

Fer, stress oxydant et diabète gestationnel

Iron status, oxidative stress and gestational diabetes

S. Zein¹, S. Rachidi¹, I. Hininger-Favier^{2,3}

¹Département de pharmacie clinique, Faculté de pharmacie, Université Libanaise, Hadath, Liban.

²Département de biologie des maladies et des traitements, UFR de pharmacie, Université Joseph-Fourier, Grenoble.

³Inserm U1055, Grenoble.

Résumé

L'augmentation de l'insulinorésistance dans le monde est un sujet préoccupant en termes de santé publique, en raison des risques associés de diabète de type 2, de maladies cardiovasculaires, de cancers et, plus récemment, d'augmentation du risque de déclin cognitif. Au cours de la gestation, l'insulinorésistance est un phénomène physiologique qui, lorsqu'elle n'est pas « maîtrisée », peut devenir pathologique, on parle alors de diabète gestationnel (DG). Le lien étroit entre stress oxydant, diabète et DG est clairement admis, résultant d'une hyperproduction radicalaire associée à l'hyperglycémie et à une diminution des défenses antioxydantes. Au cours de cette dernière décennie, une controverse est née sur les risques associés à des apports élevés en fer, en raison de son rôle pro-oxydant et du risque de diabète associé à une ferritinémie élevée. Une relation qui est également décrite dans l'augmentation du risque de DG, et qui doit inciter à évaluer le bénéfice/risque en cas de supplémentation martiale. En effet, un diagnostic biologique fondé uniquement sur une ferritine basse, et en l'absence d'anémie, conduit encore trop souvent à une supplémentation préventive qui ne serait pas dénuée de risque sur l'incidence de DG. Un risque qui justifie que la supplémentation martiale ne soit proposée qu'en cas d'anémie, alors, qu'à l'avenir, le dosage de la ferritine en début de grossesse pourrait devenir un marqueur de risque de DG.

Mots-clés : Diabète gestationnel – fer – ferritine – insulinorésistance – stress oxydant.

Summary

The increased insulin resistance (IR) in the world is an issue of concern for public health due to the associated risks of type 2 diabetes, cardiovascular diseases, cancers and more recently increased risk of cognitive decline. During pregnancy, IR is a physiological phenomenon which, when not managed, can become pathological then called gestational diabetes mellitus (GDM). The role of oxidative stress in the pathophysiology of GDM and diabetes is well documented. Studies have shown an increase in oxidative markers with the decreased antioxidant defenses. During the last decade, a controversy rose concerning excess iron due to its prooxidant role and associated diabetes risk. In fact, several observational studies have reported an increased risk of IR in case of high iron status; the relationship is also described in the increased risk of GDM. Iron supplementation based only on low ferritin value without anemia leads too often to preventive supplementation, which is not without GDM risk. Consequently the adaptation of iron dose based on ferritin level in early pregnancy should be reevaluated in terms of risk/benefit and iron supplementation should be offered in cases of documented anemia only.

Key-words: Gestational diabetes – iron – ferritin – insulin resistance – oxidative stress.

Correspondance :

Isabelle Hininger-Favier

Département de biologie des maladies et des traitements
UFR de pharmacie
Université Joseph-Fourier
Domaine de la Merci
38700 La Tronche
isabelle.hininger@ujf-grenoble.fr

Introduction

Le diabète gestationnel (DG), en raison de ses complications fœtales, a suscité de nouvelles recommandations dans sa prise en charge. Face à l'augmentation de l'incidence de DG, liée en partie à l'abaissement de nouvelles valeurs-seuils pour le diagnostic, et à l'augmentation de l'incidence du diabète de type 2 (DT2) et de l'obésité dans la population générale, l'identification de facteurs aggravant le risque d'insulinorésistance est un sujet important pour une meilleure prévention. Si, jusqu'à une époque encore récente, la supplémentation martiale était devenue quasi systématique chez les femmes enceintes, au cours de cette dernière décennie s'est développée une controverse sur l'intérêt des suppléments systématiques en fer, en raison d'un lien possible entre un statut en fer élevé et le risque de diabète et de DG. Le fer en excès peut être pro-oxydant, et participer à la génération de radicaux libres pouvant altérer les cellules β -pancréatiques et le métabolisme glucidique.

Fer et diabète

Les relations entre surcharge en fer et insulinorésistance, clairement admises dans l'hémochromatose, pourraient également être impliquées dans l'étiopathogénie de l'insulinorésistance et du DT2. Une ferritine élevée, indépendamment de l'hémoglobine, prédisposerait à une augmentation du risque de DT2 [1-3]. La concentration de ferritine, utile pour estimer les réserves en fer, est souvent décrite comme un marqueur d'obésité abdominale et d'une augmentation de la protéine C-réactive (un marqueur combiné d'inflammation et de stress oxydatif).

