

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA - Béjaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département : Biologie Physico-Chimique
Spécialité : Pharmaco-Toxicologie



Réf :

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

*Etude rétrospective du bilan rénal chez les patients
diabétiques traités par le Glucophage®*

Présenté par :

Ouchiha Zahra & Mazouz Leticia

Soutenu le : 17 Septembre 2023

Devant le jury composé de :

M BOUJOUAN F.	MCA	Président
Mme LAIB Y.	MAA	Examinatrice
Mme AYOUNI K.	MCB	Promotrice
M BENIDIRI A.	MAA	Co-promoteur

Année universitaire : 2022 / 2023

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

*Nous tenons à remercier notre promotrice **Mme Ayouni Karima**, enseignante chercheur à la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, de l'Université Abderrahmane Mira Bejaia, pour l'honneur qu'elle nous a fait en proposant et en dirigeant ce travail, pour ses aides, ses conseils tout au long de l'élaboration de ce modeste travail, et notre co-promoteur **Mr Benidiri Abdelhalim**, toxicologue au laboratoire de L'Hôpital Khelil Amrane - CHU de Bejaia , enseignant chercheur a la Faculté de Médecine de l'université Abderrahmane Mira Bejaia , qui nous a permis de bénéficier de son co-encadrement.*

*Ce mémoire n'aurait pas été possible sans l'orientation de **Professeur Wael**, Chef de service de la médecine interne, l'intervention consciente de **Dr. Mr Mazouz Hassane** médecin généraliste qui nous a facilitées la tâche au niveau de la maison des diabétiques et l'aide de **Dr.Younsi** endocrinologue diabétologue, sans oublier Chef de service de la maison diabétiques « beau séjour» Bejaia, **Mme Ouhaddad Salima** et le Directeur de l'ancien hôpital d'Akbou, pour leurs accueils et gentillesse.*

Nous exprimons nos gratitudees à tous les consultants rencontrés durant le stage effectué et qui ont accepté de répondre à nos questions avec gentillesse.

Enfin, nous tenons à remercier tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

Leticia & Zahra

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

À la mémoire de mon père décédé trop tôt, qui m'a toujours poussée et motivée dans mes études. Puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde.

À la source de mes efforts, ma vie et mon bonheur qui m'a soutenu et encouragé durant ces années d'études : ma maman que j'aime.

À mes chers frères Fayçal, Ferhat, Massinissa, ma sœur Lydia, ma belle-sœur Khokha et mon petit ange, mon cher nouveau Adem.

A la personne la plus chère à mon cœur.

À ma deuxième famille, l'équipe de la clinique "Beau séjour" Bejaia, pour l'accueil quelle m'a réservé, le temps que chacun de ses membres ma accordé, pour toute l'ambiance dont vous m'avez entouré.

Aux personnes qui m'ont toujours aidée et encouragée, amis et camarades, qui étaient toujours à mes côtés.

À toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce travail, et à tous ceux que j'ai omis de citer.

Leticia

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à Mes parents

Je ne peux trouver de mots assez précis et assez qualificatif de la gratitude, du respect et de l'estime que je vous porte, je vous remercie pour tous ce que vous avez fait pour moi tout au long de ma vie ; votre présence à mes côtés quand j'avais le plus besoin, vos précieux conseils ainsi que vos prières qui ont fait de moi une femme, la femme que j'espère saura vous exprimer toute sa gratitude et son amour avec encore plus de succès en espérant vous combler de bonheur.

À mes chers frères et leurs petites familles que Dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout beaucoup de réussite.

À ma grande sœur, ma deuxième maman qui a été toujours là pour moi je lui souhaite tout le bonheur du monde, ainsi que sa petite famille. Sans oublier ma petite sœur à qui je souhaite beaucoup de réussite.

À mon mari qui m'a tant soutenue et qui a été pour moi l'épaule sur laquelle je m'appuyais, que Dieu nous protège et nous ouvre les portes de la paix et du bonheur.

À ma très chère copine Lisa et sa maman que je remercie infiniment.

*À toute ma famille plus particulièrement à ma chère petite cousine
Karima.*

Zahra

Liste des tableaux et des figures

Tableau 1: Classes, mode d'action et nom commerciale des ADO.....	7
--	---

Liste des figures

Figure 1 : Critères de l'ADA pour le diagnostic du diabète (ADA, 2008).....	4
Figure 2: Structure chimique de la metformine	8
Figure 3: La plante <i>Galega officinalis</i>	9
Figure 4: Courbe de pharmacocinétique, concentration plasmatique du médicament étudié en fonction du temps.	10
Figure 5: Résumé des principaux effets de la metformine.....	11
Figure 6 : Mécanismes d'inhibition de la production du glucose par la metformine via la diminution du potentiel énergétique dans le foie	12
Figure 7: Répartition des diabétiques selon le sexe.	20
Figure 8 : Répartition des diabétiques selon l'âge.	21
Figure 9: Les différentes doses du Glucophage® administrées aux patients diabétiques	22
Figure 10: Répartition des patients selon la durée du traitement par le Glucophage®.....	23
Figure 11: Répartition des patients diabétiques selon la présence ou l'absence de l'HTA.	24
Figure 12: Répartition des patients diabétiques en fonction des médicaments associés au Glucophage®.....	25
Figure 13: Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage® seul (groupe A) en fonction de la durée de traitement.	26
Figure 14: Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage® + médicaments associés (groupe B) en fonction de la durée du traitement.....	27
Figure 15: Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage® + HTA (groupe C) en fonction de la durée de traitement.	29
Figure 16 : Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage® + médicament associé souffrant d'HTA (groupe D) en fonction de la durée du traitement.	30
Figure 17: Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage® seul (groupe A) en fonction de l'âge.....	32
Figure 18 : Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage® + médicament associé (groupe B) en fonction de l'âge.....	34
Figure 19 : Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage® atteint de l'HTA (groupe C) en fonction de l'âge.....	35
Figure 20 : Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage® + médicaments associés atteints de l'HTA (groupe D) en fonction de l'âge.	37

Liste des abréviations

ADA : *American Diabetes Association*

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ADO : Antidiabétiques Oraux

AMP : Adenosine Monophosphate

AMPc : AMP cyclique

AMPK : *AMP-activated protein kinase*

ATP : Adenosine Triphosphate

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HGPO : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale

HTA : Hypertension artérielle

IR : Insuffisance Rénale

IRA : Insuffisance Rénale Aigue

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

OCT1 : *Organic Cation Transporter 1*

PKA : Protéine kinase A

SEM : *Standard Error of the Mean*

Table de matière

Remerciements

Dédicaces

Liste des tableaux et des figures

Liste des abréviations

Introduction

I Revue bibliographique

I.1	Diabète de type 2	3
I.1.1	Données épidémiologiques	3
I.1.2	Diagnostic et suivi.....	3
I.1.3	Facteurs de risques du diabète type 2	4
I.1.4	Complication chronique du diabète	5
I.2	Antidiabétiques oraux (ADO) :	6
I.2.1	Metformine : définition et structure.....	7
I.2.2	Origine et historique de la metformine	8
I.2.3	Pharmacocinétique de la metformine.....	9
I.2.4	Pharmacodynamique de la metformine	11
I.2.5	Effets indésirables de la metformine	12
I.3.1	Reins : morphologie et fonction.	13
I.3.2	Insuffisance rénale	14
I.3.2.1	Typologies d'insuffisance rénale :.....	14

II Matériel et méthodes

II.1	Nature de l'étude	16
II.2	Objectif de l'étude	16
II.3	Recueil des données.....	16
II.3.1	Critères d'inclusion	17

Table de matière

II.3.1	Critères d'exclusion.....	17
II.4	Limite de l'étude.....	17
II.5	Traitement statistique des données	17
II.6	Comparaison des moyennes statistique	18
III	Résultats et discussion	
III.1	Répartition des patients selon le sexe	20
III.2	Répartition des patients selon l'âge	20
III.3	Les doses du Glucophage® administrées aux patients diabétiques	21
III.4	Répartition des patients selon la durée du traitement par le Glucophage®	22
III.5	Répartition des patients selon la présence ou l'absence de l'HTA.....	23
III.6	Répartition des patients diabétiques en fonction des médicaments associés au Glucophage®	24
III.7	Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage® seul (groupe A) en fonction de la durée du traitement	25
III.8	Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage®+ médicaments associés (groupe B) en fonction de la durée du traitement	26
III.9	Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage®+ HTA (groupe C) en fonction de la durée du traitement	28
III.10	Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage® + médicament associé souffrant d'HTA (groupe D) en fonction de la durée du traitement.....	29
III.11	Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage® seul (groupe A) en fonction de l'âge.	30
III.12	Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage® + médicament associé (groupe B) en fonction de l'âge.....	31
III.13	Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage® atteint de l'HTA (groupe C) en fonction de l'âge.	32

Table de matière

III.14 Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage®+ médicaments associés atteint de l'HTA (groupe D) en fonction de l'âge.	33
---	----

Conclusion et perspectives

Références bibliographiques

Introduction

Introduction

Le diabète de type 2 est le trouble métabolique le plus répandue à travers le monde. Sa prévalence augmente de façon exponentielle et selon les estimations de l'OMS, plus de 300 millions de personnes seront atteintes de diabète d'ici 2025. Contrairement au diabète de type 1, le diabète de type 2 est une maladie complexe qui est généralement associée au syndrome métabolique. Son origine est influencée par une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. Sur le plan physiopathologique, le diabète de type 2 résulte de dysfonctionnements variables dans la sécrétion et l'action de l'insuline, ce qui explique sa présentation clinique hétérogène (**Frank et al., 2004**).

La metformine représente la pièce maîtresse de l'arsenal thérapeutique visant à contrer cette pathologie. Depuis des années, ce médicament est utilisé en raison de ses effets bénéfiques avérés chez les individus jeunes et en surpoids nouvellement diagnostiqués comme souffrant de diabète. (**Foretz et al., 2021**) En tant qu'un antidiabétique et protectrice envers les complications cardiovasculaires, la metformine s'impose comme un antidiabétique de choix. Néanmoins, comme tout traitement médicamenteux, la metformine présente les patients à des effets secondaires réversibles et bénins au niveau gastro-intestinal, mais également à un effet secondaire plus rare et potentiellement létal, l'acidose lactique (**Wakim El Khoury et Décosterd, 2013**). Le mode d'action de la metformine consiste à réduire la production hépatique de glucose et à augmenter son utilisation périphérique, tout en inhibant la néoglucogenèse à partir de divers substrats, tels que les lactates, les pyruvates et les acides aminés. Elle exerce également une influence sur le métabolisme lipidique (**Orban et al., 2006**)

Notre étude vise à étudier l'effet du Glucophage® (chlorhydrate de metformine) sur le bilan rénal chez une population de patients atteints de diabète de type 2 sous traitement pendant une période allant de 5 ans à plus de 20 ans dans deux établissements distincts : la Maison des diabétiques à l'ancien hôpital d'Akbou et la maison des diabétiques à Beau Séjour, dans la ville de Béjaia.

Pour évaluer l'état général des diabétiques on a récolté au près du Chef de service les dossiers médicaux des patients en se basant sur la technique d'analyse rétrospective. Notre travail est structuré en deux chapitres : Un chapitre théorique qui présente une revue bibliographique sur le sujet, un chapitre pratique qui comprend la mise en œuvre de notre étude sur le terrain, les résultats obtenus et leur discussion, afin de tirer des conclusions suite à l'investigation menée.

I- Revue bibliographique

I. Revue bibliographique

I.1 Diabète type 2

Le diabète de type 2, aussi appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète de l'adulte, est un trouble métabolique caractérisé par une augmentation chronique du taux de glucose sanguin résultant de l'interaction entre l'insulino-résistance et une insuffisance relative en insuline. Cette situation est associée à une diminution de la sensibilité à l'insuline dans les tissus cibles, notamment le tissu musculaire, hépatique et adipeux (**Tielmans et al., 2007**).

I.1.1 Données épidémiologiques

Le diabète sucré, principalement le diabète type 2 entraîne le décès de 3 à 4 millions de personnes chaque année à l'échelle mondiale (**Whiting et al., 2011**). D'après les données de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le nombre de personnes atteintes de diabète type 2 s'élevait à 150 millions en 2000, 366 millions en 2010 et 382 millions en 2013. Selon les projections, ce chiffre devrait atteindre 552 millions d'ici 2030.

En Algérie, la fréquence du diabète a connu une augmentation significative, passant de 8% en 1998 à 16% en 2013. Cette augmentation préoccupante a été confirmée par diverses études menées au cours des 15 dernières années en Algérie. Ces résultats ont suscité l'inquiétude des experts qui ont alerté sur la progression alarmante de cette maladie, constituant ainsi un véritable défi pour la santé publique (**Dali- Sahi M et al., 2012**).

I.1.2 Diagnostic et suivi

Le diagnostic clinique de l'hyperglycémie consiste à mesurer la glycémie plasmatique, soit à jeun, au hasard à n'importe quel moment de la journée, ou lors d'un test de l'Hyperglycémie Provoquée par voie Orale (HGPO) (figure 01). Depuis 2009, l'hémoglobine glyquée (l'HbA1c), qui était auparavant utilisée uniquement pour surveiller le diabète, est également devenu un critère supplémentaire pour le diagnostic du diabète (**Tenenbaum et al., 2018**). La mesure de l'HbA1c est un moyen d'estimer la moyenne de la glycémie sur une période de deux à trois mois chez un patient suivi. Elle est généralement exprimée en pourcentage et permet de surveiller l'équilibre glycémique des personnes atteintes de diabète (**Procopinou, 2006**). Il s'agit essentiellement d'un indicateur utilisé pour suivre l'équilibre glycémique. L'Association Américaine du Diabète (ADA) a intégré

Revue bibliographique

une nouvelle norme diagnostique pour le diabète, basée sur un taux d'HbA1c égal ou supérieur à 6,5%, mesuré à deux reprises à l'aide de la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC). Cette mesure permet de mieux évaluer la gestion du diabète et de fournir des critères de diagnostics plus précis. En surveillant régulièrement le niveau d'HbA1c, il est possible d'obtenir une vision plus complète de l'équilibre glycémique d'une personne et d'adapter en conséquence son traitement et son suivi médical (ADA, 2008).

	HbA1c (en%)	Glycémie à jeun (en g/l)	HGPO (en g/l)
Diabète	≥ 6,5	≥ 1,26	≥ 2
Prédiabète	5,7 à 6,4	1 à 1,25	1,4 à 1,99
Normal	≤ 5,7	≤ 0,99	≤ 1,39

Figure1 : Critère de l'ADA pour le diagnostic du diabète (ADA, 2008).

I.1.3 Facteurs de risques du diabète type 2

I.1.3.1 Insulinorésistance

La résistance à l'insuline se caractérise par une altération de la réponse des tissus cibles de l'insuline à son action, ce qui nécessite un excès d'insuline (hyperinsulinémie) pour obtenir une réponse normale de l'hormone sur le plan quantitatif. Bien que l'insuline ait de nombreuses fonctions dans les métabolismes des glucides, des lipides et des protéines, ainsi que dans la croissance, le concept d'insulinorésistance repose principalement sur son incapacité à réguler efficacement le métabolisme du glucose (Baroquisai et al., 2011).

