

M/S : médecine sciences



Glucocorticoïdes, 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 et obésité viscérale

Glucocorticoids, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, and visceral obesity

Odile Paulmyer-Lacroix, Sandrine Boullu-Ciocca, Charles Oliver, Anne Dutour and Michel Grino

Volume 19, Number 4, avril 2003

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/006500ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)
1958-5381 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Paulmyer-Lacroix, O., Boullu-Ciocca, S., Oliver, C., Dutour, A. & Grino, M. (2003). Glucocorticoïdes, 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 et obésité viscérale. *M/S : médecine sciences*, 19(4), 473–476.

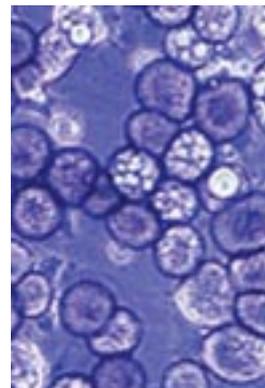
Article abstract

Glucocorticoids are implicated as a pathophysiological mediator of obesity and its accompanying metabolic and cardiovascular complications. Obese patients exhibit normal circulating cortisol levels, related to increased glucocorticoid production and degradation. However, it has been demonstrated that local production of active cortisol from inactive cortisone driven by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is exaggerated in adipose tissue of obese subjects. Such local hypercortisolism may be responsible for increased adipocyte differentiation and enhanced secretion of free fatty acids and other substances involved in the metabolic and cardiovascular complications observed in obesity.

> L'importance des glucocorticoïdes dans le développement et le maintien de l'obésité ainsi que la genèse de ses complications métaboliques et cardio-vasculaires est maintenant bien reconnue. L'existence, chez l'obèse, de concentrations circulantes de cortisol normales a fait envisager la possibilité d'anomalies du métabolisme local des glucocorticoïdes, en particulier dans le tissu adipeux. Un ensemble de données récentes a mis en évidence, dans ce tissu, une surexpression de la 11β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1, enzyme qui convertit la cortisone (inactive) en cortisol (actif). Cette surexpression engendre un hypercorticisme local. Le développement d'inhibiteurs spécifiques de la 11β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 pourrait constituer une nouvelle approche du traitement de l'obésité viscérale et de ses complications. <

Glucocorticoïdes, 11β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 et obésité viscérale

Odile Paulmyer-Lacroix, Sandrine Boullu-Ciocca, Charles Oliver, Anne Dutour, Michel Grino



O. Paulmyer-Lacroix, M. Grino :
 Laboratoire des Interactions fonctionnelles en Neuroendocrinologie, UFR de Médecine secteur Nord, Institut Jean Roche, Université de la Méditerranée, boulevard Pierre Dramard, 13916 Marseille Cedex 20, France.

grino.m@jean-roche.univ-mrs.fr

S. Boullu-Ciocca, C. Oliver, A. Dutour :
 Laboratoire des Interactions Fonctionnelles en Neuroendocrinologie, UFR de Médecine secteur Nord, Institut Jean Roche, Université de la Méditerranée, boulevard Pierre Dramard, 13916 Marseille Cedex 20, France et Service d'Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition, Hôpital Nord, 13015 Marseille, France.

mentation de la masse grasse viscérale. Ce phénomène est consécutif à l'effet des glucocorticoïdes sur la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes, la lipogenèse induite par la lipoprotéine lipase, et la lipolyse induite par la lipase hormono-sensible (→) (Figure 1).

