupe témoin, les diabétiques microangiopathiques, et les diabétiques macroangiopathiques

Paramètre	Témoin (n=10)	Diabétique microangiopathique (n=10)	Diabétique macroangiopathique (n=10)
Globule blanc ($10^9/l$)	8,889± 0,384	7,480±0,178*	7,775±0,778 ^{Ns}
Lymphocyte (%)	3,138± 0,198	2,820±0,286**	2,4625± 0,0826***
HGB (g/l)	134,60±4,67	122,75±3,42***	122,5± 4,77**
Globule rouge ($10^{12}/l$)	4,943±0,110	4,559±0,101***	4,8563± 0,0768 ^{Ns}
HCT (%)	39,01± 1,06	41,23± 2,47 ^{Ns}	41,23± 1,70 ^{Ns}
VGM (fl)	84,63±2,01	85,02± 1,17 ^{Ns}	80,83±1,78**
Plaquette ($10^9/l$)	201,60±138,00	265,3±32,9**	244,7±21,9**

Moy ± S.E.M. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ^{Ns} $p > 0,05$ comparaison avec le groupe témoin

I.2.2. Marqueurs biochimiques

Concernant les marqueurs biochimiques dans le sérum, nos résultats illustrés dans le (tableau 05) montrent qu'il n'y a pas de variation significative de (glycémie, urée, magnésium, phosphore, K^+ , TC, HDL, TG, calcémie, Na^+ , Hba1c) entre les deux groupes (diabétiques microangiopathiques, macroangiopathiques) ($P > 0,05$), par contre on a constaté une diminution hautement significative de la concentration de la créatinine ($P \leq 0,05$), urée/créatinine,

phosphatase alcalin et LDL ($P \leq 0,001$) chez les diabétiques microangiopathiques, macroangiopathiques (tableau 05).

Tableau 05: Paramètre biochimique chez les témoins et les diabétiques microangiopathiques, macroangiopathiques

Paramètre	Témoin (n=10)	Diabétique microangiopathique (n=10)	Diabétique macroangiopathique (n=10)
Glycémie (g/l)	1,647± 0,0854	1,718± 0,105 ^{Ns}	1,698± 0,201 ^{Ns}
Urée (g/l)	0,2175±0,0106	0,233±0,0213 ^{Ns}	0,257±0,0296 ^{Ns}
Créatinine (mg/l)	8,017± 0,850	8,59± 0,240 [*]	9,098 ± 0,477 [*]
Urée/Créatinine	0,0584±0,0367	0,028±0,0027 ^{***}	0,0267±0,0019 ^{***}
Magnésium (mg/l)	18,663±0,651	19,88±1,00 ^{Ns}	19,733± 0,647 ^{Ns}
Phosphore (mg/l)	41,02±4,86	37,25±3,46 ^{Ns}	39,37±3,60 ^{Ns}
Calcémie (mg/l)	85,73±1,59	80,27±1,65 ^{Ns}	82,489±0,793 ^{Ns}
Na ⁺ (mmol/l)	137,65±1,37	133,45±2,36 ^{Ns}	133,45± 1,62 ^{Ns}
K ⁺ (mmol/l)	3,847±0,177	3,856±0,208 ^{Ns}	3,856±0,143 ^{Ns}
Amylase (UI/l)	69,46±3,48	79,89±3,03 ^{Ns}	77,71± 1,77 ^{Ns}
PAL (UI/l)	93,40±52,25	117,51±6,99 ^{***}	104,14±5,43 ^{***}
Hba1c (%)	7,876±0,471	9,016±0,264 ^{Ns}	9,903±0,231 ^{Ns}
TC (g/l)	2,051±0,0906	2,101±0,0978 ^{Ns}	2,101± 0,0673 ^{Ns}
TG (g/l)	1,256±0,0579	1,396±0,0901 ^{Ns}	1,396± 0,0620 ^{Ns}
HDL (g/l)	0,727±0,0235	0,686±0,0402 ^{Ns}	0,686± 0,0277 ^{Ns}
LDL (g/l)	0,9100±0,0829	1,2013±0,0533 ^{***}	1,1667± 0,0893 ^{***}

Moy ± S.E.M. *p < 0.05 ; **p < 0.01 ; *** p < 0.001; ^{Ns} p > 0,05 comparaison avec le groupe témoin

I.2.3. Marqueurs du stress oxydatif

Les résultats illustré dans le tableau 06 présente l'analyse des paramètres du stress oxydatif dans le sérum des témoins et les diabétiques avec complications, les résultats obtenus montrent une augmentation significative de l'activité de SOD ($P \leq 0,001$) chez les diabétiques microangiopathiques et macroangiopathiques. Par contre on a montré une diminution significative de niveau de MDA de diabétique microangiopathique ($P \leq 0,05$) et macroangiopathique ($P \leq 0,05$) (tableau 06).

Tableau 06: Paramètre de stress oxydatif dans le sérum des témoins et diabétiques microangiopathiques, macroangiopathiques

Paramètre	Témoin (n=10)	Diabétique microangiopathique (n=10)	Diabétique macroangiopathique (n=10)
MDA(nmol/ml)	2,607±0,139	3,526±0,258*	2,873±0,080*
SOD(U/ml)	1,419±0,076	0,976±0,047***	0,703±0,049***

Moy ± S.E.M. *p < 0.05 ; **p < 0.01 ; *** p < 0.001; ^{NS} p >0,05 comparaison avec le groupe témoin

I.3. Etude de facteur de risque des paramètres biologiques

Selon les résultats présentés dans les (tableau 07,08), qui sont divisés en trois catégories témoins et diabétiques microangiopathiques et macroangiopathiques, les résultats montrent qu'il y a une variation significative ($P \leq 0,05$) de niveau de HbA1c chez le groupe diabétique microangiopathique par rapport au témoin. D'autre part, nos résultats montrent une variation significative de niveau de Lymphocyte chez les diabétiques macroangiopathiques en comparaison avec les témoins à l'exception de glycémie, urée, créatinine...etc. par des changements significatifs ($P > 0,05$) (tableau 07,08).

Tableau 07: Comparaison entre facteurs biologiques des témoins et diabétiques microangiopathiques.

Paramètre	Témoin%	Diabétique micro-angiopathique%	OR	IC 95%	P
Glycémie					
Normal	44,44%	60,00%	0,533	3,307-0,086	0,414
Anormal	55,56%	40,00%			
Urée					
Normal	62,50%	70,00%	0,714	5,118-0,100	0,593
Anormal	37,50%	30,00%			
Créatinine					
Normal	66,67%	50,00%	2	14,198-0,282	0,419
Anormal	3,33%	50,00%			
Magnésium					
Normal	60,00%	37,50%	2,5	16,888-0,370	0,319
Anormal	40,00%	62,50%			

Phosphore					
Normal	50,00%	37,50%	1,667	11,071-0,251	0,48
Anormal	50,00%	62,50%			
Calcémie					
Normal	44,44%	30,00%	1,867	12,310-0,283	1,867
Anormal	55,56%	70,00%			
Na⁺					
Normal	20,00%	20,00%	1	8,947-0,112	0,709
Anormal	80,00%	80,00%			
K⁺					
Normal	60,00%	60,00%	1	5,985-0,167	0,675
Anormal	40,00%	40,00%			
Amylase					
Normal	50,00%	22,22%	3,5	28,447-0,431	0,247
Anormal	50,00%	77,78%			
PAL					
Normal	55,56%	22,22%	4,375	33,949-0,564	0,167
Anormal	44,44%	77,78%			
Hba1c					
Normal	60,00%	0,00%	3,25	7,345-1,438	0,008
Anormal	40,00%	100,00%			
Cholestérol					
Normal	30,00%	50,00%	0,429	2,684-0,068	0,325
Anormal	70,00%	50,00%			
Triglycéride					
Normal	50,00%	40,00%	1,5	8,817-0,255	0,5
Anormal	50,00%	60,00%			
HDL					
Normal	40,00%	50,00%	0,667	3,919-0,113	0,5
Anormal	60,00%	50,00%			
LDL					
Normal	30,00%	12,50%	3	36,325-0,248	0,382
Anormal	70,00%	87,50%			
GB					
Normal	50,00%	22,22%	3,5	25,901-0,473	0,22
Anormal	50,00%	77,78%			
Lymph					

Normal	40,00%	50,00%	0,667	4,354-0,102	0,52
Anormal	60,00%	50,00%			
HGB					
Normal	40,00%	12,50%	4,667	53,950-0,404	0,225
Anormal	60,00%	87,50%			
GR					
Normal	60,00%	33,33%	3	19,592-0,459	0,242
Anormal	40,00%	66,67%			
HCT					
Normal	50,00%	50,00%	1	5,772-0,173	0,672
Anormal	50,00%	50,00%			
VGM					
Normal	50,00%	65,56%	0,8	4,874-0,131	0,586
Anormal	50,00%	44,44%			
PLT					
Normal	50,00%	22,22%	3,5	25,901-0,473	0,22
Anormal	50,00%	77,78%			

Tableau 08: Comparaison entre facteurs biologiques des témoins et diabétiques macroangiopathiques

Paramètre	Témoin%	Diabétique macro-angiopathique%	OR	IC 95%	P
Glycémie					
Normal	44,44%	55,56%	0,64	4,109-0,100	0,5
Anormal	55,56%	44,44%			
Urée					
Normal	62,50%	50,00%	1,667	11,071-0,251	0,48
Anormal	37,50%	50,00%			
Créatinine					
Normal	66,67%	22,22%	7	56,895-0,861	0,077
Anormal	33,33%	77,78%			
Magnésium					
Normal	60,00%	44,44%	1,875	11,626-0,302	0,414
Anormal	40,00%	55,56%			
Phosphore					
Normal	50,00%	40,00%	1,5	8,817-0,255	0,5
Anormal	50,00%	60,00%			
Calcémie					
Normal	55,56%	33,33%	2,5	16,888-0,370	0,319