I.1.3.2 Hérité

Le risque de développer un diabète est estimé à environ 30 % si l'on a un parent diabétique, il approche les 70% si les deux parents sont diabétiques. Avoir une histoire familiale de diabète est donc considéré comme un facteur de risque important pour développer la maladie. Cependant, en raison de la prévalence élevée du diabète du type 2 dans la population générale, il est probable que

Revue bibliographique

de nombreux gènes de susceptibilité sont impliqués, largement répandus et de faible pénétrance, ce qui les rend difficiles à identifier. La plupart des experts s'accordent pour dire que le diabète de type 2 est très probablement une affection polygénique et multigénique, ce qui explique l'hétérogénéité des symptômes de la maladie. L'étude de la génétique du diabète de type 2 est considérée comme particulièrement complexe par les généticiens en raison des caractéristiques propres à cette maladie. Elle se manifeste à un âge avancé, est souvent mal diagnostiquée, son phénotype est mal défini et elle est fortement influencée par des facteurs environnementaux (O'Rahilly *et al.*, 2005).

I.1.3.3 Obésité et la sédentarité

Le surpoids favorise l'apparition d'un déséquilibre mineur de la régulation du glucose, qui peut évoluer vers un diabète de type 2, entraînant une élévation de la glycémie une fois la maladie établie. C'est pourquoi le contrôle du poids constitue le premier objectif thérapeutique tout au long de cette maladie. L'accumulation de graisse dans la région abdominale, caractérisée cliniquement par un tour de taille excessif, conduit à une résistance à l'insuline. Les produits sécrétés en excès par le tissu adipeux sont donc largement étudiés. Bien que l'organisme ne puisse pas produire directement du glucose à partir des acides gras libres, ces derniers ont des effets néfastes sur la sensibilité à l'insuline, qui sont bien établis et peuvent être détectés chez l'Homme en quelques heures seulement (Stumvoll *et al.*, 2005). Par ailleurs, le manque d'exercice et la sédentarité constituent les principales causes de plusieurs maladies non transmissibles, telles que le diabète de type 2 (Berthouze *et al.*, 2011). Pour les individus souffrant de diabète de type 2, la pratique d'une activité physique augmente leur capacité aérobie maximale, réduit le taux d'hémoglobine glyquée et diminue les niveaux de Cholestérol LDL (Grosclaude *et al.*, 2010).

I.1.4 Complication chronique du diabète

Le diabète de type 2 non traité ou mal contrôlé, caractérisé par une hyperglycémie et d'autres anomalies métaboliques, entraîne des complications chroniques qui contribuent significativement à la morbidité et à la mortalité (Romon *et al.*, 2009). Voici quelques-unes de ces complications fréquemment observées :

- **Néphropathie diabétique**

La néphropathie diabétique est l'une des principales causes de l'insuffisance rénale chronique. Son

Revue bibliographique

développement est principalement lié à l'augmentation de la prévalence du diabète type 2 et à son déséquilibre à long terme. Le dépistage de cette affection repose sur la surveillance de bilan rénale telle que l'albuminurie sur une période de 24 heures, ainsi que sur la détermination de la créatinine plasmatique et le calcul de la clairance de la créatinine. Toutefois, ces méthodes d'investigation ont présenté certaines limites d'utilisation (**Shemesh et al., 1985**).

▪ Neuropathie diabétique

Selon l'ADA, la neuropathie diabétique est la forme la plus courante des neuropathies. Elle se caractérise par une atteinte symétrique des nerfs, dépendante de la longueur de l'axone, et est associée aux dysfonctionnements métaboliques et microcirculatoires causés par le diabète (**Tesfaye et al., 2010**).

▪ Rétinopathie diabétique

Elle se manifeste par la création de vaisseaux sanguins nouveaux sur la rétine ou le disque optique. Ces vaisseaux capillaires se développent dans le gel vitreux de l'œil et peuvent entraîner des hémorragies à l'intérieur, provoquant ainsi une détérioration de la vision. À un stade avancé de la maladie, de nouveaux vaisseaux peuvent également se former dans le tissu de l'iris (**Frank, 2004**).

▪ Pied diabétique

Le pied diabétique constitue un défi significatif à la fois sur le plan médical, social et économique dans tous les pays (**Boulton et al., 2005**). Environ 12 à 25 % des individus atteints de diabète développeront, à un moment donné de leur existence, un ulcère au niveau du pied (**Cavanagh et al., 2005**).

I.2 Les antidiabétiques oraux (ADO)

Il existe cinq classes d'antidiabétiques oraux (ADO) disponibles, chacune présente des avantages et des inconvénients spécifiques. Voici un résumé des différentes classes d'ADO (tableau I) : (**Inzucchi, 2002**).

Revue bibliographique

Tableau I : Tableau récapitulatif des classes, modes d'action et noms commerciaux des ADO.

Classes	Mode d'action	Nom commerciale
Biguanides	Agissent en favorisant l'action de l'insuline et en réduisant la production du glucose par le foie	Glucophage®
Sulfamides hypoglycémiant (sulfonylurées)	Stimulent la production d'insuline par le pancréas.	Amarel®
Glinides	Similaires aux sulfamides hypoglycémiant, agissent en stimulant la production d'insuline	Novonorm®
Glitazones (thiazolidinediones)	Réduisent la résistance à l'insuline dans le corps.	ACTOS®
Inhibiteurs des alphaglucohydrolases	Freinent l'absorption du glucose par l'intestin	Glucobay®

Les biguanides et les sulfamides hypoglycémiant sont les classes d'ADO utilisées depuis longtemps dans le traitement du diabète de type 2. Leur mécanisme d'action est bien compris et leurs effets sur des paramètres importants sont prouvés. Il convient de noter qu'aucune étude examinant l'effet des glinides et des glitazones sur l'apparition de complications du diabète n'est encore disponible (**Jaffiol, 2009**).

I.2.1 Metformine définition et structure

La metformine (figure 02) est un médicament couramment utilisé comme premier choix pour traiter le diabète de type 2 commercialisé sous l'appellation de Glucophage® (**Foretz et Viollet, 2014**). Son action consiste à améliorer la capacité de l'insuline à agir sur les cellules du foie et des muscles, ce qui permet de réduire la glycémie et de prévenir les complications cardiovasculaires. Cependant,

Revue bibliographique

elle peut entraîner des problèmes de diarrhée. C'est pourquoi il est recommandé de la prendre à la fin des repas et d'augmenter progressivement la dose. La metformine est éliminée par les reins, il est donc nécessaire de surveiller régulièrement la fonction rénale. Un avantage important de ce médicament est qu'il peut être utilisé en association avec d'autres traitements (**Inzucchi et Sanchez-Rangel, 2017**).

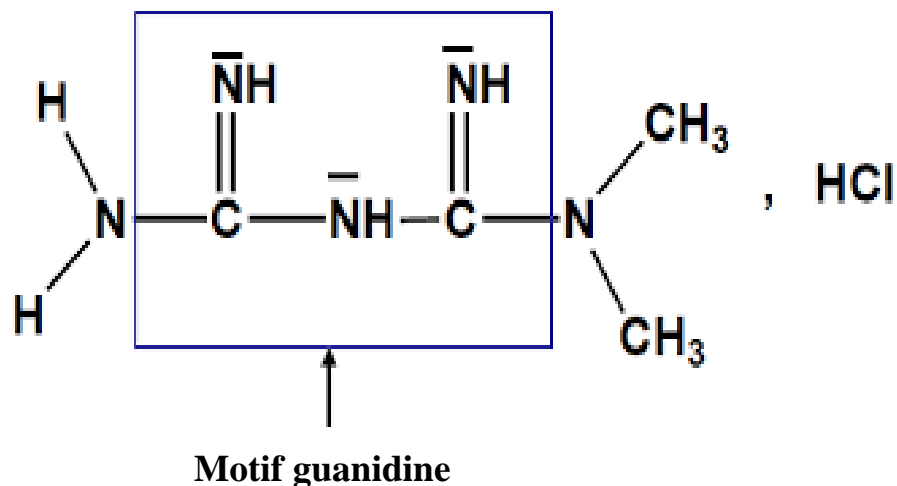


Figure 2: Structure chimique de la metformine (**Imounachen, 2010**).

1.2.2 Origine et historique de la metformine

La plante *Galega officinalis* (figure 03), a été utilisée depuis des temps immémoriaux en Égypte antique et durant l'obscur Moyen Âge européen pour pallier les affres du diabète. Son principe actif, la galégine, est un dérivé guanidique (**Bailey et Day, 1989**) qui fut employé comme fondement pour les premiers remèdes antipaludéens. En ces années 1950, surgit un deuxième dérivé guanidique, la phenformine, obtenu à partir de cette même plante. Malheureusement, en raison de l'élévation consécutive de l'acidose lactique, elle fut bannie du marché en 1977. L'unique biguanide en vente libre demeure la metformine qui s'avère être le traitement oral de prédilection pour le diabète de type 2, sous réserve d'absence de contre-indications. En accord avec les recommandations communes de *l'American Diabetes Association* et de *l'European Association for the Study of Diabetes*, actualisées en 2009, son instauration devrait être entreprise de concert avec

Revue bibliographique

des mesures hygiéno-diététiques dès la pose du diagnostic du diabète de type 2 (Holman, 2007 ; Nathan et al., 2009).



Figure 3: Plante *Galega officinalis*.

I .2.3 Pharmacocinétique de la metformine

La pharmacocinétique regroupe différents termes (absorption, distribution, métabolisation, élimination) qui suivent l'administration d'un médicament. Une courbe de pharmacocinétique est représentée dans la figure 04.

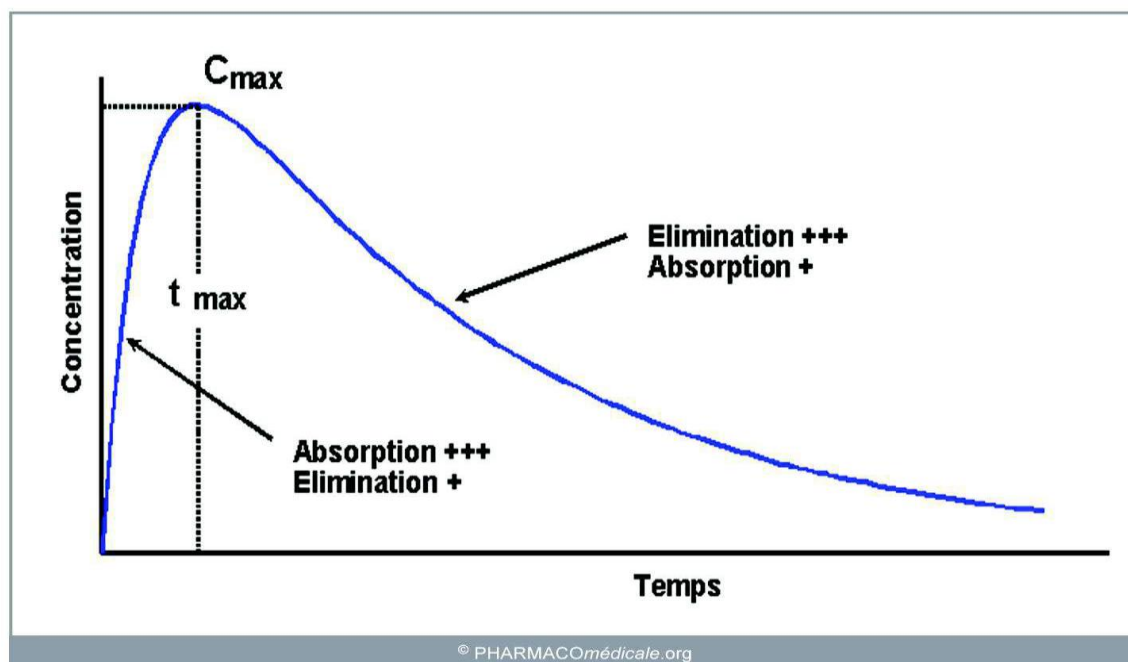


Figure 4: Courbe de pharmacocinétique, concentration plasmatique du médicament étudié en fonction du temps.

Après ingestion, l'absorption de la metformine s'effectue de manière incomplète et saturable au niveau intestinal. Environ 70 à 80 % de la dose ingérée est absorbée, tandis que la fraction non absorbée est éliminée dans les fèces. Après une prise de 500 à 1 000 mg de metformine, la concentration maximale dans le sang est atteinte en environ 2,5 heures, avec des valeurs comprises entre 1 et 3 mg/L. La prise alimentaire peut légèrement ralentir cette phase d'absorption (**Faure, 2017**) Par la suite la metformine est distribuée dans l'organisme selon un modèle bicompartimental. Elle se comporte comme une molécule hydrophile et ionisée dans le secteur plasmatique (**Roche et al., 2011**) où elle ne se lie pas aux protéines plasmatiques (**Tielmans et al., 2007**). Elle est également présente dans l'espace intracellulaire, en particulier à l'intérieur des érythrocytes. Le transporteur OCT1 permet le transport de la metformine vers les hépatocytes (**Elsby et al., 2017**) Par ailleurs La majeure partie de la metformine (90 %) est éliminée par les reins sous forme active et inchangée. La clairance rénale de la metformine est d'environ 450 ml/min. Moins de 5 % de la dose administrée est excrétée dans les selles. La demi-vie plasmatique de la metformine varie entre 4 et 8,7 heures (**Roche et al., 2011**).

I.2.4 Pharmacodynamique de la metformine

La metformine exerce un effet anti-hyperglycémiant de plusieurs manières (figure 05). Elle diminue la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse. De plus, elle augmente la sensibilité à l'insuline au niveau musculaire et ralentit l'absorption intestinale du glucose. Il est important de noter que la metformine n'induit pas la sécrétion d'insuline et n'entraîne donc pas d'hypoglycémie (Foretz et Viollet, 2014) (Faure, 2017).

