

Diabète et hémochromatose

Laurence Salle, Jean-François Gautier, Paris

Les notes renvoient aux pages des références correspondantes.

L'hémochromatose héréditaire est une maladie autosomale récessive caractérisée par une accumulation excessive de fer affectant 0,3 à 0,5% des caucasiens nord-européens¹. Deux mutations sont retrouvées dans la plupart des cas : C282Y et H63D. Les mécanismes sous-tendant l'apparition du diabète dans cette pathologie restent sujet à controverse mais les études récentes permettent de mieux les appréhender.

Après un bref rappel sur le métabolisme du fer et de l'épidémiologie de l'hémochromatose au sein de la population diabétique, nous nous intéresserons à la spécificité du diagnostic et de la prise en charge de ces patients. Enfin, nous aborderons l'hyperferritinémie dysmétabolique, diagnostic différentiel majeur de l'hémochromatose génétique chez le patient diabétique et dont la stratégie thérapeutique demeure une question posée.

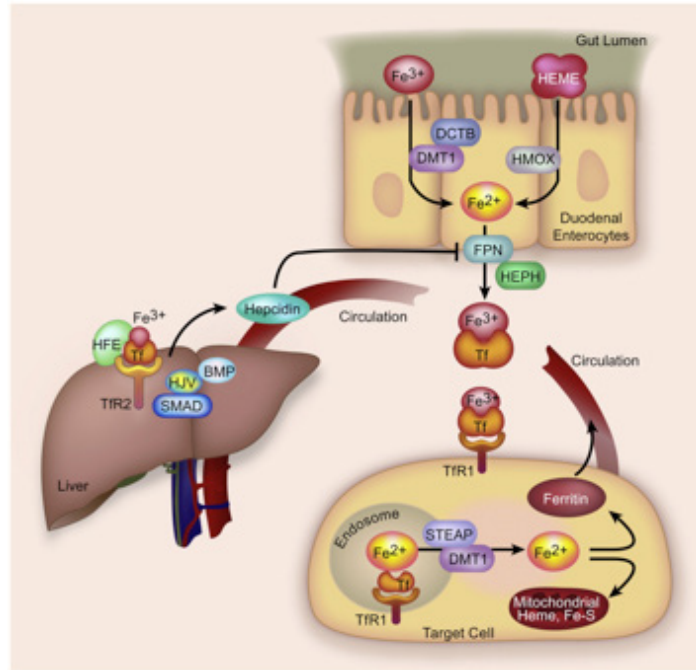
HOMÉOSTASIE DU FER

Le fer est un élément indispensable de l'organisme impliqué dans les mécanismes oxydatifs et le transport des électrons. L'excès de fer conduit au stress oxydatif, c'est pourquoi le devenir du fer dans l'organisme est finement régulé. La quantité totale de fer est de 3 à 5 g, la majorité étant contenue dans l'hémoglobine et la myoglobine. Le fer est recyclé à travers le pool érythrocytaire par les macrophages. L'excès de fer est stocké dans le foie, lié à la ferritine. Comme il n'existe pas de mécanisme régulateur de l'excrétion du fer, son entrée est finement régulée par le système intestinal. Le fer ferrique (Fe^{3+}) est réduit et entre dans les entérocytes duodénaux grâce au transporteur Divalent Metal Transporter 1 (DMT1). Le transfert du fer de l'entérocyte vers le plasma s'effectue grâce à la ferroportine, que l'on trouve sur les entérocytes et les macrophages. Il est ensuite réoxydé en Fe^{3+} par l'héphaestine, liée à la transferrine pour circuler à travers l'organisme.

La quantité de ferroportine est régulée par la sécrétion de l'hepcidine d'origine hépatocytaire. La liaison de l'hepcidine à la ferroportine entraîne son internalisation et sa dégradation. Il en résulte une rétention du fer intracellulaire. La stimulation de la production de l'hepcidine est encore imparfaitement connue. Elle implique le fer, la transferrine et son récepteur, le gène HFE ainsi que d'autres protéines (Hemojuveline, Bone Morphogenetic Protein 6...) (figure 1).

Dans 80% des cas, l'hémochromatose héréditaire est due à une mutation du gène HFE responsable d'un défaut d'expression de l'hepcidine². L'entrée du fer dans l'organisme est alors dérégulée, le taux de saturation de la transferrine augmente. Celle-ci transporte le fer à travers la circulation sanguine aux cellules tels que les précurseurs érythrocytaires de la moelle osseuse. L'excès de fer s'accumule dans différents organes, en particulier les parenchymes, dans lesquels il entraîne la production de radicaux libres toxiques. Le foie, le pancréas, le cœur et l'axe gonadique sont particulièrement touchés.

Figure 1. Le transport du fer dans l'organisme³



MUTATIONS DU GÈNE HFE ET DIABÈTE

Prévalence du diabète en cas d'hémochromatose

Avant la découverte du gène HFE en 1996, la prévalence du diabète dans l'hémochromatose héréditaire était difficile à estimer en raison d'un biais de sélection évident des patients porteurs d'un « diabète bronzé ». On l'estimait autour de 40 à 50%, chez des patients avec le plus souvent une hémochromatose cliniquement parlante et évoluée⁴. En effet, l'apparition du diabète est liée à la sévérité de la surcharge en fer et à la présence d'une cirrhose⁵. Par la suite, la généralisation de l'exploration du métabolisme du fer a permis de dépister la maladie à un stade précoce et donc de la traiter avant l'apparition du diabète. Malgré tout, après la découverte des mutations du gène HFE, les études épidémiologiques ont retrouvé des résultats disparates. Dans deux études récentes, la prévalence du diabète dans l'hémochromatose héréditaire était estimée entre 13 et 23%, tandis que l'intolérance au glucose s'élevait de 15 à 30%^{6,7}. Dans la tranche d'âge 40-79 ans, la prévalence du diabète augmentait à 26%⁷. L'apparition d'un diabète au cours de l'hémochromatose est aussi reliée à l'obésité⁸ et aux antécédents familiaux de diabète au premier degré comme le montre Barton et al⁹.

