

VI^e Symposium nutrition
« Intervention nutritionnelle : de la prévention à la thérapeutique » - Brest, octobre 2005

Stress et obésité

Stress and obesity

Jean-Michel Lecerf

Service de nutrition, institut Pasteur de Lille, BP 245, 59019 Lille cedex, France

Disponible sur internet le 05 juin 2006

Résumé

Le stress est une notion souvent subjective. L'observation clinique suggère souvent cependant que des situations stressantes puissent avoir une influence sur le poids. De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence un lien entre stress et gain de poids ; cela peut correspondre dans un grand nombre de cas à un stress symbolique de type stress social ou stress mental d'origine professionnelle ou non. Une relation, maintenant classique, existe entre conditions socioéconomiques et obésité, cela pouvant en partie être lié au stress social. Les mécanismes invoqués sont représentés par des modifications du comportement et de la prise alimentaire en cas de situation stressante, d'autant plus que les sujets sont restreints. D'autres données très nombreuses sont en rapport avec la mise en jeu de l'axe hypothalamo-hypophysio-corticotrope et du système sympathique sous l'effet du stress. Malgré des concentrations plasmatiques de cortisol normales, une production excessive de cortisol avec une réactivité accrue est confirmée au cours de l'obésité. La production de cortisol in situ via la 11-bêta-hydroxy-stéroïde-déshydrogénase contribue à accroître la prolifération et la différenciation des adipocytes viscéraux. Cela peut rendre compte de l'accroissement du risque métabolique et vasculaire sous l'effet du stress. D'autres perturbations hormonales impliquant la leptine, la résistine et la mélanocortine existent. La stimulation sympathique permanente peut aboutir à une désensibilisation bêta-adrénergique. Les acides gras oméga 3 sont évoqués comme moyen d'atténuer le stress et ses effets métaboliques.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Stress is often a subjective idea. Clinical data suggest that stressful situations may exert an influence upon the weight. Many epidemiological studies have shown a link between stress and weight gain; this may be in accordance with a symbolic stress such as social or mental stress from working conditions. A relationship occurs between socio-economic class and obesity and could be due to the social stress. The mechanisms which are involved are dietary behaviour and food intake, in case of stressful situations changes, particularly in restrained subjects. Many other data are concerning the hypothalamo pituitary adrenal axis and the nervous sympathetic system which are stimulated by stress. Although the plasma cortisol concentrations are normal in obesity, there is an overproduction and an high reactivity of cortisol in obesity. The loco-regional synthesis of cortisol in the visceral adipose tissue with the 11 beta-hydroxysteroid-deshydrogenase may contribute to increase the adipocyte differentiation and proliferation. This may particularly explain the higher metabolic and cardiovascular risk in stressed subjects. Other hormonal disturbances including leptin, resistin, melanocortin are observed. The permanent sympathetic stimulation may induce a beta adrenergic desensitization effect. Omega 3 fatty acids may be useful for decreasing stress and some metabolic effects of stress.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Acides gras oméga 3 ; Axe hypothalamo-hypophysio-corticotrope ; Comportement alimentaire ; Obésité ; Stress ; Système nerveux sympathique

Keywords: Dietary behaviour; Hypothalamo-pituitary-adrenal axis; Obesity; Omega 3 fatty acids; Stress; Sympathic nervous system

Adresse e-mail : jean-michel.lecerf@pasteur-lille.fr (J.-M. Lecerf).

L'hypothèse d'une relation entre stress et obésité est volontiers mise en avant par les patients, alors qu'à priori elle est souvent réfutée par les médecins. Une telle différence d'appréciation doit nous conduire à nous interroger [1].

Dans le langage courant le terme stress désigne à la fois l'événement stressant, le mode de vie bousculé, parfois l'anxiété voire la « déprime » ; il désigne rarement les réponses aux agressions.

Pour le médecin, le stress est souvent une notion floue, subjective, appartenant à la vulgarisation psychiatrique ou correspondant aux réactions d'un organisme stressé.

D'un point de vue scientifique le stress définit par Hans Selye en 1936, et titre de son premier ouvrage en 1940 ; « est une réponse non spécifique de l'organisme aux exigences de l'environnement » et plus précisément « l'ensemble des réponses physiologiques à des agressions et destinées à mobiliser les défenses de l'organisme pour maintenir ou rétablir un équilibre menacé par des contraintes internes et externes. Il est donc à distinguer des événements stressants eux-mêmes ».