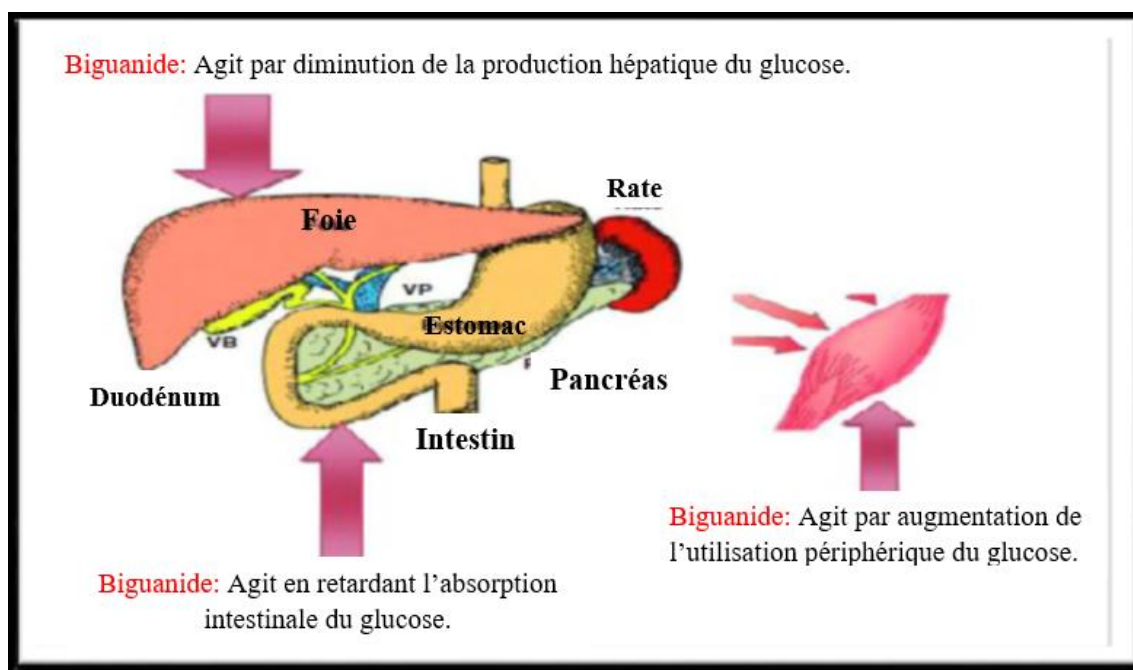


Figure 5: Résumé des principaux effets de la metformine (Foretz et Viollet, 2014).

Dans ce contexte, nous allons explorer en détail les différentes facettes du mécanisme d'action de la metformine (figure 06), en mettant en évidence son impact sur la production hépatique du glucose, la sensibilité à l'insuline et d'autres processus métaboliques clés.

La metformine est transportée dans les hépatocytes par le transporteur OCT1 ou elle effectue son action anti hyperglycémiante (Faure, 2017). Une découverte importante a révélé que la metformine exerce une inhibition modérée, spécifique et non toxique sur le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale. Cette inhibition partielle entraîne une diminution de la production d'ATP par phosphorylation oxydative, ce qui perturbe le statut énergétique des cellules et augmentation du

Revue bibliographique

rapport AMP/ATP dans les cellules hépatiques (El-Mir *et al.*, 2000). L'augmentation du rapport AMP/ATP active une enzyme appelée AMPK (AMP-activated protein kinase). Cette dernière est une enzyme qui joue un rôle clé dans la régulation du métabolisme énergétique. Lorsqu'elle est activée, elle inhibe les voies métaboliques qui consomment de l'ATP et active les voies métaboliques qui produisent de l'ATP, dans le but de rétablir l'équilibre énergétique dans la cellule. Plus spécifiquement, l'inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire réduit le flux de gluconéogenèse hépatique, qui est une voie métabolique coûteuse en énergie, utilisée par le foie pour produire du glucose (Argand *et al.*, 1993). La diminution des concentrations d'ATP inhibe également une enzyme clé de la gluconéogenèse, la fructose-1,6-biphosphatase. Par conséquent, la production de glucose est réduite. De plus, l'augmentation des concentrations d'AMP intracellulaire inhibe l'activité de la protéine kinase A (PKA), une enzyme qui est activée par l'AMP cyclique (AMPC). La PKA joue un rôle dans la régulation de la production de glucose stimulée par le glucagon. En inhibant la PKA, la metformine réduit la production de glucose stimulée par le glucagon (Foretz et Viollet, 2014).

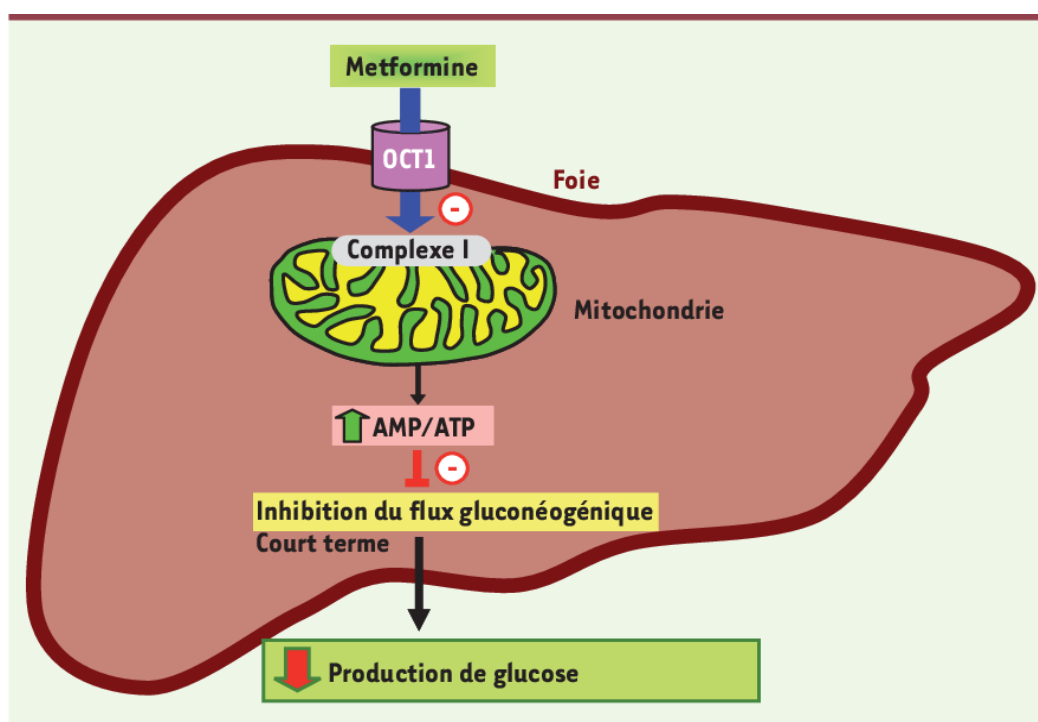


Figure 6 : Mécanismes d'inhibition de la production du glucose par la metformine via la diminution du potentiel énergétique dans le foie (Foretz et Viollet, 2014).

I.2.5 Effets indésirables de la metformine

Il est important de noter que chaque personne peut réagir différemment à la metformine, et que la plupart de ses effets indésirables sont temporaires et disparaissent avec le temps. On trouve des troubles métaboliques comme l'acidose lactique est un effet indésirable très rare mais très grave de Glucophage® (chlorhydrate de metformine), principalement observé en cas de surdosage (**Gan et al., 1992 ; Salpeter et al., 2003**), des troubles digestifs qui apparaissent lors de l'initiation du traitement par la metformine, il est très fréquent de rencontrer des troubles digestifs tels que les nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit (**Garber et al., 1997; Haupt et al., 1991**). Dans la plupart des cas, ces symptômes disparaissent progressivement et spontanément au cours des semaines suivant le début du traitement. Pour minimiser ces troubles, il est recommandé de prendre la metformine pendant ou après les repas et de répartir les prises tout au long de la journée, une diminution de l'absorption idéale de la vitamine B12 (**De Jager et al., 2010**), ainsi que des troubles hépatiques qui se manifestent par des perturbations des fonctions hépatiques peuvent survenir, mais cela est très rare. Ces troubles se résolvent généralement lorsque le traitement par la metformine est arrêté (**Sirtori et al., 2010**).

I.3.1 Reins morphologie et fonction

En général, chaque personne possède deux reins, un à droite et un à gauche, qui sont situés de chaque côté de la colonne vertébrale, juste au niveau des dernières côtes et en arrière du péritoine. Les reins ont une forme semblable à celle d'un haricot, ils mesurent en moyenne chez l'adulte environ 12 cm de hauteur, 6 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur. Ces dimensions peuvent légèrement varier entre les hommes et les femmes, avec une tendance à être légèrement plus petites chez les femmes. Le poids moyen des reins est d'environ 130 à 140 g. Chaque rein est composé de millions de petits filtres appelés néphrons, qui sont largement reconnus comme l'unité structurale et fonctionnelle des reins (**Lacour, 2013 ; Nguyen et al., 2008 ; Olmer, 2007**). La principale fonction des reins est de filtrer le sang afin d'éliminer les déchets métaboliques principalement composés d'azote (déchets cellulaires) potentiellement toxiques dans le corps, tel que l'urée qui se produit lors de la dégradation des protéines dans le foie, la créatinine qui est elle-même un produit de dégradation de la créatine dans les muscles ainsi que l'acide urique qui est issu de la dégradation

des purines (**Widmaier et al., 2013**).

Les reins ont également d'autres fonctions, notamment la filtration des substances étrangères et leur élimination par la production d'urine. Ils jouent également un rôle endocrine (**Lacour, 2013**). De plus, les reins contribuent au maintien de l'équilibre de l'eau et des électrolytes, qui sont importants pour le maintien du H sanguin et de l'homéostasie (**Renate, 2008**).

I.3.2 Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale (IR) se caractérise par un trouble dans la capacité des reins à accomplir leur fonction de filtration du sang. Cela est souvent associé à une diminution du nombre de néphrons fonctionnels (**Van et al., 2012**).

I.3.2.1 Typologies d'insuffisance rénale

Il existe deux types d'insuffisance rénale : l'insuffisance rénale chronique (IRC) qui se caractérise par une diminution prolongée et généralement permanente des capacités excrétoires et hormonales des reins. Elle se manifeste par une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) et une augmentation des taux sanguins d'urée (hyperazotémie) et de créatinine (hyper-créatininémie), accompagnées d'une diminution de la clairance de la créatinine. L'IRC est une maladie progressive et lorsqu'elle atteint un stade terminal, elle devient incompatible avec la vie.

Une insuffisance rénale aiguë (IRA) qui survient lorsqu'il y'a une diminution soudaine des fonctions rénales, ce qui entraîne des perturbations des équilibres hydro-électrolytiques et acido-basiques, ainsi que l'accumulation de déchets dans le corps. Au niveau biochimique, cela se traduit par une augmentation des taux sanguins d'urée et de créatinine (**Maurizi-balzan et Zaoui, 2005**).

Dans ce travail nous allons se concentrer sur l'évaluation des effets du traitement au Glucophage® sur la fonction rénale des patients diabétiques. L'objectif est d'analyser comment le Glucophage®, un médicament largement utilisé dans le traitement du diabète, peut influencer le bilan rénal chez les patients atteints de diabète de type 2. En examinant les données de patients diabétiques traités avec le Glucophage®, cette recherche vise à fournir des informations cruciales sur les variations potentielles dans les paramètres rénaux, contribuant ainsi à une meilleure compréhension des implications de ce traitement sur la santé rénale.

II-Matériel et méthodes

I.1 Nature de l'étude

Cette étude a été effectuée suite à une enquête rétrospective qui a été menée durant 15 jours : du 10 Mai jusqu'au 25 Mai 2023, au niveau de deux centres hospitaliers : la maison des diabétiques Beau Séjour de Béjaia ville et celle de l'ancien hôpital d'Akbou. Nous avons retenu comme population d'étude, les patients diabétiques de type 2 traité par le Glucophage® sur une longue période.

II.2 Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude consiste à examiner les effets du traitement par le Glucophage® sur le bilan rénal, chez les patients atteints de diabète de type 2 pendant une période allant de 5 ans à 20ans ou plus. L'étude a été menée à la maison des Diabétiques Beau Séjour de Béjaia et celle de l'ancien hôpital d'Akbou. 130 dossiers ont été examinés afin de recueillir des données nécessaires.

II.3 Recueil des données

A cette étape on s'est intéressé aux critères suivants :

- L'âge.
- Le sexe.
- La durée du traitement.
- Les antidiabétiques associés au Glucophage®.
- Les comorbidités et leurs traitements.
- Les bilans rénaux principalement
 - Les taux d'urée, produit lors de la dégradation des protéines dans le foie, ce qui en fait la molécule clé pour l'élimination des déchets azotés (**Widmaier et al., 2013**).
 - Les taux de créatinine, provenant de la dégradation de la créatine dans les muscles, est éliminée exclusivement par filtration rénale. La mesure de la clairance de la créatinine, qui évalue le rapport entre le débit d'élimination rénale de la créatinine et sa concentration dans le sang, permet d'évaluer la fonction de filtration des reins (**Widmaier et al., 2013**).
 - Les taux d'acide urique, issu de la dégradation des purines présentes dans l'ADN, l'ATP et d'autres molécules cellulaires, est également éliminé par les reins (**Widmaier et al., 2013**).

II.3.1 Critères d'inclusion

L'étude a inclus les patients souffrant de diabète de type 2 traités par le Glucophage® d'une durée de traitement supérieure ou égale à 5 ans et qui continuent à suivre leurs consultations

II.3.1 Critères d'exclusion

On a exclu dans cette étude tous les dossiers manquant d'informations, ceux des patients atteints d'un autre type de diabète (le diabète type 1 et le diabète gestationnel), ainsi que les dossiers dont les patients ont une durée de traitement inférieure 5 ans.

II.4 Limites de l'étude

Durant la réalisation de ce travail, nous avons été confrontés à des difficultés dont nous citons notamment :

- La grande difficulté rencontrée c'était le nombre réduit de dossiers disponible dans l'organisme accueillant (CHU Khelil Amran).
- Certains dossiers ne contiennent pas toutes les informations requises pour l'étude.
- La durée limitée du stage pratique.

II.5 Traitement statistique des données

Pour l'analyse statistique nous avons organisé toutes les données sous forme de matrice sur EXCEL 2013. Ensuite nous avons utilisé les deux logiciels SPSS Version 21 et Graph Pad Prism 5 pour l'analyse statistique et les représentations graphiques.

Pour chaque série d'analyses, nous avons calculé la moyenne (\bar{X}) l'écart type (σ) et l'erreur standard a la moyenne (ESM) par la réalisation du teste Tukey et du teste Dunnet.

(\bar{X}) = La moyenne arithmétique d'une série de nombres réels est la somme des valeurs divisée par le nombre de valeurs. C'est ce qu'on appelle la moyenne en langage ordinaire.

(σ) = L'écart-type sert à mesurer la dispersion ou l'étalement, d'un ensemble de valeurs autour de leur moyenne. Plus l'écart-type est faible, plus la population est homogène.

(SEM) = L'erreur standard (SEM) est directement proportionnelle à l'écart-type de la population (estimé le plus souvent à partir de l'écart-type de l'échantillon) et inversement proportionnelle à la

racine carrée de l'effectif de l'échantillon.

II.6 Comparaison des moyennes statistiques

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'une analyse de la variance unidirectionnelle (ANOVA). Les résultats ont été considérés comme statistiquement significatif dans le test de Tukey si $P < 0,05$ (*), très significatif si $p < 0,01$ (**), très et hautement significatif si $P < 0,001$ (***). De même, dans le test de Dunnett, les résultats ont été considérés comme significatifs lorsque $P < 0,05$ (#), très significatives si $p < 0,01$ (##) et hautement significative si $P < 0,001$ (###).

