

HYPERFERRITINÉMIE NON-ALCOOLIQUE CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2

M.P. Hermans

L'hyperferritinémie est fréquente dans le diabète de type 2 et le syndrome métabolique. Elle est associée à la stéatose hépatique et l'insulinorésistance, mais paradoxalement à une plus faible prévalence de macroangiopathie dans le sexe masculin, qui pourrait être liée aux propriétés anti-oxydantes de la ferritine.

INTRODUCTION

Les atomes de fer sont essentiels pour la vie de nombreux organismes, et sont impliqués notamment dans la respiration, la photosynthèse, la synthèse des acides nucléiques, et la fixation de l'azote, du fait de leur capacité à transiter entre deux états d'oxydation stables et interchangeable, à savoir l'état ferreux (II) et ferrique(III). Suite à l'apparition du dioxygène d'origine biologique (*Great Oxidation Event*) produit par des cyanobactéries, notamment constitutives des stromatolithes dans les océans il y a 2.0 à 2.4 milliards d'années, la majeure partie du fer de la biosphère est passé de l'état ferreux soluble à l'état ferrique, moins soluble, ce qui a obligé de nombreux organismes à recourir à des voies métaboliques complexes pour réguler la captation, le transport et le stockage du fer biologique en présence d'une atmosphère définitivement enrichie en dioxygène, et ce d'autant plus que le fer ferreux demeure intrinsèquement réactif en présence de ce gaz, et susceptible de produire à son contact des composés intermédiaires hautement réactifs et pro-oxydants. Ceci explique que le fer biologique est généralement présent sous la forme de complexes protéinés (enzymes ; récepteur ou protéines de stockage), ou encore lié à des structures de type hèmes, ou à d'autres atomes métalliques. Par-delà le risque oxydatif, les concentrations biologiques en fer extracellulaire chez de nombreux métazoaires sont souvent maintenues très basses afin de contrecarrer la prolifération de bactéries ou d'autres agents infectieux ou parasitaires, pour lesquels le fer bio-disponible est un facteur essentiel pour la croissance et la reproduction.

FERRITINE

La ferritine est une protéine largement répandue dans le règne vivant, à la structure très conservée, dont la fonction est duale, permettant à la fois le stockage et la dé-toxification du fer. Chez les vertébrés, les ferritines cytoplasmiques sont des hétéro-polymères composés de 24 sous-unités, de types *heavy* (H) et *light* (L), ou de type H seulement, arrangées de manière à former une coquille creuse (ou nanocage) de 120 Å (diamètre extérieur) et de 80 Å (diamètre intérieur), capable de stocker sous la forme d'un complexe inorganique jusqu'à 4500 atomes de fer ferrique (Fe(III)), la sous-unité H étant dotée d'un centre catalytique (de type *ferroxidase*) permettant l'oxydation des atomes de fer ferreux (Fe(II)) originaires du *labile iron pool* (LIP) cytoplasmique, en présence de peroxydes, avant leur migration vers le centre tridimensionnel de la molécule de ferritine, leur précipitation et leur minéralisation sous une forme qui reste bio-disponible (hydrate ferrique), facilitée par les sites de nucléation des chaînes L. La mobilisation de cette réserve en fer fait par ailleurs appel à une dégradation des nanocages de type protéasomale ou lysosomale. Un homopolymère de ferritine composé de sous-unités H existe au niveau des mitochondries de certains tissus (cœur; pancréas; rein; testicule), qu'il protège également de la toxicité potentielle des atomes de fer ou de l'oxydation en général. Tandis que le contrôle du fer circulant est essentiellement régulé via l'hépcidine et la ferroportine, le contrôle du fer cellulaire est régulé via deux molécules, l'*iron regulatory protein 1* (IRP1) et l'IRP2, qui se lient aux *iron-responsive elements* (IRE) et modulent la captation vs. le stockage du fer, notamment via le récepteur de la transferrine de type 1 (TfR1), la ferroportine et la ferritine. La ferritine sérique est un marqueur biochimique aisément accessible, facile à obtenir et robuste des réserves corporelles de fer.

