

REDUCTION DU RISQUE METABOLIQUE ASSOCIE A L'OBESITE EN MODULANT L'EXPOSITION TISSULAIRE AU CORTISOL

Iovino Alessandra (1), Paquot Nicolas (2), Scheen André J. (3)

(1) Assistante (2) Professeur de Clinique (3) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie Clinique, Département de Médecine, CHU Liège, Belgique.

Correspondance :

Professeur André Scheen
Département de Médecine
CHU Sart Tilman (B35)
B-4000 4000 Liège Belgique
Tel : 32-4-3667238
Télécopie : 32-4-3667068
Email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be

Résumé :

La 11 β hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11HSD1) est une enzyme intervenant dans la transformation de cortisone en cortisol, notamment dans le foie et le tissu adipeux. Elle pourrait être impliquée dans la physiopathologie de l'obésité abdominale, composante centrale du syndrome métabolique, situation proche du syndrome de Cushing. Au vu des résultats obtenus chez la souris, une inhibition de cette enzyme pourrait être bénéfique en réduisant la glycémie, l'insulinorésistance et la dyslipidémie. Des inhibiteurs synthétiques de la 11HSD1 sont en cours de développement avec des résultats préliminaires très encourageants, chez l'animal et, depuis peu, chez l'homme. Ces inhibiteurs sélectifs pourraient constituer une approche innovante dans la prise en charge pharmacologique de l'obésité, du syndrome métabolique et du diabète de type 2.

Mots-clés : Cortisol – Diabète de type 2 - Obésité abdominale - Syndrome métabolique – 11 bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase type 1 – Inhibiteur

REDUCTION OF OBESITY-RELATED METABOLIC RISK BY MODULATING TISSUE EXPOSITION TO CORTISOL

Abstract :

The 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11HSD1) enzyme promotes the local conversion from cortisone to cortisol, especially in the liver and the adipose tissue. It may play a role in the pathophysiology of abdominal obesity and the metabolic syndrome, both showing some similarities with the Cushing syndrome. Considering experimental results obtained in rodents, the inhibition of this enzyme could exert favourable metabolic effects, with significant reductions in plasma glucose, insulin resistance and dyslipidaemia. Synthetic inhibitors of 11HSD1 are currently in development with encouraging preliminary results, first in animals, and more recently in humans. Selective inhibitors of 11HSD1 may represent an innovative approach in the pharmacological management of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes in a near future.

Keywords: Cortisol - Abdominal obesity - Metabolic syndrome -11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 – Inhibitor – Type 2 diabetes

INTRODUCTION

L’obésité représente un réel problème de société. Les conséquences cardio-métaboliques, y compris le diabète de type 2, et les répercussions en termes de morbidité et de mortalité, sont désastreuses.¹ Les moyens actuels dont nous disposons pour contrecarrer l’avancée de ce phénomène, qualifié par l’Organisation Mondiale de la Santé de réelle « épidémie », semblent largement insuffisants. Depuis quelques années, les chercheurs tentent d’explorer de nouvelles pistes. Parmi celles-ci, l’enzyme responsable de l’activation de cortisone en cortisol aurait un profil d’activité altéré chez la personne obèse. Cette enzyme, la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11HSD1), pourrait donc représenter une cible thérapeutique intéressante dans la prise en charge de l’obésité et du syndrome métabolique.^{2,3} Le lien entre un hypercorticisme et une obésité abdominale est une hypothèse avancée par les chercheurs depuis déjà de nombreuses années.^{4,5} Cependant, jusqu’à présent les mesures de cortisolémie avaient échoué à montrer une élévation de celle-ci en présence d’une obésité. Le présent article a pour but de montrer le cheminement de la réflexion qui a abouti au développement d’inhibiteurs de la 11HSD1 avec comme objectif de les positionner dans le traitement de l’obésité, du syndrome métabolique et du diabète de type 2.