Le test de Dunnett : est une méthode utilisée pour comparer les moyennes d'un groupe expérimental avec celles de plusieurs groupes de contrôle. Il est souvent utilisé pour déterminer si le groupe expérimental diffère significativement des groupes de contrôle, tout en contrôlant le taux d'erreur global.

Le test de Tukey : est utilisé pour effectuer des comparaisons multiples entre toutes les paires de groupes lorsqu'une ANOVA indique une différence globale significative. Il identifie quelles paires de groupes ont des moyennes significativement différentes les unes des autres.

III- Résultats et discussions

Résultats et discussions

III.1 Répartition des patients selon le sexe

Notre étude porte sur 130 dossiers des patients diabétiques traités par le Glucophage® dont l'âge est supérieur ou égale à 40, pendant une période allant de 5 ans à plus de 20 ans. La figure 07 montre la répartition des patients selon le sexe (57 Femme qui représentent 43,8 % et 73 Homme qui représentent 56,2 %).

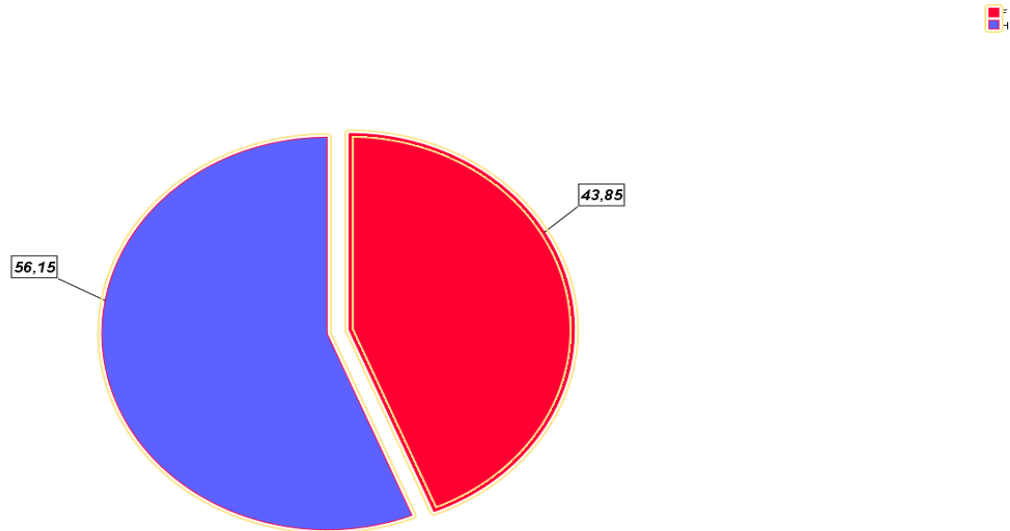


Figure 7: Répartition des diabétiques selon le sexe.

Ce résultat indique une légère prédominance masculine, similaire à celle observée dans l'étude statistique réalisée par Zaoui et ses collaborateurs à Tlemcen. Dans leur étude, ils ont constaté une prévalence plus élevée de 20,4 % chez les hommes par rapport à 10,7 % chez les femmes (**Zaoui et al., 2007**). Les études menées par **Charfi et al (2010)** et **Hamat et al (2016)** ont également mis en évidence cette prédominance chez les hommes. Ce qui a été attribué à la consommation de tabac chez les hommes. Cette consommation de tabac induit une insulino-résistance favorisée par le tabagisme (**Grimaldi et al., 2005**). D'autres facteurs prédisposant, tels que le vieillissement des populations, une alimentation déséquilibrée, l'urbanisation et une réduction de l'activité physique, ont inévitablement contribué à la hausse du taux de diabète parmi notre population (**Chentli et al., 2014**).

III.2 Répartition des patients selon l'âge

Notre échantillon a été divisé en 5 tranches d'âge. L'âge minimal est de 41ans tandis que l'âge

Résultats et discussions

supérieur est de 96 ans. On observe un pic de fréquence maximale dans la tranche 61-70 avec un pourcentage de 33,85 % (figure 08).

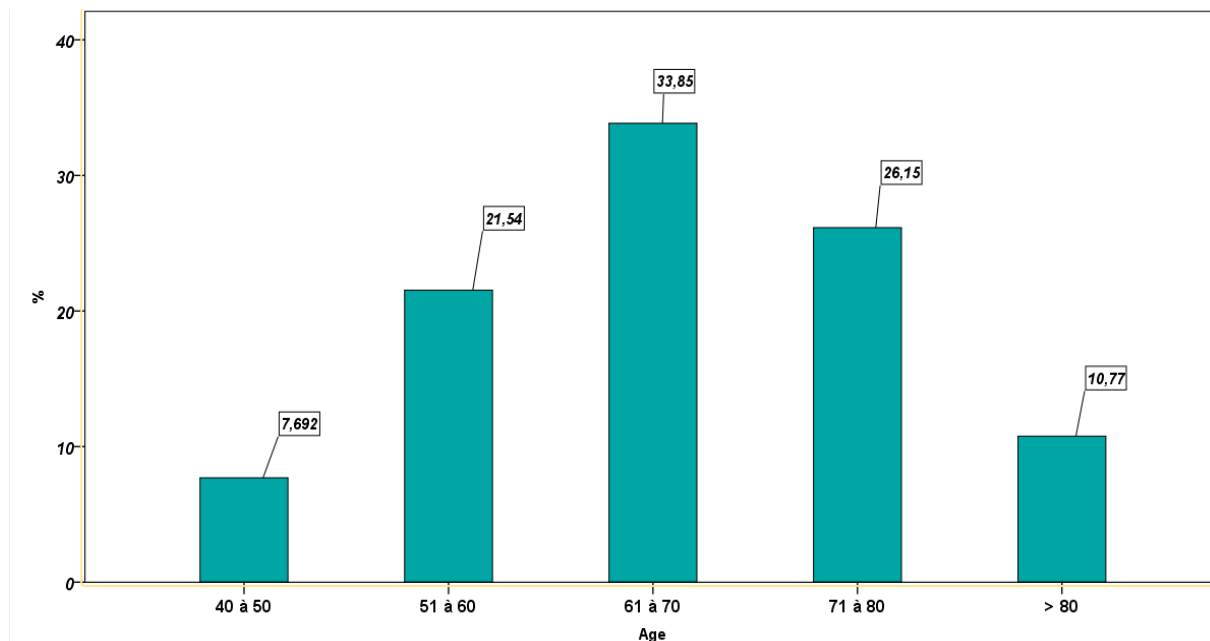


Figure 8 : Répartition des patients selon l'âge.

On observe un pic de fréquence maximale dans la tranche 61-70 avec un pourcentage de 33,85%, ceci s'explique que Le facteur d'âge est considéré comme un risque invariable pour le développement du diabète, en particulier le type 2. En conséquence, chez les personnes âgées la sécrétion d'insuline devient moins adaptée à la résistance accrue à l'insuline due au vieillissement cellulaire, à la diminution de la masse musculaire (sarcopénie), à l'inactivité physique prononcée, et parfois, à la prise de certains médicaments. Ces facteurs sont les principales causes de la diminution de la sensibilité à l'insuline, comme l'ont souligné **Scheen et al (2014)**.

III.3 Les doses du Glucophage® administrées aux patients diabétiques

Durant notre étude on a trouvé que la dose 850 mg a été la plus fréquemment administrée avec un pourcentage de 85,385 % (figure 09) suivis par la dose de 1000 mg avec un pourcentage de 11,53% et la dose 500 mg à 3,07 %.

Résultats et discussions

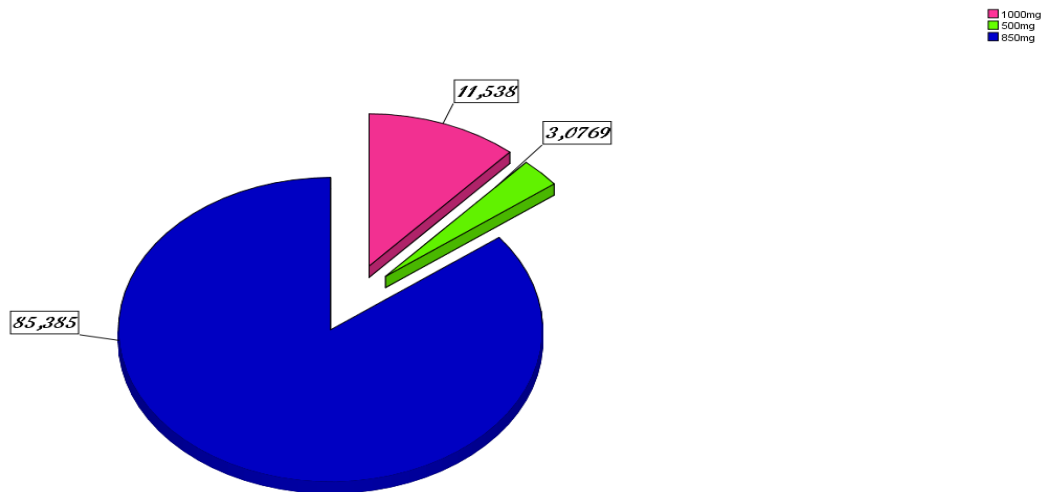


Figure 9: Les doses du Glucophage® administrées aux patients diabétiques

Nous avons étudié comment les patients étaient répartis en fonction de trois doses différentes de Glucophage® : 850 mg, 1000 mg et 500 mg. Nous avons constaté que la dose de 850 mg est la plus fréquemment prescrite, avec un pourcentage de 85,38 %, suggérant qu'elle est le choix standard pour de nombreux patients. Elle est suivie par la dose de 1000 mg, légèrement plus utilisée avec un pourcentage de 11,53 %, puis par la dose de 500 mg, la moins fréquemment prescrite avec un pourcentage de 3,07 %.

Afin de mieux comprendre l'impact des diverses doses de médicament sur la distribution des patients atteints de diabète de type 2 et leur éventuelle incidence sur les résultats des analyses rénales, une étude plus approfondie permettrait de mettre en lumière les liens entre la quantité de Glucophage® administrée et les issues cliniques observées. Cette démarche met en évidence la nécessité d'ajuster les traitements en vue d'atteindre les résultats cliniques les plus optimaux.

III.4 Répartition des patients selon la durée de traitement par le Glucophage®

La durée de traitement a été répartie en 4 catégories (figure 10) avec une moyenne de 11,11 % \pm 5,46 %. La catégorie la plus dominante est celle de [5-10ans] avec un pourcentage de 54,62%.

Résultats et discussions

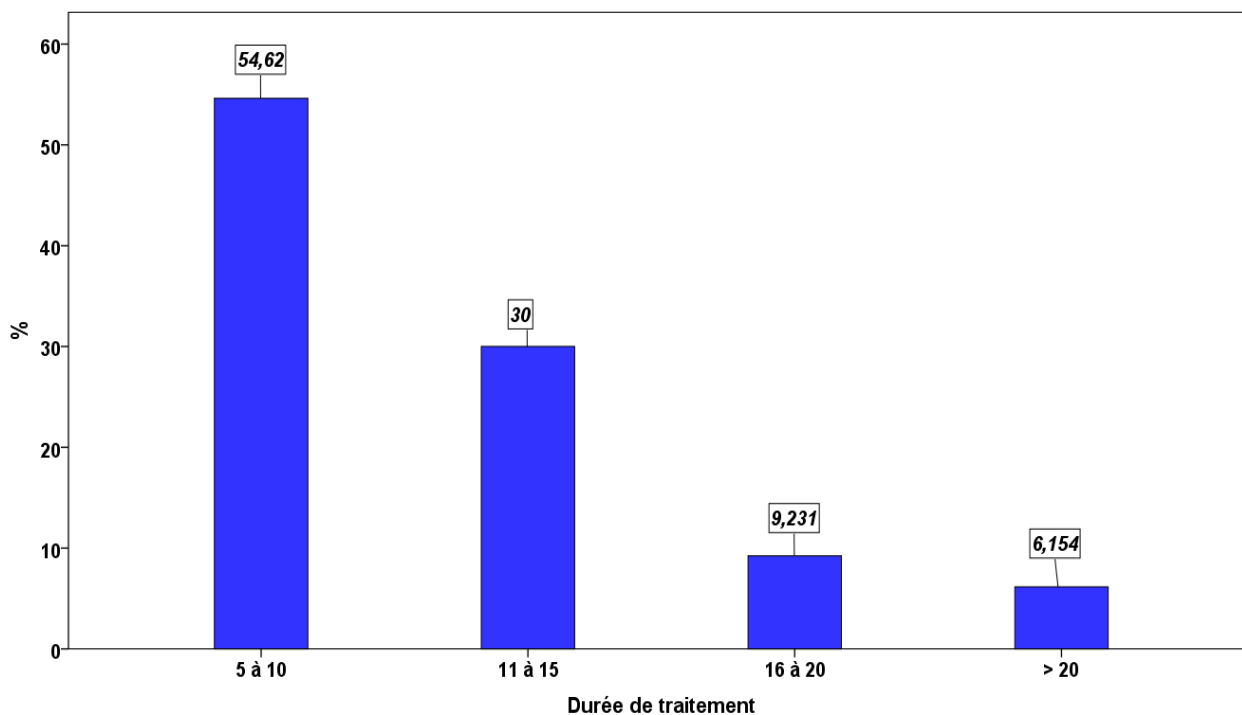


Figure 10: Répartition des patients selon la durée de traitement par le Glucophage®.

Cette analyse, basée sur la durée de traitement par le Glucophage®, pourrait révéler des corrélations entre la durée de traitement et les résultats spécifiques des patients diabétiques. De plus, elle pourrait avoir des implications sur les résultats liés au bilan rénal. Il est possible qu'une durée de traitement plus longue (au-delà de 5 ans) soit associée, ou non, à des effets indésirables au niveau des résultats des examens de la fonction rénal liés à cette thérapie.

III.5 Répartition des patients selon la présence ou l'absence de l'hypertension artérielle (HTA)

La majorité des patients souffrent de l'HTA avec un pourcentage de 56,92 % ce qui est représenté dans la figure 11.