HYPERFERRITINÉMIE, SYNDROME MÉTABOLIQUE ET DIABÈTE

Sur la base de méta-analyses et de revue systématique de la littérature, il paraît indéniable qu'une sur-

charge corporelle en fer et/ou des apports accrus en fer lié à l'hème augmentent indépendamment l'incidence de diabète de type 2 (DT2). Des indices biologiques évocateurs de réserve en fer élevée se rencontrent fréquemment chez des patients atteints de DT2 et/ou présentant un phénotype de syndrome métabolique (SM). Une ferritinémie élevée est également associée à l'obésité et au sexe masculin. A côté de l'hyperferritinémie relative, les patients avec DT2 / SM ont également des taux plus élevés en hémoglobine, en érythropoïétine, en haptoglobine et en hepcidine, ce qui a fait suggérer par certains auteurs un rôle primordial de l'hypoxie du tissu adipeux. Il existe de nombreuses preuves mécanistiques et épidémiologiques qu'un statut de ferritine élevée prédispose à un dysfonctionnement progressif des cellules β , et qu'une surcharge en fer soit un facteur de risque potentiellement modifiable pour développer un diabète secondaire. En outre, la surcharge en fer est cardio-toxique, comme l'illustre l'histoire naturelle de l'hémochromatose non traitée.

L'association épidémiologique entre DT2, surcharge en fer et maladie cardiovasculaire (CV) pourrait toutefois être non-causale, d'autant plus que l'hyperferritinémie est associée à l'insulino-résistance (IR) et à la stéatose hépatique chez des patients non-porteurs d'hémochromatose génétique. L'IR et l'hyperinsulinémie sont par contre des facteurs CV majeurs qui sous-tendent l'hypertension essentielle, la dysfonction endothéliale, l'inflammation systémique de bas grade infra-clinique, et la dyslipidémie athérogène. Ils sous-tendent également une hépatosidérose dysmétabolique associée à une hyperferritinémie systémique chronique.

Etant donné que la forme commune du DT2 prédispose à l'apparition précoce de macroangiopathies, il était tentant d'attribuer un risque CV plus élevé aux états de surcharge en fer d'origine génétique ou acquise accompagnés de dysglycémie ou de diabète. Cependant, cette interprétation s'avère trop simpliste, d'autant que l'hyperglycémie *per se* est un facteur de risque cardiovasculaire (CV) de poids discutable à modeste, la relation entre l'hyperglycémie et la macroangiopathie étant médiée principalement par le phénotype cardiometabolique associé au risque de développer un DT2, à savoir l'IR; l'hyperinsulinémie compensatoire; l'adiposité centrale; la sédentarité; la sarcopénie; l'hypertension artérielle; la dyslipidémie athérogène; la dysfonction endothéliale; l'inflammation systémique de bas grade; et les dysadipokinémies. Tous ceux-ci sont actuellement considérés comme des facteurs de risque conventionnels ou candidats de maladie CV.

Paradoxalement, il existe, le cas échéant, peu de données sur l'association entre ferritinémie et prévalence de maladie CV chez des sujets masculins avec DT2, une affection caractérisée par une dysfonc-

tion endothéliale, un stress oxydatif, une prévalence élevée de SM, et une athérosclérose précoce. Cette faible documentation est d'autant plus surprenante que les hommes DT2 appartiennent à la catégorie de risque CV le plus élevé, en raison du sexe, de l'exposition à de nombreux facteurs de risque de maladies CV conventionnels ou émergents, et d'une ferritinémie plus élevée en moyenne que chez la femme. Nous avons pour cette raison caractérisé la prévalence de maladie CV et le phénotype cardiometabolique, en fonction de la ferritine sérique, d'hommes avec DT2 en prévention CV primaire ou secondaire, et avons documenté chez ces patients la prévalence du SM, la sensibilité à l'insuline, la présence d'une stéatose hépatique et le risque absolu estimé à 10 ans de souffrir de maladie coronarienne ou d'accident vasculaire cérébral, selon le calculateur *UKPDS Risk Engine*.

Cette étude transversale a porté sur 589 hommes atteints de DT2 (> 90% Caucasiens), suivis aux Cliniques universitaires Saint-Luc, chez lesquels la ferritine sérique a été déterminée dans le cadre d'une évaluation systématique du bilan martial dans le cadre du diabète. En présence d'une surcharge en fer biologique ou clinique franche, la recherche de diabètes secondaires (causés par des mutations favorisant la surcharge en fer, tels que C282Y et H63D) a été effectuée, et tous les patients avec hémochromatose génétique (tels les C282Y homozygotes) ainsi que les homozygotes H63D, les porteurs C282Y mono-alléliques ou les porteurs composites hétérozygotes (C282Y/H63D) ont été exclus. Deux groupes ont été analysés en parallèle : les patients avec ferritine normale (NF), c'est à dire appartenant aux trois premiers quartiles de ferritinémie (n=442), et des patients à ferritine élevée (HF) appartenant au 4^{ème} quartile de ferritinémie (n=147).