Compte tenu des pertes de fer physiologiques liées aux grossesses et aux menstruations, la prévalence des anomalies de la tolérance au glucose chez les femmes hémochromatosiques est diminuée de moitié pour une tranche d'âge donnée¹⁰.

On voit donc, qu'en raison de sa prévalence importante, la recherche systématique d'un diabète chez les patients porteurs d'une hémochromatose est indispensable.

Fréquence de l'hémochromatose chez le diabétique

Concernant ce point précis, les études sont contradictoires. Par exemple, Moczulski et al. ont rapporté une fréquence 5 fois plus élevée de l'allèle muté C282Y chez les diabétiques de type 2¹¹, alors que Frayling et al. n'ont retrouvé aucune association dans une étude transversale de petit effectif¹². En outre, deux méta-analyses n'ont pas retrouvé d'augmentation de la fréquence de l'allèle C282Y ou H63D chez les patients diabétiques de type 2 comparés à la population contrôle non diabétique^{13,14}.

Quels diabétiques dépister ?

Compte tenu de ces résultats et de la faible prévalence de l'hémochromatose, un dépistage systématique de l'hémochromatose chez le patient diabétique de type 2 « tout venant » ne paraît pas opportun. McClain et al.⁷ font la démonstration suivante : si 0,5% des individus blancs caucasiens ont une hémochromatose et que la prévalence du diabète dans cette population hémochromatosique est de 20%, alors une proportion de 0,1% de ces individus présentera un diabète associé à l'hémochromatose. Or, la prévalence du diabète de type 2 chez les Blancs caucasiens d'âge similaire est de 5 à 10%. On peut donc s'attendre à ce que 0,1/5 à 0,1/10 (soit 1 à 2%) des diabétiques soient porteurs d'une hémochromatose. De plus, l'hémochromatose a une pénétrance variable. Les recommandations récentes issues de l'American Association for the Study of Liver disease¹ ne préconisent pas un dépistage systématique de l'hémochromatose chez les patients diabétiques. Les individus candidats au dépistage sont :

- tous les patients avec un bilan martial perturbé (élévation de la ferritine et du coefficient de saturation de la transferrine) même s'ils sont asymptomatiques,
- les patients porteurs de perturbation du bilan hépatique,
- les patients présentant des symptômes ou signes évocateurs d'hémochromatose ou les patients avec une histoire familiale d'hémochromatose (antécédents au premier degré).

Tandis que dépister tous les patients diabétiques aura un impact relativement faible sur la prise en charge, il pourrait être conseillé une recherche d'hémochromatose chez les patients présentant un phénotype atypique pour un diabète de type 2 : caucasiens minces ou présentant des taux faibles de peptide C. En outre, la présence d'un hypogonadisme, d'une pigmentation évocatrice ou d'une cirrhose sont des situations devant faire réaliser un bilan martial.

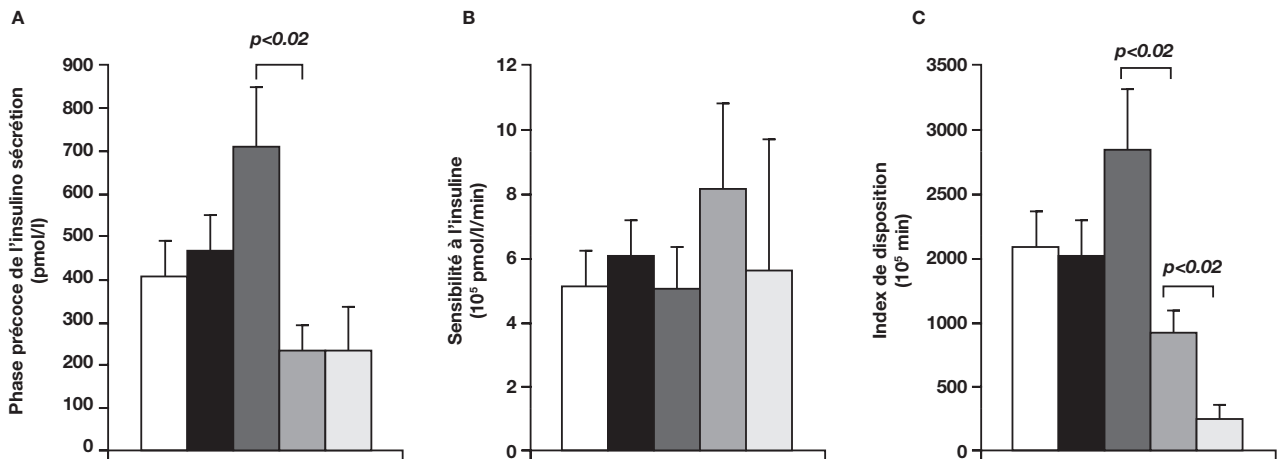
PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ALTÉRATION DU MÉTABOLISME GLUCIDIQUE DANS L'HÉMOCHROMATOSE HÉRÉDITAIRE :

Un déficit initial de l'insulinosécrétion

Il est actuellement unanimement reconnu que l'apparition d'un diabète quel qu'en soit le type nécessite un déficit de l'insulinosécrétion qui ne permet pas de faire face à l'apparition ou à l'aggravation d'une insulino-résistance. Ainsi pour le diabète de type 2, longtemps considéré comme une maladie de l'action de l'insuline, il existe un déficit insulinosécrétoire qui apparaît très précocément et bien avant l'avènement du diabète. De même, le passage de l'état prédiabétique (intolérance au glucose) au diabète de type 2 est marqué par une réduction drastique de la phase précoce d'insulinosécrétion^{15, 16}.