LA 11HSD1, PRINCIPES FONDAMENTAUX

La 11HSD1 intervient dans la transformation de cortisone (inactive) en cortisol (actif) (Figure 1). Cette enzyme est ancrée dans le réticulum endoplasmique aux côtés de l’hexose-6-phosphate déshydrogénase (H6PDH), qui lui fournit le NADPH, cofacteur nécessaire pour son activité réductrice.⁶ Les taux sériques de cortisol présentent une variation nyctémérale importante. Au contraire, la cortisone circule à des taux plus stables, elle est donc constamment disponible pour une transformation intracellulaire en cortisol. La 11HSD1 permet donc une régulation pré-récepteur de l’activité des glucocorticoïdes (GC), comme cela existe pour d’autres hormones (testostérone/dihydrotestostérone, thyroxine/triiodothyronine). L’exposition tissulaire aux GC est ainsi modulée localement, indépendamment des variations plasmatiques nyctémérales du cortisol.³

La distribution de la 11HSD1 est ubiquitaire, mais on la retrouve de façon typique dans les tissus cible des GC ; citons, notamment, le foie et le tissu adipeux qui jouent un rôle clé dans les régulations métaboliques (Figure 1).³ Dans le tissu adipeux, il semble que la 11HSD1 joue un rôle capital dans le processus de différenciation cellulaire et le passage de l’état préadipocytaire à l’état adipocytaire.⁷⁻⁹

La régulation de cette enzyme se fait essentiellement par un contrôle de son expression. Une régulation post-transcriptionnelle a toutefois été avancée, via la H6PDH citée plus haut.⁵ Celle-ci influencerait l'activité de la 11HSD1 en modulant son approvisionnement en cofacteur (NADPH). Les autres facteurs impliqués dans la régulation de la 11HSD1 consistent en des facteurs inflammatoires, hormonaux et nutritionnels.^{3,9,10} De manière intéressante, l'alimentation pourrait jouer un rôle dans la régulation de la 11HSD1, probablement via une modulation de l'activité de la H6PDH.^{10,11} Enfin, différentes classes médicamenteuses, utilisées pour traiter l'une ou l'autre composante du syndrome métabolique, ont été testées.. Citons notamment les fibrates, les thiazolidinediones et la metformine qui semblent diminuer tous trois l'activité de la 11HSD1, quoique de façon variable.^{12,13}

RATIONNEL DE L'INTERET POUR LA 11HSD1

Au vu de l'intérêt croissant que porte la recherche sur la 11HSD1 et ses perspectives thérapeutiques,¹⁴ il est licite de s'interroger sur les raisons d'un tel engouement.³ Deux éléments déterminants entrent en ligne de compte. Tout d'abord, il existe des similitudes morphologiques et métaboliques étonnantes entre le syndrome de Cushing (état d'hypercorticisme) et le syndrome métabolique.^{5,6} En effet, obésité centrale, intolérance au glucose, dyslipidémie et hypertension font partie intégrante des deux tableaux. Ensuite, si l'on considère les fonctions propres à l'insuline et au cortisol, on se rend compte qu'elles sont tout à fait antagonistes. En effet, l'insuline est anabolique, tandis que les GC font partie de l'hormone de la contre-régulation et accroissent l'insulinorésistance. Or cette dernière anomalie est centrale dans la survenue du syndrome métabolique. L'hypothèse initiale des chercheurs était que la 11HSD1 pouvait générer un hypercorticisme, menant à l'obésité abdominale et contribuant largement à l'état d'insulinorésistance rencontré dans le syndrome métabolique. De façon plus précise encore, les chercheurs pensaient que l'activité de la 11HSD1 devait être accrue dans le tissu adipeux omental avec pour conséquence, des taux élevés de cortisol circulants dans la veine porte. Ceci exposerait donc le foie à de grandes concentrations en cortisol, ce qui pourrait être à l'origine d'une insulinorésistance hépatique et perturber les régulations métaboliques.¹⁵⁻¹⁷ Il s'avère, cependant, que les mécanismes sous-jacents sont bien plus complexes qu'il n'y apparaissait à première vue et, à vrai dire, non parfaitement élucidés (voir plus loin).^{2,14}