Nous avons observé une prévalence nettement plus élevée de macroangiopathie chez les hommes DT2 situés dans les trois premiers quartiles de ferritine, ce qui suggère qu'une ferritine basse à normale n'est pas associée à une cardio-protection dans cette population. Inversement, la prévalence nettement abaissée de macroangiopathie chez les hommes DT2 avec ferritine sérique élevée, était associée à une IR plus marquée et à une prévalence plus marquée de stéatose hépatique. Par contre, une analyse similaire effectuée auprès de 303 femmes avec DT2 n'a pas permis de documenter de différence en complications macroangiopathiques entre les patientes avec ferritine basse à normale (NF), appartenant aux trois premiers quartiles de ferritinémie (n=227), et les patientes avec ferritine moyenne élevée (HF), appartenant au 4^{ème} quartile de ferritinémie (n=76).

Ces observations suggèrent que les taux de ferritine élevée et/ou la présence de stéatose puissent,

paradoxalement, coexister avec un risque réduit de maladie CV chez les DT2 de sexe masculin. Cette différence de prévalence de macroangiopathie concernait tant la cardiopathie ischémique que l'artériopathie périphérique, et a été observée malgré une similitude globale entre les deux groupes en ce qui concerne les facteurs de risque CV suivants : âge, tabagisme, pression artérielle, albuminurie, triglycérides, CRP, fibrinogène et acide urique. Dans l'étude des hommes DT2, les groupes ayant des taux de ferritine normaux ou élevés avaient une durée de diabète et un degré de contrôle glycémique proches à identiques, ce qui exclut un effet confondant de l'hyperglycémie chronique comme facteur d'accélération de la macroangiopathie.

En ce qui concerne les déterminants de l'homéostasie du glucose, nous avons observé une sensibilité à l'insuline plus altérée dans le groupe HF, ainsi que des enzymes hépatiques plus élevées, bien que toujours dans la fourchette normale, et une prévalence plus élevée (de 20%) de stéatose hépatique non-alcoolique. En outre, la ferritine élevée n'a pas été associée à une perte ou à une diminution plus rapide de la fonction résiduelle sécrétoire β . On peut émettre comme hypothèse qu'un certain effet cardio-protecteur de la ferritine pourrait devenir opérationnel dans le milieu permissif de l'hyperglycémie, ou dans des conditions associés à une homéostasie altérée pour le glucose. Ces observations paradoxales ne contredisent pas le concept qu'une surcharge en fer massive reste hautement délétère pour la sécrétion d'insuline, comme le montre l'histoire naturelle de la fonction β -cellulaire chez les patients polytransfusés, ou porteurs d'hémochromatose génétique, et reste un facteur de risque majeur d'insuffisance cardiaque.

Il a été avancé qu'un taux élevé de ferritine sérique puisse correspondre à un taux également élevé de ferritine intracellulaire, en particulier au sein des cellules impliquées dans les processus d'athérosclérose,

comme l'endothéliocyte. Une telle élévation serait potentiellement athérogène via la promotion de la peroxydation lipidique vasculaire. L'association entre la ferritinémie et le risque de maladie CV est toutefois controversée dans la mesure où une élévation de la ferritine sérique pourrait traduire également l'accroissement réactionnel d'un bio-marqueur par ailleurs doté de propriétés anti-oxydantes nettes, qui serait ainsi régulé à la hausse en milieu pro-inflammatoire ou oxydatif, et modulable par diverses cytokines ou adipokines.