La régulation de la sécrétion et de l'action des glucocorticoïdes est un phénomène complexe et multifactoriel [2]. La synthèse et la sécrétion du cortisol par les corticosurrénales sont principalement stimulées par l'*adrenocorticotropin hormone* (ACTH) hypophysaire, elle-même contrôlée par des neurohormones hypothalamiques. Cet axe est sous la dépendance d'afférences limbiques (hippocampe, amygdale) et du rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes. Dans la circulation sanguine, une large majorité du cortisol est liée à la transcortine. Les glucocorticoïdes agissent sur leurs tissus cibles par l'intermédiaire de récepteurs cytosoliques de

(→) m/s
 2000, n° 6-7,
 p. 828

L'augmentation de la prévalence de l'obésité, qui conduit à parler de véritable épidémie mondiale, et son association à un risque plus élevé de morbi-mortalité, font de cette affection une véritable priorité de santé publique. L'obésité est associée à de nombreuses maladies dont l'hypertension artérielle, la coronaropathie, les dyslipidémies et le diabète. La fréquence de ces complications augmente lorsque l'excès de tissu grasseux est localisé dans la région abdominale, en particulier autour des viscéres [1]. Les facteurs responsables de la localisation viscérale de l'excès de graisse ne sont pas parfaitement connus. Cependant, des anomalies de la régulation ou de l'action des glucocorticoïdes (cortisol) pourraient jouer un rôle important. En effet, on sait que les patients souffrant d'un syndrome de Cushing ou recevant un traitement chronique par les glucocorticoïdes présentent une aug-

deux types: le récepteur des minéralocorticoïdes (qui possède une forte affinité [0,5 nM] pour le cortisol) et le récepteur des glucocorticoïdes (RG) dont l'affinité pour le cortisol est plus faible (5 nM). Il existe deux isoformes du RG: l'isoforme α , active, et l'isoforme β , inactive car incapable de se lier au cortisol. Enfin, l'importance d'un mécanisme supplémentaire de régulation de l'action des glucocorticoïdes, le métabolisme local, intracellulaire, en amont du récepteur, sous la dépendance de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (11 β -HSD) a été récemment reconnue. La 11 β -HSD active ou inactive les glucocorticoïdes circulants et assure ainsi une modulation de leur action, modulation qui présente une spécificité tissulaire.

La 11 β -HSD appartient à la superfamille des déshydrogénases d'alcool à chaîne courte. Deux isoformes ont été caractérisées (Figure 2). Le gène de l'isoforme de type 1, d'une taille de 30 kb, est localisé sur le chromosome 1 en q32.2, comporte six exons et code pour une protéine de 34 kDa. L'enzyme est présente dans le réticulum endoplasmique et son activité est dépendante de la NADP(H) (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate déshydrogénase). La 11 β -HSD-1 est bidirectionnelle et exerce une activité de type déshydrogénase (convertissant le cortisol en cortisone, qui est inactive) et de type réductase (convertissant la cortisone en cortisol, voir Figure 2). On admet classiquement qu'*in vivo*, c'est l'activité réductase qui prédomine; cependant, cette notion a été récemment controversée. La 11 β -HSD-1 est présente dans de nombreux tissus de l'organisme (foie, poumon, tissu adipeux, gonades, os, œil, muscle lisse vasculaire, peau et système nerveux central). Au niveau hépatique, la 11 β -HSD-1, en conjonction avec la 5 α -réductase, participe au métabolisme des glucocorticoïdes, modulant ainsi les concentrations circulantes de cortisol. Dans les autres tissus cibles, la 11 β -HSD-1 va moduler localement l'exposition aux glucocorticoïdes en réglant la conversion locale de cortisone et donc les concentrations intracellulaires de cortisol.

Le gène de l'isoforme de type 2, d'une taille de 6,2 kb, est localisé sur le chromosome 16 en q22, comporte cinq exons et code pour une protéine de 44 kDa. L'enzyme est présente dans le réticulum endoplasmique et dans la zone périnucléaire; son activité est dépendante de la NAD. La 11 β -HSD-2 exerce exclusivement une activité de type déshydrogénase. La 11 β -HSD-2 est présente dans les tissus cibles de l'aldostérone, c'est-à-dire le rein, le côlon et les glandes sudoripares; son rôle exclusif est de protéger le récepteur des minéralocorticoïdes de l'action du cortisol. Ainsi, la cortisone, produite sous l'action de la 11 β -HSD-2 dans le rein, servira de substrat à la 11 β -HSD-1 dans d'autres tissus [3, 4].