Gray en 1971 et Laborit en 1986 donnent une définition dans laquelle la composante psychologique est très forte : c'est « l'interaction synergique et complémentaire entre trois états instinctifs primaires, l'anxiété, la colère et la dépression, susceptibles de perturber gravement les capacités d'adaptation des centres supérieurs ».

Si l'obésité peut être considérée comme la résultante de la rupture d'un équilibre, comment le stress peut-il être impliqué dans la genèse ou l'entretien de la prise de poids. Le lien entre stress et obésité ne passerait-il que par l'anxiété et la dépression associées ? Y-a-t-il des arguments cliniques épidémiologiques, physiopathologiques en faveur d'un lien entre stress et obésité ? Y-a-t-il des modulations psychologiques, nutritionnelles ou génétiques ou des interactions sociologiques qui pourraient modifier les effets du stress ?

1. Faits cliniques

L'écoute des patients conduit le clinicien à relever de façon quotidienne que ceux-ci font état de variations pondérales nettes qu'ils attribuent à des périodes de stress ou de surmenage ou à l'inverse de détente, sans changement significatif apparent de leur prise alimentaire.

Plus couramment, des événements stressants sont considérés comme des facteurs déclenchants une prise de poids. Très récemment, une étude cas témoin longitudinale sur trois mois a montré que les parents d'enfants ayant un cancer ont pris plus de poids dans les trois mois qui ont suivi le diagnostic que les parents d'enfants en bonne santé [2]. L'étude a montré également que les parents des enfants ayant un cancer avaient des apports énergétiques moindres et une activité physique réduite. Si le rôle d'un déséquilibre de la balance énergétique semble pouvoir rendre compte en partie de tels faits, il n'est pas évident de pouvoir expliquer de la même façon d'autres observations.

Ainsi de façon plus exceptionnelle et spectaculaire, des agressions externes fortes tels que les traumatismes psychiques

graves (agression sexuelle), des accidents ou des traumatismes crâniens peuvent entraîner des prises de poids massives et rapides de plusieurs dizaines de kilos en quelques semaines ou mois. On évoque des perturbations hypothalamiques modifiant les voies impliquées dans la régulation des apports ou des dépenses énergétiques.

L'obèse présente lui-même un niveau élevé de troubles psychiques comprenant des désordres à type d'anxiété majeure ou de dépression [3]. L'obésité massive est associée à des troubles psychiatriques plus graves et plus fréquents [4,5]. Pour ces auteurs, la dépression semble cependant secondaire à l'obésité. Mais il n'est pas exclu que la dépression et l'anxiété associées soient à l'origine de phénomènes de compensation alimentaire pouvant jouer un rôle dans la prise de poids ou la survenue de l'obésité.

2. Données expérimentales

Chez le singe macaque (femelle ovariectomisée) [6] le traitement progestatif associé au traitement estrogénique accroît le tissu adipeux sous-cutané abdominal : en outre, le stress social reflété par le statut social induit par la position hiérarchique dans le groupe social, interfère avec la masse grasse : les dominants pèsent plus lourds que les dominés, quel que soit le traitement hormonal substitutif, avec davantage de tissu adipeux abdominal, total, sous-cutané et viscéral.

Mais chez des femelles non castrées ce sont les dominés qui ont une distribution centrale (viscérale) du tissu adipeux et un hypercortisolisme. L'ovariectomie pourrait altérer la relation entre statut social et distribution du tissu adipeux en augmentant la sécrétion surrénalienne de cortisol, tandis que le métabolisme du cortisol est impliqué dans la relation entre le stress social et la distribution du tissu adipeux.

3. Données épidémiologiques

Analysant la relation complexe entre obésité, dépression et troubles du comportement alimentaire du type « Binge » (compulsion) chez 1600 sujets ayant un indice de masse corporelle (IMC) de plus de 27 kg/m², Linde [7] observe que chez les femmes la dépression est associée à une réduction de la confiance en soi pour contrôler son poids, à un poids plus élevé et à une moindre efficacité pour la perte de poids.

Une étude épidémiologique prospective (Healthy Women Study) [8] a montré que chez des femmes ménopausées en bonne santé il existe un lien entre dépression, anxiété, bas niveau social et tour de taille élevé.

Plusieurs études épidémiologiques ont montré le lien entre stress et gain de poids.