Ainsi, il est démontré que la ferritine est un antioxydant naturel puissant qui pourrait protéger l'endothélium contre les dommages oxydatifs. Cette activité anti-oxydante est une propriété pléiotrope moins connue de la ferritine. Il a été proposé qu'une ferritinémie élevée puisse représenter une réponse adaptative chronique de type inflammation systémique sub-clinique de bas grade, au-delà de son rôle de marqueur des stocks et/ou de surcharge en fer cytoplasmique et tissulaire. Il n'est pas exclu que l'effet anti-oxydant puisse balancer l'effet pro-oxydant et toxique au niveau de la cellule β , et que l'hyperferritinémie puisse avoir un impact opposé sur l'histoire naturelle de l'hyperglycémie du DT2 vs. les complications vasculaires, tel que celui que nous avons décrit dans le cadre de l'hyperuricémie dans le DT2. Nous avons par ailleurs observé fortuitement dans le DT2 une élévation marquée de la ferritine moyenne chez les patients des deux sexes dont la latéralité cérébrale les identifiait comme non-droitières et/ou présentant une intolérance gastro-intestinale nette à la metformine. Chez des DT2 au Sud-Kivu, nous avons également documenté récemment une association entre hyperferritinémie et la mutation Q248H de la ferroportine, associée au phénotype de diabète atypique « africain » et qui serait modulée par des facteurs environnementaux caractéristiques du Grand Rift oriental. Les bases sous-jacentes à ces associations inédites sont inconnues, et font actuellement l'objet d'études complémentaires.

RÉFÉRENCES

1. Aisen P, Enns C, Wessling-Resnick M. Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33:940-59.
2. Arosio P, Levi S. Cytosolic and mitochondrial ferritins in the regulation of cellular iron homeostasis and oxidative damage. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1800:783-92.
3. Balla G, Jacob HS, Balla J, Rosenberg M, Nath K, Apple F, Eaton JW, Vercellotti GM. Ferritin: a cytoprotective antioxidant strategem of endothelium. *J Biol Chem* 1992; 267: 18148-53.
4. Bao W, Rong Y, Rong S, Liu L. Dietary iron intake, body iron stores, and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2012; 10:119.

Lantus SoloStar 100 U/ml, solution injectable en stylo prérempli (SoloStar®)

Lantus 100 U/ml, solution injectable en cartouche

Composition : insuline glargine 100 U/ml. **Formes pharmaceutiques :** solution injectable en stylo prérempli (SoloStar®) ou en cartouche. Solution limpide, incolore. **Indication :** diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans. **Posologie et mode d'administration :** Lantus contient de l'insuline glargine, un analogue de l'insuline à durée d'action prolongée. Lantus doit être administré une fois par jour à n'importe quel moment de la journée mais au même moment chaque jour. Le schéma posologique de Lantus (posologie et moment d'administration) doit être ajusté individuellement. Chez les patients atteints de diabète de type 2, Lantus peut également être associé à des antidiabétiques oraux. **Sujet âgé (≥ 65 ans) :** chez les patients âgés, une altération progressive de la fonction rénale peut provoquer une diminution régulière des besoins en insuline. **Insuffisance rénale :** chez les patients insuffisants rénaux, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction du métabolisme de l'insuline. **Insuffisance hépatique :** chez les patients insuffisants hépatiques, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction de la néoglucogénèse et d'une réduction du métabolisme de l'insuline. **Population pédiatrique :** la sécurité et l'efficacité de Lantus ont été établies chez l'adolescent et l'enfant à partir de 2 ans. Lantus n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 2 ans. Quand on remplace une insuline d'action intermédiaire ou d'action prolongée par Lantus, il peut être nécessaire de modifier la dose d'insuline et/ou d'ajuster la posologie du traitement antidiabétique concomitant (doses et horaires d'administration des insulines rapides ou des analogues rapides de l'insuline ou posologie des antidiabétiques oraux associés). Afin de réduire le risque de survenue d'une hypoglycémie nocturne ou de début de journée, les patients qui remplacent leur schéma d'insuline basale de 2 injections journalières d'insuline NPH par une injection quotidienne de Lantus doivent réduire leur dose quotidienne d'insuline basale de 20-30% durant les premières semaines de traitement. Durant les premières semaines cette réduction doit, au moins en partie, être compensée par une augmentation de l'insuline couvrant les repas, après cette période le traitement devra être ajusté individuellement.