Résultats et discussions

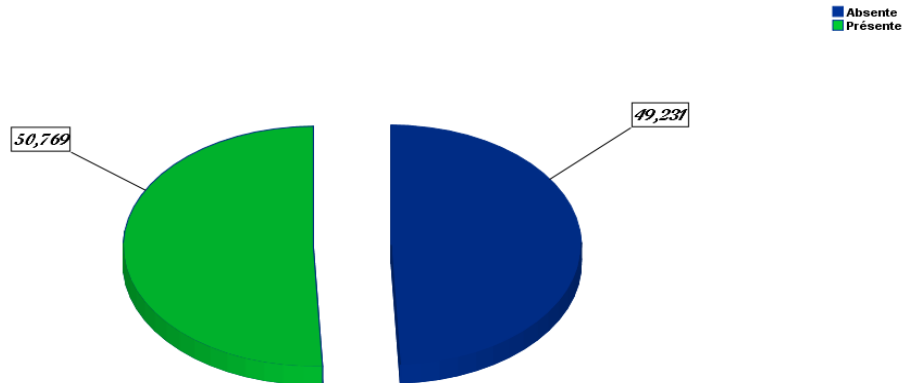


Figure 11: Répartition des patients diabétiques selon la présence ou l'absence de l'hypertension artérielle (HTA)

L'hypertension artérielle se révèle être le facteur de risque le plus étudié chez les patients diabétiques. Suite à l'analyse des résultats, nous avons constaté que parmi les sujets étudiés, 50,76% d'entre eux étaient hypertendus. Ces résultats confirment ceux d'une étude similaire antérieure menée par Ziyat et ses collaborateurs en 2014 dans l'Est du Maroc, où ils ont révélés que parmi les personnes atteintes de diabète, 69% souffraient également d'hypertension, tandis que ce taux était de 27,4% chez les individus non diabétiques (Ziyat et al., 2014).

III.6 Répartition des patients diabétiques en fonction des médicaments associés au Glucophage®

D'après l'analyse des données de cette enquête portant sur la fréquence de Glucophage® en fonction des médicaments associés, il a été constaté que le sulfamide était le médicament le plus fréquemment associé, représentant un pourcentage de 40% (figure 12).

Résultats et discussions

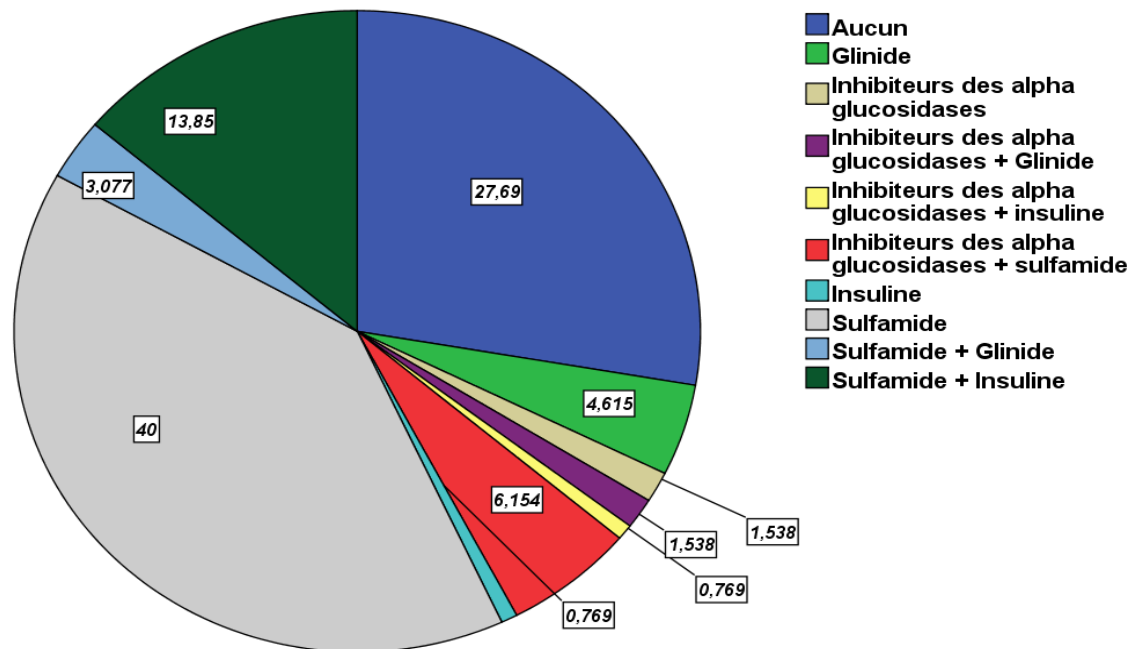


Figure 12: Répartition des patients diabétiques en fonction des médicaments associés au Glucophage®.

Ce résultat explique que pendant environ cinquante ans, les médecins ont utilisé un sulfamide ou la metformine pour stimuler la production d'insuline et son efficacité. Le protocole médical traditionnel implique de commencer par une monothérapie, choisi selon les caractéristiques spécifiques du patient. En cas d'absence d'obésité, un sulfamide est généralement préféré, tandis que pour les cas d'obésité, la metformine est conseillée. Si la monothérapie ne parvient pas à contrôler la glycémie malgré une augmentation des doses, la combinaison des deux médicaments est recommandée avant de considérer un passage éventuel à l'insuline en dernier recours (Luyckx et al., 1974).

III.7 Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage® seul (groupe A) en fonction de la durée du traitement

Notre étude repose sur une cohorte de patients diabétiques ayant été traités exclusivement avec le Glucophage®. Nous avons segmenté ces patients en fonction de la durée du traitement. Nous avons recueilli des données du bilan rénal, y compris les taux de créatinine, de clairance de la créatinine, d'urée et de micro-albuminurie. Nous avons comparé leurs moyennes à la moyenne normale pour évaluer leur similitude (figure 13).

Résultats et discussions

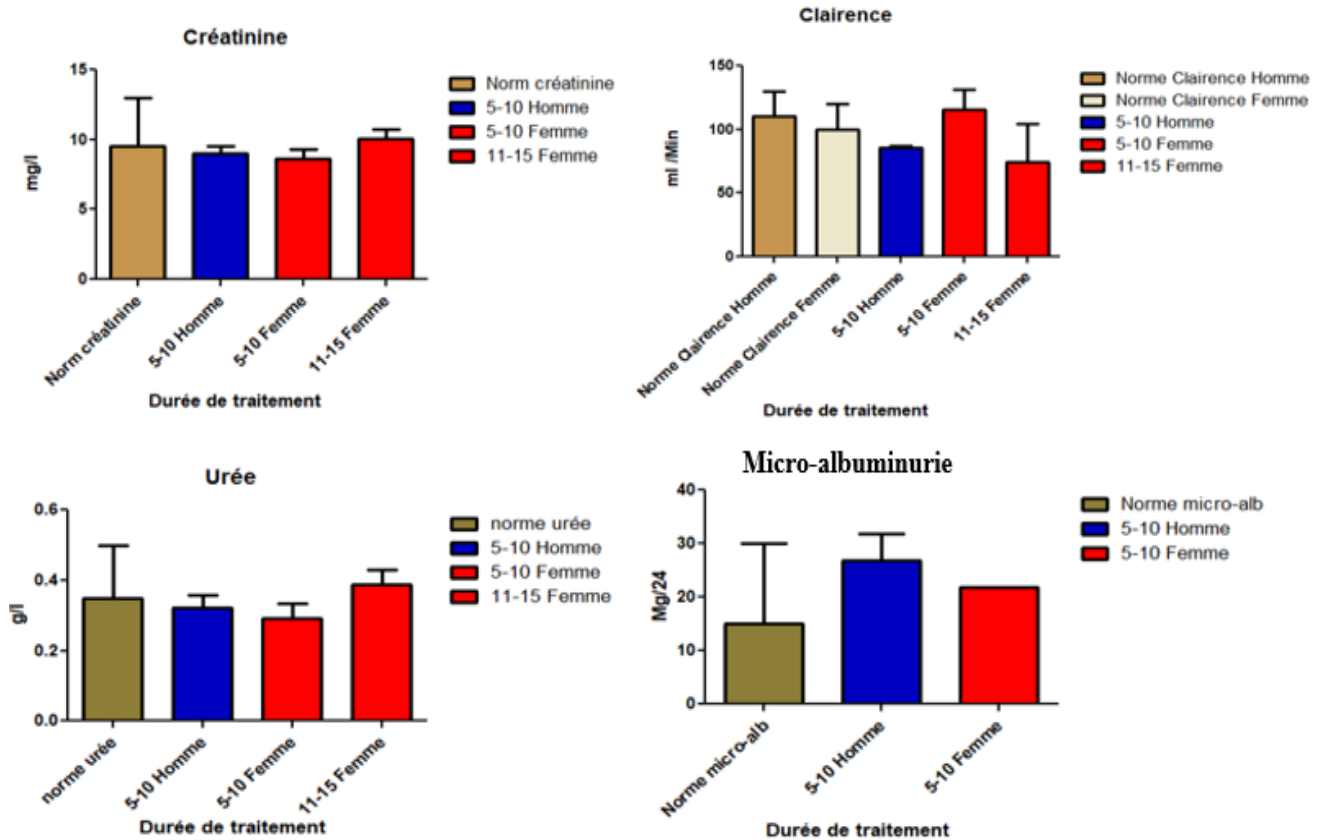


Figure 13: Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage® seul (groupe A) en fonction de la durée du traitement.

D'après les résultats portés sur la figure 07, nous avons remarqué que dans les deux tranches de durée de traitement (5 à 10 ans et 11 à 15 ans) et pour les deux sexes, les moyennes du bilan rénal des patients diabétiques traités avec le Glucophage® sont étroitement alignées sur la moyenne normale. Ces résultats soulignent la stabilité et l'efficacité à long terme du traitement. Concernant l'écart type pour ces patients est inférieur à celui de la norme indique que les données sont moins dispersées autour de la moyenne, ce qui suggère une plus grande cohérence dans les résultats des patients diabétiques traités par le Glucophage®. Cela renforce l'idée que ce médicament contribue à stabiliser les niveaux de micro-albuminurie chez ces patients.

Résultats et discussions

III.8 Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage® + médicaments associés (groupe B) en fonction de la durée du traitement

Ces histogrammes illustrent de manière visuelle les distributions des moyennes du bilan rénal pour diverses durées du traitement dans des intervalles de 5 ans (5-10 ans, 11-15 ans, ...etc.), ainsi que pour les différents sexes (figure14).

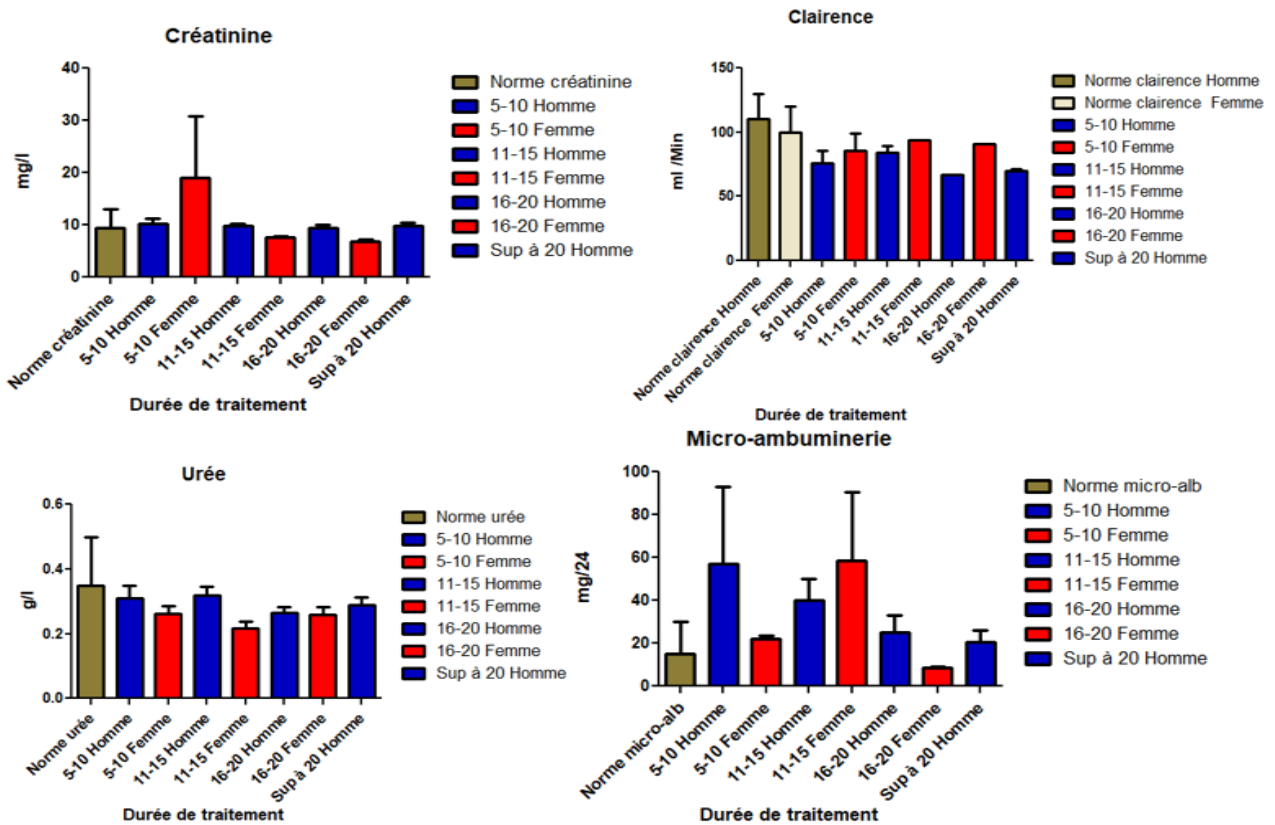


Figure 14: Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage® + médicaments associés (groupe B) en fonction de la durée du traitement.

En observant les histogrammes, nous avons constaté que pour chaque période de traitement (5-10 ans, 11-15 ans, etc.), les moyennes du bilan rénal des patients diabétiques sous traitement combiné avec Glucophage® et un médicament associé se rapprochent étroitement des normes. Ces résultats indiquent que les valeurs moyennes des paramètres du bilan rénal restent similaires à celles observées dans la population non diabétique, ce qui suggère une préservation à long terme de la fonction rénale.

Résultats et discussions

Cette observation suggère que, globalement, les variations dans les paramètres rénaux restent contenues dans des limites acceptables et ne s'éloignent pas de la norme. Ce qui peut fournir aux professionnels de la santé une certaine assurance quant à la sécurité et à l'efficacité du traitement avec le Glucophage® associé à d'autres médicaments. Cela peut influencer la manière dont les patients diabétiques sont pris en charge, en rassurant les cliniciens sur la préservation de la fonction rénale.

Cependant, il est important de noter des différences intéressantes concernant l'écart type. En particulier, chez les femmes traitées pendant 5-10 ans, l'écart type de la moyenne de la créatinine est plus élevé que celui de la norme. Cela suggère une plus grande variabilité dans les résultats de créatinine pour ce groupe de patients par rapport à la population normale.

De même, chez les hommes traités pendant 5-10 ans et les femmes traitées pendant 11-15 ans, l'écart type de la micro-albuminurie est plus élevé que celui de la norme. Cette observation indique également une variabilité accrue dans les niveaux de micro-albuminurie pour ces sous-groupes.

Cela ne signifie pas nécessairement que le traitement est inefficace. Cela peut simplement refléter des variations individuelles dans la réponse au traitement. Dans l'ensemble, les moyennes des paramètres rénaux demeurent proches de la norme, ce qui est un indicateur positif de l'efficacité du traitement.