Anormal	44,44%	66,67%			
Na⁺					
Normal	20,00%	40,00%	0,375	2,772-0,051	0,314
Anormal	80,00%	60,00%			
K⁺					
Normal	40,00%	40,00%	1	5,985-0,167	0,675
Anormal	60,00%	60,00%			
Amylase					
Normal	50,00%	50,00%	1	7,099-0,141	0,69
Anormal	50,00%	50,00%			
PAL					
Normal	55,56%	50,00%	1,25	8,444-0,185	0,601
Anormal	44,44%	50,00%			
Hba1c					
Normal	60,00%	50,00%	1,5	9,796-0,230	0,52
Anormal	40,00%	50,00%			
Cholestérol					
Normal	30,00%	40,00%	0,643	4,097-0,101	0,5
Anormal	70,00%	60,00%			
Triglycéride					
Normal	50,00%	60,00%	0,667	3,919-0,113	0,5
Anormal	50,00%	40,00%			
HDL					
Normal	40,00%	30,00%	1,556	9,913-0,244	0,5
Anormal	60,00%	70,00%			
LDL					
Normal	30,00%	44,44%	0,536	3,533-0,081	0,43
Anormal	70,00%	55,56%			
GB					
Normal	50,00%	55,56%	0,6	3,986-0,090	0,48
Anormal	50,00%	44,44%			
Lymph					
Normal	60,00%	0,00%	3	6,678-1,348	0,011
Anormal	40,00%	100,00%			
HGB					
Normal	40,00%	12,50%	4,667	53,950-0,404	0,225
Anormal	60,00%	87,50%			
GR					
Normal	60,00%	25,00%	4,5	34,608-0,585	0,157
Anormal	40,00%	75,00%			
HCT					
Normal	50,00%	60,00%	0,667	3,919-0,113	0,5
Anormal	50,00%	40,00%			
VGM					
Normal	50,00%	33,33%	2	12,840-0,312	0,395

Anormal	50,00%	66,67%			
PLT					
Normal	50,00%	33,33%	2	12,840-0,312	0,395
Anormal	50,00%	66,67%			

I.4. Etude des facteurs prédictifs

I.4.1. Facteurs biochimiques et hématologiques

Notre résultat pour les témoins et les diabétiques avec complications a expliqué que les facteurs (calcémie, amylase, Hba1c, LDL, GB, GR) étaient un facteur prédictif significatif ($P < 0,05$) avec un pourcentage de spécificité (88,9 ; 100 ; 20 ; 10 ; 0 ; 90%) avec pourcentage AUC (25,6 ; 27,1 ; 73,3 ; 85,6 ; 79,4 ; 21,4%) et importante pourcentage de sensibilité (40 ; 66,7 ; 44,4 ; 50 ; 44,4 ; 55,6%) respectivement, les facteurs (glycémie, urée, créatinine,...etc.) qui n'était pas des facteurs prédictifs significatif ($P > 0,05$) (tableau 09, annexe 03).

Tableau 09: Sensitivité, spécificité et AUC des marqueurs biochimiques, hématologiques de témoin et diabétiques microangiopathiques

Paramètre	AUC (%)	Sensitivité (%)	Spécificité (%)	IC 95%	P
Glycémie	48,3	40	44,4	0,765-0,202	0,903
Urée	37,5	30	25	0,651-0,099	0,374
Créatinine	69,4	50	22,2	0,961-0,428	0,178
Magnésium	36,3	50	60	0,627-0,098	0,328
Phosphore	50	37,5	60	0,740-0,185	0,79
Calcémie	25,6	40	88,9	0,490-0,022	0,052
Na ⁺	57,5	60	50	0,845-0,305	0,571
K ⁺	50	60	50	0,779-0,221	1
Amylase	27,1	66,7	100	0,516-0,026	0,012
PAL	68,1	22,2	11,1	0,937-0,421	0,2
Hba1c	73,3	44,4	20	0,971-0,200	0,055
Cholestérol	62	50	40	0,880-0,360	0,364
Triglycéride	46,5	60	60	0,199-0,731	0,791
HDL	50	50	60	0,763-0,237	1
LDL	85,6	50	10	1-0,670	0,011
GB	79,4	44,4	0	1-0,551	0,03
Lymph	55	25	60	0,844-0,256	0,722
HGB	32,5	62,5	70	0,577-0,073	0,214

GR	21,4	55,6	90	0,441-0,014	0,045
HCT	31,5	50	50	0,556-0,074	0,162
VGM	50	33,3	40	0,773-0,227	1
PLT	63,9	33,3	0	0,903-0,375	0,307

Par ailleurs, et au contraire que nous avons obtenus dans les résultats pour les diabétiques microangiopathiques, nous avons constaté que les facteurs biochimiques et hématologiques n'était pas un facteur prédictif ($P>0,05$) pour les diabétiques macroangiopathiques de diabète (tableau 10, annexe 04).

Tableau 10: Sensitivité, spécificité et pourcentage AUC de marqueurs biochimiques, hématologiques de témoin et diabétiques macroangiopathiques

Diabétique macroangiopathique	AUC (%)	Sensitivité (%)	Spécificité (%)	IC 95%	P
Glycémie	42	33,3	44,4	0,703-0,137	0,566
Urée	48,8	40	12,5	0,769-0,206	0,929
Créatinine	71,6	44,4	22,2	0,965-0,467	0,122
Magnésium	43,2	44,4	60	0,752-0,204	0,87
Phosphore	43	40	60	0,694-0,166	0,597
Calcémie	55,6	44,4	44,4	0,835-0,276	0,691
Na ⁺	38,5	50	70	0,646-0,124	0,385
K ⁺	47,5	60	50	0,737-0,213	0,85
Amylase	47,7	50	50	0,779-0,174	0,875
PAL	56,3	37,5	33,3	0,875-0,278	0,665
Hba1c	55	50	40	0,825-0,275	0,722
Cholestérol	64	60	50	0,888-0,392	0,29
Triglycéride	68	90	60	0,926-0,434	0,174
HDL	47	30	40	0,736-0,204	0,821
LDL	66,7	44,4	10	0,941-0,415	0,191
GB	39,4	37,5	40	0,717-0,070	0,45
Lymph	37,5	62,5	60	0,665-0,085	0,374
HGB	37,5	62,5	70	0,643-0,107	0,374
GR	40,6	37,5	70	0,689-0,124	0,505
HCT	46,3	30	50	0,743-0,207	0,85
VGM	36,9	55,6	70	0,602-0,098	0,27
PLT	62,2	33,3	0	0,896-0,349	0,369

I.4.2. Facteur de stress oxydatif

Notre résultat pour les témoins et les diabétiques avec complications a expliqué que les facteurs de stress oxydative (SOD, MDA) étaient un facteurs prédictifs très hautement significatif ($P < 0,001$) avec un pourcentage de spécificité (87,5 ; 100 ; 100 %) avec pourcentage AUC (22,3 ; 0 ; 7,5%) et importante pourcentage de sensibilité (42,9 ; 55,6 ; 50%) successivement, sauf que le facteur MDA de groupe témoin et diabétique microangiopathique qui n'était pas un facteur prédictif significatif ($P = 0,269 > 0,05$) (tableau 11, 12) présentés les résultats suivantes:

Tableau 11: Sensitivité, spécificité et pourcentage AUC de facteur de stress oxydative SOD, MDA de témoin et diabétique microangiopathique

diabétique microangiopathique	AUC (%)	Sensitivité (%)	Spécificité (%)	IC 95%	P
MDA	67,4	44,4	0	0,947-0,400	0,269
SOD	7,5	50	100	0,187-0	0,001

Moy \pm S.E.M. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ^{NS} $p > 0,05$ comparaison avec le groupe témoin

Tableau 12: Sensitivité, spécificité et pourcentage AUC de facteur de stress oxydative SOD, MDA de témoin et diabétique macroangiopathique

diabétique macroangiopathique	AUC (%)	Sensitivité (%)	Spécificité (%)	IC 95%	P
MDA	22,3	42,9	87,5	0,478-0	0,053
SOD	0	55,6	100	0-0	0,000

Moy \pm S.E.M. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ^{NS} $p > 0,05$ comparaison avec le groupe témoin

I.5. Corrélation entre marqueurs biologiques

Les résultats de la corrélation entre les paramètres de stress oxydatif (MDA,SOD), les paramètres hématologiques, biochimiques, enzymatiques et les électrolytes sont présentés dans le tableau 13, nous appris une corrélation significative positive entre (MDA/magnésium, MDA/calcémie), avec une corrélation significative négative ($P < 0,05$) entre (MDA/ PLT et SOD/GR). D'autre part, Il n'y avait pas de témoin et diabétique microangiopathique (tableau 13).

Tableau 13: Corrélation entre les marqueurs biologiques chez les témoins et diabétiques microangiopathiques

Paramètre	MDA	SOD
Glycémie	r = -0,58	r = 0,39
	p= 0,102	p = 0,262
Urée	r = -0,53	r = 0,32
	p= 0,146	p = 0,367
Créatinine	r = 0,047	r = 0,40
	p= 0,912	p = 0,373
Magnésium	r = 0,79	r = -0,12
	p= 0,031	p = 0,775
Phosphore	r = 0,04	r = -0,40
	p= 0,926	p = 0,412
Calcémie	r = 0,59	r = -0,35
	p= 0,048	p = 0,322
Na ⁺	r = 0,46	r = -0,055
	p= 0,213	p = 0,879
K ⁺	r = 0,24	r = 0,13
	p= 0,528	p = 0,723
Amylase	r = -0,13	r = -0,17
	p= 0,733	p = 0,658
PAL	r = -0,57	r = 0,47
	p= 0,108	p = 0,202
HbA1c	r = 0,45	r = -0,26
	p= 0,218	p = 0,506
TC	r = -0,20	r = 0,04
	p= 0,604	p = 0,909
TG	r = -0,17	r = -0,05
	p= 0,667	p = 0,885
HDL	r = -0,099	r = -0,24
	p= 0,800	p = 0,504
LDL	r = -0,58	r = -0,50
	p= 0,135	p = 0,203
GB	r = -0,30	r = -0,18
	p= 0,438	p = 0,646
Lymph	r = -0,37	r = -0,41
	p= 0,362	p = 0,310
HGB	r = -0,23	r = 0,12
	p= 0,578	p = 0,785
GR	r = 0,34	r = -0,71
	p= 0,374	p = 0,031

HCT	r = 0,36	r = -0,60
	p= 0,348	p = 0,064
VGM	r = -0,06	r = 0,07
	p= 0,886	p = 0,865
PLT	r = -0,66	r = 0,34
	p= 0,055	p = 0,365

La corrélation résulte entre les paramètres de stress oxydatif, hématologiques, biochimiques, enzymatiques et les électrolytes sont présentés dans le tableau 14, nous avons trouvés une corrélation significatives positives entre (MDA/PAL, GB et SOD/ K⁺) P<0,05, a l'exception de (SOD/magnésium) nous appris une corrélation significative négative. Il n'y avait pas de corrélation (P>0,05) entre les restes de test de corrélation chez les témoins et diabétique macroangiopathique (tableau 14).