Lantus® SoloSTAR (5 x 3 mL) = € 59,67
Lantus® cartouches (5 x 3 mL) = € 59,67

LANTUS® THE YOU KNOW




LANTUS® SoloSTAR®
insulin glargine
GLYCAEMIC CONTROL ALL DAY, EVERY DAY

Simplifier l'utilisation de l'insuline pour le diabète de type 2
1 seule injection par jour • 24 heures d'action sans pic

Comme avec d'autres analogues de l'insuline, les patients nécessitant de fortes doses d'insuline en raison de la présence d'anticorps anti-insuline humaine peuvent constater une amélioration de leur réponse à l'insuline avec Lantus. Il est recommandé d'assurer une surveillance métabolique étroite pendant la période de transition et les premières semaines qui suivent. Quand l'équilibre métabolique s'améliore, augmentant la sensibilité à l'insuline, il peut être nécessaire d'effectuer un ajustement posologique supplémentaire. Un ajustement posologique peut également s'avérer nécessaire par exemple en cas de modification du poids corporel ou du mode de vie du patient, de modification de l'heure d'administration de l'insuline ou dans toute autre circonstance pouvant augmenter la susceptibilité à l'hypo- ou à l'hyperglycémie. **Mode d'administration :** par voie sous-cutanée. Lantus ne doit pas être administré par voie intraveineuse. L'effet prolongé de Lantus dépend de l'injection dans le tissu sous-cutané. L'administration intraveineuse de la dose sous-cutanée usuelle risquerait de provoquer une hypoglycémie sévère. On n'a pas observé de différences cliniques notables sur le plan des taux sériques d'insuline et de glucose, suivant que Lantus est administré dans l'abdomen, la région deltoïde ou la cuisse. Il faut néanmoins effectuer une rotation des sites d'injection dans une même zone d'injection, d'une injection à l'autre. Il ne faut ni mélanger Lantus à une autre insuline, ni la diluer. Un mélange ou une dilution risquerait en effet de modifier le profil d'action en fonction du temps et un mélange pourrait provoquer une précipitation. Les instructions d'utilisation mentionnées dans la notice doivent être lues avec attention avant toute utilisation de SoloStar®. **Contre-indications :** hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables :** L'hypoglycémie, en général l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré lors de toute insulinothérapie, peut survenir si la dose d'insuline est supérieure aux besoins. Les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques sont listés ci-dessous, classés par système organe et dans l'ordre décroissant des fréquences d'apparition (très fréquent : ≥1/10 ; fréquent : ≥1/100, <1/10 ; peu fréquent : ≥1/1.000, <1/100 ; rare : ≥1/10.000, <1/1.000 ; très rare : <1/10.000). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** très fréquent : hypoglycémie. **Affections du système immunitaire :** rare : réactions allergiques. **Affections du système nerveux :** très rare : dysgueusie. **Affections oculaires :** rare : altération de la vision et rétinopathie. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** fréquent : lipohypertrophie ; peu fréquent : lipatrophie. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** très rare : myalgie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** fréquent : réactions au site d'injection ; rare : oedème. **Statut légal de délivrance :** médicament soumis à prescription médicale. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Allemagne. **Numéros d'autorisation de mise sur le marché :** EU/1/00/134/030-037 (SoloStar®), EU/1/00/134/005-007 (cartouche). **Date de mise à jour du texte :** 25/05/2012