Au cours de l'hémochromatose, il a été rapporté un déficit de la phase précoce d'insulinosécrétion en réponse au glucose intraveineux sans anomalie de la sensibilité à l'insuline en utilisant le minimal model de Bergman au cours de l'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse chez les patients atteints d'hémochromatose, dès le stade de prédiabète⁷. Aucune anomalie de la sécrétion et de l'action de l'insuline n'a été rapportée chez les patients ayant une tolérance au glucose normale (Figure 2.). Cependant, aucune mesure dynamique de la sécrétion/action de l'insuline n'a été réalisée pour corroborer ces constatations. Le diabète apparaît lorsque la sécrétion insulinique décroît de façon drastique, ou si une résistance à l'insuline se développe ou en cas d'association de ces deux composantes. La maladie diabétique peut donc se développer chez l'obèse insulino-résistant mais aussi chez le sujet mince ayant perdu la quasi totalité de sa capacité insulinosécrétoire⁸. La cirrhose est une autre condition pathologique d'insulino-résistance pouvant conduire au diabète.

Figure 2. Réponse des patients hémochromatosiques au test de tolérance au glucose⁷



a) Sécrétion d'insuline (phase précoce de l'insulinosécrétion) ;

b) Sensibilité à l'insuline ; c) indice de disposition du glucose chez les témoins (colonnes vides) et chez les sujets atteints d'hémochromatose (tous, colonnes noires). Les sujets atteints d'hémochromatose ont été subdivisés en groupes tolérants au glucose (pointillé foncé), intolérants au glucose (pointillé moyen) et diabétiques (pointillé léger) selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé.

Sur le plan cellulaire, les études menées sur des souris *Hfe*^{-/-17} montrent que l'excès de fer est responsable d'un stress oxydant entraînant une apoptose des cellules β à l'origine des troubles de l'insulinosécrétion décrits. Il n'y a pas de diminution de la masse des cellules α . Cette sensibilité élective des cellules β au stress oxydatif pourrait s'expliquer par la dépendance quasi exclusive du métabolisme du glucose à la mitochondrie. Le fer contribue directement à la génération de radicaux libres à travers sa réaction avec le peroxyde d'hydrogène. Par ailleurs, Jouihan et al.¹⁸ ont mis en évidence une dysfonction des mitochondries de souris *Hfe*^{-/-} liée à une réduction de l'activité du cytochrome C oxydase dépendante du cuivre et de la superoxyde dismutase dépendante du manganèse. La supplémentation en manganèse augmente l'activité de la superoxyde dismutase et améliore l'insulinosécrétion et la tolérance au glucose au cours du test de tolérance au glucose intrapéritonéal¹⁸.

La sécrétion de glucagon α , quant à elle, a été très peu étudiée. Une étude ancienne menée chez 8 patients porteurs d'hémochromatose primitive a retrouvé des taux augmentés de glucagon en réponse à l'arginine et l'absence de freinage de la sécrétion de glucagon après charge orale en glucose¹⁹, à l'instar de ce qui est observé dans les autres types de diabète²⁰.

Une sensibilité à l'insuline préservée : rôle de l'adiponectine

L'hémochromatose a la particularité de conserver une sensibilité normale à l'insuline alors que le diabète de type 2 et la surcharge en fer d'origine transfusionnelle sont caractérisés par une résistance à l'insuline. En effet, l'hémochromatose s'accompagne d'une diminution de l'expression de l'hepcidine, entraînant donc une augmentation de la ferroportine. Or, dans les adipocytes différenciés de la lignée 3T3-L1, il a été mis en évidence une expression de ferroportine, que l'on pensait autrefois restreinte aux entérocytes, au placenta et au système réticuloendothélial (comprenant les macrophages)²¹. L'augmentation de la ferroportine entraîne une diminution du fer intra adipocytaire. Or le fer est responsable d'une déacétylation de Forkhead transcription Factor O1 (FOXO-1), qui régule négativement la transcription de l'adiponectine. Dans le cas précis de l'hémochromatose héréditaire, le faible contenu en fer intra adipocytaire augmente donc l'adiponectine et la sensibilité à l'insuline²¹.

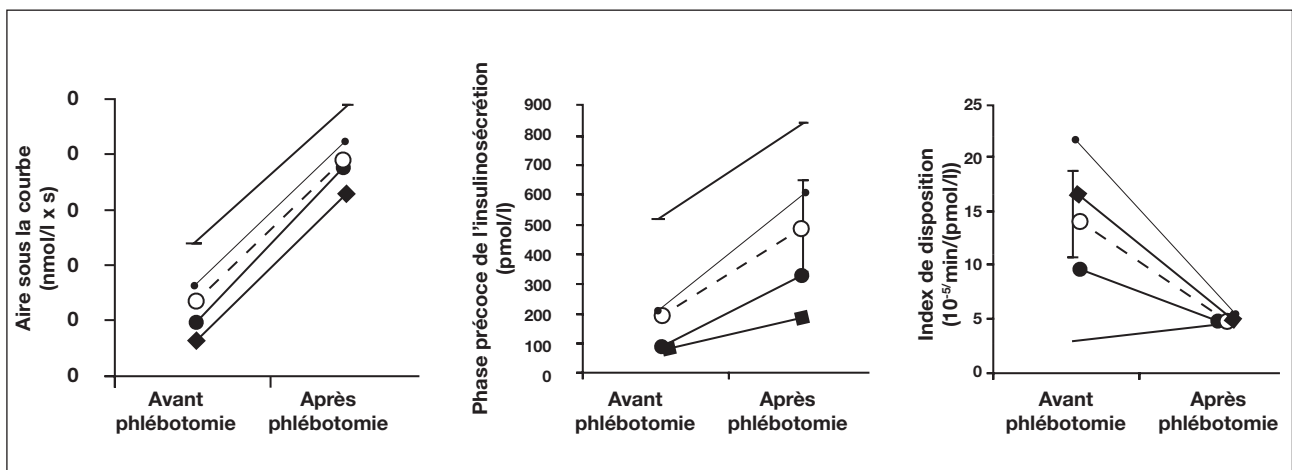
Au contraire, dans les surcharges d'origine transfusionnelle, la ferroportine est inhibée par l'hepcidine, afin de juguler l'entrée du fer alimentaire dans la circulation. Il en résulte donc une augmentation du fer intra-adipocytaire, inhibant l'adiponectine et engendrant une insulino-résistance³.