Une étude prospective sur 5000 jumeaux a montré que des niveaux initialement élevés de stress prédisaient le gain de poids sur six ans [9]. Les soignants ont été utilisés comme modèles de l'effet du stress [10] : ils ont un IMC plus élevé que les témoins et rapportent un gain de poids commençant à partir du début de leur carrière [11]. Une étude cas témoin sur 12 000 adultes a montré que le stress perçu était associé à une alimen-

tation plus riche en lipides et à une moindre activité physique [12] ; mais d'autres études ont montré que des niveaux élevés de stress étaient associés à une alimentation plus pauvre [13].

De très nombreuses études ont montré une relation entre bas niveau socioéconomique et obésité dans les pays développés [14], chez l'enfant [15,16], l'adulte [16–19] et la femme âgée [20]. Mais cette relation entre obésité et bas niveau socioéconomique n'est pas observée, et est même inverse dans les pays en voies de développement [21,22] de même, dans les pays développés l'épidémie d'obésité n'est pas confinée aux classes sociales basses [23].

Chez l'enfant, le fait d'appartenir à une famille en surpoids et un bas niveau socioéconomique accroissent le risque d'obésité [24]. Les femmes qui appartenaient à une classe sociale basse pendant leur enfance restent à haut risque d'obésité à l'âge adulte même si elles passent à une classe sociale haute, comparativement à celles qui étaient de classe sociale élevée initialement [25]. Le fait d'appartenir à une classe sociale ouvrière à l'âge adulte, mais surtout pendant l'enfance, est également associé à un risque accru d'insulinorésistance [25].

La charge psychologique de travail pourrait être un lien entre statut social, stress professionnel, stress et prise de poids. Overgaard [26] a montré que les infirmières trop débordées ou insuffisamment occupées prenaient plus de poids que les autres. Celles qui ne sont pas capables d'influencer leur organisation de travail gagnent plus de poids sur six ans que les autres, surtout si elles se sentent débordées. Les jeunes hommes adultes qui ont la perception d'une faible capacité de travail ont un rapport taille/hanche plus élevé, cela étant surtout observé en cas de faible niveau éducatif [27]. De même le stress au travail et un faible niveau de soutien professionnel sont associés à une augmentation du risque de diabète chez des femmes âgées [28], et de maladies coronariennes [29,30]. Le groupe de Bjorntorp [31] a montré depuis plusieurs années que des conditions socioéconomiques et/ou familiales difficiles sont associées à une augmentation du tour de taille.

D'autres études récentes ont confirmé qu'un bas niveau de revenu était associé à un rapport taille/hanche plus élevé [32] ; or l'on sait que le tour de taille est un marqueur de risque de cardiopathie ischémique via le syndrome métabolique. Vitaliano [33] a montré que le stress chronique, tel qu'observé chez le conjoint soignant de maladie d'Alzheimer avait plus souvent une coronaropathie et que cela était consécutif au passage du stress au désarroi, du désarroi au syndrome métabolique et du syndrome métabolique à la maladie coronarienne. Les femmes ayant un traitement hormonal substitutif n'avaient pas ce type d'évolution [33].

Bjorntorp et Rosmond [34,35] sur la base d'études épidémiologiques et de données expérimentales ont suspecté de longue date le rôle du stress dans la survenue de l'obésité abdominale et du syndrome métabolique.

Le stress social, professionnel, conjugal, mental, est considéré comme un facteur impliqué dans la morbidité et la mortalité coronarienne [36]. Il a été montré qu'un stress professionnel chronique est associé à une obésité abdominale et à une hyperpression artérielle [37]. De même lors d'un stress mental,

l'excrétion urinaire d'épinéphrine, témoignant d'une stimulation sympathique, est associée à une augmentation postprandiale des triglycérides et des VLDL-triglycérides [38], ce qui peut rendre compte d'un des mécanismes associés au risque cardiovasculaire au cours du syndrome métabolique. Les points d'impact du stress sur le risque cardiovasculaire pourraient donc être indirects (syndrome métabolique) ou directs induisant par exemple une dysfonction endothéliale [39].

Le lien entre bas niveau socioéconomique et obésité peut bien sûr passer par des facteurs tels que le bas coût des aliments ayant une forte densité énergétique [14]. D'autres études ont montré le lien avec l'activité physique, celle-ci étant plus faible chez les sujets obèses, d'autant qu'ils ont un environnement social défavorable [40].