SANOFI DIABÈTE 

Avec le soutien de LifeScan



5. Bozzini C, Girelli D, Tinazzi E, Olivieri O, Stranieri C, Bassi A *et al.* Biochemical and genetic markers of iron status and the risk of coronary artery disease: an angiography-based study. *Clin Chem* 2002; 48: 622-8.
6. Brudevold R, Hole T, Hammerstrøm J. Hyperferritinemia is associated with insulin resistance and fatty liver in patients without iron overload. *PLoS One* 2008; 3: e3547.
7. Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes* 2002; 51:2348-54.
8. Fernandez-Real JM, Ricart-Engel W, Arroyo E, Balanca R, Casamitjana-Abella R, Cabrero D, *et al.* Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998; 21:62-8.
9. Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999; 22:1978-83.
10. Friedrich N, Milman N, Völzke H, Linneberg A, Jørgensen T. Is serum ferritin within the reference range a risk predictor of cardiovascular disease? A population-based, long-term study comprising 2874 subjects. *Br J Nutr* 2009; 10:1-7.
11. Gillum RF. Association of serum ferritin and indices of body fat distribution and obesity in Mexican American men - the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25:639-45.
12. Gordeuk VR, Caleffi A, Corradini E, Ferrara F, Jones RA, Castro O, *et al.* Iron overload in Africans and African-Americans and a common mutation in the SCL40A1 (ferroportin 1) gene. *Blood Cells Mol Dis* 2003; 31:299-304.
13. Haap M, Fritsche A, Mensing HJ, Haring HU, Stumvoll M. Association of high serum ferritin concentration with glucose intolerance and insulin resistance in healthy people. *Ann Intern Med* 2003; 139:869-71.
14. Harrison PM, Arosio P. The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1275:161-203.
15. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell* 2010; 142:24-38.
16. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. Raised natriuretic peptides, big-endothelin-1 and improved beta-cell function in type 2 diabetic males with hyperuricaemia. *Diab Vasc Dis Res* 2009; 6:190-3.
17. Hermans MP, Ahn SA, Amoussou-Guenou KD, Balde NM, Rousseau MF. Do high ferritin levels confer lower cardiovascular risk in type 2 diabetes males? *Diabetic Med* 2010; 27: 417-22.
18. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. Handgrip strength, insulin sensitivity and β -cell function in type 2 diabetes. *Diabetic Med* 2009; 26:1289-92.
19. Jiang F, Sun ZZ, Tang YT, Xu C, Jiao XY. Hepcidin expression and iron parameters change in Type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93:43-8.
20. Katchunga PB, Baguma MA, M'Buyamba-Kabangu J-R, Hermans MP, Delanghe J, Philippé J. Ferroportin Q248H mutation, hyperferritinemia and atypical type 2 diabetes mellitus in South Kivu. *Diab Metab Syndr (in press)*.
21. Kiechl S, Willeit J, Egger G, Poewe W, Oberhollenzer F. Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation* 1997; 96:3300-7.
22. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Reviews* 2009; 23:95-104.
23. Lecube A, Hernández C, Pelegrí D, Simó R. Factors accounting for high ferritin levels in obesity. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32:1665-9.
24. Ma J, Stampfer MJ. Body iron stores and coronary heart disease. *Clin Chem* 2002; 48: 601-3.
25. Menke A, Fernández-Real JM, Muntner P, Guallar E. The association of biomarkers of iron status with peripheral arterial disease in US adults. *BMC Cardiovasc Disord* 2009; 9:34.
26. Moore M, Folsom AR, Barnes RW, Eckfeldt JH. No association between serum ferritin and asymptomatic carotid atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 719-23.
27. Rajpathak SN, Crandall JP, Wylie-Rosett J, Kabat GC, Rohan TE, Hu FB. The role of iron in type 2 diabetes in humans. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790:671-81.
28. Salonen JT, Tuomainen TP, Nyyssönen K, Lakka HM, Punnonen K. Relation between iron stores and non-insulin dependent diabetes in men: case-control study. *BMJ* 1998; 317:727.
29. Hämmäläinen P, Saltevo J, Kautiainen H, Mäntyselkä P, Vanhala M. Erythropoietin, ferritin, haptoglobin, hemoglobin and transferrin receptor in metabolic syndrome: a case control study. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11:116.
30. Vari IS, Balkau B, Kettaneh A, Andre P, Tichet J, Fumeron F *et al.*, DESIR Study Group. Ferritin and transferrin are associated with metabolic syndrome abnormalities and their change over time in a general population: data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care* 2007; 30:1795-1801.
31. You SA, Wang Q. Ferritin in atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2005; 357:1-16.
32. Zhao Z, Li S, Liu G, Yan F, Ma X, Huang Z, Tian H. Body iron stores and heme-iron intake in relation to risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7:e41641.
33. Zheng H, Patel M, Cable R, Young L, Katz SD. Insulin sensitivity, vascular function, and iron stores in voluntary blood donors. *Diabetes Care* 2007; 30:2685-9.

SUMMARY

Raised ferritin levels are common in patients with type 2 diabetes or the metabolic syndrome. It is associated with liver steatosis and insulin resistance, and, paradoxically, with lower prevalence of macroangiopathy in the male gender, which could be related to ferritin's antioxidant properties.

KEY WORDS

Diabetes, ferritin, steatosis, metabolic syndrome, insulin, oxidation.

Correspondance :
PR. MICHEL P. HERMANS

MD PhD DipNatSci DipEarthSci DipHumGeog PGCert (SocSc)
Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10 - B-1200 Bruxelles (Belgique)