TRAITEMENT DU DIABÈTE AU COURS DE L'HÉMOCHROMATOSE

Effets des saignées thérapeutiques sur le métabolisme du glucose

Le traitement de référence reste la saignée thérapeutique, qui, initiée avant l'apparition du diabète ou d'une cirrhose, prévient leur progression. Les études retrouvent principalement une augmentation de l'insulino-sécrétion alors que la sensibilité à l'insuline, qui est déjà élevée, n'est pas modifiée^{3, 6, 22} (figure 3.). Il faut cependant noter, que ces études n'ont pas été menées grâce à des mesures directes de la sécrétion de l'action de l'insuline. Une fois la maladie diabétique installée, il n'est plus observé d'amélioration, suggérant des dommages irréversibles de la cellule β à ce stade. Cependant, dans une étude portant sur 14 patients menée par Conte et al., l'érythrocytaphérèse a permis de diminuer les besoins en insuline de 30%²³.

Figure 3. Augmentation de l'insulinosécrétion après phlébotomie²²



Les valeurs pour chaque sujet sont représentées par les traits pleins, tandis que la moyenne est figurée par le trait en pointillé.

En outre, les recommandations américaines de 2011 soulignent les bénéfices multiples de la phlébotomie sur la fonction cardiaque, la normalisation du fer intra tissulaire, la réduction des douleurs abdominales, la pigmentation et la survie¹.

Gardons toutefois à l'esprit que les saignées itératives sous-estiment la valeur d'HbA1C par l'augmentation du *turn over* des hématies ce qui souligne l'intérêt de l'auto-surveillance glycémique pour estimer l'équilibre du diabète quel que soit le traitement hypoglycémiant.

Au-delà du traitement de l'hémochromatose, Gabrielsen et al. ont réalisé des phlébotomies chez des patients intolérants au glucose et présentant une ferritinémie dans le quartile supérieur de la normale (sans être atteints d'hémochromatose). Ils ont mis en évidence une augmentation de l'adiponectine et de la tolérance au glucose en ramenant la ferritinémie au quartile inférieur²¹.

Traitements hypoglycémiants au cours de l'hémochromatose

La prise en charge de ce diabète n'a rien de spécifique par rapport à un diabète de type 2, avec lequel il partage une insulino-pénie associée à une insulino-résistance lorsqu'il existe une cirrhose ou une obésité.

On insistera donc, dans tous les cas, sur la prise en charge diététique. L'escalade thérapeutique répond au même schéma que celui utilisé dans le diabète de type 2. En cas d'insuffisance hépatocellulaire, l'insulinothérapie est la règle (acidose lactique sous metformine, hypoglycémie sévère sous sulfamides, insuffisance de recul pour les médicaments incrétinomimétiques...).

MUTATIONS DU GÈNE HFE ET COMPLICATIONS DU DIABÈTE.

Très peu d'études sont disponibles sur le sujet. Pour Peterlin et al., la mutation C282Y hétérozygote est un facteur de risque indépendant de rétinopathie proliférante²⁴. Oliva et al. ont retrouvé une prévalence accrue de néphropathie chez les patients porteurs d'au moins un allèle C282Y ou d'une homozygotie H63D²⁵. En revanche, dans la Freemantle Diabetes Study, aucune association n'a été mise en évidence entre le fer sérique, la ferritine, le coefficient de saturation de la transferrine et les complications microvasculaires du diabète (rétinopathie, neuropathie, néphropathie)²⁶ ; cependant le faible nombre de sujets de cette étude incite à la prudence quant à l'interprétation de ces résultats.

Concernant le risque cardiovasculaire, la littérature fait état d'une seule étude qui n'a pas mis en évidence d'association statistiquement significative entre les mutations C282Y et H63D et le risque coronarien dans une population de 338 patients diabétiques depuis plus de 10 ans²⁷.

La stéatose hépatique représente à la fois un facteur de risque de développer un diabète et une complication du diabète. Dans une méta analyse de 13 études cas-témoins, aucune association significative entre la présence d'une stéatose hépatique et les mutations du gène HFE (C282Y/C282Y, C282Y/H63D) n'a été retrouvé dans la population caucasienne²⁸. Les auteurs ont tiré la même conclusion en cas d'hétérozygotie. A contrario, une deuxième méta analyse, plus ancienne, a mis en évidence un résultat contraire²⁹.

L'HYPERFERRITINÉMIE DYSMÉTABOLIQUE.