Chez les patients obèses, la sécrétion du cortisol et sa clairance sont augmentées, avec pour conséquence des concentrations circulantes normales, voire diminuées

[5]. L'augmentation de la sécrétion du cortisol peut être expliquée soit par une stimulation chronique des facteurs centraux de régulation [6], soit par une diminution du rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes [7]. L'augmentation de la clairance du cortisol est probablement consécutive à une augmentation de l'activité 5 α -réductase et à une diminution de l'activité 11 β -déshydrogénase dans le foie [8].

De plus, de nombreux arguments sont en faveur d'anomalies de régulation de la 11 β -HSD-1 dans le tissu adipeux. Chez le rat Zucker, modèle animal d'obésité génétique, l'activité 11 β -HSD-1 est augmentée dans le tissu adipeux viscéral [9]. L'importance d'anomalies de la 11 β -HSD-1 dans la physiopathologie de l'obésité a récemment été mise en évidence. Masuzaki *et al.* [10] ont montré que, chez la souris, la surexpression ciblée de la 11 β -HSD-1 dans les adipocytes, à un niveau équivalent à celui existant dans le tissu adipeux de l'obèse, reproduit un tableau clinique et biologique comparable à celui de l'obésité vis-

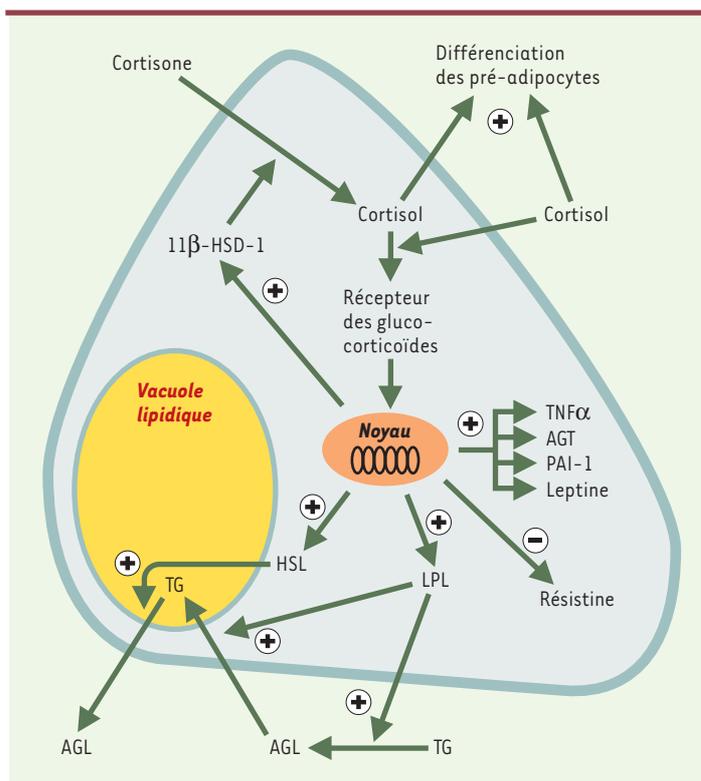


Figure 1. Mécanismes d'action de la 11 β -HSD-1 et des glucocorticoïdes dans le tissu adipeux et leurs conséquences sur le développement de l'obésité viscérale et de ses complications. Représentation schématique d'un adipocyte. Les glucocorticoïdes ont un effet sur la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes, la lipogenèse induite par la lipoprotéine lipase (LPL), et la lipolyse induite par la lipase hormono-sensible (HSL). TNF α : tumor necrosis factor α ; AGT: angiotensinogène; PAI-1: inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1; TG: triglycérides; AGL: acides gras libres.