ETUDES CHEZ LE RONGEUR

Diverses expérimentations ont été menées chez le rongeur pour tenter, dans un premier temps, de clarifier la relation entre la 11HSD1 et l'obésité.^{3,13} Dans un second temps, les expériences avaient pour but de tester l'hypothèse selon laquelle une inhibition de la 11HSD1 pourrait être une nouvelle option thérapeutique de l'obésité et de ses complications métaboliques.¹⁴ Les trois expériences principales sont des études de manipulations génétiques.¹⁰ La première utilise des souris manipulées pour surexprimer la 11HSD1 dans le tissu adipeux exclusivement. Celles-ci développent toutes les caractéristiques, morphologiques et biologiques, du "syndrome métabolique". Dans la deuxième étude, les souris surexpriment la 11HSD1 uniquement dans le foie. On observe alors l'apparition d'une insulinorésistance modérée, une hypertension et une dyslipidémie, mais pas d'obésité, ni d'intolérance au glucose. Le tableau de "syndrome métabolique" est donc incomplet. La troisième expérimentation a été menée chez des souris dont le gène de la 11HSD1 a été inactivé. De manière intéressante, ces souris sont protégées vis-à-vis d'une dyslipidémie, d'une obésité, ou encore d'une intolérance au glucose lorsqu'elles sont soumises à un régime riche en lipides. A l'issue de ces trois expériences, nous pouvons conclure que, d'une part, le tissu adipeux semble plus déterminant que le foie dans la pathogénie de l'obésité et des anomalies métaboliques associées (en tout cas chez les rongeurs),¹³ et d'autre part, l'inhibition de la 11HSD1 pourrait représenter une cible potentielle dans le traitement de l'obésité et du syndrome métabolique chez l'homme.^{10,14}

Le pancréas est le site de production des deux hormones principales régulant la glycémie. Une autre étude, menée encore une fois chez les murins, a étudié la localisation, l'expression et l'activité de la 11HSD1 dans le pancréas.¹⁸ La présence de la 11HSD1 est retrouvée dans le tissu pancréatique et, plus particulièrement, dans les cellules α . où l'enzyme régule la sécrétion de glucagon. Plus encore, une influence paracrine de la 11HSD1 sur la sécrétion de l'insuline par les cellules β a été observée. Il semblerait donc que la 11HSD1 pourrait être impliquée dans la pathogénie du diabète de type 2 via une atteinte fonctionnelle des îlots de Langerhans du pancréas. Cette étude souligne donc l'intérêt thérapeutique potentiel des inhibiteurs de la 11HSD1 pour le traitement du diabète de type 2.

Différents inhibiteurs pharmacologiques de la 11HSD1 ont été testés chez la souris. De bons résultats ont été obtenus sur plusieurs facettes du "syndrome métabolique", en particulier celles touchant le métabolisme glucidique tels que la glycémie et l'insulinémie, mais aussi sur la cholestérolémie.¹³ Un traitement en association avec des molécules déjà utilisées dans le traitement du diabète est une possibilité intéressante. Dans cette optique, il

pourrait exister une complémentarité entre un inhibiteur de la 11HSD1 et une thiazolidinedione (glitazone).¹⁹

Une étude récente, réalisée chez le chien cette fois, a montré que l'inhibition pharmacologique de la 11HSD1 est capable de bloquer partiellement la production hépatique du glucose, en particulier lorsque celle-ci est stimulée par une carence insulinique.²⁰ Les résultats dans ce modèle animal confirment donc une potentialité de ce type d'approche pour traiter l'hyperglycémie du diabète de type 2.

ETUDES CHEZ L'HOMME

a) Données expérimentales

En 1997, Bujalska et collaborateurs font une découverte originale en étudiant des cellules adipeuses humaines.¹⁵ Une expression de la 11HSD1 supérieure dans le tissu adipeux d'origine omentale est retrouvée par rapport à celui d'origine sous-cutanée. Ils introduisent alors la notion de « Cushing omental ». De plus, cette expression augmentait encore lors de l'administration d'insuline et de cortisol. De nombreuses études ont été menées par la suite. Elles ne se sont malheureusement pas révélées univoques ainsi que nous l'avons discuté en détail par ailleurs.^{3,9,14} Il ne faut cependant pas perdre de vue que la plupart de ces études ont été réalisées sur des biopsies tissulaires, exposant à des biais liés aux conditions de prélèvements. Par ailleurs, les conditions *in vitro* excluent les mécanismes complexes régulant *in vivo* l'activité de la 11HSD1, ce qui pourrait aussi expliquer certaines divergences observées. Les résultats des études *in vivo*, analysant les contributions respectives du tissu adipeux (viscéral ou sous-cutané) et du foie, chez l'homme de poids normal ou le sujet obèse, sont également disparates.¹⁴ Dès lors, la question de savoir lequel, du foie ou du tissu adipeux, doit être la cible préférentielle des inhibiteurs de la 11HSD1 à utiliser chez l'homme, reste non entièrement résolue.²¹