Tableau 14: Corrélation entre les marqueurs biologiques chez les témoins et diabétiques macroangiopathiques

Paramètre	MDA	SOD
Glycémie	r = 0,63	r= -0,15
	p=0,128	p=0,702
Urée	r = -0,28	r= 0,35
	p= 0,538	p=0,362
Créatinine	r = -0,53	r=0,32
	p=0,222	p=0,403
Magnésium	r = 0,17	r= -0,89
	p= 0,711	p=0,001
Phosphore	r = 0,12	r=0,29
	p=0,799	p=0,455
Calcémie	r = 0,20	r=0,48
	p=0,673	p=0,192
Na ⁺	r = 0,49	r= -0,30
	p=0,270	p=0,431
K ⁺	r = -0,26	r=0,75
	p=0,568	p=0,019
Amylase	r = 0,32	r= -0,04
	p=0,488	p=0,922
PAL	r = 0,73	r= -0,11
	p=0,053	p=0,798

Hba1c	r = -0,52	r= 0,45
	p=0,233	p= 0,260
TC	r = -0,37	r=0,07
	p=0,415	p=0,861
TG	r =0,28	r= -0,12
	p=0,545	p=0,767
HDL	r =0,34	r=0,23
	p=0,452	p=0,559
LDL	r = -0,10	r=0,25
	p=0,831	p=0,517
GB	r = 0,79	r= -0,16
	p=0,036	p=0,712
Lymph	r =0,55	r= -0,40
	p=0,203	p=0,322
HGB	r = 0,036	r= -0,30
	p=0,939	p=0,470
GR	r = -0,029	r= -0,43
	p=0,951	p=0,289
HCT	r = -0,11	r=0,49
	p=0,822	p=0,176
VGM	r = 0,11	r= -0,26
	p=0,819	p=0,508
PLT	r =0,35	r= -0,21
	p=0,437	p=0,597

II. Discussion

Le diabète sucré est un groupe de troubles métaboliques caractérisé par une hypoglycémie chronique résultant de défauts dans la sécrétion d'insuline, l'action de l'insuline ou les deux (Ozougwu *et al.*, 2014). Il est défini par l'élévation chronique de la concentration de glucose dans le sang (hyperglycémie) (Rodier, 2001). L'hyperglycémie chronique est associée avec des complications organiques spécifiques touchant particulièrement les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux (Drouin *et al.*, 1999). Le stress oxydatif a été rapporté à jouer un rôle important dans la pathogenèse du diabète et ses complications (Duan *et al.*, 2017).

II.1. Etude des facteurs socioéconomiques et cliniques

Au cours de l'étude des patients diabétiques utilisé on observe une association entre cette maladie avec l'hypertension artérielle, problème d'obésité, carence de vitamine D...etc. Cela concorde avec l'étude qui dit: La liaison entre l'hypertension et les complications du diabète est bien démontrée. Cette atteinte vasculaire est en outre, en rapport avec plusieurs facteurs: l'excès du poids, l'hyperinsulinisme, l'insulino-résistance avec activation du système rénine angiotensine, la rétention hydro-sodée et les lésions endothéliales de la micro-circulation (Weekers et Krzesinski, 2005). Notre population d'étude était caractérisée par une forte prévalence des autres facteurs de risque cardio-vasculaire, en particulier l'HTA, l'obésité, la sédentarité. Ceci faisait de nos patients des sujets à haut voire très haut risque cardio-vasculaire (Nsiah K *et al.*, 2015). Ainsi, l'hypertension artérielle de même que l'hyperglycémie sont aussi d'importants facteurs de risque d'athérosclérose (Grundy *et al.*, 2005). L'athérosclérose est caractérisée par un dépôt de lipides au niveau de la paroi artérielle. Elle est décrite comme une maladie chronique, silencieuse et complexe associée à une inflammation et un stress oxydant ayant un impact sur la progression des lésions. L'hypertension artérielle, le diabète, le tabac, l'obésité, le manque d'activité physique ou encore la génétique sont autant de facteurs augmentant le risque de développer une pathologie cardiovasculaire associée à l'athérosclérose telle que l'infarctus du myocarde ou des accidents vasculaires cérébraux (Justine B, 2021). Concernant le problème d'obésité, plusieurs études ont rapporté une forte association entre une excès de poids et un risque accru de décès, l'excès de poids et l'inactivité physique sont également associés à un risque accru et développer divers maladies en particulier le diabète de type 2 (Gray *et al.*, 2015) et cela due a une

mauvaise habitude alimentaire et hygiène de vie. Ainsi l'obésité et le diabète sucré liés l'un à l'autre; la relation entre la résistance à l'insuline et le tissu adipeux blanc, qui est longtemps considéré comme un tissu de réserve énergétique, est maintenant reconnu comme un organe endocrine, qui joue un rôle dans la physiologie de l'immunité et la physiopathologie de l'inflammation. Il sécrète des hormones, comme la leptine et l'adiponectine, ainsi que d'autres molécules, rassemblées sous le terme d'adipokines. Celles-ci, produites directement par les adipocytes ou par les macrophages infiltrant le tissu adipeux, induisent un état inflammatoire chronique de faible intensité, qui pourrait jouer un rôle central, à la fois dans les complications cardiovasculaires de l'obésité et dans l'insulino-résistance, facteur de risque de diabète de type 2 (Bruno F *et al.*, 2006). D'autre part, de nombreuses investigations ont montré que les impacts antagonistes des le tabagisme sur le diabète sucré est identifié à la fois dans les maladies macrovasculaires et microvasculaires (Paul *et al.*, 2016 ; Martín-Timón *et al.*, 2014 ; Qin *et al.*, 2013). Le tabagisme est l'un des principaux responsables du fardeau des maladies cardiovasculaires (Rawshani, 2018). Le tabagisme actif ou passif augmente les risques de développer un diabète de type 2. Cet effet est en partie lié à l'augmentation du risque de syndrome métabolique surtout chez les fumeurs. La nicotine est l'essentiel composant nocif, elle semble également exercer un effet toxique direct au niveau du pancréas et des récepteurs à l'insuline et induit une hyperglycémie et une résistance à l'insuline . De plus, le tabagisme induit une inflammation chronique qui peut également contribuer au développement du diabète (Kan Sun *et al.*, 2012 ; Facchini *et al.*, 1992 ; Burke A et Fitzgerald GA, 2003). Tous les produits du tabac sont par nature nocifs, y compris le tabac sans fumée qui contient plus de 2000 composés chimiques, dont la nicotine (HHS, 2010 ; Gupta R *et al.*, 2018 ; Siddiqi K *et al.*, 2015). Ainsi, Des métaux lourds, tels que le cadmium et d'autres substances contenues dans les produits de tabac sans fumée, et des additifs, tels que la réglisse ou le « punk ash », sont connus pour avoir un impact négatif sur le système cardiovasculaire (Gupta R *et al.*, 2004). Le tabac sans fumée peut aussi être responsable de cardiopathies en augmentant la pression sanguine de manière aiguë et en contribuant à l'hypertension chronique (Hergens *et al.*, 2008 ; Anand A et Mik S, 2017). Le système cardiovasculaire est très sensible à la nicotine et à ces autres substances chimiques, et les inhalateurs électroniques de nicotine ont des effets directs sur l'organisme (Qasim H *et al.*, 2017). Autrement, les patients diabétiques avaient développé des complications dégénératives majeures. En effet, plus 21,2% des sujets avaient une néphropathie diabétique et 32,6% une rétinopathie diabétique. La forte prévalence de ces complications pourrait s'expliquer par la durée

d'évolution du diabète (cinq ans en moyenne), le mauvais équilibre glycémique, mais également par le conglomerat de facteurs de risques. Si la microangiopathie relève principalement de l'hyperglycémie chronique, la macroangiopathie est le reflet de l'effet combiné des facteurs de risques cardiovasculaires. En effet, les complications chroniques sont corrélées aux niveaux de glycémie et à la durée d'exposition à l'hyperglycémie. Près de 3/4 des patients diabétiques développent une rétinopathie diabétique au bout de 15 ans (Tripathi, Srivastava, 2006). Le déficit en vitamine D est considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire direct (Wang *et al.*, 2008): une recherche américaine menée en 2008 montrait que pour les sujets carencés en vitamine D, le risque relatif de développer un premier risque cardiovasculaire (infarctus, angor, AVC, AIT, AOMI) était augmenté de 63%. La vitamine D joue aussi un rôle indirect dans le risque cardiovasculaire, en agissant sur l'hypertension artérielle (HTA), une étude de 2008 montre que la concentration de vitamine D est inversement liée au risque de développer une hypertension (Forman *et al.*, 2008). Ainsi, l'athérosclérose, la vitamine D diminue le risque d'inflammation et de la calcification des artères (Jablonski *et al.*, 2011). Autrement, le déficit en vitamine D diminue la production d'insuline, avec l'élévation de la résistance à l'insuline qui est associée au syndrome métabolique (Chiu *et al.*, 2004).

II.2. Etude des paramètres Hématologiques

Concernant les résultats de l'étude hématologique notre résultats ont montré une diminution de taux d'HGB et GR chez les patients diabétiques avec complication contre le témoin. Cela concorde avec l'étude qui dit: Les environnements hyperglycémiques chez les diabétiques sont à la base de beaucoup des conséquences dont les altérations de la structure, de la forme et de la fonction des globules rouges (Hosseini *et al.*, 2014) ont montré que l'hyperglycémie augmente le niveau de sorbitol dans les globules rouges, ce qui nuit à la pompe $\text{Na}^+ / \text{K}^+ - \text{ATPase}$, et par conséquent un déséquilibre osmotique s'installe et conduit à la mort cellulaire (He B.B et al., 2015). Autrement, la diminution de ces marqueurs expliqués par l'anémie comme indiqué dans l'étude de (Thambiah *et al.*, 2015 ; Roman *et al.*, 2004). L'anémie est associée à un risque accru de complications vasculaires du diabète telles que la néphropathie, rétinopathie, neuropathie, troubles de la cicatrisation des plaies et maladies macro-vasculaires. D'autre part, les résultats obtenus montrent que les plaquettes est augmenté chez le group diabétique avec complication par contre le témoin. Les patients diabétiques ont un risque accru de développer une maladie micro-macrovasculaire et les plaquettes peuvent être

impliquées en tant qu'agent causal en ce qui concerne la morphologie et la fonction plaquettaires altérées (Kodiatte *et al.*, 2012). Les facteurs significatifs provoquant une augmentation de la réactivité plaquettaire chez les diabétiques sont l'hyperglycémie et la résistance à l'insuline. Une coagulation accrue, une fibrinolyse altérée et un dysfonctionnement endothélial provoquent un état prothrombotique pour lequel l'hyperréactivité plaquettaire est considérée comme un facteur contributif établi. Des complications surviennent en raison de ces plaquettes hyperactives qui jouent un rôle vital dans la physiopathologie des événements thrombotiques (Buch A *et al.*, 2017).