Diagnostic

Comme nous l'avons vu précédemment, le foie joue un rôle majeur dans l'homéostasie du fer. Hormis l'hémochromatose génétique, d'autres pathologies hépatiques sont concernées par une accumulation du fer, notamment la stéatohépatite non alcoolique (NASH : non alcoholic steatohepatitis), qui est la manifestation hépatique du syndrome métabolique et de l'insulinorésistance. Plusieurs études ont montré que l'hyperferritinémie est corrélée au prédiabète, au diabète de type 2, au diabète gestationnel³⁰, à l'obésité abdominale³¹, à la stéatose hépatique³² et à la maladie cardiovasculaire³³. La prévalence de la stéatose hépatique augmente avec le degré d'obésité³⁴ et est très fréquente dans le diabète de type 2³⁵. De plus, les données actuelles sont en faveur d'une implication de la stéatose hépatique dans les pathologies cardiovasculaires^{36,37}. La connaissance de cette pathologie est particulièrement importante dans la population diabétique car le risque d'avoir une cytolyse hépatique est 4 fois plus élevé chez le sujet diabétique que dans la population générale^{38,39}.

La maladie a plusieurs expressions selon le degré de l'atteinte : de la simple stéatose à différents degrés d'inflammation, conduisant au carcinome hépatocellulaire. Sur le plan biologique, un tiers à la moitié des patients présente une élévation de la ferritine, qui peut aller jusqu'à 1 000-1 500ng/ml. Le coefficient de saturation de la transferrine est typiquement dans des valeurs hautes de la normale ou légèrement élevé (45-50%), ce qui le distingue de l'hémochromatose génétique, qui s'accompagne d'une élévation franche du coefficient de saturation de la transferrine, préexistante à l'augmentation de la ferritinémie⁴⁰. On note une augmentation des transaminases prédominant sur les ALAT qui nécessite de rechercher une fibrose sévère.

L'échographie retrouve un foie hyperéchogène, le scanner mesure de façon semi-quantitative la graisse hépatique et l'IRM permet sa cartographie. Une biopsie de foie peut être discutée, elle retrouve de minimes dépôts de fer (hémosidérose).