Une étude menée dans une population de sujets obèses et de patients diabétiques a mis en évidence une diminution d'activité de la 11HSD1 chez le sujet obèse non diabétique, alors que chez le patient obèse diabétique l'activité n'est pas diminuée, voire est augmentée.²² Une réduction d'activité de la 11HSD1 en présence d'une obésité pourrait être un mécanisme protecteur empêchant le sujet d'évoluer vers un diabète de type 2. L'échec de ce processus mènerait progressivement au diabète de type 2 et aux anomalies métaboliques associées.¹⁴

Actuellement, il est assez difficile de tirer de conclusions claires des diverses études

réalisées chez l'homme car les résultats publiés sont loin d'être concordants. Il ne fait cependant guère de doute que l'activité de la 11HSD1 soit altérée en présence d'une obésité et/ou d'un diabète de type 2. Ceci, en plus des données animales discutées précédemment, est suffisant pour motiver l'industrie pharmaceutique à faire de la 11HSD1 une cible potentielle dans le traitement du syndrome métabolique et du diabète de type 2.^{23,24}

b) Inhibition pharmacologique de la 11HSD1

Les premiers inhibiteurs qui ont été testés chez l'homme étaient non sélectifs pour la 11HSD1. Ce fut le cas de la carbénoxolone, un ancien médicament de l'ulcère peptique.^{25,26} Bien que cette molécule exerce des propriétés inhibitrices sur cette enzyme, les résultats se sont révélés décevants avec une absence d'efficacité métabolique, couplée à des effets secondaires de type minéralocorticoïde,^{25,26} en raison d'un manque de sélectivité pour la 11HSD1 (inhibition également de la 11HSD2 au niveau rénal).^{2,14}

L'industrie pharmaceutique développe actuellement des inhibiteurs synthétiques, plus puissants et plus sélectifs.^{23,24,27} Certains ont déjà montré des résultats prometteurs. La molécule qui paraît avoir démontré le plus de potentialité chez l'homme est actuellement l'inhibiteur de la 11HSD1 dénommé INCB 013739.²⁸ Ainsi, une amélioration de la sensibilité hépatique et périphérique à l'insuline, mesurée avec la technique de référence du « glucose clamp », ainsi qu'une diminution de la glycémie à jeun et de la cholestérolémie a été observée avec cet inhibiteur chez des sujets obèses diabétiques de type 2 traités pendant 28 jours (Tableau 1).²⁹ Dans une autre étude de plus grande envergure, publiée il y a quelques semaines, ce même composé a été testé dans une population de patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous metformine. Cette étude contrôlée, analysant la relation dose-réponse (de 5 à 200 mg/jour) versus placebo, a mis en évidence des résultats significatifs sur divers paramètres d'évaluation du diabète. Ainsi, une réduction significative du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) de l'ordre de 0,4-0,5% avec une dose de 100 et 200 mg par jour d'INCB 013739 après un traitement oral de 12 semaines a pu être notée.³⁰ Par ailleurs, on observe également une légère diminution pondérale, une baisse de la glycémie à jeun, une réduction des marqueurs d'insulinorésistance et une amélioration du profil lipidique (Tableau 1). Les améliorations les plus spectaculaires ont été observées chez les patients présentant les anomalies les plus importantes à l'inclusion, que ce soit pour les marqueurs du métabolisme du glucose ou des lipides. Une augmentation des taux d'ACTH circulants a été observée, sans aucune répercussion sur la cortisolémie systémique qui est restée normale. Cet essai clinique

remarquable démontre, pour la première fois, l'intérêt thérapeutique que pourrait représenter les inhibiteurs sélectifs de la 11HSD1 dans la prise en charge du syndrome métabolique, de l'obésité et du diabète de type 2.

De nouvelles entités chimiques sont encore à une phase précoce d'identification et /ou de développement pré-clinique.^{27,31} La route sera cependant encore longue, et sans doute parsemée de bien des embûches, avant que l'un ou l'autre de ces nouveaux inhibiteurs spécifiques de la 11HSD1 puissent être utilisés un jour en clinique.

AUTRES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

Les GC sont des hormones ubiquitaires tant d'un point de vue fonction que distribution et l'enzyme 11HSD1 est également présente dans de nombreux tissus.³² En toute logique, l'intérêt suscité par la 11HSD1 dans le domaine de l'obésité a éveillé chez les chercheurs l'espoir d'utiliser les inhibiteurs de la 11HSD1 dans d'autres pathologies. Citons notamment, l'ostéoporose sénile et cortico-induite, le glaucome, le déclin cognitif lié à l'âge ou encore certaines maladies inflammatoires.