II.3. Etude des paramètres biochimiques

Les résultats obtenus montrent une augmentation au niveau de marqueur biochimique (glycémie, urée, créatinine, HbA1c et PAL) chez le group diabétique avec complication microangiopathique et macroangiopathique par rapport au témoin, ce qui confirme que les marqueurs biochimiques les plus importants pour le diagnostique de diabète ou le contrôle et suivie le développent ou la complication microangiopathique et macroangiopathique, plusieurs travaux chez des patients ont le diabète de type 1 que de type 2, ont montré que l'hyperglycémie jouait un rôle causal dans la physiopathologie des étapes initiales de la néphropathie diabétique (Roussel, 2011). La variabilité glycémique est un facteur de risque indépendant de la mortalité totale et la mortalité CV chez les patients diabétiques (Cerriello A *et al.*, 2018). Ensuite, la production d'hémoglobine glycosylée augmente dans l'état diabétique (Dash *et al.*, 2021). L'HbA1c possède différents niveaux et une concentration d'HbA1c supérieure ou égale à 6,5% est considérée comme un signe biologique du diabète (Silverman, *et al.*, 2011). Ainsi, un taux d'HbA1c plus élevé est associé à une prévalence et l'incidence accrue des complications du diabète, notamment des problèmes oculaires, rénaux, cardiaques et nerveux (Metcalf, *et al.*, 2017).

Par ailleurs, notre étude montre une augmentation remarquable au niveau des paramètres de la fonction rénale (urée et la créatinine). La créatinine est considéré parmi les marqueurs les plus important de dysfonction rénale et la filtration glomérulaire (Tsinalis et Binet, 2006). Ensuite, plusieurs travaux montraient clairement que le taux de la créatinine sanguine augmente des le stade précoce de la néphropathie diabétique (Bouattar *et al.*, 2009 ; Lasaeidis et Sarafidis, 2005). Concernant la concentration de l'urée, il est évident qu'une augmentation de l'urée sanguine traduit un déficit de la fonction d'excrétion des reins (Richet, 2005).

D'autre part, l'urée s'accumule dans le sang et devient un facteur toxique ce qui traduit par une altération de la fonction rénale (Vanholder, 2003) du fait que l'insuffisance rénale par acidose métabolique qu'elle induit, est responsable d'un catabolisme musculaire exagéré (Mitchell *et al.*, 1994). Ainsi, le dosage de l'urée sanguine est moins précis pour évaluer la fonction rénale que celui de la créatinine et doit donc être abandonné (Dussol, 2011). Des études d'autre part concorde que la présence des sujets diabétiques sont plus exposés à un risque d'hyperurémie et d'hypercréatininémie. Ces résultats viennent confrontés ceux de la littérature. En effet 25 à 30% de cas d'insuffisance rénale sont des diabétiques. La présence d'urée ou de créatinine élevée se produit uniquement, lorsque le rein a perdu plus de 50 % de sa capacité fonctionnelle (Radar Mutuelle, 2014).

D'autre part, ces résultats suggèrent qu'un niveau élevé de phosphatase alcaline sérique est un facteur de risque indépendant pour le diabète de type 2 (Kerner A *et al.*, 2005). Le diabète sucré de type 2 représente 85 à 90 % des patients diabétiques. Ainsi, le diabète non contrôlé (hyperglycémie chronique) est associé à plusieurs complications à long terme, liées à des maladies microvasculaires, notamment la rétinopathie, la néphropathie, la neuropathie et les maladies macrovasculaires telles que les maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires, une sensibilité accrue aux infections ; et mauvaise cicatrisation. Il a été rapporté que de nombreux diabétiques peuvent également présenter un taux élevé de phosphates alcalins sériques (Loe H, 1993). L'élévation de phosphatase alcaline sérique pourrait être l'expression d'un dépôt excessif de graisse dans le foie, appelé sans alcool maladie du foie gras. On pense que la stéatose hépatique cause des troubles hépatiques résistance à l'insuline et de contribuer au développement de résistance systémique à l'insuline et hyperinsulinémie. Ainsi, la phosphatase alcaline pourrait servir de marqueur de la résistance à l'insuline syndrome dans la pathogenèse du diabète (Amanullah S *et al.*, 2010 ; Steven M, 2006). Il y a maintenant de plus en plus de preuves suggérant que la phosphatase alcaline n'est pas seulement un marqueur de la stéatose hépatique, mais aussi un marqueur des MCV. Des études expérimentales ont rapporté que PAL joue un rôle central dans le maintien de l'antioxydant intracellulaire défenses grâce à sa médiation extracellulaire transport du glutathion dans la plupart des types de cellules (Kunutsor *et al.*, 2014).

Le bilan lipidique d'un diabétique de type 2 comporte généralement une élévation modérée des triglycérides et une diminution du HDL-cholestérol. Quant au mauvais cholestérol (LDL), il est souvent dans les limites de la normale et augmente rarement. Toutefois l'anomalie

importante des LDL-cholestérols est qualitative avec une présence d'un excès des petites et denses LDL-cholestérol. Ces modifications qualitatives des LDL conduisent à une augmentation de la susceptibilité à l'oxydation, une réduction de l'épuration plasmatique et une hausse de la rétention dans la paroi artérielle; ce qui augmente le risque d'apparition des maladies cardiovasculaires principalement chez les diabétiques de type 2 (Narayan S *et al.*, 2014 ; Bays, 2014). La présence de facteurs de risque cardiovasculaire, y compris un nombre plus élevé de particules de LDL, est associée à une épaisseur intima-média carotidienne (IMT) plus élevée (Hayashi Y *et al.*, 2007). Par ailleurs, les anomalies lipidiques habituellement constatées chez un diabétique de type 2 sont l'hypertriglycémie, l'hypo-HDLémie et les anomalies qualitatives du LDL cholestérol. Contrairement au diabète de type 1, les anomalies lipidiques sont pratiquement constantes dans le diabète de type 2 (Wei N *et al.*, 2014). D'autre part, Les anomalies électrolytiques sont fréquentes chez les patients diabétiques et peuvent être associés à augmentation de la morbidité et de la mortalité. L'électrolyte déséquilibre a un effet significatif sur le risque de contracter de nombreuses maladies. Celles-ci les troubles sont particulièrement fréquents dans le diabète décompensé, chez les personnes âgées comme en présence d'insuffisance rénale. Les patients atteints de diabète sucré peuvent recevoir des médicaments ou bien des complexes régimes dont certains peuvent être associés à troubles électrolytiques. La discussion est orienté vers l'effet des électrolytes sur l'atteinte rénale et cardiaque. Ainsi, La néphropathie diabétique est l'une des complications du diabète sucré, qui conduit finalement à une insuffisance rénale et l'insuffisance rénale est une cause de déséquilibre électrolytique chez les patients diabétiques hospitalisés. Les autres causes sont la diarrhée, les vomissements, l'utilisation de diurétiques et l'utilisation chronique de laxatifs (Haque *et al.*, 2012). Les complications des lésions des organes cibles et les thérapies utilisées dans la gestion du diabète peuvent également contribuer aux perturbations électrolytiques (Palmer et Clegg, 2015). Dans le diabète sucré, une fréquence accrue d'anomalies électrolytiques se produit en raison de divers facteurs physiopathologiques tels que l'état nutritionnel, la capacité d'absorption gastro-intestinale, la coexistence d'anomalies acido-basiques, d'agents pharmacologiques, d'autres maladies comorbides (principalement une maladie rénale) ou une maladie aiguë, seule ou ensemble, jouent un rôle clé (Elisaf *et al.*, 1996). Ils sont principalement rencontrés dans les populations hospitalières, survenant chez un large éventail de patients (des patients asymptomatiques aux gravement malades) et étant associés à une morbidité et une mortalité accrues (Liamis G *et al.*, 2006 ; Liamis G *et al.*, 2009 ; Liamis G *et al.*, 2013). D'autre part, les minéraux électrolytiques, est essentiel au bien-

être du système de santé cardiovasculaire. Cependant, il existe des débats concernant les impacts de l'apport alimentaire et/ou supplémentaire de ces minéraux, sur le risque d'événements cardiovasculaires et les facteurs de risque associés (Noushin M *et al.*, 2018). Autrement, la diagnostic précoce, le contrôle glycémique et la modification de l'alimentation sont généralement suffisant pour la prévention et le traitement des complications du diabète sucré telle que le calcium et le phosphore..etc. Le calcium et le phosphate sont des minéraux essentiels qui jouent un rôle important dans la structure cellulaire, le métabolisme cellulaire, l'homéostasie acido-basique et la minéralisation osseuse (Penido, Alon, 2012). Par conséquent, l'arythmie ventriculaire maligne et l'arrêt cardiaque sont les complications cardiaques les plus dévastatrices de l'hypophosphatémie et de l'hypocalcémie graves (Marinella, 2003).

II.4. Paramètre de stress oxydatif

Les résultats de notre étude montre un état de stress oxydatif associe au diabète et ses complications micro-macroangiopathiques avec une grande spécificité pour le SOD pour la prédictivité de diabète et leurs complications. Les résultats de la présente étude montrent que le taux de MDA sérique et très élevés chez les diabétique avec complication par rapport au témoin. La concentration élevée de MDA est un indice qui suggère qu'il y a une forte peroxydation lipidique au niveau du sérum (Vertuani, 2004). Ainsi, l'augmentation du taux de MDA est le résultat de l'augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ERO) qui attaquent les acides gras polyinsaturés de la membrane cellulaire et provoque la peroxydation lipidique (Su *et al.*, 2019). L'hyperglycémie associée au diabète est un facteur limitant du stress oxydatif. Dans le diabète, lorsque le taux de glucose augmente, l'hexokinase est alors saturée et l'excès de glucose est en partie métabolisé par la voie des polyols dans les tissus insulino-indépendants. L'aldose réductase réduit le glucose en sorbitol en utilisant comme cofacteur le NADPH, H⁺ issu de la voie des pentoses-phosphates et qui sera oxydé en NADP⁺. L'expression de cette enzyme semble être augmentée dans le diabète (derouiche *et al.*, 2022). Puis la sorbitol déshydrogénase oxyde une partie du sorbitol formé en fructose en utilisant comme cofacteur le NAD⁺. L'activation de la voie des polyols induit également une altération du potentiel redox des cellules. La formation de sorbitol s'accompagne d'une diminution des ressources en NADPH au détriment d'autres réactions qui nécessitent également ce cofacteur. Parmi lesquels la glutathion réductase nécessite des niveaux élevés de NADPH pour réduire le glutathion oxydé (GSSG) et ainsi restaurer les niveaux endogènes de

glutathion réduit (GSH) et entraîne ainsi la génération de stress oxydatif dans de nombreux tissus et contribue ainsi à la pathogenèse des complications diabétiques (Espinosa-Diez *et al.*, 2015). L'oxydation des lipides rend les membranes plus rigides et donc moins fluides (Derouiche *et al.*, 2020). L'augmentation du MDA joue un rôle très important dans l'altération des γ -glutamyl cystéines synthétase (γ -GCS), l'enzyme responsable de la synthèse du glutathion (Lu, 2008).