(→) m/s
1999, n° 11,
p. 1276

cérale chez l'homme. En effet, ces animaux présentent une augmentation des contenus en cortisol dans le tissu adipeux, et une augmentation de la masse grasse viscérale, qui est particulièrement marquée lors d'un régime riche en lipides. Cette obésité s'accompagne d'une augmentation des concentrations circulantes d'acides gras libres et de leptine, d'une hypertriglycéridémie et d'une diminution de la sensibilité à l'insuline. Ces souris présentent donc une hyperphagie avec résistance à la leptine (→). Elles développent un phénotype très proche de celui des patients présentant un syndrome X (qui associe une résistance à l'insuline, une élévation des triglycérides, une diminution de l'HDL-cholestérol, une obésité et une hypertension artérielle). Dans le tissu adipeux des souris transgéniques, l'augmentation du métabolisme local des glucocorticoïdes entraîne une surexpression de plusieurs facteurs qui jouent un rôle majeur dans les complications de l'obésité: la lipoprotéine lipase, l'angiotensinogène, le *tumor necrosis factor* α ... La surexpression de la 11 β -HSD-1 peut donc à elle seule être responsable de l'apparition du phénotype d'obésité.

Chez l'homme, l'exploration de la régulation de la 11 β -HSD-1 du tissu adipeux est évidemment plus difficile. Cependant, on a montré que l'activité réductase de la 11 β -HSD-1 est augmentée dans le tissu adipeux viscéral par rapport au tissu adipeux sous-cutané du sujet de poids normal et dans le tissu adipeux sous-cutané du patient obèse par rapport au sujet de poids normal [5, 11-13]. Dans le tissu adipeux sous-cutané du sujet obèse, il existe une corrélation positive entre l'activité de la 11 β -HSD-1 et l'indice de masse corporelle [8]. De manière complémentaire, nous avons mis en évidence, par hybridation *in situ* semi-quantitative, une augmentation des concentrations des ARNm de la 11 β -HSD-1 dans le tissu adipeux abdominal de patients obèses, à la fois dans les adipocytes du tissu adipeux sous-cutané et dans les adipocytes et le stroma du tissu adipeux viscéral [14] (Figure 3).

Les variations d'expression de la 11 β -HSD-1 dans le tissu adipeux ont des conséquences importantes sur le développement de l'obésité et sur les complications qui l'accompagnent. En effet, il a été récemment montré, dans le tissu adipeux viscéral humain, que l'activité 11 β -HSD-1 était principalement de type déshydrogénase dans les pré-adipocytes non différenciés et majoritairement de type réductase dans les adipocytes matures

[15]. Ces observations suggèrent un effet biphasique des glucocorticoïdes. Sous l'effet de la 11 β -HSD-1, une inactivation du cortisol pourrait permettre la prolifération des pré-adipocytes, alors que celle-ci est normalement inhibée par les glucocorticoïdes. L'augmentation de la conversion de cortisone en cortisol pourrait secondairement favoriser leur différenciation en adipocytes [15]. Dans l'adipocyte mature, un hypercorticisme local entraînera

une stimulation de l'activité de la lipoprotéine lipase et de la lipase hormonosensible, avec pour conséquence une libération accrue d'acides gras libres dans la circulation porte et l'induction, à l'échelle hépatique, d'une résistance à l'insuline et d'une augmentation de la néoglucogénèse. Un excès de cortisol peut aussi entraîner une augmentation de sécrétion de facteurs réglés par cette hormone, impliqués dans les complications thrombotiques de l'obésité tels que l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 [16].