La 11HSD1 a été identifiée dans l'os par immunohistochimie, ce qui mène sans doute à la synthèse locale de GC.³³ Or, l'activité de l'enzyme semble croître avec l'âge. On comprend donc qu'une inhibition de la 11HSD1 pourrait agir sur l'ostéoporose sénile, mais également, comme on pouvait s'y attendre, sur l'ostéoporose survenant lors d'une corticothérapie au long cours.

Le glaucome, pathologie dans laquelle la pression oculaire est augmentée, est également une affection pour laquelle les chercheurs s'interrogent sur la possibilité d'une thérapeutique par inhibiteur de la 11HSD1. En effet, on a observé que la carbénoxolone, inhibiteur peu sélectif de la 11HSD1, diminuait la pression oculaire. De plus, le cortisol est présent dans l'humeur aqueuse à une concentration dix fois plus grande que la cortisone, ce qui laisse supposer une activité réductase de type 11HSD1 dans l'œil.³³

Les GC interviennent de manière multiple dans le fonctionnement cérébral (neurotransmission, division neuronale, métabolisme cellulaire). De plus, il semblerait qu'un excès en GC soit néfaste pour les fonctions émitives et cognitives du patient. Des résultats obtenus chez le rongeur et chez l'homme montrent une augmentation des taux de GC dans le

déclin cognitif lié à l'âge.^{23,34} Des études sont en cours pour évaluer le rôle possible des GC dans l'atteinte des fonctions cognitives observées lors du vieillissement ou d'une thérapie par corticoïdes.^{23,34} Les inhibiteurs de la 11HSD1 pourraient donc représenter une option thérapeutique innovante.

Enfin, l'arthrite inflammatoire induite chez le rat entraîne une hyperactivité de la 11HSD1 dans le liquide synovial, ce qui ouvre la voie potentielle à l'utilisation d'inhibiteurs de la 11HSD1, plus sélectifs que la carbénoxolone qui a été utilisée récemment dans ce modèle expérimental.³⁵ Il est donc possible que les inhibiteurs de la 11HSD1 pourraient être testés un jour dans le traitement de certaines maladies inflammatoires, articulaires ou digestives, par exemple.

CONCLUSION

L'étonnante similitude existant entre le syndrome de Cushing, état d'hypercorticisme, et le syndrome métabolique associé à l'obésité abdominale a motivé l'importante recherche actuelle concernant la 11HSD1, une enzyme qui transforme la cortisone inactive en cortisol métaboliquement actif au niveau tissulaire. Les études réalisées plaident pour une dysfonction de la 11HSD1 au sein de divers tissus impliqués dans les métabolismes glucidiques et lipidiques, notamment le tissu adipeux et le foie, chez les sujets obèses et/ou diabétiques de type 2. L'inhibition de la 11HSD1, enzyme qui module l'exposition locale aux GC, représente donc une approche tout à fait innovante dans le traitement de l'obésité et ses complications métaboliques. Plusieurs firmes pharmaceutiques sont en train de développer un inhibiteur spécifique de la 11HSD1. Les premières données à notre disposition, certes encore très préliminaires, sont encourageantes. Si celles-ci se confirment, les inhibiteurs de la 11HSD1 pourraient prendre place dans l'arsenal thérapeutique de l'obésité et du syndrome métabolique qui l'accompagne, mais également, peut-être, devenir une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- 1) Une alternative dans le traitement de l'obésité pourrait être de s'attaquer non pas à l'excès de poids en tant que tel, mais bien aux perturbations fonctionnelles adipocytaires (« adiposopathie »).

- 2) Le phénotype de l'obésité abdominale et ses complications métaboliques partage des similitudes avec le syndrome de Cushing.
- 3) En l'absence d'un hypercorticisme systémique, les recherches se sont orientées vers la possibilité d'un hypercorticisme local (« Cushing omental »)
- 4) L'enzyme 11 β hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1, qui transforme localement la cortisone inactive en cortisol actif, présente des altérations de son activité chez le sujet obèse ou diabétique de type 2.
- 5) Suite à des expérimentations animales, des essais cliniques sont actuellement en cours avec des inhibiteurs sélectifs de la 11HSD1 chez le sujet obèse et/ou diabétique de type 2, avec des premiers résultats prometteurs.