III.9 Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage®+ HTA (groupe C) en fonction de la durée du traitement

L'analyse du bilan rénal chez les patients diabétiques sous traitement avec le Glucophage®, souffrant également d'hypertension artérielle (HTA) et recevant des médicaments pour l'HTA, en fonction de différentes durées de traitement, révèle des constatations significatives (figure 15).

Résultats et discussions

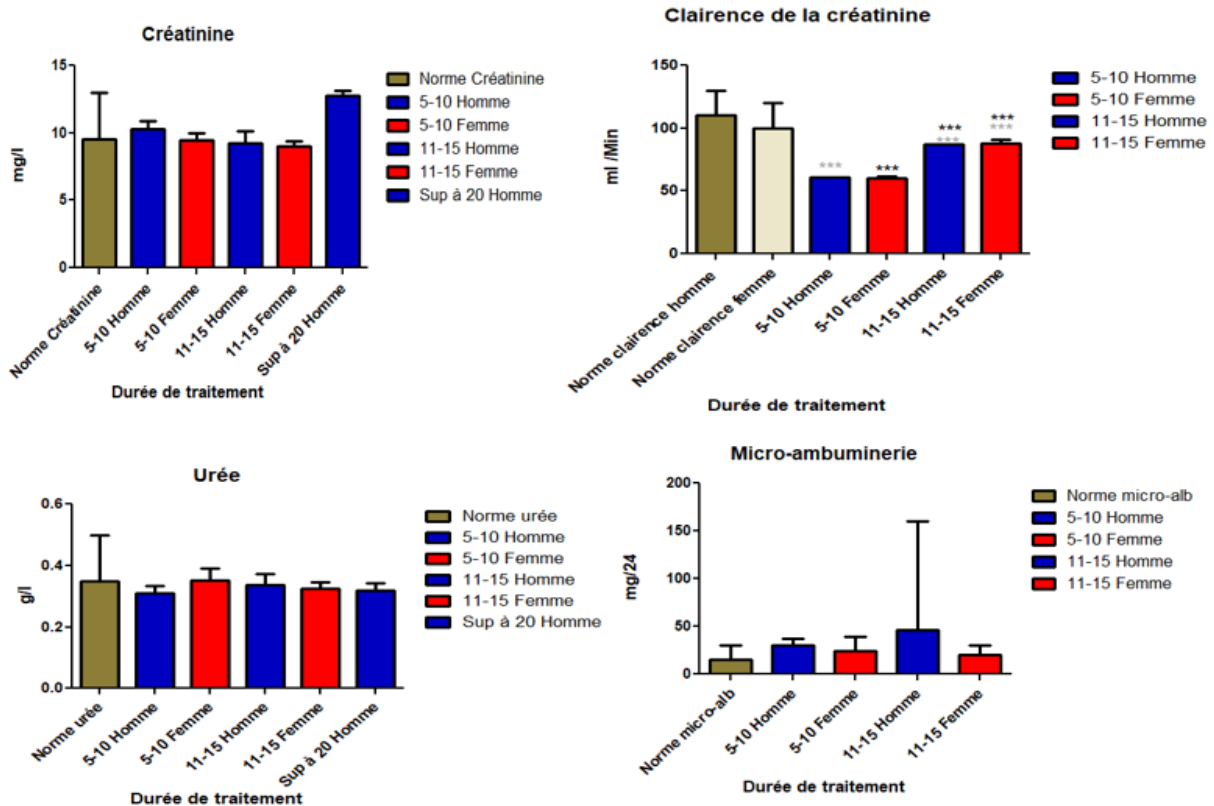


Figure 15: Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage® + HTA (groupe C) en fonction de la durée de traitement.

Globalement, tous les résultats du bilan rénal convergent vers la norme, indiquant que la combinaison de traitement ne semble pas altérer de manière marquée la santé rénale de ces patients. Cependant, il est noté qu'une différence hautement significative (***) $p < 0,001$ dans la moyenne de la clairance de la créatinine entre la durée de traitement de 11 à 15 ans et la durée de 5 à 10 ans, à la fois pour les femmes et les hommes. Cette constatation suggère que le passage du temps et la prolongation du traitement pourraient avoir un impact positif sur la fonction rénale chez ces patients. Cela peut suggérer que des périodes de traitement plus longues peuvent avoir un impact sur la fonction rénale. Ces observations soulignent l'importance d'un suivi attentif et régulier de la fonction rénale chez ces patients, en particulier pour ceux traités pendant de longues périodes. Il est important de noter que d'autres facteurs tels que l'observance médicamenteuse, les habitudes de vie et d'autres conditions médicales pourraient également influencer ces résultats. Pour ce qui est de la micro-albuminurie, il est intéressant de noter que l'écart type de la moyenne

Résultats et discussions

de la micro-albuminurie chez les hommes traités pendant 11-15 ans est plus élevé que celui de la norme. Cela peut indiquer une plus grande variabilité dans les niveaux de micro-albuminurie pour ce groupe spécifique de patients. Cette variabilité doit être surveillée pour s'assurer qu'elle ne reflète pas de problèmes de santé sous-jacents.

III.10 Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage® + médicament associé souffrant d'HTA (groupe D) en fonction de la durée du traitement

L'analyse des graphiques en figure 16 représentant le bilan rénal des patients diabétiques traités avec le Glucophage® en combinaison avec des médicaments pour l'hypertension artérielle (HTA) en fonction de la durée du traitement, révèle des résultats intéressants et significatifs.

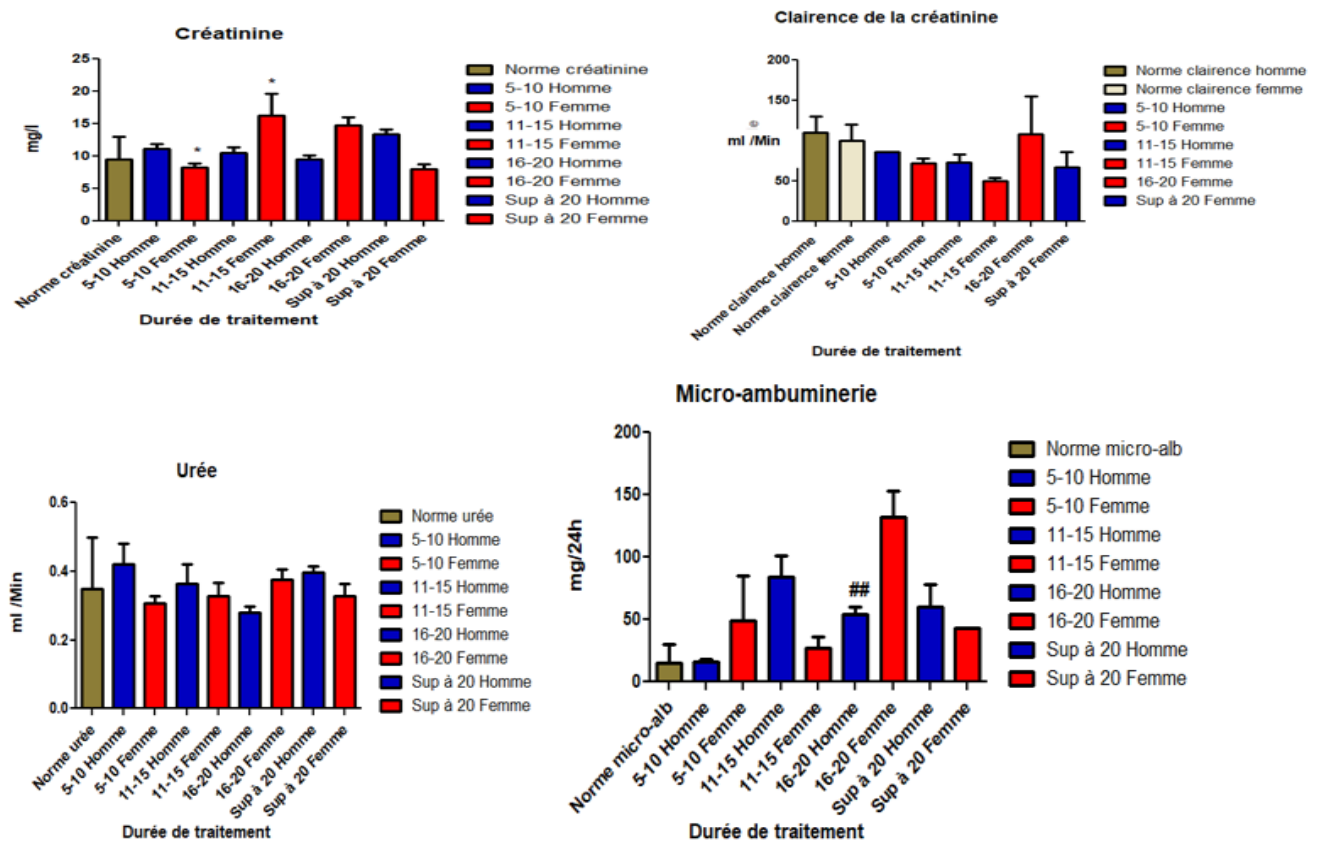


Figure 16 : Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage® + médicament associé souffrant d'HTA (groupe D) en fonction de la durée du traitement.

Tout d'abord, en observant la microalbuminurie pendant la période de 16 à 20 ans de traitement, il

Résultats et discussions

est notable que les valeurs moyennes pour les hommes dépassent très significativement ($p < 0,001$) la norme établie. Cela suggère que la durée prolongée du traitement combiné pourrait influencer la présence de microalbuminurie chez les hommes, ce qui pourrait nécessiter une attention particulière en matière de gestion de prise en charge et suivi.

De plus, en analysant la moyenne de la créatinine pour les femmes, une distinction significative ($* p < 0,05$) est observée entre la période de 11 à 15 ans de traitement et celle de 5 à 10 ans. Cette différence suggère qu'une durée de traitement plus longue peut avoir un impact sur les niveaux de créatinine chez les femmes, avec des implications potentielles pour leur santé rénale. Donc il est important de considérer ces résultats dans le contexte global de la santé des patients. Des facteurs tels que l'âge, les antécédents médicaux et les caractéristiques individuelles peuvent influencer les résultats du bilan rénal.

Il est intéressant de noter que l'écart type des moyennes de micro-albuminurie chez les femmes traitées pendant 5-10 ans et 16-20 ans et l'écart type des moyennes de la clairance de la créatinine chez les femmes traitées pendant 16-20 ans sont plus grand à ceux des normes. Cela suggère une plus grande variabilité dans les niveaux de micro-albuminurie et de clairance de créatinine pour ces groupes de patientes. Cette variabilité pourrait être due à divers facteurs, tels que la réponse individuelle au traitement ou d'autres variables cliniques. Il est important de surveiller de près cette variabilité pour s'assurer qu'elle ne reflète pas de problèmes de santé sous-jacents.

III.11 Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage® seul (groupe A) en fonction de l'âge.

Nos observations montrent que dans l'ensemble, les résultats du bilan rénal des patients diabétiques traités avec Glucophage® en fonction de leur âge sont égaux à la norme comme ce qui est montré dans la figure 17. Cela pourrait suggérer que ce traitement a un effet positif sur le maintien de la fonction rénale, indépendamment de l'âge des patients.

Résultats et discussions

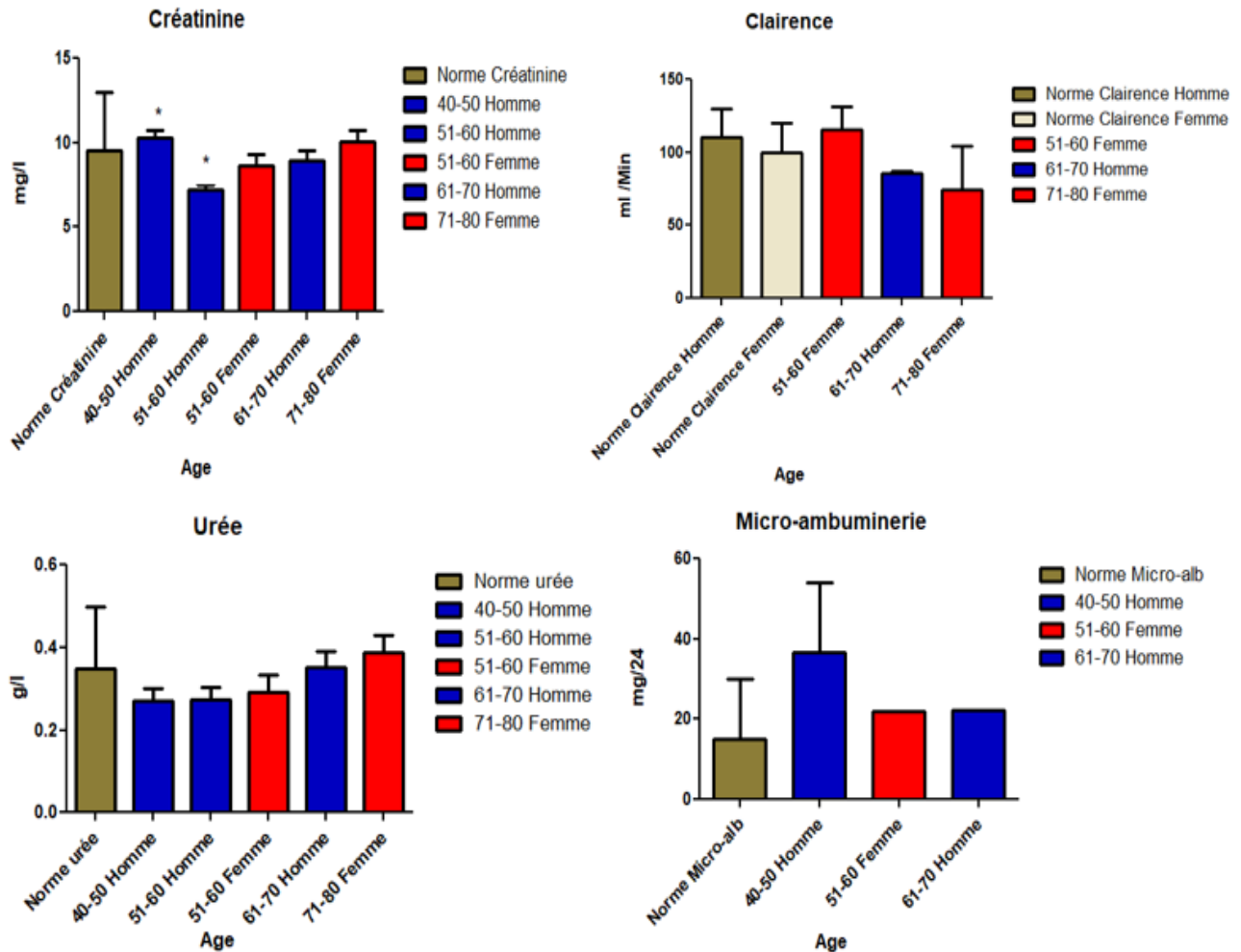


Figure 17: Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage® seul (groupe A) en fonction de l'âge.