Au Danemark, une étude prospective sur dix ans a confirmé le lien entre bas niveau socioéconomique et obésité. Cela est associé à un petit-déjeuner plus souvent sauté, et à des habitudes alimentaires moins favorables [19,41]. Une étude néerlandaise a en revanche montré peu d'effets de la position socioéconomique à l'âge adulte sur les habitudes alimentaires et très peu d'effets de la position socioéconomique à l'âge de 12 ans [42].

En conclusion, ce statut socioéconomique peut à la fois avoir un effet sur les habitudes alimentaires, sur l'activité physique, mais aussi générer un stress social qui est une forme de stress mental. Celui-ci pourrait à la fois avoir un impact direct sur la survenue d'un syndrome métabolique mais aussi un effet sur le comportement alimentaire.

4. Stress et prise alimentaire

Le lien habituellement admis et le plus évident entre stress et poids passe en effet par une modification du comportement alimentaire sous l'effet d'une contrainte, d'une agression, d'une anxiété, ou d'une restriction. L'effet du stress sur la prise alimentaire est variable selon le type de stress et selon les sujets, induisant tantôt une réduction tantôt un accroissement de la prise alimentaire. Ainsi la vision de films violents ou déplaisants entraîne une augmentation de la prise alimentaire surtout chez les sujets restreints [43].

Chez l'animal, un stress intense, brutal et répété provoque une anorexie et un amaigrissement liés à une activation intense de la hypothalamo-hypophyso-surrénal, et aux effets anorexigènes centraux induits par l'augmentation du CRF [44]. Un stress modéré, irritant mais non douloureux créé par le pincement de la queue chez le rat induit une prise alimentaire même chez l'animal rassasié, en présence d'une alimentation palatable lipidique ou glucidolipidique : cela met en jeu le système opioïde (endorphines) avec son effet sédatif et calmant.

Des voies mettant en jeu d'autres neurotransmetteurs sont probablement impliquées : en particulier la boucle sérotoninergique via le rapport glucides–protéines selon les théories avancées de longue date par Wurtman mais non définitivement démontrées, induisant un passage accru de tryptophane à travers la barrière hématoencéphalique et la synthèse de sérotonine [45]. Un autre acide aminé, la tyrosine est également capable

d'engendrer un effet antistress [43]. Chez l'enfant les facteurs émotionnels peuvent accroître la prise de saccharose [46]. Chez le tout petit la prise de saccharose et/ou de lait atténue les réponses physiologiques à la douleur et au stress [47]. Cet effet pourrait aussi passer par l'intermédiaire de peptides fonctionnels tels que l'alphalactalbumine présente dans le lait et qui agit comme une exorphine, améliorant les performances cognitives de sujets vulnérables au stress [48] ; simultanément il diminue la concentration de cortisol. De même, une alimentation riche en glucides et pauvre en protéines empêche la détérioration de l'humeur chez des sujets sensibles au stress et soumis à une épreuve stressante [49].

Chez les femmes obèses, une alimentation riche en hydrates de carbone, simples surtout, est associée à des niveaux plus bas d'anxiété et de dépression [50]. Plusieurs travaux indiquent que la restriction cognitive préalable accroît la prise alimentaire en cas de stress [51–53]. De plus, la restriction imposée en cas d'obésité est elle-même source de stress majeur et de troubles du comportement alimentaire secondaires [54], facteurs d'aggravation ; elle s'inscrit dans un syndrome de restriction cognitive [55]. Les scores de désinhibition et de faim sont associés au poids dans l'étude Whitehall [56], mais pas le score de restriction lui-même ; il existe cependant une interaction entre restriction et désinhibition. Les sujets ayant la plus faible restriction et la plus forte désinhibition ont l'IMC et le tour de taille le plus élevé [56]. Cela montre bien que l'effet de cette restriction n'est pas toujours négatif sur le poids, cet effet négatif est d'ailleurs contesté [57], en tout cas il n'est pas univoque.

Le rôle de la dépression sous-jacente pourrait être majeur [7] : un score élevé de dépression chez l'adolescent au départ, ne favorise la prise de poids à l'âge adulte que si le poids était élevé initialement [58]. Faim et désinhibition n'expliquent que faiblement le gradient socio-économique associé à l'augmentation du poids [56]. Par ailleurs, les sujets ayant des troubles du comportement alimentaire ont plus souvent des dysfonctions familiales, mais il n'y a pas de différences de niveaux socio-économiques entre les sujets et les témoins [59].