QUESTION A CHOIX MULTIPLE

L'inhibition spécifique, par un agent pharmacologique, de l'enzyme 11 β hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11HSD1) chez le patient diabétique de type 2 en surpoids

- a) Réduit les taux plasmatiques d'ACTH et de cortisol
- b) Réduit l'exposition au cortisol dans le tissu adipeux et/ou hépatocytaire
- c) Augmente la pression artérielle par un effet minéralocorticoïde
- d) Améliore la sensibilité à l'insuline et la tolérance au glucose
- e) Améliore la dyslipidémie, y compris la cholestérolémie

Réponses correctes : b,d et e

Figure 1 : La 11 β hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11 β HSD1) transforme la cortisone, inactive sur le plan métabolique, en cortisol, métaboliquement actif, avec le NADPH comme cofacteur.

Tableau 1 : Résumé des effets métaboliques obtenus avec l'inhibiteur sélectif de la 11HSD1, le INCB 013739, dans deux essais cliniques réalisés chez le patient diabétique de type 2.

	ETUDE PILOTE	ETUDE CONTRÔLEE	
Référence	Hawkins et al ²⁹	Rosenstock et al ³⁰	
n	30	27	27
Durée (semaines)	4	12	12
Dose (mg/jour)	2 x 100	1 x 100	1 x 200
Poids corporel (kg)	ND	- 1,1	- 0,9
Glycémie à jeun (mg/dl)	- 18 ^(a)	- 1,6 ^(b)	- 11,5 ^(b)
HbA _{1c} (%)	ND	- 0,38 ^(c)	- 0,47 ^(d)
Insulinosensibilité	Améliorée (Clamp)	Améliorée (HOMA)	Améliorée (HOMA)
Cholestérol LDL (mg/dl)	- 20,1	- 4,6 ^(e)	- 4,3 ^(f)
Triglycérides (mg/dl)	ND	- 11,5 ^(g)	- 10,6 ^(h)

ND : Non disponible

(a) - 49 mg/dl dans le sous-groupe avec glycémie à jeun > 160 mg/dl à l'inclusion (n = 15)

(b) versus + 12,6 mg/dl dans le groupe placebo (n = 28)

(c) - 0,72 % dans le sous-groupe avec HbA1c \geq 8 % à l'inclusion (n = 16)

(d) - 0,65 % dans le sous-groupe avec HbA1c \geq 8 % à l'inclusion (n = 19)

- (e) – 17 mg/dl dans le sous-groupe avec $LDL \geq 130$ mg/dl à l'inclusion (n = 18)
- (f) – 14,3 mg/dl dans le sous-groupe avec $LDL \geq 130$ mg/dl à l'inclusion (n = 12)
- (g) – 74,3 mg/dl dans le sous-groupe avec triglycérides ≥ 200 mg/dl à l'inclusion (n = 18)
- (h) – 55,8 mg/dl dans le sous-groupe avec triglycérides ≥ 200 mg/dl à l'inclusion (n = 15)

BIBLIOGRAPHIE

1. Després JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med* 2006; 38: 52-63.
2. Iovino A, Scheen AJ. Moduler l'exposition tissulaire au cortisol, nouvelle perspective pour réduire le risque métabolique associé à l'obésité. *Rev Med Liège* 2010; 65: 140-6.
3. **Tomlinson JW, Walker EA, Bujalska IJ, et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocr Rev* 2004; 25: 831-66.
4. Björntorp P, Rosmond R. Obesity and cortisol. *Nutrition* 2000; 16: 924-36.
5. *Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, et al. The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: A hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2692-701.
6. Bujalska IJ, Draper N, Michailidou Z, et al. Hexose-6-phosphate dehydrogenase confers oxo-reductase activity upon 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *J Mol Endocrinol* 2005; 34: 675-84.
7. Bujalska IJ, Walker EA, Hewison M, et al. 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: 1205-210.
8. Iovino A, Paquot N, Scheen AJ. Rôle de l'enzyme 11 β -hydroxydésydrogénase de type 1 dans le risque métabolique associé à l'obésité. *Obésité* 2009; 4: 181-8.
9. * Stulnig TM, Waldhäusl W. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 1-11.
10. * Walker BR, Andrew R. Tissue production of cortisol by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and metabolic disease. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1083: 165-84.
11. London E, Castonguay TW. Diet and the role of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-1 on obesity. *J Nutr Biochem* 2009; 20: 485-93.
12. Iwasaki Y, Takayasu S, Nishiyama M, et al. Is the metabolic syndrome an intracellular Cushing state? Effects of multiple humoral factors on the transcriptional activity of the hepatic glucocorticoid-activating enzyme (11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1) gene. *Mol Cell Endocrinol* 2008 ; 285 : 10-8.
13. Iovino A, Scheen AJ. La 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 : 1^{ère} partie :

rôle de l'exposition tissulaire au cortisol dans le risque métabolique lié à l'obésité. Méd Malad Métab 2009 ; 3 : 507-13.