Les mécanismes responsables de la régulation de l'expression et de l'action de la 11 β -HSD-1 sont loin d'être parfaitement connus. Les glucocorticoïdes, les hormones thyroïdiennes, les stéroïdes sexuels, l'hormone de croissance (GH), l'*insulin-like growth factor-1*, l'insuline, les cytokines et des substances synthétiques tels que les ligands du *peroxisome proliferator-activated receptor- γ* (PPAR γ) règlent l'expression de la 11 β -HSD-1 [17]. Ainsi la régulation par les glucocorticoïdes ou par la GH de l'expression de la 11 β -HSD-1 pourrait moduler le développement et la régulation du tissu adipeux. *In vitro*, dans un système de culture primaire de cellules stromales de tissu adipeux humain, l'exposition aux glucocorticoïdes est capable d'induire, par une action autocrine, une augmentation de la conversion de cortisone en cortisol [13]. Un phénomène comparable pourrait exister dans les adipocytes et ainsi auto-entretenir un hypercorticisme local et jouer un rôle important dans la physiopathologie de l'obésité. La GH a un effet inhibiteur sur la 11 β -HSD-1. En effet, chez des patients insuffisants anté-hypophysaires, le traitement par la GH entraîne une diminution du rapport des métabolites cortisol/cortisone [18]. Chez l'obèse, il existe une diminution de la sécrétion de GH, donc une levée de l'effet inhibiteur de la GH sur la 11 β -HSD-1. Les effets thérapeutiques des ligands des PPAR γ peuvent être, tout au moins en partie, consécutifs à une modulation de l'expression de la 11 β -HSD-1. On sait que la rosiglitazone possède un effet inhibiteur sur l'activité de la 11 β -HSD-1 et sur l'expression de ses ARNm dans la lignée adipocytaire (3T3-L1) et dans le tissu adipeux viscéral de souris diabétiques db/db [19]. De plus, chez l'homme, le traitement par la troglitazone entraîne une diminution de la masse grasse viscérale [20]. Ces observations suggèrent qu'une action sur la 11 β -HSD-1 pourrait expliquer certains des effets anti-diabétiques des ligands des PPAR γ .

En conclusion, les nouvelles données sur le métabolisme local du cortisol dans le tissu adipeux permettent une meilleure compréhension du rôle des glucocorticoïdes dans l'obésité et ses complications et pourraient déboucher sur de nouvelles approches thérapeutiques par le développement d'inhibiteurs spécifiques de la 11 β -HSD-1. ♦

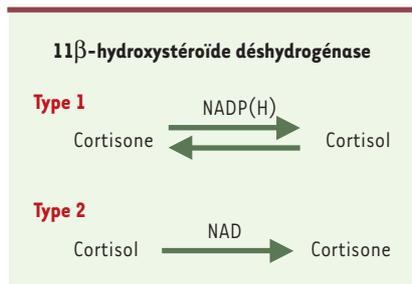


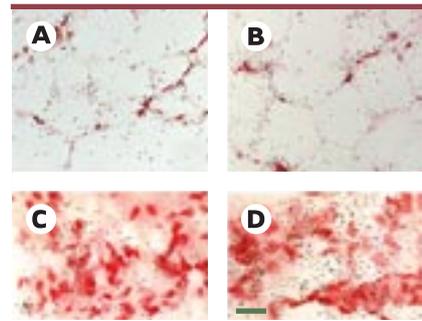
Figure 2. Les isoformes de la 11 β -HSD. Le type 1 est bidirectionnel; il agit soit comme une réductase produisant du cortisol à partir de son métabolite inactif la cortisone, soit comme une déshydrogénase qui inactive le cortisol. Le type 2 exerce exclusivement une activité de type déshydrogénase.