Notre étude a révélé que l'activité SOD était diminuée comme dans le cas du T-2DM avec complication que sans complication en raison de l'auto-oxydation du glucose et de la production accrue de H_2O_2 , mais elle était inversée dans d'autres études rapportées en raison de l'augmentation de la glycation des protéines, qui conduit à des concentrations vasculaires réduites de SOD-3 par rapport à l'activité intracellulaire de SOD-1 est également diminuée, entraînant une augmentation de la production de superoxyde (Sasaki S *et al.*, 2012 ; Lang VB *et al.*, 2016 ; Matough *et al.*, 2012). Ainsi, malondialdéhyde (MDA), produit de la peroxydation des lipides et bio marqueur du stress oxydatif, jouerait un rôle important dans la complication microvascularisation (Soliman, 2008). L'augmentation du niveau de MDA est un indice d'augmentation de la peroxydation lipidique chez les patients diabétiques. Un niveau élevé de MDA a des conséquences physiologiques néfastes sur l'altération de l'intégrité structurelle de la membrane cellulaire, l'inactivation des enzymes liées à la membrane et les récepteurs de surface cellulaire (Mandal M *et al.*, 2019).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Conclusion et perspectives

Le diabète de type 2 (DT2) est considéré aujourd'hui comme un problème de santé publique majeur responsable d'une morbidité et mortalité précoces avec une prévalence planétaire en constante augmentation. Bien que le DT2 soit parfois considéré comme évitable, il est généralement irréversible et les traitements actuels sont communément inefficaces pour stopper la progression inexorable de la maladie vers un mauvais contrôle glycémique et des complications dégénératives micro- et macro vasculaires.

Les résultats de notre étude montrent que le tabagisme passif, autres maladies, problème d'obésité, carence de vitamine D, HbA1c, lymphocyte et l'apparition des complications de diabète, mais l'hypertension artérielle s'avèrent être des facteurs de risque majeur des complications angiopathiques de diabète ce qui indique l'importance du comportement social et du facteur clinique dans les complications vasculaires de diabète dans la population d'El-Oued.

Les résultats obtenus à travers notre étude, on montre clairement que le diabète est confirmé par élévation de taux HbA1c observe chez tous les patients diabétiques et la créatinémie qui est souvent utilisée comme bio marqueur de disfonctionnement rénale dans le milieu hospitalier algérien, est un test simple et efficace mais il doit être associé à d'autres tests biologiques classiques tels que le dosage d'urée ce qui confirme l'importance de ces paramètres dans le diagnostic ou dans le suivi des complications de diabète.

D'autre part, nous avons découverts que le SOD sérique, calcémie, amylase, HbA1c, LDL, GB, GR ont une sensibilité, spécificité et des valeurs de AUC élevées qui le qualifie comme des marqueurs importants pour le diagnostic et la prédiction de complication angiopathique de diabète.

Par ailleurs, nos résultats ont montré que une augmentation de taux MDA dans le sérum des patients diabétiques avec complications par rapport aux témoins ce qui montre l'état de stress oxydatif associé au diabète et qui est responsable de la complication microangiopathique.

Cette étude reste préliminaire et superficielle, elle nécessite d'autres études approfondies. Dans ce contexte, et comme perspectives de notre travail, il serait intéressant de poursuivre la recherche sur un modèle animal afin de mieux comprendre les mécanismes d'action de ces événements qui conduisent à des complications micro-macroangiopathiques.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

1. Amanullah, S., Jarari, A., Govindan, M., Mohamed Ismail, Basha and khatheeja, S. (2010). Association of hsCRP with diabetic and non-diabetic individuals. *Jordan J Biol Sci.*;3(1):7-12.
2. American Diabetes Association. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.* *Diabetes Care* (2016) ; 32 (1suppl): S62-6.
3. Anand, A., Mik, S.(2017). The risk of hypertension and other chronic diseases: comparing smokeless tobacco with smoking. *Front Public Health.*;5:255.
4. Babula, P., Masarik, M., Adam, V., Eckschlager, T., Stiborova, M., Trnkova, F., Skutkova, H., Provaznik, I., Hubalek, J., & Kizek, R. (2012). Mammalian metallothioneins : properties and functions. *Metallomics*, vol (4),pp 739–750.773p.
5. Bays HE. (2014). Lowering low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Gen Med*; 7(3): 355-64.
7. Beauchamp, C., Fridovich, I. (1971). Superoxide dismutase : Improved assays and an assay application to acrylamide gels .*Analytical Biochemistry*, 44 (1) : 276-287.
8. Bertoluci, MC., Cé, GV., da Silva, AM., Wainstein, MV., Boff, W., Puñales, M. (2015). Endothelial dysfunction as a predictor of cardiovascular disease in type 1 diabetes. *World J Diabetes*. Jun 10;6(5):679–92.
9. Birben, E., Sahiner, U.M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *WAO Journal*. 9-11p.
10. Blickle, J.F. (2014). Chapitre 17 - Diabète. *Nutrition Clinique Pratique* (2ème édition) ; pp189-206.
11. Bouattar, T., Ahid, S., Benasila, S., Mattous, M., Rhou, H., Ouzeddoun, N., et al. (2009). Les facteurs de progression de la néphropathie diabétique: prise en charge et évolution. *Néphrologie & thérapeutique*, 5 (3) : 181-7.
12. Bruno, F., Jean, Ph., Bastard, Hubert Vidal. (2006). *Comptes Rendus Biologies*, vol (329), 587-597p.
13. Brendan, K., Podell, D.F., Ackart, M.A., Richardson, J.E.D.B., & Randall, J.B.(2017). A model of type 2 diabetes in the guinea pig using sequential diabetes

induced glucose intolerance and streptozotocin treatment. *Disease Models & Mechanisms*. 151p.

14. Burke, A., Fitzgerald, GA.(2003). Oxidative stress and smoking-induced vascular injury. *Prog Cardiovasc Dis*; 46:79-90.

15. Buch, A., Kaur, S., Nair, R, Jain, A.(2017). Platelet volume indices as predictive biomarkers for diabetic complications in type 2 diabetic patients. *J Lab Physicians*; 9:84–8.

16. Canivell, S., & Gomis, R. (2014). Diagnosis and classification of autoimmune diabetes mellitus. *Autoimmunity Reviews*. vol 149 (153): 405p.

17. Ceriello, A., Monnier, L., Owens, D. (2018). Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Aug 13. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30136-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30136-0) [Epub ahead of print].

18. Chiu, KC., Chu, A., Go, VLW., Saad, MF.(2004). L'hypovitaminose D est associée à résistance à l'insuline et dysfonctionnement des cellules β . *Suis J Clin Nutr*; 79:820-5.

19. Chih-Wei, L., & Lisa, B., Bobbie-Jo, W.R., Kathleen, W., Marian, J.R., & Qibin, Z. (2017). Temporal expression profiling of plasma proteins reveals oxidative stress in early stages of Type 1 Diabetes progression. *Journal of Proteomics*.1p.

20. Espinosa-Diez, C., Miguel, V., Mennerich, D., Kietzmann, T., Sánchez-Pérez, P., Cadenas, S., Lamas, S.(2015). Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biol*.

21. Curello, S., Ceconi, C., Bigoli, C., Ferrari, R., Albertini, A., & Guarnieri, C.(1985). Changes in the cardiac glutathione status after isehemia and reperfusion, Birkh/iuser Verlag Basel.43p.

22. Dash, S., Pattnaik, G., Sahoo, N., Bhattacharya, S., Kar, B. (2021). An approach towards method development to investigate the anti-diabetic activity on experimental animals. *Curr Trends Biotechnol Pharm* 15:330–348.

23. Devasagayam, T.P.A., Tilak, J.C., Boloor, K.K., Ketaki, S.S., Saroj, S.G., & Lele,R.D. (2004). Free Radicals and Antioxidants in Human Health: Current Status and Future Prospects, Japi. Vol (52).796p.

- 24.** Derouiche, S., & Djouadi, A., (2017). An evaluation of stress oxidative and serum electrolytes in female hypothyroid patients. *International Journal of Biological Medical Research*, p5861.
- 25.** Derouiche, S., Rezzag mohcen, S., Serouti, A., (2018). Triazinone herbicide metribuzin induced acute liver injury: A study of animal model. *J Acute Dis.* 7(4): 152-157. doi:10.4103/2221-6189.241016.
- 26.** Derouiche, S., Atoussi, N., Guediri, S., (2019). Assessment of Hematological Parameters, Enzymes Activities, and Oxidative Stress Markers in Salivary and Blood of Algerian Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *J Biochem Tech*; 10(4): 50-58.
- 27.** Drouin, P., Blickle, F., Charbonnel, B., Eschwege, E., Guillausseau, P.J., Daninos J, M., Balarac, N., & Sauvanet, J.P. (1999). Diagnostic et classification du diabète sucré. Les nouveaux critères. *Diabète et Métabolisme*. Paris ,25(1) : 72-83.
- 28.** Dussol, B., (2011) : Différents stades de l'insuffisance rénale chronique, recommandations. *Immunoanalyse et biologie spécialisée*. 26 : 55-59.
- 29.** Duan, Y., Wang, L., Han, L., Wanga, B., Sun, H., Chen, L., Zhu, L., Lu, Y. (2017). Exposure to phthalates in patients with diabetes and its association with oxidative stress, adiponectin, and inflammatory cytokines. *Environment International*, vol (10). pp 953–63.310p.
- 30.** Elisaf, MS., Tsatsoulis, A.A., Katopodis, K.P., Siamopoulos, K.C.(1996). Acid-base and electrolyte disturbances in patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Res Clin Pract*; 34: 23-27.
- 31.** Ersan, S., Bakir, S., Ersan, E.E., & Dogan, O. (2006). Examination of free radical metabolism and antioxidant defence system elements in patients with obsessive– compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*.1039p.
- 32.** Facchini, F.S., Hollenbeck, C.B., Jeppesen, J., et al.(1992). Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet*;339: 1128-30.
- 33.** Favier, A.(2006). Stress oxydant et pathologies humaines. *Ann Pharm Fr.* vol(64): pp390-396.391-395p.