Il semble bien y avoir une interaction entre stress, dépression, obésité, restriction et troubles du comportement alimentaire. Cependant un score élevé de désinhibition (mais pas de restriction) n'est associé à la restriction de la prise alimentaire en cas de situation stressante que chez les femmes [60]. Chez des femmes obèses ayant des compulsions alimentaires (binge) la vision d'un film tragique entraîne une diminution de l'humeur tant chez les sujets restreints que chez les non-restreints mais en présence d'aliments, ceux ayant une humeur négative mangent plus et les sujets restreints sont ceux qui mangent le plus [61].

5. Stress et axe hypothalamohypophysurrénalien

Plusieurs études ont bien défini les caractéristiques des événements stressants (atteinte de l'amour-propre) et des individus concernés : en particulier les sujets restreints et les sujets ayant une forte réactivité de l'élévation du cortisol [51–53,62].

La restriction cognitive est associée chez des femmes préménopausées en bonne santé à une excrétion urinaire de cortisol plus élevée, qui pourrait être générée par l'effet du stress sur l'activation de l'axe corticotrope [63]. Lors de la restriction alimentaire une augmentation de l'appétit concomitante de la perte de poids est observée : le meilleur élément prédictif de cet accroissement de l'appétit semble l'augmentation du cortisol à jeun [64].

Chez des hommes et des femmes d'âge moyen le rapport taille/hanche élevé est positivement corrélé à la réponse du cortisol (mesurée au niveau de la salive) 30 minutes après le réveil, dont on sait que c'est un marqueur d'un stress psychologique chronique [65] ; cela indépendamment du statut socioéconomique, du statut tabagique, de la consommation d'alcool, de l'heure de réveil, et du niveau de cortisol au réveil ; il n'y avait pas de corrélation avec l'IMC.

Une étude cas-témoin [66] a montré que les marqueurs endocriniens du stress (méthanéphrines urinaires et métabolites urinaires du cortisol) étaient plus élevés chez les sujets ayant un syndrome métabolique, les facteurs psychosociaux intervenant pour 37 % dans le lien entre syndrome métabolique et norméthanéphrine ; la perturbation du cycle de sécrétion du cortisol, mesurée après le repas, observée chez certains sujets est corrélée positivement à l'obésité et aux marqueurs du syndrome métabolique ; la sécrétion du cortisol liée au stress perçu est associée aux mêmes anomalies métaboliques et à une activation accrue de l'axe hypothalamohypophysocorticotrope [67].

Chez des patients schizophrènes, l'obésité centrale (abdominale) est plus fréquente que chez les sujets témoins, indépendamment d'un traitement psychotrope neuroleptique, et est associée à des niveaux plus élevés de cortisol plasmatique [68]. De même la dépression et la mélancolie sont souvent associées à une obésité viscérale et à un hypercortisolisme [69]. On sait que l'obésité chez les femmes [70] et l'obésité centrale chez les hommes [71], sont associées à une altération de la suppression du cortisol sous test à la dexaméthasone. De même, la réponse du cortisol à un test au CRF ou à l'arginine vasopressine est positivement associée à l'obésité centrale chez les hommes et chez les femmes [72–74], indépendamment d'un score de dépression, [73], suggérant une réponse sécrétoire hyperactive. D'autres manifestations d'hypercortisolisme, comme l'ostéoporose sont fréquemment présentes chez ces patients [69].

De longue date on sait que les glucocorticoïdes restaurent l'obésité chez les patients adrénalectomisés [75], et qu'aucun modèle expérimental d'obésité ne résiste à l'adrénalectomie [44]. L'hypercortisolisme du syndrome de Cushing et les traitements corticoïdes stimulent la prise alimentaire et augmentent les dépôts de graisse viscérale, particulièrement riches en récepteurs au cortisol [44].

Chez le rat, l'administration intracérébroventriculaire de dexaméthasone induit une hyperphagie, un hyperinsulinisme et une insulino-résistance sévères et augmente le contenu en neuropeptide Y (NPY) du noyau arqué, via une activation par voie parasympathique [76]. L'administration centrale de NPY induit les mêmes effets. En revanche, chez des animaux adrénalecto-

misés l'administration centrale de NPY n'a pas d'effet. L'infusion intracérébrale de dexaméthasone entraîne à la fois une hyperinsulinémie, une hyperleptinémie et une diminution de l'expression des protéines découplantes UCP1 et UCP3 responsables de la thermogenèse ; les glucocorticoïdes exercent un rétrocontrôle sur les UCP1 et UCP2 [77,78].