Cependant, un point important à noter est la différence significative ($p < 0,05$ *) dans la moyenne de la créatinine entre les hommes âgés de 51 à 60 ans et ceux âgés de 40 à 50 ans. Cette différence pourrait indiquer des variations dans la fonction rénale en fonction de l'âge, en particulier chez les hommes.

L'observation d'une différence significative dans la moyenne de la créatinine entre les groupes d'âge suggère que la fonction rénale peut être influencée par le vieillissement chez les hommes diabétiques traités avec Glucophage®. Les résultats mettent en évidence la nécessité d'une surveillance attentive de la fonction rénale chez ces patients, en particulier à mesure qu'ils vieillissent.

Résultats et discussions

Il est à noter que l'écart type élevé des de microalbuminurie chez les hommes diabétiques traités par Glucophage®, âgés de 40 à 50 ans, par rapport à la norme, s'explique par la variabilité des données au sein de ce groupe. En effet, certains hommes de ce groupe présentent des niveaux de microalbuminurie beaucoup plus élevés que d'autres, ce qui contribue à une plus grande dispersion des données (écart type).

III.12 Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage® + médicament associé (groupe B) en fonction de l'âge

Nos observations révèlent que, dans l'ensemble, les moyennes des paramètres rénaux (urée, créatinine et clairance de la créatinine) pour les patients diabétiques traités avec la combinaison de Glucophage® et médicament associé sont égales à la norme (figure 18). En ce qui concerne la micro-albuminurie, les résultats montrent que pour les femmes âgées de 40 à 50 ans, la moyenne est significativement supérieure ($p < 0,05$) à la norme.

Cette constatation peut suggérer que cette combinaison de traitement a un effet positif sur le maintien de la fonction rénale mais il est important de surveiller la micro-albuminurie chez les femmes âgées de 40-50ans.

Résultats et discussions

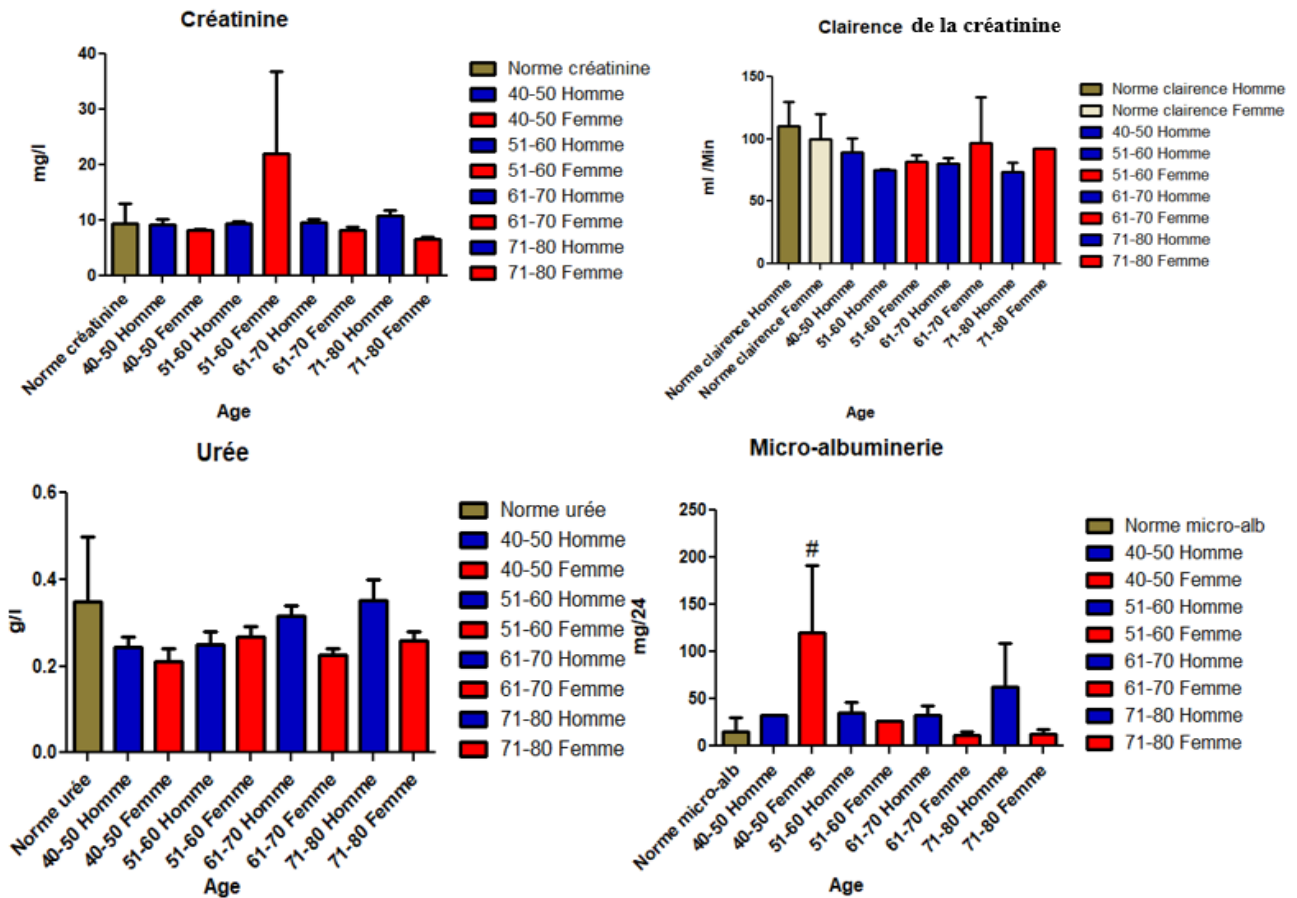


Figure 18 : Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage® + médicament associé (groupe B) en fonction de l'âge.

Ces résultats ont des implications importantes pour la pratique clinique. Ils suggèrent que la combinaison de Glucophage® et médicament associé pourrait être une option efficace pour maintenir la fonction rénale dans la population de patients diabétiques, en assurant un suivi attentif de leur santé rénale.

Il convient de remarquer que dans le graphique de la créatinine pour les femmes âgées de 51 à 60 ans, un écart type élevé indique une variabilité significative des niveaux de créatinine au sein de ce groupe. Ce constat s'applique également à la microalbuminurie chez les femmes âgées de 40 à 50 ans, de 70 à 80 ans, ainsi qu'à la clairance de la créatinine chez les femmes âgées de 61 à 70 ans.

Dans les quatre cas, il est important de noter que l'écart type élevé reflète une grande variabilité individuelle, ce qui signifie que certains patients ont des niveaux très élevés concernant leurs résultats d'analyse du bilan rénal par rapport à la moyenne normal.

Résultats et discussions

III.13 Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage® atteint de l'HTA (groupe C) en fonction de l'âge

Tout d'abord, en ce qui concerne la micro-albuminurie, les résultats (figure 19) montrent que pour les hommes âgés de 71 à 80 ans, la moyenne est significativement supérieure ($\# p < 0,05$) à la norme.

De plus, cette moyenne est également significativement ($* p < 0,05$) supérieure à celle des hommes âgés de 61 à 70 ans. Ces observations suggèrent que le groupe d'âge des hommes plus âgés pourrait être plus exposé à des niveaux accrus de micro-albuminurie, ce qui peut avoir des implications pour la santé rénale et la gestion clinique.

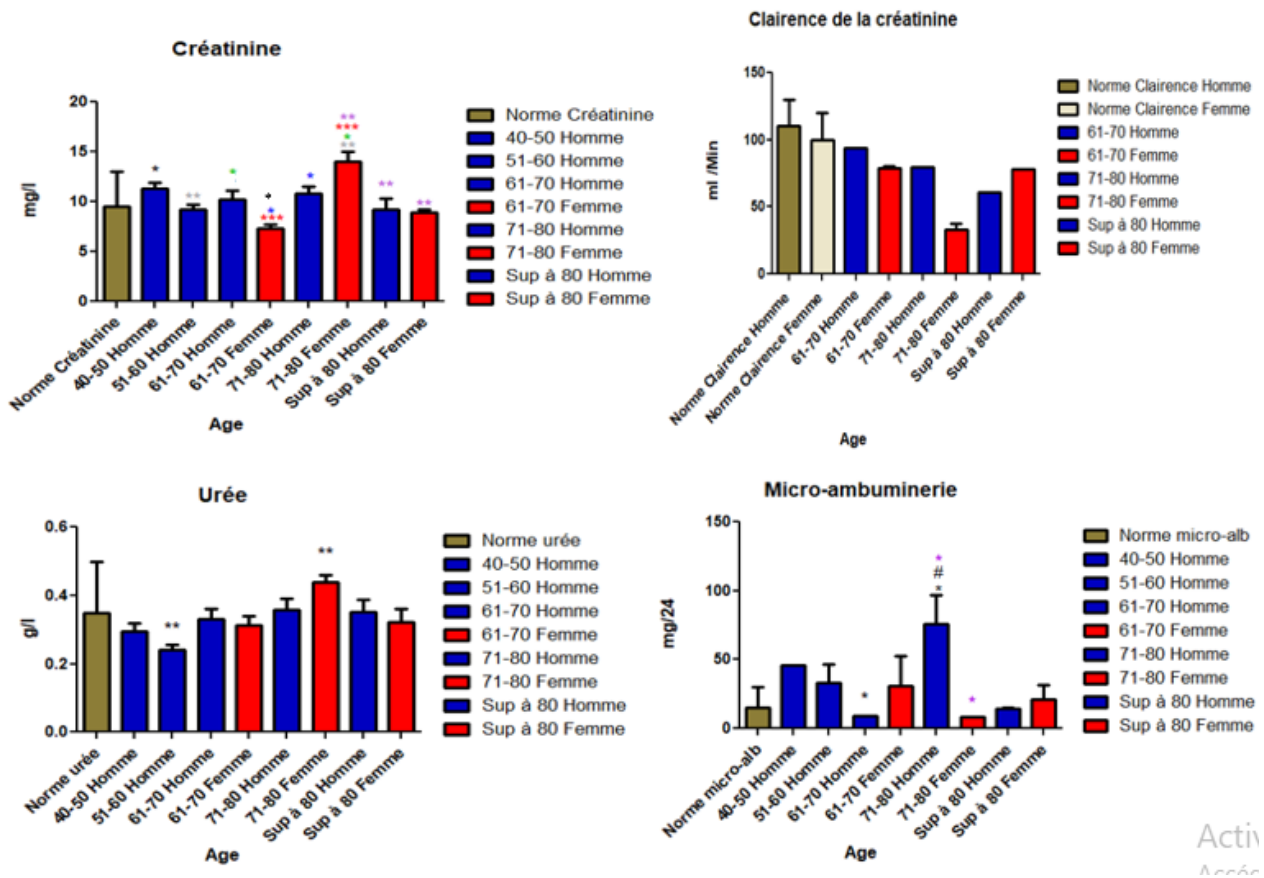


Figure 19 : Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage® atteint de l'HTA (groupe C) en fonction de l'âge.

D'autre part, concernant la créatinine, des différences significatives entre les groupes d'âge et les sexes sont également notées. Les femmes âgées de 61 à 70 ans présentent une moyenne de créatinine significativement ($* p < 0,05$) supérieure par rapport aux hommes âgés de 40 à 50 ans.

Résultats et discussions

De plus, la moyenne de la créatinine pour les femmes âgées de 71 à 80 ans est très hautement significative (***) $p < 0,001$) à celle des femmes âgées de 61 à 70 ans. Chez les hommes, les tranches d'âge de 51 à 60 ans et de 61 à 70 ans, ainsi que de 71 à 80 ans, montrent des moyennes significativement (* $p < 0,05$) plus élevées par rapport aux femmes âgées de 61 à 70 ans. De plus, chez les femmes et hommes âgés de plus de 80 ans, la moyenne de la créatinine est très significative (** $p < 0,01$) par rapport à celle des femmes âgées de 71-80 ans. Ces résultats suggèrent des variations significatives de la créatinine en fonction de l'âge et du sexe, ce qui pourrait refléter des différences physiologiques et hormonales.

En ce qui concerne l'urée, une observation intéressante est faite concernant les femmes âgées de 71 à 80 ans. La moyenne de l'urée chez ce groupe de femmes est rapportée comme étant très significativement (* $p < 0,05$) supérieure à celle des hommes âgés de 51 à 60 ans. Cette différence significative suggère une variation importante de l'urée entre ces deux groupes d'âge et de sexe.

L'analyse des données du graphique met en évidence des relations significatives entre l'âge, le sexe et les paramètres rénaux, tels que la micro-albuminurie, la créatinine et l'urée chez les patients diabétiques traités par le Glucophage® et atteints d'hypertension artérielle. Ces observations fournissent des informations clés sur les variations des paramètres rénaux dans différents groupes d'âge et de sexe, ce qui peut avoir des implications importantes pour la gestion clinique de ces patients.

Il est à noter que l'écart type élevé dans les valeurs de microalbuminurie au sein de la catégorie d'âge de 61 à 70 ans pour les femmes, ainsi que dans la catégorie d'âge de 70 à 80 ans pour les hommes, est attribuable à la variabilité des niveaux de microalbuminurie entre les individus. Cette variabilité peut être due à des facteurs individuels tels que la sévérité de l'HTA, l'âge, et d'autres facteurs.

III.14 Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage®+ médicaments associés atteints de l'HTA (groupe D) en fonction de l'âge

Dans cette discussion, nous allons explorer les résultats du bilan rénal des patients diabétiques traités avec le Glucophage® en association avec d'autres médicaments, et souffrant d'hypertension

Résultats et discussions

artérielle (HTA), en fonction de leur âge (figure 20).