- 34.**Fagot, A., Isabelle, R., Fosse, S., Roudier, C.,(2010) & Institut de veille sanitaire. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. Maladies chroniques et traumatismes.1p.
- 35.**Fédération International Diabétique (FID). (2013). Atlas du diabète. 6e édition.
- 36.**Firuzi, O., Miri, R., Tavakkoli, M., & Saso, L. (2011). Antioxidant therapy: current Status and future prospects. Current Medicinal Chemistry.vol (18), pp 3871- 3888.3871p.
- 37.**Forman, J.P, Giovannucci, E., Holmes, M.D., Bischoff Ferrari, H.A et al.(2008). Plasma 25 taux d'hydroxyvitamine D et risque d'hypertension incidente. Hypertension; 49 :1063-9.
- 38.**Gray, N., Picone, G., Sloan, F., &Yashkin, A. (2015). Relation between BMI and diabètes mellitus and its complications among US older adults. Southern medical journal, 108 (1), 29-36.
- 39.**Grundy, S.M., Cleeman, J.I., Daniels, S.R., Donato, K.A., Eckel, R.H., Franklin, B.A., Gordon, D.J., Krauss, R.M., Savage, P.J, Smith, S.C., Spertus, J.A., Costa, F.(2005). Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation;18: 2735-2751.
- 40.**Gupta, R., Gurm, H., Bartholomew, J.R.(2004). Smokeless tobacco and cardiovascular risk. Arch Intern Med. 164(17):1845-9.
- 41.**Gupta, R., Gupta, S., Sharma, S., Sinha, D.N., Mehrotra, R.(2018). Risk of coronary heart disease among smokeless tobacco users: results of systematic review and meta-analysis of global data. Nicotine Tob Res. [e-pub ahead of print].
- 42.**Hayashi, Y., Okumura, K., Matsui, H., Imamura, A., Miura, M., Takahashi, R., et al. (2007). Impact of low-density lipoprotein particle size on carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus.Metabolism; 56:608–613.
- 43.**Haque, H.F., Amin, M.G., Uddin, K.N., Ahmed, J.U., Ahmed, A.K.M.S., Rahim, M.A., Dewan, P., Samad, T.(2012). Pattern of electrolyte imbalance in Hospitalized Diabetic Patients; Experience in a tertiary Care Hospital. Birdem Med J; 2(1): 14-18.

- 44.** Hawley, N. L., & McGarvey, S. T. (2015). Obesity and diabetes in Pacific Islanders: the current burden and the need for urgent action. *Current diabetes reports*, 15(5), 29
- 45.** Hergens, M.P., Lambe, M., Pershagen, G., Ye, W. (2008). Risk of hypertension amongst Swedish male snuff users: a prospective study. *J Intern Med*. 264(2):187-94.
- 46.** He, B.B., Xu, M., Wei, L., Gu, Y.J., Han, J.F., Liu, Y.X., Bao, Y.Q., Jia, W.P. (2015). Relationship between anemia and chronic complications in Chinese patients with type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Iran Med*. 18 (5): 277-283.
- 47.** Hosseini, M.S., Rostami, Z., Saadat, A., Saadatmand, S.M., Naeimi, E. (2014). Anemia and Microvascular complications in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Nephro Urol Mon*. july; 6(4): e1997.
- 48.** Iwona, M.C., Anna, M.W., & Małgorzata, Z. (2018). Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Advances in Medical Sciences*. vol (63).pp 68–78.74p.15(5),29.
- 49.** Jablonski, K.L, Chonchol M., Pierce, G.L et al. (2011). Joints 25- Hydroxyvitamine D La carence est associée à un dysfonctionnement endothélial vasculaire lié à l'inflammation chez un adulte d'âge moyen et plus âgé. *Hypertension*. 57 : 63-69.
- 50.** Jenkins, R. (2000). Exercise and oxidative stress methodology : A critique. *Am.J.Clin.Nutr*.72: p 671.
- 51.** BONETTI, J. (2021). Potentiel thérapeutique des S-nitrosothiols dans la prévention de l'athérosclérose : modulation de la métaplasie des monocytes et des cellules musculaires lisses en cellules spumeuses.
- 52.** Kawanishi, S., Hiraku, Y., & Oikawa, S. (2001). Mechanism of guanine-specific DNA damage by oxidative stress and its role in carcinogenesis and aging. *Mutation Research*, 65p.
- 53.** Kan, S., Jianmin, L., Guang, Ning. (2012). Active Smoking and Risk of Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis of Prospective Studies, *PLOS ONE*. 7,10, 47791.
- 54.** Kahkashan, R., Sayantani ,C., Sumit, G., & Parames, C.S. (2017). Curcumin attenuates oxidative stress induced NFκB mediated inflammation and Endoplasmic reticulum dependent apoptosis of splenocytes in diabetes. *Biochemical Pharmacology*.

- 55.**Kerner, A., Avizohar, O., Sella, R., Bartha, P., Zinder, O., Markiewicz, W., & Aronson, D. (2005). Association between elevated liver enzymes and C-reactive protein: possible hepatic contribution to systemic inflammation in the metabolic syndrome. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 25(1), 193-197.
- 56.**Khelfia, A.B., Azzouzc, M., Abtrouna, R., Reggabic, M., & Alamira, B. (2017). Mécanismes d'action directs mis en jeu dans les myopathies toxiques. *Annales Pharmaceutiques Françaises*.3p.
- 57.**Kirkman, H.N., Rolfo, M., Ferraris, A.M., & Gaetani, G.F. (1999). Mechanisms of Protection of Catalase by NADPH. *The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, The journal of biological chemistry*.vol.274, No.20, Issue of May 14, pp.13908–13914, 1999,p 13908.
- 58.**Kita, T., Kume, N., Minami, M., Hayashida, K., Murayama, T., Sano, H et al.(2001). Role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. Dec; 947:199–205; discussion 205–6.
- 59.**Kleniewska, P., & Pawliczak, R. (2017). The participation of oxidative stress in the pathogenesis of bronchial asthma. *Biomedicine & Pharmacotherapy*.101p.
- 60.**Kodiatte, T.A., Manikyam, U.K., Rao, S.B., Jagadish, T.M., Reddy, M., Lingaiah, H.K.M, et al.(2012). Mean platelet volume in type 2 diabetes mellitus. *J Lab Physicians*. 4:5–9.
- 61.**Kunutsor, S.K., Apekey, T.A., Khan H.(2014). Liver enzymes and risk of cardiovascular disease in the general population: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis*. 236(1):7-17.
- 62.**Lasaridis, A.N., Sarafidis, P.A. (2005) : Néphropathie diabétique et traitement antihypertenseur : quelles sont les leçons des essais chimiques? *EMC- Néphrologie*, 2 :182-93.
- 63.**Laxmi, V., Anirudh, K., Basant, K., Umesh, K., Rajesh, P., Pawar, S.(2010). Anti diabetic activity of *Cassia occidentalis* (Linn) in normal and alloxan induced diabetic rats. *Indian J Pharmacol*,42(4): 224p.
- 64.**Lang, V.B., Marković, B.B.(2016). Prevalence of comorbidity in primary care patients with type 2 diabetes and its association with elevated HbA1c: A cross-sectional study in Croatia. *Scand J Prim Health*. 34(1): 66-72.

- 65.** Leon, B.M., Maddox, T.M. (2015). Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*. Oct 10;6(13):1246–58.
- 66.** Liamis, G., Kalogirou, M., Saugos, V., Elisaf, M. (2006). Therapeutic approach in patients with dysnatremias. *Nephrol Dial Transplant* 21: 1564-1569.
- 67.** Liamis, G., Milionis, H.J., Elisaf, M.(2009). A review of drug induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab* 27: 635-642.
- 68.** Liamis, G., Rodenburg, E.M., Hofman, A., Zietse, R., Striker, B.H., Hoom, E.J.(2013). Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *Am J Med* 126: 256-263.
- 69.** Loe, H. (1993). The sixth complication of diabetes mellitus. *J Diabetes Care*. 16:476-80.
- 68.** Lu C., Shelly.(2009). Regulation of glutathione synthesis. *Mol Aspects Med*. 30(1-2): 42-59.
- 70.** Maged , Y.(1999).Free Radicals and Reactive Oxygen Species, International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva, Switzerland.111p.
- 71.** Makita, T., Tanaka, A., Nakano, T., Nakajima, K., Numano, F. (1999). Importance of glycation in the acceleration of low density lipoprotein (LDL) uptake into macrophages in patients with diabetes mellitus. *Int Angiol J Int Union Angiol*. Jun;18(2):149–53.
- 72.** May, J.M. (2000). How does ascorbic acid prevent endothelial dysfunction?. *Free Radic Biol Med*; 28: 1421-9.
- 73.** Marinella MA.(2003). The refeeding syndrome and hypophosphatemia. *Nutr Rev* 61:3203.
- 74.** Masella, T.R., Benedetto, R., Vari, R., Filesi, G., & Giovannini, C. (2005). Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *Journal of Nutritional Biochemistry* , vol (16) , pp 577–586.579p.
- 75.** Matough, F.A., Budin, S.B., Hamid, Z.A., Alwahaibi, N., Mohamed, J. (2012). The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Complications. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 12 (1): 5-18.

- 76.** Martín-Timón, I., Sevillano-Collantes, C., Segura-Galindo, A et al. (2014). Type 2 diabetes and cardiovascular disease: have all risk factors the same strength? *World Journal of Diabetes*, 5(4), 444–470.
- 77.** Mandal, M., Varghese, A., Gaviraju, V., Talwar, S.N., Malini, S.S. (2019). Impact of hyperglycaemia on molecular markers of oxidative stress and antioxidants in type 2 diabetes mellitus. *Clin Diabetol*. 8(4): 215- 222.
- 78.** Mercaldo, F., Nardone, V., & Santone, A. (2017). Diabetes mellitus affected patients classification and diagnosis through machine learning techniques. *International Conference on Knowledge Based and Intelligent Information and Engineering*. 2519p.
- 79.** Metcalf, P. A., Kyle, C., Kenealy, T. & Jackson, R. T. (2017). HbA1c in relation to incident diabetes and diabetes-related complications in non-diabetic adults at baseline. *J. Diabetes Complications* 31, 814–823.
- 80.** Mitchell, D.A et al, (1994) A polybasic domain allows nonprenylated Ras proteins to function in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biolchem* 269(34): 21540-6.
- 81.** Mikhed, Y., Daiber, A., Steven, S. (2015). Mitochondrial Oxidative Stress, Mitochondrial DNA Damage and Their Role in Age-Related Vascular Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 16(7):15918–53.
- 82.** Monique, G.A., Dominique, B.R., Zohreh, A., & Daniel, J. (2003). Espèces réactives de l'oxygène. *Mécanismes biochimiques*. 92p.
- 83.** Monnier, L., Thuan, J-F. (2007). [Type 1 diabetes of the child and the adult. Type 2 diabetes of the adult. Complications of diabetes]. *Rev Prat* 64–653 :57 .
- 84.** Monnier, L., Halimi, S., & Colette, C. (2018). L'efficacité thérapeutique: une préoccupation importante, *Médecine des maladies Métaboliques*. vol. 12 - N°1. 36,37p.
- 85.** Narayan, S., Lakshmipriya, N., Vaidya, R et al. (2014). Association of dietary fiber intake with serum total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels in Urban Asian-Indian adults with type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab* 18(5): 624-30.