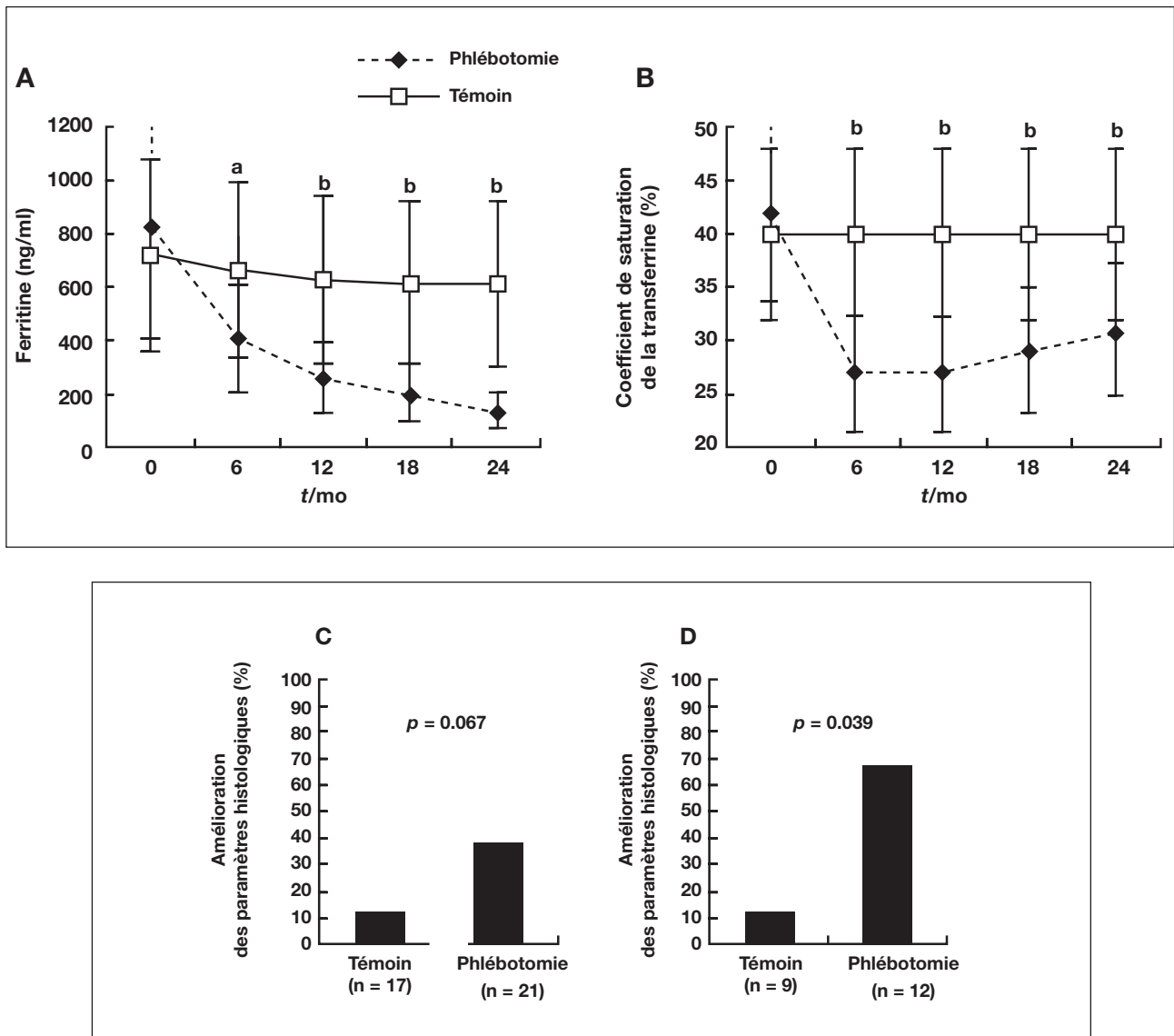
Fer et stéatose hépatique

A la différence de l'hémochromatose génétique, l'hyperferritinémie dysmétabolique surestime le degré de surcharge en fer, car celle-ci est la conséquence de phénomènes à la fois inflammatoires et alimentaires⁴¹. Pour cette raison, l'hyperferritinémie peut se voir dans le syndrome métabolique sans qu'il existe une réelle surcharge en fer. L'insuline serait responsable du captage du fer par le foie en raison de sa capacité à redistribuer les récepteurs de la transferrine de la membrane intracellulaire à la surface^{32, 41}. L'hepcidine joue aussi un rôle central, car cette protéine, produite par le foie et le tissu adipeux de l'obèse⁴¹, augmente en cas d'obésité ou d'inflammation, indépendamment de la présence d'une stéatose ou d'une NASH. L'inflammation systémique (reliée à l'obésité), l'inflammation intra-hépatique et le stress du réticulum endoplasmique (secondaire à l'afflux massif d'acides gras libres) sont responsables de l'induction de la synthèse de l'hepcidine évaluée sur les concentrations circulantes. La surexpression de l'hepcidine, alors qu'elle est diminuée dans l'hémochromatose, explique les différences de répartition du fer, dont le dépôt sera majoritairement mésentérique dans l'hyperferritinémie dysmétabolique⁴³. En outre, il a été rapporté une corrélation positive entre les taux circulants de leptine et d'hepcidine *in vivo* chez des enfants obèses⁴⁴, mais aussi *in vitro* à travers la voie de signalisation JAK2/STAT 3⁴⁵. *In vitro*, le fer en excès aggrave l'insulinorésistance en interférant avec les récepteurs à l'insuline dans le foie et le muscle et diminue la sécrétion d'insuline dans le pancréas³⁷. En effet, les études *in vitro* montrent que la chélation du fer intracellulaire grâce à la déféroxamine augmente la phosphorylation de la protéine Akt/PKB, de FOXO-1 et de la glycogène synthase kinase 3 β (GSK3 β). La synthèse des gènes impliqués dans l'utilisation du glucose (Glucose transporter 1 (GLUT-1) et hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α)) est augmentée. En revanche, le traitement des adipocytes en culture par le fer induit un phénotype d'insulinorésistance, caractérisé par une lipolyse accrue et un défaut de captage du glucose en réponse à l'insuline⁴⁶. Le fer accélère également la progression de la maladie hépatique vers la fibrose et le carcinome hépatocellulaire⁴⁷. En résumé, les études suggèrent que la surcharge en fer au cours de la stéatopathie non alcoolique précipite les complications hépatiques et extra-hépatiques.

Traitement

Le traitement repose sur les règles hygiéno-diététiques. En effet, il n'existe pas, à l'heure actuelle de traitement pharmacologique spécifique permettant de réduire le risque de fibrose. Les glitazones, seule classe thérapeutique ayant prouvé son efficacité dans cette indication, ne sont plus disponibles en France. Une étude randomisée a comparé les effets de la phlébotomie aux règles hygiéno-diététiques chez 38 patients porteurs de stéatose hépatique⁴⁸ (figure 4). Le protocole prévoyait des saignées de 350 ml tous les 10-15 jours, sans effet secondaire rapporté. Le résultat principal était une amélioration des lésions histologiques hépatiques à 2 ans de traitement mais aussi de la cytolyse et du bilan martial. En revanche, des résultats contradictoires ont été retrouvés dans une étude randomisée plus récente⁴⁹. Chez les patients diabétiques de type 2, la déplétion en fer améliore la dysfonction cardiaque et la fonction endothéliale en cas de maladie coronarienne. A l'inverse de l'hémochromatose génétique, il n'existe pas de recommandation concernant la conduite des saignées thérapeutiques dans la stéatose hépatique. L'équipe de Datz⁴¹ pratique une saignée bihebdomadaire pour atteindre un objectif de ferritine compris entre 50 et 100 ng/ml. Une attention particulière doit être portée sur la surveillance de la numération sanguine et la ferritinémie car les patients porteurs de stéatose hépatique ont des difficultés à mobiliser leurs réserves en fer et ont donc tendance à développer facilement une anémie. Des alternatives à la saignée sont donc envisagées. Une étude récente menée sur des souris ob/ob a montré que l'injection intrapéritonéale de déféroxamine réduisait le dépôt de fer et la stéatose hépatique⁵⁰.

Figure 4. Effets de la phlébotomie sur le statut martial et les lésions hépatiques chez les patients porteurs d'un hyperferritinémie dysmétabolique⁴⁸



Effets de la phlébotomie sur le taux de ferritine (A) et sur le coefficient de saturation de la transferrine (B). Phlébotomie : trait en pointillé et losanges pleins. Règles hygiéno-diététiques seules : lignes continues et carrés vides. a $P < 0,05$, b $P < 0,01$

Effets du traitement sur les lésions hépatiques. Prévalence de l'amélioration des lésions histologiques hépatiques à 2 ans de traitement (amélioration du score NAS sans aggravation de la fibrose, résultat principal de l'étude) chez tous les patients randomisés (C, n=38, analyse en intention de traiter), chez les patients compliants au protocole de l'étude (D, n=21 (19 biopsies et 2 échecs pour effets secondaires sévères), analyse *per protocole*).

CONCLUSION

La prévalence du diabète est augmentée dans l'hémochromatose, rendant sa recherche indispensable. Sur le plan physiopathologique, la perte de l'insulinosécrétion est le facteur initial et l'insulinorésistance joue le rôle de facteur précipitant dans la maladie diabétique. Il est impératif de débiter les saignées tôt afin d'endiguer la progression vers le diabète, qui une fois installé, ne pourra être guéri. On comprend alors l'importance d'effectuer un dépistage ciblé chez un sujet présentant un hypogonadisme, une pigmentation évocatrice, une cirrhose ou un diabète de type 2 atypique. Le principal diagnostic différentiel de l'hémochromatose génétique est l'hyperferritinémie dysmétabolique, dont la prise en charge représente un enjeu important compte tenu de la pandémie d'obésité et de diabète de type 2.