Les glucocorticoïdes ont donc non seulement des effets cataboliques périphériques, mais modulent aussi la synthèse et la libération des neuropeptides hypothalamiques (NPY), augmentent la prise alimentaire et agissent sur le système nerveux autonome sympathique en particulier. Chez des rats obèses génétiquement (fa/fa) les niveaux de corticostérone plasmatique sont élevés en réponse au stress ou à la prise alimentaire. Chez l'homme obèse le cortisol plasmatique basal n'est pas augmenté mais la production totale de cortisol est, accrue [79, 80]. Au cours de l'obésité il existe une réponse accrue de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénal à des stimuli tel que le stress aigu ou un repas standard [81,82].

L'hyperactivité de l'axe hypothalamohypophysocorticotrope se traduit en effet par une augmentation de la production de cortisol, mais du fait d'une augmentation de la clearance du cortisol, le taux du cortisol plasmatique est souvent normal [75]. Jusqu'à récemment on pensait que les seuls déterminants de l'activité des glucocorticoïdes étaient les taux plasmatiques modulés par les protéines de transport et les récepteurs intracellulaires des organes cibles. En réalité il existe un métabolisme pré-récepteur par la 11 bêta-hydroxy-stéroïde-déshydrogénase (11 bêta-HSD) qui régule l'accès des glucocorticoïdes à certains tissus, en catabolisant des formes inactives (cortisone) en glucocorticoïdes actifs (cortisol, corticostérone). La souris surexprimant le 11 bêta-HSD de type I dans son tissu adipeux est obèse, insulino résistante et a un tissu adipeux viscéral trois fois plus développé [83] ; à l'inverse la souris KO pour le 11 bêta-HSD améliore sa tolérance au glucose et la réponse glycémique au stress [84]. Chez le rat obèse Zucker [85] comme chez l'homme obèse, l'activité et l'expression de la 11 bêta-HSD de type I hépatique sont diminuées (expliquant les valeurs normales du cortisol) mais elles sont accrues au niveau du tissu adipeux abdominal [86,87]. Chez la souris ayant une obésité induite par une alimentation hyperlipidique l'expression mARN de la 11 bêta-HSD est accrue dès les premiers stades de l'obésité et corrélée avec l'élévation de la glycémie [76]. Par ailleurs, on sait que les thiazolidinediones inhibent la 11 bêta-HSD et modifient ainsi la répartition du tissu adipeux.

Il existe sans doute une susceptibilité individuelle au stress et donc à l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénal, génétiquement conditionnée à l'activité de la 11 bêta-HSD [88]. Récemment, une association entre un polymorphisme du gène de la 11 bêta-HSD de type I et la composition corporelle a été observée chez des enfants en surpoids : les sujets homozygotes pour le génotype ins 4436A ont un IMC et une circonférence de taille, ainsi qu'un rapport taille/hanche et des indices d'insulinorésistance, plus élevés [89]. Les mêmes auteurs ont observé des métabolites urinaires du rapport cortisol-cortisone anormalement élevés chez des sujets ayant une obésité hypothalamique ce qui suggère une augmentation de l'activité de la 11 bêta-HSD de type I [90].

Il existe également une interaction avec d'autres hormones neuropeptidiques et les cytokines. L'hyperinsulinémie augmente l'activité sécrétoire de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénal [91]. La résistine, hormone secrétée par le tissu adipeux, à la fois augmente la production hépatique de glucose et diminue l'utilisation périphérique musculaire et adipocytaire du glucose tel qu'observé dans l'insulinorésistance. Elle est induite dès les premiers stades de l'obésité induite par les lipides et pourrait stimuler localement la 11 bêta-HSD de type I. À l'inverse, l'activation du système mélanocortine améliore l'insulinosensibilité et pourrait diminuer la 11 bêta-HSD [74].

De plus, on sait que les glucocorticoïdes induisent une hyperleptinémie in vivo [92] et que chez les sujets de poids normal la leptinémie est inversement corrélée au mARN des récepteurs lymphocytaires aux glucocorticoïdes ce qui est en faveur d'un rétrocontrôle exercé par la leptine en situation physiologique [93]. Les glucocorticoïdes pourraient être à l'origine d'une résistance à la leptine et rendre compte de la perte du signal leptine conduisant à l'accumulation de lipides et donc à l'obésité [94], d'autant plus que les glucocorticoïdes peuvent concourir à la différenciation adipocytaire par l'intermédiaire de l'expression d'un gène « préadipocyte factor 1 » présent sur les adipocytes [87,95] conduisant à une hyperplasie du tissu adipeux mais aussi par un effet de type pré récepteur, via la 11 bêta-HSD de type I, générant une hypertrophie [87].