- 86.**Noushin, M., Carolyn, G., Karin, H., Humphries, Andrew, I., Zadeh, A., Nizal, Sarra., fzadegan.(2018). Electrolyte minerals intake and cardiovascular health, 2375-2385.
- 87.**Nsiah, K., Shang, V.O., Boateng, K.A., Mensah, F.O. (2015). Prevalence of metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus patients. *Int J App Basic Med Res.* 5(2): 133-8.
- 88.** Oloyede, H.O.B., Bello, T.O., Ajiboye, T.O., Salawu, M.O., 2015.(2016). Antidiabétique OMS. Rapport mondiale sur le diabète.
- 89.** OMS (Organisation mondiale de la Santé). (2000). Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle. *WOH/TRM/2000,1: annexe II : 31-35.*
- 90.**Ozougwu, J.C., Obimba, K.C, Belonwu., C.D., & Unakalamba, C.B. (2014). A The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus.*Journal of Physiology and Pathophysiology.*vol4(4),pp.46-57,47p.
- 91.** Palmer, B.F and Clegg, D.J. (2015). Electrolyte and acid base disturbances in patients with Diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 373: 548-559.
- 92.**Paul, S.K., Klein, K., Majeed, A et al. (2016). Association of smoking and concomitantmetformin use with cardiovascular events and mortality in people newly diagnosed with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes,* 8(3), 354–362.
- 93.**Paneni, F., Thomas, F., & Lüscher. (2017). Cardiovascular Protection in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Review of Clinical Trial Results Across Drug Classes *The American Journal of Medicine.* vol(130), S18-S29,p20.
- 94.**Penido, M.G., Alon, U.S.(2012). Phosphate homeostasis and its role in bone health. *Pediatr Nephrol,* 27:2039-48. 2010;14:R147.
- 95.**Pillon, F., Tan, K., Jouty, P., & Frullani, Y. (2014). Le traitement médicamenteux du diabète de type 2, *Actualités pharmaceutiques.* n° 541, 23p.
- 96.**Pincemail, J., Le Goff, C., Charlie, C., Gillion, P., Cheramy-Bien, J.P., Van, E.,Chapelle., JP & Defraigne, J.O. (2009). Evaluation biologique du stress oxydant. *Nutrition & Endocrinologie.*20p.

- 97.** Poprac, P., Jomova, K., Simunkova, M., Kollar, V., Rhodes, C.C., & Valko, V. (2017). Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases. *Trends in Pharmacological Sciences*. 593p.
- 98.** Principi, N., Berlioli, M.G., Bianchini, S., & Esposito, S. (2017). Type 1 diabetes and viral infections: what is the relationship?. *Journal of Clinical Virology*. 2p.
- 99.** Pullerits, R., Bokarewa, M., Dahlberg, L., Tarkowski, A. (2005). Decreased levels of soluble receptor for advanced gly-cation end products in patients with rheumatoid arthritis Indicating deficient inflammatory control. *Arthritis ResTherapy*, 7, 817-824.
- 100.** Qasim, H., Karim, Z.A., Rivera, J.O., Khasawneh, F.T., Alshbool, F.Z. (2017). Impact of electronic cigarettes on the cardiovascular system. *J Am Heart Assoc*. 6(9).
- 101.** Qin, R., Chen, T., Lou, Q., Yu, D. (2013). Excess risk of mortality and cardiovascular events associated with smoking among patients with diabetes: meta-analysis of observational prospective studies. *International Journal of Cardiology*, 167(2), 342–50.
- 102.** Radar, M. (2014). La néphropathie diabétique ou diabète sucré Posted on septembre 19.
- 103.** Rawshani, A. (2018). Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 379(7), 633-644.
- 104.** Richard, J.B., & Goldfarb, A.H. (2004). Anaerobic Exercise and Oxidative Stress: A Review, *Can. J. Appl. Physiol.* 29(3): 245-263. Canadian Society for Exercise Physiology. 246p.
- 105.** Richet, G. (2005). Introduction du dosage de l'urée sanguine en pathologie rénale. *Néphrologie & thérapeutique*. 1 (4) : 265-8.
- 106.** Rosenstock, J., Challis, P., Strowig, S., Raskin, P. (1988). Improved diabetes control reduces skeletal muscle capillary basement membrane width in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* Feb 19;4(3):167–75.
- 107.** Rodier, M. (2001). Définition et classification du diabète. *Médecine Nucléaire -Imagerie fonctionnelle et métabolique*. vol.25 - n°2. 91p.
- 108.** Roman, R.M., Lobo, P.I., Taylor, R.P et al. (2004). Prospective study of the immune effects of normalizing the hemoglobin concentration in hemodialysis patients who receive

- recombinant human erythropoietin. *J Am Soc Nephrol.* 15(5):1339–1346.doi:10.1097/01.ASN.0000125618.27422.C7.
- 109.**Rousselot, D.B., Bastard, J.P., Jaudon, M.C., & Delattre, J. (2004). Consequences of the diabetic status on the oxidant- antioxidant balance. *Diabetes & Metabolism (Paris)*.vol (26), pp 163-176.170p.
- 110.**Roussel, R. (2011). Histoire naturelle de la néphropathie diabétique. *Médecine des maladies métaboliques.* 5: S8-S13.
- 111.**Rochette, L., Zeller, M., Cottin, Y., Vergely, C. (2014). Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies. *Biochimica et Biophysica Acta.*2079p.
- 112.**Rouxel, O., Da silva, J., Beaudoin, L., Nel, I. et Tard, C. (2017) ‘Cytotoxic and regulatory roles of mucosal-associated invariant T cells in type 1 diabetes’, *Nature Immunology*, 18(12), pp. 1321–1331.
- 113.**Sasaki, S., Inoguchi, T.(2012). The role of oxidative stress in the pathogenesis of diabetic vascular complications. *Diabetes Metab. J.* 36(4): 255-61
- 114.**Samet, J.M., Wages, P.A.(2017). Oxidative Stress from Environmental Exposures. *Current Opinion in Toxicology.*9p.
- 115.** Derouiche S., Degachi, O., Gharbi, K.H. (2020). The effect of Purslane and *Aquilaria malaccensis* on insulin-resistance and lipid peroxidation in High-fructose diet Rats. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*; volume 27, issue 4, pages 357-365
- 116.** Derouiche, S., Chetehouna, S., Atoussi, W.(2022). "The Effects of aqueous leaf extract of *Portulaca oleracea* on haemato-biochemical and histopathological changes induced by Sub-chronic Aluminium toxicity in male wistar rats." *Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine*: 100101.
- 117.**Scicchitano, B.C., Pelosi, A., Pelosi, G.L., & Musa, A.(2017). The physiopathologic role of oxidative stress in skeletal muscle. *Mechanisms of Ageing and Development.*4p.
- 118.** Sharique, A., & Maqbool, A. (2017). Free radical injury and oxidative stress: a review, global. *Journal for research analysis.*50p.

- 119.** Silverman, R. A. et al. (2011). Hemoglobin A1c as a screen for previously undiagnosed prediabetes and diabetes in an acute-care setting. *Diabetes Care* 34, 1908–1912.
- 120.** Siddiqi, K., Shah, S., Abbas, S.M., Vidyasagaran, A., Jawad, M., Dogar, O et al. (2015). Global burden of disease due to smokeless tobacco consumption in adults: analysis of data from 113 countries. *BMC Med.* 13:194.
- 121.** Soliman, G.Z.A.(2008). “Blood lipid peroxidation (superoxide dismutase, malondialdehyde, glutathione) levels in Egyptian type 2 diabetic patients”. *Singapore Med J* 49:129e36.
- 122.** Steven, M., Haffner.(2006). The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardiology.* 97:3A-11A.
- 123.** Su, L.J., Zhang, J.H., Gomez, H., Murugan, R., Hong, X., Xu, D., Jiang, F., Peng, Z.Y.(2019). Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev.* Oct 13:5080843. doi: 10.1155/2019/5080843. PMID: 31737171; PMCID: PMC6815535.
- 124.** Thambiah, S.C., Samsudin, I.N., George, E et al. (2015). Anaemia in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients in Hospital Putrajaya. *Malaysian J Med Health Sci.* 11(1):49–61.
- 125.** Tripathi, B.K., Srivastava, A.K.(2006). Diabetes mellitus: Complications and therapeutics. *Med Sci Monit,* 12(7): RA130-147.
- 126.** Tsinalis, D., Binet, I. (2006). Appréciation de la fonction rénale : créatinémie, urée, et filtration glomérulaire, *Forum. Med. Suisse.*6 :414-19.
- 127.** United States Department of Health and Human Services (H.H.S). (2010). How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA: United States Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health.
- 128.** Vanholder, R. (2003) : Uremic toxins. *Nephrology* : vol, 24 No, 07: 373-76.

- 129.** Valko , M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M.T.D., Mazur, M., & Telser, J.(2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, vol (39), pp 44– 84.49p.
- 130.** Vertuani, S., Angusti, A., & Manfredini, S. (2004). The antioxidants and proantioxidants network: An overview. *Current Pharmaceutical Design*,1678p.
- 131.** Vergès, B.(2015). Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 58(5):886_99.
- 132.** Wassmann, S., Wassmann, K., & Nickenig, G. (2004). Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and eunction in vascular cells. *Journal of the American heart association*.382p.
- 133.** Wang, T.J., Pencina, M.J., Booth, S.L et al. (2008). Carence en vitamine D et risque des maladies cardiovasculaires. *Circulation* 117 : 503-511.
- 134.** Weekers, L., Krzenski, J.M. (2005). La néphropathie diabétique. *Rev. Med. Liège*. 60 (5-6): 479-86.
- 135.** Wei, N., Pan, J., Pop-Busui, R et al. (2014). Altered sphingoid base profiles in type 1 compared to type 2 diabetes. *Lipids Health Dis* 13(1): 161.
- 136.** Wenzhen, L., Wenyu, R., Ying, P., Dongming, W. (2018).Soy and the risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta analysis of observational studies. *Diabetes Research and Clinical Practice*.3p.
- 137.** William, T., Cefalu.(2006).Animal Models of Type 2 Diabetes: Clinical Presentation and Pathophysiological Relevance to the Human Condition. *ILAR Journal* .Robertson Library University of prince Edward Island.186p.
- 138.** William, T., Cefalu, M.D. (2015). Standards of medical care in diabetes. *American Diabetes Association. The Journal of clinical and applied research and education*.vol 38(1): S8.
- 139.** Yagi, K. (1976). Simple fluorometric assay for lipoperoxyde in blood plasma. *Biochemical.Medecine*.15 , 212-216.

140.Zujk, M.E., Witkowska, A.M., Górska, M., Wilk, J., & Krętowski, A. (2014). Reduced intake of dietary antioxidants can impair antioxidant status in type 2 diabete patients. *Diabetology and Internal Medicine*.599p.

ANNEXES

• Annexe 01 :

بطاقة استبيان

العمر:
 مكان السكن:.....
 الحالة الاجتماعية:.....
 الوزن:.....
 قياس الضغط:.....
 المستوى التعليمي:.....
 فصيلة الدم:.....
 الطول:.....
 المهنة:.....
 نوع السكري:.....