14. Iovino A, Scheen AJ. La 11 β -hydroxysteroid déshydrogénase de type 1 : 2^{ème} partie : Inhibition sélective pour traiter les anomalies métaboliques associées à l'obésité. Méd Malad Métab 2009 ; 3 : 595-600.
15. Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? Lancet 1997; 349: 1210-3.
16. Tomlinson JW, Stewart PM. "Cushing's disease of the omentum"-- fact or fiction? J Endocrinol Invest 2004; 27: 171-4.
17. Stimson RH, Andersson J, Andrew R, et al. Cortisol release from adipose tissue by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in humans. Diabetes 2009; 58: 46-53.
18. Swali A, Walker EA, Lavery GG, et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 regulates insulin and glucagon secretion in pancreatic islets. Diabetologia 2008; 51: 2003-11.
19. Berthiaume M, Laplante M, Festuccia WT, et al. Additive action of 11beta-HSD1 inhibition and PPAR-gamma agonism on hepatic steatosis and triglyceridemia in diet-induced obese rats. Int J Obes 2009; 33: 601-4.
20. Edgerton DS, Basu R, Ramnanan CJ, et al. Effect of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase-1 inhibition on hepatic glucose metabolism in the conscious dog. Am J Physiol Endocrinol Metab 2010; 298: E1019-26.
21. Stewart PM, Tomlinson JW. Selective inhibitors of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 for patients with metabolic syndrome, is the target liver, fat, or both? (commentary). Diabetes 2009; 58: 14-5.
22. Valsamakis G, Anwar A, Tomlinson JW, et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in lean and obese males with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4755-61.
23. Wamil M, Seckl JR. Inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 as a promising therapeutic target. Drug Discov Today 2007; 12: 504-20.
24. * Ge R, Huang Y, Liang G, Li X. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors as promising therapeutic drugs for diabetes: status and development. Cur Med Chem 2010; 17: 412-22.
25. Walker BR, Connacher AA, Lindsay RM, et al. Carbenoxolone increases hepatic insulin sensitivity in man: a novel role for 11 oxosteroid-reductase in enhancing glucocorticoid receptor activation. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 3155-9.

26. Andrews RC, Rooyackers O, Walker B. Effects of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor carbenoxolone on insulin sensitivity in men with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 285-91.
27. Boyle CD, Kowalski TJ. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors: a review of recent patents. *Exp Opin Ther Pat* 2009; 19: 801-25.
28. Tiwari A. INCB-13739, an 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *IDrugs* 2010; 13: 266-75.
29. Hawkins M, Hunter D, Kishore P, et al. INCB013739, a selective inhibitor of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β HSD1), improves insulin sensitivity and lowers plasma cholesterol over 28 days in patients with type 2 diabetes mellitus (Abstract). *Diabetes* 2008; 57 (Suppl 1): A99-A100.
30. * Rosenstock J, Banarer S, Fonseca V, et al. Inhibition of 11 β HSD1 in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; April 22 [ahead of print].
31. Shah U, Boyle CD, Chackalamannil S, et al. Azabicyclic sulfonamides as potent 11beta-HSD1 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2010; 20: 1551-4.
32. Odermatt A, Nashev LG. The glucocorticoid-activating enzyme 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 has broad substrate specificity: Physiological and toxicological considerations. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 119: 1-13.
33. * Vantyghem M-C, Marcelli-Tourvieille S, Defrance F, et al. 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénases. Avancées récentes. *Ann Endocrinol Paris* 2007; 68: 349-56.
34. Strachan MWJ, Reynolds RM, Frier BM, et al. The role of metabolic derangements and glucocorticoid excess in the aetiology of cognitive impairment in type 2 diabetes. Implications for future therapeutic strategies. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 407-14.
35. Ergang P, Leden P, Vagnerová K, et al. Local metabolism of glucocorticoids and its role in rat adjuvant arthritis. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 323: 155-60.