Les propriétés pro-oxydantes du fer, mises en causes dans l'étiologie du DT2, ont fait l'objet d'une revue générale [4]. Le fer en excès perturberait l'extraction hépatique de l'insuline et la signalisation musculaire de l'insuline, et interférerait avec la sécrétion de l'insuline par les cellules β -pancréatiques [5]. Enfin, le fer pourrait également agir indirectement en entrant en compétition avec des métaux

divalents, comme le zinc et le chrome III, connus pour leurs propriétés insulino-sensibilisatrices. Fer et chrome III utilisent la même protéine de transport, la transferrine, pour atteindre leur cible cellulaire, et pourraient entrer en compétition au niveau des sites de fixation. Le zinc entre aussi en compétition avec le fer au niveau de son absorption intestinale, or il joue, au sein du pancréas, un rôle décisif dans la synthèse, le stockage et la sécrétion d'insuline.

Selon certains auteurs, l'augmentation des réserves en fer au cours de la ménopause serait en partie impliquée dans la perte des avantages du profil biologique féminin en terme d'augmentation de l'insulinorésistance et des pathologies oxydatives [6].

Même si la part respective de l'hyperferritinémie constatée et celle d'un syndrome inflammatoire, bien décrite en cas de diabète, est difficile à apprécier dans les effets observés, le rôle d'un statut martial élevé ne doit pas être sous-estimé. En effet, une relation entre apport en fer et risque de diabète est décrite en cas de consommation élevée de viandes rouges (≥ 5 fois par semaine *versus* ≤ 1 fois par semaine) [7].

La *Nurses' Health Study*, après 10 ans de suivi d'une cohorte de 32 826 femmes exemptes de pathologies à l'inclusion, conclut à une augmentation de risque de DT2 chez celles qui, à l'entrée dans l'étude, présentaient un taux de ferritine élevé [8]. Inversement, et de façon intéressante, l'induction d'un déficit en fer conduisant à une réduction de 50 % de la concentration en ferritine chez des sujets intolérants au glucose, ou le don de sang chez des sujets DT2, améliore la sensibilité à l'insuline [9].

L'ensemble de ces données suggère que l'évaluation de la ferritinémie, ainsi que l'estimation des apports en fer héminique pourraient être utiles dans la prévention du risque de diabète.

Statut en fer et risque de diabète gestationnel

Lao et Tam, dès 1997, ont été les premiers à rapporter une association entre taux de ferritine et intolérance gestationnelle au glucose [10]. Depuis, d'autres études

ont rapporté, au cours du 3^e trimestre de grossesse, des taux de ferritine élevés (valeurs médiane : 47,4 $\mu\text{g/l}$ *versus* 22,5 $\mu\text{g/l}$) chez les femmes présentant un DG [11]. L'impact d'une ferritine élevée au 1^{er} trimestre serait également un facteur de risque de DG. Une association significative est décrite pour une ferritine $> 19,7 \mu\text{g/l}$ [12, 13], alors que la relation est moins évidente pour l'hémoglobine [11].

L'ensemble de ces résultats suggère donc que l'état des réserves martiales pourrait devenir un marqueur de risque de DG.

Stress oxydant, fer et diabète gestationnel

Au cours de la grossesse, le placenta, très riche en mitochondries, pourvoit aux besoins énergétiques nécessaires à la croissance du fœtus. Cette demande élevée d'énergie est assurée par la glycolyse aérobie, qui s'accompagne d'un besoin accru en oxygène et d'une production inévitable de radicaux libres par la mitochondrie. Avec la maturation du placenta, la charge mitochondriale augmente, et avec elle la production de radicaux libres, entraînant une libération du fer.

Le métabolisme du fer au cours de la grossesse est adapté aux besoins du fœtus. Ainsi, le placenta, riche en récepteurs de la transferrine, permet la captation du fer depuis l'espace maternel, puis son transfert et son relargage vers l'espace fœtal. L'efficacité du Fe^{2+} en tant que donneur d'électrons, et du Fe^{3+} comme accepteur d'électrons, est un élément fondamental pour de nombreuses réactions biochimiques. Toutefois, le fer libre, lorsqu'il est en excès, est potentiellement dangereux en raison de sa capacité à générer des espèces oxydantes très réactives, comme le radical hydroxyle OH^{\cdot} , *via* la réaction de Fenton. Ce fer, abondant dans le placenta, jouerait également un rôle important dans la production des radicaux libres placentaires.

En réponse à cette hyperproduction de radicaux libres, une augmentation des systèmes de défense antioxydante est généralement observée au cours de la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3274856>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3274856>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)