السؤال	نعم	لا	ملاحظات
01 هل أنت أو احد من العائلة مدخن؟			
02 هل كنت مدمن على الأكلات السريعة أو الأكل خارج البيت؟			
03 هل كنت مدمن على المشروبات الغازية؟			
04 هل تتناول السكريات بكثرة؟			
05 هل كنت تتعرض للمواد الكيميائية في حياتك اليومية؟			
06 هل كنت تمارس الرياضة في حياتك اليومية؟			
07 هل أصيب احد من العائلة بنفس مرضك؟			
08 هل تعاني من أي مرض آخر قبل هذا المرض؟ اذكره			
09 هل تكثر من تناول المصبرات الغذائية؟			
10 هل تتعرض للمشاكل بصفة دائمة؟			
11 هل تعاني من ضغط الدم؟			
12 هل تستخدم المضافات الغذائية كالملون الغذائي و النكهات؟			
13 هل تعاني أو كنت تعاني من مرض السمنة؟			
14 هل تعاني من زيادة الوزن؟			
15 هل أنت حركي في حياتك اليومية؟			
16 هل تعاني من اضطراب في عمل الكليتين؟			
17 هل أنت عصبي في حياتك العائلية أو المهنية؟			
18 في أي سن بدأت باستعمال الأنسولين؟			
19 هل تعاني من نقص فيتامين د؟			
20 هل تعاني من اضطراب في الذاكرة؟			
21 هل تمشي حافيا عادة؟			
22 هل تداوم لبس الحذاء في الصيف؟			
23 متى ظهر هذا العرض أول مرة؟			
24 هل تقلم الأظافر باستمرار؟			
25 هل تتناول الأدوية بدون استشارة الطبيب؟			
26 هل تتناول مضادات حيوية لوحدها؟			
27 هل أنت ملتزم بجرعات الدواء؟			
28 هل تتناول براسيتامول بكثرة؟			
29 هل تتناول أدوية مضادات الألام لوحدها؟			
30 هل تتناول الأعشاب الطبية بكثرة؟			
31 هل تداوي الجروح بنفسك؟			
32 هل تستعمل الماء البارد في الغسل أو الوضوء؟			
33 هل عانيت من فقر الدم؟			
34 هل كنت تعاني من مرض في الرئتين؟			
35 هل تغسل رجلك بالصابون بكثرة؟			

			هل تغير أدوية السكري دائما؟	36
			هل تعاني من تساقط الشعر؟	37
			هل أنت معرض للمواد الكيميائية؟	38
			هل كنت تتناول الكحول؟	39
			هل تتبع نظام غذائي صارم؟	40

- Annexe 02 :

Questionnaire

Âge :.....

Adresse :.....

Etat civil :.....

Poids :.....

Mesure de la tension :.....

Niveau d'éducation :.....

Groupe sanguins :.....

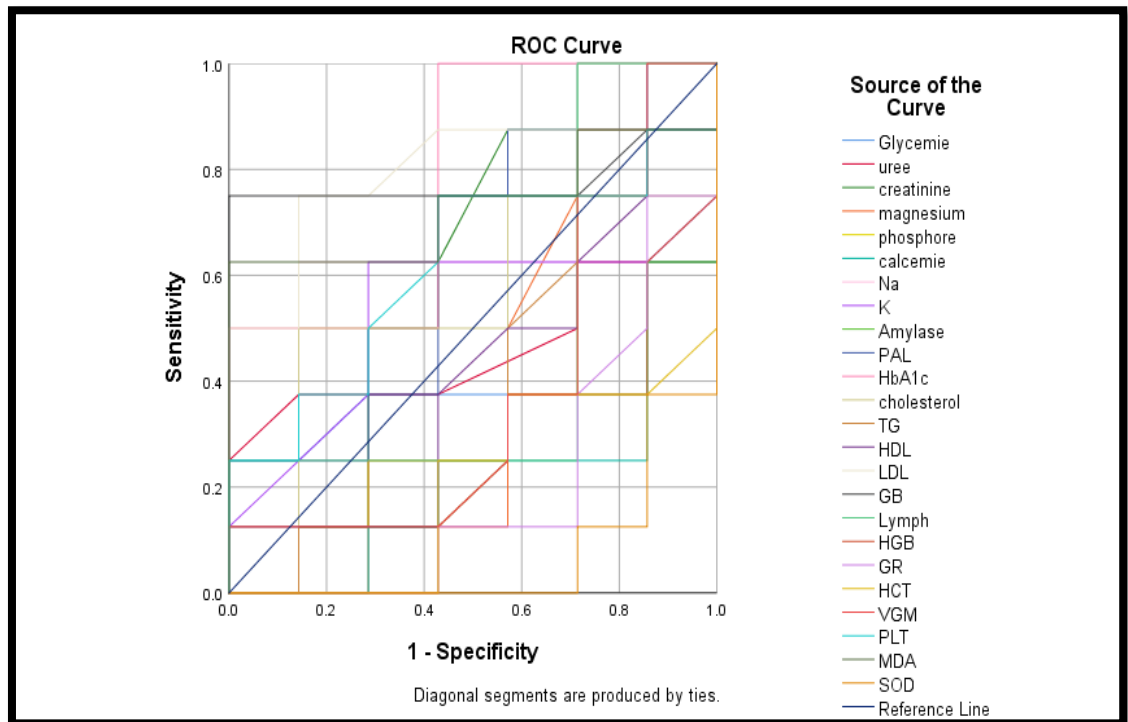
Taille :.....

Travail :.....

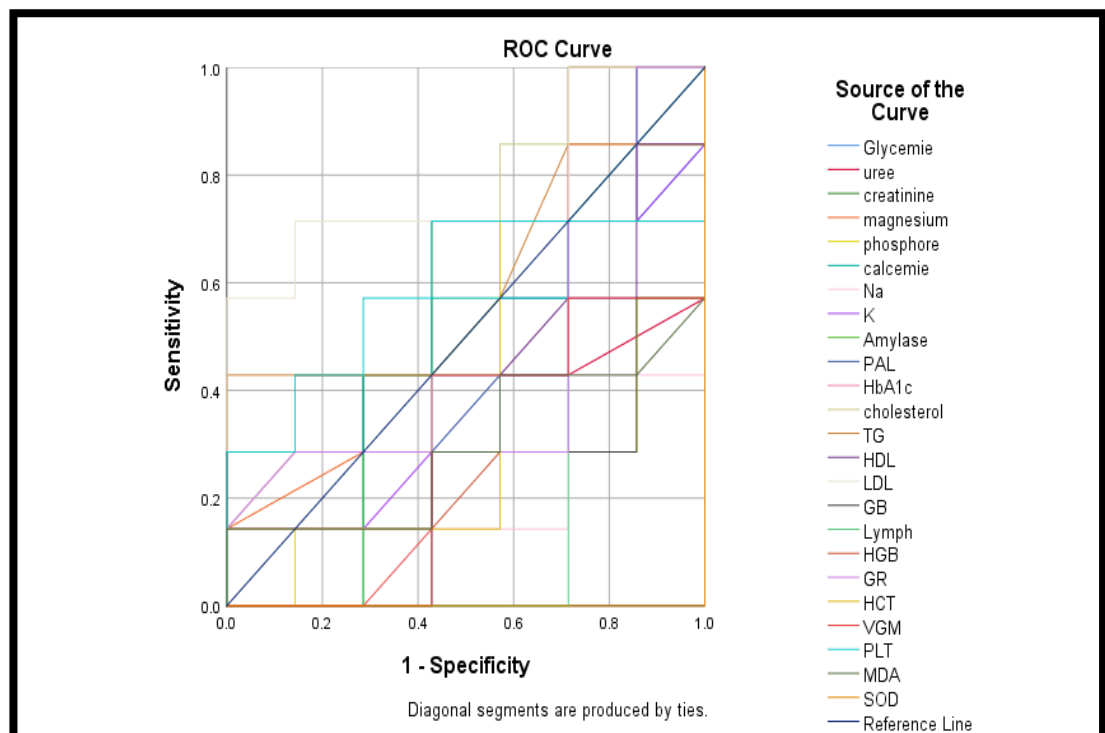
Type de diabète :.....

N°	Questions	Oui	Non	Remarques
01	Etes-vous ou un membre de votre famille un fumeur ?			
02	Etes-vous accro fast food ?			
03	Etes-vous accro aux boissons gazeuses ?			
04	Etes-vous mange beaucoup de sucre ?			
05	Etes-vous expose a des produits chimiques dans votre vie quotidienne ?			
06	Est-ce que tu sportifs ?			
07	Quelqu'un dans votre famille a-t-il eu la même maladie que vous ?			
08	Avez-vous souffert d'une autre maladie avant cette maladie ? mentionnez			
09	Etes-vous mangez beaucoup de conserve ?			
10	Avez-vous des ennuis tout le temps ?			
11	Souffrez-vous d'hypertension ?			
12	Utilisez-vous des additifs alimentaires tels que des colorants et des arômes alimentaires ?			
13	Souffrez-vous d'obésité ?			
14	Etes-vous en surpoids ?			
15	Bougez-vous dans votre vie quotidienne ?			
16	Souffrez-vous d'un trouble des reins ?			
17	Etes-vous nerveux dans votre vie familiale ou professionnelle ?			
18	A quel âge avez-vous commence a utiliser l'insuline ?			
19	Souffrez-vous d'une carence en vitamine D ?			
20	Souffrez-vous d'un trouble de la mémoire ?			

21	Continuez-vous a porter des chaussures en été ?			
22	Quand vos premiers symptômes sont-ils apparus ?			
23	Continuez-vous a vous couper les ongles régulièrement ?			
24	Prenez-vous des médicaments sans consulter un médecin ?			
25	Prenez-vous des antibiotiques sans avis médicales ?			
26	Etes-vous maintient la dose prescrite ?			
27	Etes-vous consommez des plantes médicinales ?			
28	Etes-vous utilisez l'eau froid ?			
29	Souffrez-vous d'anémie ?			
30	Souffrez-vous d'une maladie pulmonaire ?			
31	Vous nettoyez-vous les pieds au savon ?			
32	Changez-vous toujours vos médicaments contre le diabète ?			
33	Souffrez-vous de chute de cheveux ?			
34	Etes-vous expose a des produits chimiques ?			
35	Avez-vous consommez l'alcool ?			
36	Suivez-vous un régime strict ?			
37	Quand êtes-vous appariez de la maladie ?			
38	Etes-vous limite par les doses de médicaments ?			
39	Avez-vous pris trop de paracétamol ?			
40	Marchez-vous généralement pieds nus ?			



Annexe 03: Courbe ROC pour les paramètres biologiques chez les diabétiques avec complications microangiopathiques



Annexe 04: Courbe ROC pour les paramètres biologiques chez les diabétiques avec complications macroangiopathiques