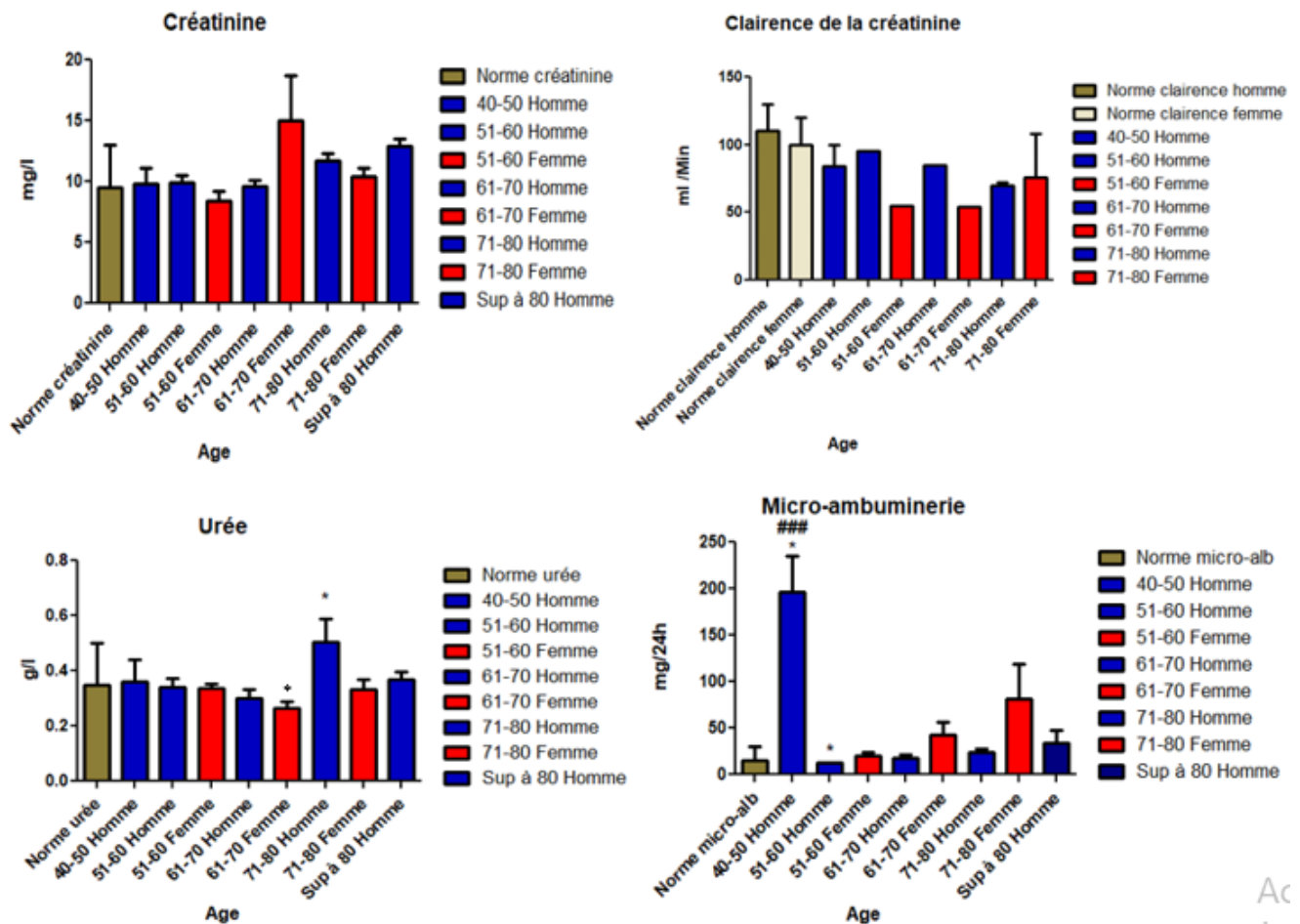


Figure 20 : Bilan rénal des patients diabétiques traités par le Glucophage® + médicaments associés atteints de l'HTA (groupe D) en fonction de l'âge.

Les résultats du bilan rénal révèlent des différences significatives dans la moyenne de la micro-albuminurie en fonction de l'âge chez les hommes diabétiques atteints d'HTA et traités avec le Glucophage® en association avec d'autres médicaments :

La moyenne de la micro-albuminurie chez les hommes âgés de 40 à 50 ans est hautement significative (### $p < 0,001$) comparé à la norme. De plus, la moyenne de la micro-albuminurie chez les hommes âgés de 40 à 50 ans est plus significative (* $p < 0,05$) que chez les hommes âgés de 51 à 60 ans.

Les résultats indiquent également une différence significative dans la moyenne de l'urée en fonction de l'âge chez les hommes et femmes diabétiques atteints d'HTA et traités avec le Glucophage® en

Résultats et discussions

association avec d'autres médicaments :

La moyenne de l'urée chez les hommes âgés de 71 à 80 ans est significative (* $p < 0,05$) à celle des femmes âgées de 61 à 70 ans. Les observations soulignent l'importance de surveiller étroitement la micro-albuminurie chez les patients diabétiques atteints d'HTA et traités par le Glucophage® en association avec d'autres médicaments, en particulier chez les hommes âgés de 40 à 50 ans. Cette surveillance permettra de détecter de façon précoce tout signe de dommage rénal et de prendre les mesures appropriées pour prévenir les complications rénales.

Il est important de noter que d'autres facteurs, tels que l'hygiène de vie et les caractéristiques individuelles, pourraient également influencer les variations observées dans la micro-albuminurie et les niveaux d'urée.

Il faut souligner que l'écart type élevé dans le graphique de la créatinine dans la tranche d'âge de 61 à 70 ans pour les femmes, de la clairance de la créatinine chez les femmes âgées de 71 à 80 ans, et de la microalbuminurie chez les hommes âgés de 40 à 50 ans, ainsi que chez les femmes âgées de 71 à 80 ans, indique qu'il y a une grande variabilité entre les individus de chaque groupe en ce qui concerne leurs niveaux de créatinine, de clairance et de microalbuminurie. Certains patients peuvent avoir des niveaux beaucoup plus élevés ou plus bas que la moyenne en raison de facteurs individuels tels que la gravité de l'HTA, la réponse au traitement, la génétique, etc.

Conclusion et perspectives

En conclusion, cette étude approfondit notre compréhension des patients diabétiques traités avec Glucophage® et de leur fonction rénale. Les résultats soulignent l'importance de prendre en compte des facteurs tels que l'âge, le sexe, la durée du traitement et les traitements concomitants dans leur prise en charge. Il est vivement recommandé d'assurer une surveillance étroite de la fonction rénale, particulièrement chez les patients à risque. Les analyses démontrent généralement que Glucophage® maintient les niveaux de fonction rénale à des normes normales, laissant entrevoir un effet bénéfique, qu'il soit utilisé en monothérapie ou en combinaison.

Cependant, il est important de noter que l'étude présente des limitations, notamment une taille d'échantillon réduite, et qu'il est nécessaire d'approfondir les recherches pour mieux saisir les mécanismes sous-jacents à ces constatations.

Références bibliographiques

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care* 2008 ;31 : S12–S54.

Argaud D, Roth H, Wiernsperger N, Leverve XM. Metformin decreases gluconeogenesis by enhancing the pyruvate kinase flux in isolated rat hepatocytes. *European journal of biochemistry* 1993; 213: 1341-8.

Baroquisai V, Morio B. Physiopathologie de l'insulinorésistance dans le muscle squelettique et implication des fonctions mitochondriales. *Nutrition clinique et métabolisme* 2011 ;25 :114–130.

Berthouze-Aranda SE, Reynes E. La sédentarité : un processus physio-psychologique et un facteur de risque pour la santé pour tous. *Science and Sports* 2011;26(4):191–196.

Bessaguet F, Desmoulière A. Les reins. *Actualités Pharmaceutiques* 2020 ; 59 : 595-596.

Boulton A J M, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *The Lancet* 2005 ;366(9498) :1719-1724.

Cavanagh P R, Lipsky B A, Bradbury A W, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. *The Lancet* 2005 ;366(9498) :1725-1735.

Charfi N, Kallel N, Grine S, MnifFeki M, Abid M. Aspects cliniques et évolutifs de la néphropathie diabétique à propos de 60 cas. *Diabetes & Metabolism Journal* 2010 ; 36 : A55.

Chentli F, Azzoug S, Meskine D, El Gradechi A. Gender discrimination for women with diabetes mellitus in Algeria. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2014;18(6): 804–810.

Dali-Sahi M, Benmansour D, Aouar A, Karam N. Type 2 dans des populations endogames de l'ouest algérien. *Lebanese Science Journal* 2012;13(2):17.

De Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffele MG, Van Der Kolk J, Bets D, Donker AJM, Stehouwer CDA. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: Randomised placebo-controlled trial. *British Medical Journal* 2010; 340: c2181.

Références bibliographiques

El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, et al. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *The Journal of Biological Chemistry* 2000; 275: 223-8.

Frank R.N. Diabetic retinopathy. *The New England journal of medicine* 2004;350:48-58.

Foretz M, Guigas B, Viollet B. Données récentes sur le mécanisme d'action de la metformine dans le diabète de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2021;15: 648-660.

Gan S, Barr J, Aireff A. Biguanide associated lactic acidosis: case report and review of litterature. *Archives of Internal Medicine.* 1992;152:2333-6.

Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of double-blind, placebocontrolled, dose-response trial. *The American Journal of Medicine.* 1997; 103: 491-7.

Grosclaude M, Ziltener JL. Les bienfaits de l'activité physique (et/ou les méfaits de la sédentarité). *Revue Medicale Suisse* 2010 ;6(258) :1495–1498.

Hamat I, Abderraman GM, Cisse MM, Youssouf M, Djafar SM, Mbainguinam D, Fotclossou T. Profil de la néphropathie diabétique à l'Hôpital Général de Référence Nationale de N'Djamena (Tchad). *Pan African Medical Journal* 2016 ;24 :193.

Haupt E, Knick B, Koschinsky T, Liebermeister H, Schneider J, Hirche H. Oral antidiabetic combination therapy with sulfonylureas and metformin. *Diabetes & Metabolism Journal* 1991; 17: 224-31.

Imounachen, M Z. « Antidiabétiques oraux : les biguanides », Spécialités sous la loupe, *L'Officinal* 2010 ; N° 81.

Inzucchi S, Sanchez-Rangel E. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017; 860: 1586-1593.

Luyckx A, Daubresse JC, Carpentier JL, Lefèbvre P. La place des biguanides dans le traitement du diabète sucré. In : *Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel Dieu.* Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1974 : 35-52

Références bibliographiques

Nguyen Sy, Bourouina R, Allin-Pfister Ac. *Manuel d'anatomie et de phy-siologie*. 4ème édition. Paris : Editions LAMARRE. Chap.3, L'abdomen, p.38-53.

Olmer M. Vivre avec une maladie des reins. 3eme édition. Liaison Information en Néphrologie. Paris. 2007. 11.

O'Rahilly S, Barroso I, Wareham NJ. Genetic factors in type 2 diabetes: the end of the beginning? *Science* 2005 ; 307 :370-373.

Procopiou M. HbA1c : review and recent developments. *Revue Médicale Suisse* 2006 ; 2 :1473–4, 1476–9.

Romon I, Jouglà É, Weill A. Description de la mortalité et des causes de décès dans une cohorte d'adultes diabétiques, en France métropolitaine – Étude Entred 2001. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2009 ; 42-43 :469-72.

Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and non-fatal lactic acidosis with metformin in type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane Library*. Issue 1. 2003.

Scheen A J, Paquot N, Bauduceau B. Le diabète du sujet âgé: Du défi épidémiologique à une approche personnalisée. *Revue Médicale de Liege* 2014 ;69(5–6) :323–328.

Shemesh O, Golbetz H U, Kriss J P, Myers B D. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney International* 1985 ;28(5) :830-838.

Sirtori, C R, Pasik, C, Reuben, A. Hepatic effects of sulfonylureas and repaglinide in type 2 diabetes: review of the evidence and clinical perspectives. *Diabetes, Nutrition & Metabolism* 2010 ; 13(5) : 341-351.

Stumvoll M, Goldstein B J, Van Haeften T W. Type 2 diabetes : principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005 ;365 :1333-46.

Tenenbaum M, Bonnefond A, Froguel P, Abderrahmani A. Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone des Laboratoires* 2018 :26-32.

Références bibliographiques

Tesfaye S, Boulton A J, Dyck P J, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik R A, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P. Diabetic neuropathies : Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity and treatments. *Diabetes Care* 2010 ;33(10) :2285-2293.

Tielmans A, Laloi-Michelin M, Coupaye M, Virally M, Meas T, Guillausseau PJ. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (première partie). *La Presse Médicale* 2007 ; 36 : 26- 278.

Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw, J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes research and clinical practice* 2011; 94(3):311-321.

Ziyyat A, Ramdani N, Bouanani N E H, Vanderpas J, Hassani B, Boutayeb A, Legssyer A. Epidemiology of hypertension and its relationship with type 2 diabetes and obesity in eastern Morocco. *Springerplus* 2014 ;3(1) :644

Annexe

Bilan rénal	Normes chez les hommes	Normes chez les femmes
Créatinine (mg/L)	6-13	6-13
Clairance de la créatinine (ml/min)	80-130	90-140
Urée (g/L)	0.15-0.5	0.15-0.5
Micro-albuminurie (mg/24h)	<20	<20

Résumé :

Cette étude examine l'effet à long terme de la metformine, un médicament couramment utilisé pour traiter le diabète de type 2, sur la santé rénale des patients. Elle a analysé 130 dossiers de patients dans deux établissements, en tenant compte de facteurs tels que l'âge, le sexe, la durée du traitement et d'autres médicaments antidiabétiques. Les résultats montrent une prédominance masculine parmi les patients et une fréquente prescription de la dose de 850 mg de Glucophage®. Dans l'ensemble, les paramètres rénaux sont restés dans les limites normales, indiquant l'efficacité à long terme de la metformine. Cependant, des variations significatives ont été observées en fonction de la durée du traitement, du sexe et de l'âge des patients, soulignant la nécessité d'une surveillance individualisée de la fonction rénale chez les diabétiques sous metformine.

Mots clés : Diabète de type 2, Metformine, Bilan rénale, HTA, Résistance à l'insuline.

Abstract :

This study examines the long-term effect of metformin, a drug commonly used to treat type 2 diabetes, on patients' kidney health. It analysed 130 patient files in two facilities, taking into account factors such as age, sex, duration of treatment and other antidiabetic drugs. Results show male predominance among patients and frequent prescribing of the 850 mg dose of Glucophage®. Overall, renal parameters remained within normal limits, indicating the long-term efficacy of metformin. However, significant variations were observed according to the duration of treatment, sex and age of patients, highlighting the need for individualized monitoring of renal function in diabetics on metformin.

Keywords : Type 2 diabetes, Metformin, Renal function, Hypertension, Insulin resistance.

تلخيص:

هذه الدراسة تقدم تحليلاً شاملاً لمرض السكري من النوع 2، وهو مرض يتطور بسرعة نتيجة لتأثير مجموعة من العوامل الوراثية والبيئية. ينتج هذا عن مقاومة الجسم للأنسولين وتهديدات للبنكرياس. المكون الأساسي في علاج هذا المرض هو دواء الميتفورمين، الذي يقلل من إنتاج الجلوكوز في الكبد ويحسن حساسية الجسم للأنسولين ويقلل من خطر المضاعفات القلبية. ومع ذلك، يمكن أن يسبب الميتفورمين آثاراً جانبية على الجهاز الهضمي وحمض اللاكتيك الخطير وغيرها.

تمت 2، تركز هذه الدراسة على تقييم تأثير الميتفورمين على صحة الكلى على المدى الطويل لدى مرضى السكري من النوع الدراسة على 130 ملفاً طبياً وأظهرت نتائجها أن الميتفورمين فعال في الحفاظ على وظيفة الكلى ضمن الحدود الطبيعية. ومع ذلك، اكتشفت الدراسة تفاوتات تعتمد على مدة العلاج والجنس والعمر. يُظهر هذا التحليل أهمية مراقبة وتقييم دوري لوظيفة الكلى لدى مرضى السكري الذين يتناولون الميتفورمين.

الكلمات الرئيسية: مرض السكري من النوع 2، الميتفورمين، وظيفة الكلى، ارتفاع ضغط الدم، مقاومة للأنسولين.