BIBLIOGRAPHIE (*les références soulignées renvoient aux abstracts correspondants sur pub Med*)

1. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011 Jun 24;54(1):328–43.
2. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *YGASt*. Elsevier Inc; 2010 Aug 1;139(2):393–408.e2.
3. Simcox JA, McClain DA. Iron and Diabetes Risk. *Cell Metabolism*. Elsevier Inc; 2013 Mar 5;17(3):329–41.
4. Creighton Mitchell T, McClain DA. Diabetes and Hemochromatosis. *Curr Diab Rep*. 2014 Mar 30;14(5):488.
5. Brissot P, Guyader D, Loreal O, Laine F, Guillygomarch A, Moirand R, et al. Clinical aspects of hemochromatosis. *Transfusion Science*. 2000 Nov 14;23:193–200.
6. Hatunic M, Finucane FM, Brennan AM, Norris S, Pacini G, Nolan JJ. Effect of iron overload on glucose metabolism in patients with hereditary hemochromatosis. *Metabolism*. Elsevier Inc; 2010 Mar 1;59(3):380–4.
7. McClain DA, Abraham D, Rogers J, Brady R, Gault P, Ajioka R, et al. High prevalence of abnormal glucose homeostasis secondary to decreased insulin secretion in individuals with hereditary haemochromatosis. *Diabetologia*. 2006 Mar 15;49(7):1661–9.
8. Abbas MA, Abraham D, Kushner JP, McClain DA. Anti-obesity and pro-diabetic effects of hemochromatosis. *Obesity*. 2014 Jul 14;22(10):2120–2.
9. Barton JC, Barton JC, Acton RT. Diabetes in First-Degree Family Members: A Predictor of Type 2 Diabetes in 159 Nonscreening Alabama Hemochromatosis Proband With HFE C282Y Homozygosity. *Dia Care*. 2013 Dec 19;37(1):259–66.
10. Moirand R. Clinical Features of Genetic Hemochromatosis in Women Compared with Men. *Annals of internal medicine*. 1997 Jul 15;127(2):105–10.
11. Moczulski DK, Grzeszczak W, Gawlik B. Role of Hemochromatosis C282Y and H63D Mutations in HFE Gene in Development of Type 2 Diabetes and Diabetic Nephropathy. *Dia Care*. 2001 Jul 1;24(7):1187–91.
12. Frayling T, Ellard S, Grove J, Walker M, Hattersley AT. C282Y mutation in HFE (haemochromatosis) gene and type 2 diabetes. *The Lancet*. 1998 Jun;351(9120):1933–4.
13. Halsall DJ. Typical type 2 diabetes mellitus and HFE gene mutations: a population-based case - control study. *Human Molecular Genetics*. 2003 Jun 15;12(>12):1361–5.
14. Njajou O, Alizadeh B, Vaessen N, Vergeer J, Houwing-duistermaat J, Hofman A, et al. The Role of Hemochromatosis C282Y and H63D Gene Mutations in Type 2 Diabetes. *Dia Care*. 2002 Oct 9;25(11):2013–116.
15. Marchetti P, Del Prato S, Lupi R, Del Guerra S. The pancreatic beta-cell in human Type 2 diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2006 Mar;16:S3–S6.
16. Weir GC, Bonner-Weir S. A dominant role for glucose in β cell compensation of insulin resistance. *J Clin Invest*. The American Society for Clinical Investigation; 117(1):81–3.
17. Cooksey RC, Jouihan HA, Ajioka RS, Hazel MW, Jones DL, Kushner JP, et al. Oxidative Stress, β -Cell Apoptosis, and Decreased Insulin Secretory Capacity in Mouse Models of Hemochromatosis. *Endocrinology*. 2004 Nov;145(11):5305–12.
18. Jouihan HA, Cobine PA, Robert C Cooksey, Hoagland EA, Boudina S, Abel ED, et al. Iron-Mediated Inhibition of Mitochondrial Manganese Uptake Mediates Mitochondrial Dysfunction in a Mouse Model of Hemochromatosis. *Mol Med*. 2008 Feb 20;14:98–108.
19. Passa P, Luyckx AS, Carpentier JL, Lefebvre PJ, Canivet J. Glucagon secretion in diabetic patients with idiopathic haemochromatosis. *Diabetologia*. 1977 May 15;13(5):509–13.
20. Girard J, Gautier JF. Rôle du glucagon dans la physiopathologie et le traitement du diabète. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2016 Dec 21;10:700–6.
21. Gabrielsen JS, Gao Y, Simcox JA, Huang J, Thorup D, Jones D, et al. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity. *J Clin Invest*. 2012 Oct 1;122(10):3529–40.
22. Abraham D, Rogers J, Gault P, Kushner JP, McClain DA. Increased insulin secretory capacity but decreased insulin sensitivity after correction of iron overload by phlebotomy in hereditary haemochromatosis. *Diabetologia*. 2006 Sep 22;49(11):2546–51.
23. Conte D, Mandelli C, Cesana M, Ferrini R, Marconi M, Bianchi A. Effectiveness of erythrocytapheresis in idiopathic hemochromatosis. Report of 14 cases. *Int J Artif Organs*. 1989 Jan;12(1):59–62.
24. Peterlin B, Globocnik Petrovic M, Makuc J, Hawlina M, Petrovic D. A hemochromatosis-causing mutation C282Y is a risk factor for proliferative diabetic retinopathy in Caucasians with type 2 diabetes. *Journal of Human Genetics*. 2003 Dec 1;48(12):646–9.
25. Oliva R, Novials A, Sánchez M, Villa M, Ingelmo M, Recasens M, et al. The HFE gene is associated to an earlier age of onset and to the presence of diabetic nephropathy in diabetes mellitus type 2. *Endocrine*. 2004;24(2):111–4.
26. Davis TME, Beilby J, Davis WA, Olynyk JK, Jeffrey GP, Rossi E, et al. Prevalence, Characteristics, and Prognostic Significance of HFE Gene Mutations in Type 2 Diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Dia Care*. 2008 Aug 27;31(9):1795–801.
27. Zorc M, Hruskovicova H, Petrovi MG, Mili M, Peterlin B, Petrovi D. Haemochromatosis-Causing Mutations C282Y and H63D Are Not Risk Factors for Coronary Artery Disease in Caucasians with Type 2 Diabetes. *Folia Biologica*. 2004 Oct 21;50(5):69–70.
28. Hernaez R, Yeung E, Clark JM, Kowdley KV, Brancati FL, Kao WHL. Hemochromatosis gene and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*. European Association for the Study of the Liver; 2011 Nov 1;55(5):1079–85.
29. Ellervik C, Birgens H, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Hemochromatosis genotypes and risk of 31 disease endpoints: Meta-analyses including 66,000 cases and 226,000 controls. *Hepatology*. 2007 Oct;46(4):1071–80.

30. Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Rifai N, Hu FB. Body Iron Stores in Relation to Risk of Type 2 Diabetes in Apparently Healthy Women. *JAMA*. 2004 Jan 30;291:711–7.
31. Iwasaki T, Nkajima A, Yoneda M, Yamada Y, Mukasa K, Fujita K, et al. Serum Ferritin Is Associated With Visceral Fat Area and Subcutaneous Fat Area. *Dia Care*. 2005 Sep 16;28:2486–91.
32. Dongiovanni P, Fracanzani AL, Fargion S, Valenti L. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: A promising therapeutic target. *Journal of Hepatology*. European Association for the Study of the Liver; 2011 Oct 1;55(4):920–32.
33. Qi L, van Dam RM, Rexrode K, Hu FB. Heme Iron From Diet as a Risk Factor for Coronary Heart Disease in Women With Type 2 Diabetes. *Dia Care*. 2006 Dec 27;30(1):101–6.
34. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: Biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*. 2009 Sep 9;51(2):679–89.
35. Kotronen A, Juurinen L, Hakkarainen A, Westerbacka J, Corne A, Bergholm R, et al. Liver Fat Is Increased in Type 2 Diabetic Patients and Underestimated by Serum Alanine Aminotransferase Compared With Equally Obese Nondiabetic Subjects. *Dia Care*. 2008 Jan;31(1):165–9.
36. Corradini E, Pietrangelo A. Iron and steatohepatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2012 Feb 9;27:42–6.
37. Datz C, Felder TK, Niederseer D, Aigner E. Iron homeostasis in the Metabolic Syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2013 Jan 7;43(2):215–24.
38. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of Liver Disease in Type 2 Diabetes and Management of Patients With Diabetes and Liver Disease. *Dia Care*. 2007 Feb 27;30(3):734–43.
39. Hickman IJ, Russell AJ, Prins JB, Macdonald GA. Should patients with type 2 diabetes and raised liver enzymes be referred for further evaluation of liver disease? *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2008 Apr;80(1):e10–2.
40. Milic S, Mikolasevic I, Orlic L, Devcic E, Starcevic-Cizmarevic N, Stimac D, et al. The Role of Iron and Iron Overload in Chronic Liver Disease. *Med Sci Monit*. 2016 Jun 22;22:2144–51.
41. Aigner E. Dysregulation of iron and copper homeostasis in nonalcoholic fatty liver. *WJH*. 2014;7(2):177.
42. Bekri S, Gual P, Anty R, Luciani N, Dahman M, Ramesh B, et al. Increased Adipose Tissue Expression of Hcpidin in Severe Obesity Is Independent From Diabetes and NASH. *Gastroenterology*. 2006 Sep;131(3):788–96.
43. Turlin B, Mendler MH, Moirand R, Guyader D, Guillygomarch A, Deugnier Y. Histologic Features of the Liver in Insulin Resistance–Associated Iron Overload. *American Journal of Clinical Pathology*. 2002 Jul 18;(116):263–70.
44. Amato A, Santoro N, ograve PC, Grandone A, Swinkels DW, Perrone L, et al. Effect of body mass index reduction on serum hepcidin levels and iron status in obese children. *International Journal of Obesity*. Nature Publishing Group; 2010 Dec;34(12):1772–4.
45. Chung B, Matak P, McKie AT, Sharp P. Leptin Increases the Expression of the Iron Regulatory Hormone Hcpidin in HuH7 Human Hepatoma Cells. *The Journal of Nutrition*. 2007 Oct 8;137:2366–70.
46. Green A, Basile R, Rumberger JM. Transferrin and iron induce insulin resistance of glucose transport in adipocytes. *Metabolism*. 2006 Aug;55(8):1042–5.
47. Meli R, Mattace Raso G, Irace C, Simeoli R, Di Pascale A, Paciello O, et al. High Fat Diet Induces Liver Steatosis and Early Dysregulation of Iron Metabolism in Rats. Gaetani S, editor. *PLoS ONE*. 2013 Jun 21;8(6):e66570.
48. Valenti L. A randomized trial of iron depletion in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia. *WJG*. 2014;20(11):3002.
49. Leon A Adams, Darrell H Crawford, Stuart K, House MJ, Pierre TGS, Webb M, et al. The Impact of Phlebotomy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Hepatology*. 2015 May 16;61:1555–64.
50. Xue H, Chen D, Zhong Y-K, Zhou Z-D, Fang S-X, Li M-Y, et al. Deferoxamine ameliorates hepatosteatosis via several mechanisms in ob/obmice. *Ann NY Acad Sci*. 2016 Jul 22;1375(1):52–65.