6. Rôle du système nerveux sympathique

Le système sympathique joue un rôle majeur dans la régulation de la balance énergétique, de la lipolyse, de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque. Il comporte d'une part la médullosurrénale, principale source d'adrénaline et d'autre part le système nerveux sympathique libérant un neurotransmetteur, la noradrénaline.

Chez l'obèse il semble exister une augmentation du tonus sympathique basal et une altération au niveau de la médullosurrénale.

Les catécholamines agissent sur des récepteurs alpha-1, alpha-2, et bêta dont la stimulation entraîne des effets opposés au niveau de lipolyse. Les deux systèmes indépendants n'ont pas toujours été analysés séparément ce qui peut rendre compte de la divergence de résultats [96].

Au cours du syndrome métabolique la variabilité de la fréquence cardiaque est diminuée et est associée à des valeurs plus élevées de normétaménéphrine [66] ce qui témoigne d'une hyperactivité du système nerveux sympathique. Cette diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque est un facteur de risque cardiovasculaire.

L'activation du système sympathique pourrait jouer un rôle majeur sur l'insulinorésistance associée au syndrome métabolique et conduisant au diabète de type 2 [97]. Ce mécanisme est également invoqué pour rendre compte de la plus grande survenue du diabète de type 2 au bout de six ans de suivi chez les patients les plus dépressifs dans la cohorte ARIC [98].

L'hyperleptinémie survenant au cours de l'obésité, active directement le système nerveux sympathique [99–101]. Au

cours d'épreuves de stress aigu ou chronique les catécholamines sont d'importants modulateurs de la sécrétion des CRF et d'ACTH [102] et donc de cortisol. Cela pourrait rendre compte de l'insulinorésistance associée.

Le métabolisme de base est le principal effecteur de la dépense énergétique, et joue ainsi un rôle majeur dans la régulation de la balance énergétique et du contrôle du poids. Le système sympathique stimule le métabolisme via les récepteurs bêta, et son tonus est diminué avec l'âge, la sédentarité et est moins important chez la femme. Chez le sujet normal un accroissement des apports énergétiques (glucidiques surtout) entraîne une augmentation de l'activité sympathique et donc des dépenses énergétiques.

Chez le sujet sain l'adiposité n'est pas un déterminant indépendant de l'activité bêta-adrénergique du système nerveux sympathique impliqué dans le métabolisme de base [103]. Cela n'est pas observé chez l'obèse : chez l'obèse on observe en effet une diminution de l'activité du sympathique, qui se traduit par une moindre élévation de la fréquence cardiaque et du débit sanguin sous l'effet d'une bêta-simulation [103], d'une moindre augmentation du métabolisme de base [103] et d'une moindre sensibilité à l'effet lipolytique des catécholamines (bêtarécepteur) [104]. Cela pourrait être lié au fait qu'une élévation chronique de la stimulation du système nerveux sympathique pourrait entraîner une désensibilisation de la voie médiée par le récepteur bêta-adrénergique [103]. Cette diminution de l'activité du système nerveux sympathique a été confirmée chez l'enfant obèse par la mesure de divers paramètres tels que la diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque, dépendant de la stimulation sympathique lors du sport [105]. Cette diminution de l'activité sympathique chez certains obèses est associée à l'insulinorésistance qui pourrait rendre compte d'une moindre capacité à perdre du poids après chirurgie de réduction gastrique par exemple, témoignant d'une réduction du métabolisme de base et de l'activité lipolytique bêta-dépendante [104].

Ainsi l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysocorticotrope sous l'effet du stress libère le CRF au niveau du noyau paraventriculaire, ce qui entraîne une libération d'ACTH puis de cortisol. Le CRF (ou CRH) stimule aussi l'activité sympathique et la production de catécholamines qui en retour, favorisent l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysosurrénal. L'hypercortisolisme induit une insulinorésistance, stimule la différenciation adipocytaire et la redistribution viscérale des adipocytes. L'hyperactivité sympathique induit des modifications cardiaques (fréquence et pression artérielle), mais de façon chronique entraîne une désensibilisation et une baisse du tonus adrénergique pouvant ainsi accroître la prise de poids.