SUMMARY

Glucocorticoids, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, and visceral obesity

Glucocorticoids are implicated as a pathophysiological mediator of obesity and its accompanying metabolic and cardiovascular complications. Obese patients exhibit normal circulating cortisol levels, related to increased glucocorticoid production and degradation. However, it has been demonstrated that local production of active cortisol from inactive cortisone driven by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is exaggerated in adipose tissue of obese subjects. Such local hypercortisolism may be responsible for increased adipocyte differentiation and enhanced secretion of free fatty acids and other substances involved in the metabolic and cardiovascular complications observed in obesity. \diamond

Figure 3. Vue en fond clair d'une hybridation in situ des ARNm de la 11 β -HSD-1 dans le tissu adipeux de sujets de poids normal ou de sujets obèses. Les coupes ont été colorées au rouge neutre et le signal apparaît sous forme de grains d'argent. Les panneaux **A** et **B** montrent une vue du compartiment adipocytaire de tissu adipeux sous-cutané provenant d'un sujet de poids normal (**A**) ou d'un patient obèse (**B**). Les panneaux **C** et **D** montrent une vue du compartiment stromal sous-cutané (**C**) ou viscéral (**D**) de tissu adipeux provenant d'un patient obèse, mettant en évidence une augmentation des concentrations des ARNm de la 11 β -HSD-1. La barre de calibration correspond à 50 μ m en **A** et **B** et 25 μ m en **C** et **D** (reproduit avec autorisation à partir de [14] - © The Endocrine Society).



RÉFÉRENCES

1. Vague J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med* 1947; 30: 339-40.
2. Bamberger CM, Schulte HM, Chrousos GP. Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. *Endocrinol Rev* 1996; 17: 245-61.
3. Tomlinson JW, Stewart PM. Cortisol metabolism and the role of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15: 61-78.
4. Walker BR. Steroid metabolism in metabolic syndrome X. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15: 111-22.
5. Rask E, Olsson T, Soderberg S, et al. Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1418-21.
6. Björntorp P, Rosmond R. The metabolic syndrome: a neuroendocrine disorder? *Br J Nutr* 2000; 83: S49-57.
7. Jessop DS, Dallman MF, Fleming D, Lightman SL. Resistance to glucocorticoid feedback in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4109-14.
8. Rask E, Walker BR, Söderberg S, et al. Tissue-specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: increased adipose 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3330-6.
9. Livingstone DEW, Jones GC, Smith K, et al. Understanding the role of glucocorticoids in obesity: tissue-specific alterations of corticosterone metabolism in obese Zucker rats. *Endocrinology* 2000; 141: 560-3.
10. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001; 294: 2166-70.
11. Katz JR, Mohamed-Ali V, Wood PJ, Yudkin JS, Coppock SW. An *in vivo* study of the cortisol-cortisone shuttle in subcutaneous abdominal adipose tissue. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 63-8.
12. Bujalska IW, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect Cushing's disease of the omentum? *Lancet* 1997; 349: 1210-3.
13. Bujalska IJ, Kumar S, Hewinson M, Stewart PM. Differentiation of adipose stromal cells: the roles of glucocorticoids and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Endocrinology* 1999; 140: 3188-96.
14. Paulmyer-Lacroix O, Boullu S, Oliver C, Alessi MC, Grino M. Expression of the mRNA coding for 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue from obese patients: an *in situ* hybridization study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2701-5.
15. Bujalska IJ, Walker EA, Hewinson M, Stewart PM. A switch in dehydrogenase to reductase activity of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 upon differentiation of human omental adipose stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1205-10.
16. Bastelica D, Morange P, Berthet B, et al. Stromal cells are the main plasminogen activator inhibitor-1-producing cells in human fat: evidence of differences between visceral and subcutaneous deposits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 173-8.
17. Seckl JR, Walker BR. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific amplifier of glucocorticoid action. *Endocrinology* 2001; 142: 1371-6.
18. Weaver JU, Thaventhiran L, Noonan N, et al. The effect of growth hormone replacement on cortisol metabolism and glucocorticoid sensitivity in hypopituitary adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 639-48.
19. Berger J, Tanen M, Elbrecht A, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ ligands inhibit adipocyte 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and activity. *J Biol Chem* 2001; 276: 12629-35.
20. Kelly IE, Han TS, Walsh K, Lean MEJ. Effects of a thiazolidinedione compound on body fat and fat distribution of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 288-93.

TIRÉS À PART

M. Grino