7. Orientations thérapeutiques : rôle possible des acides gras oméga 3

Plusieurs études japonaises menées par Hamazaki ont montré que les acides gras oméga 3 d'origine marine, le DHA en particulier, avaient un effet antistress [106–109], et diminuent

notamment les réactions d'agressivité induites par des examens avec une diminution des concentrations en norépinéphrine. Delarue [110] a mis en évidence chez le sujet sain, à l'état basal, que 1.8 g de EPA + DHA/jour abolit la réponse adrénergique, l'élévation du cortisol, la stimulation de la lipolyse et la dépense énergétique induite par un stress mental. Le DHA pourrait avoir un effet antistress en stimulant le récepteur GABA ainsi que le suggère une étude chez le rat [111].

Chez le sujet sain l'huile de poisson prévient partiellement l'insulinorésistance induite par un glucocorticoïde chez le sujet sain [112]. Administrée pendant trois semaines l'huile de poisson abolit aussi l'hyperactivité sympathique de patients hémodyalisés [113].

8. Conclusion

L'observation clinique d'une prise de poids à la faveur d'un événement stressant n'est sans doute pas anecdotique. Si le stress correspond à des réponses physiologiques, à des situations de déséquilibres, il n'est pas exclu que les modifications du comportement alimentaire induites soient des tentatives d'adaptation, mais cette réponse n'est pas univoque. Le stress social peut être une forme de stress moderne qui pourrait rendre compte en partie du lien entre niveau social économique et obésité. Mais cela peut passer par d'autres voies que la prise alimentaire. La stimulation de l'axe hypothalamohypophysocorticotrope est aussi une réponse de défense. Celle-ci peut, chez des personnes prédisposées, pour des raisons génétiques, et à la faveur de perturbations des apports alimentaires et du bilan énergétique favoriser un gain de poids à prédominance abdominale, et même viscérale. Le rôle de la 11 bêta-HSD, capable de conduire à la production in situ de cortisol, est susceptible de favoriser hyperplasie et/ou hypertrophie adipocytaire. En synergie la stimulation du système sympathique observée en cas de stress peut entraîner paradoxalement, via une désensibilisation, une diminution du tonus adrénergique, et donc une diminution l'oxydation lipidique, de la thermogénèse et un gain de poids. Les acides gras oméga 3 à forte dose pourraient représenter une voie thérapeutique intéressante.

Références

- [1] Lecerf JM. Le stress fait-il grossir ? *Med Nutr* 2004;40:50–4.
- [2] Smith AW, Bauw A, Wing RR. Stress and weight gain in parents of cancer patients. *Int J Obes* 2005;29:244–50.
- [3] Becker ES, Margraf J, Turke V, Soeder U, Neumer S. Obesity and mental illness in a representative sample of young men. *Int J Obes* 2001;25: 55–9 (Suppl1).
- [4] Dong C, Sanchez LE, Price RA. Relationship of obesity to depression: a family based study. *Int J Obes* 2004;29:790–5.
- [5] Britzb, Siegfried W, Ziegler A, Lamertz C, Herpetz-Dahlmann BM, Renschmidt H, Wittchen HU, Hebebrand J. Rates of psychiatric disorders in a clinical study group of adolescents with extreme obesity and in obese adolescents ascertained via a population based study. *Int J Obes* 2002;24:1707–14.
- [6] Wallace JM, Shively CA, Clarkson TB. Effects of hormone replacement therapy and social stress on body fat distribution in surgically postmenopausal monkeys. *Int J Obes* 1999;23:517–8.

- [7] Linde JA, Jeffery RW, Levy RL, Sherwood NE, Utter J, Pronck NP, et al. Binge eating disorder, weight control self-efficacy and depression in overweight men and women. *Int J Obes* 2004;28:418–25.
- [8] Raikonen K, Matthews KA, Kuller LH. Anthropometric and psychosocial determinants of visceral obesity in healthy postmenopausal women. *Int J Obes* 1999;23:775–82.
- [9] Korkeila M, Kaprio J, Rissanen A, Koskenvuo A, Sorensen TIA. Predictors of major weight gain in adult Finns: Stress, life satisfaction and personality traits. *Int J Obes* 1998;22:949–57.
- [10] Fredman L, Daly MP. Weight change : an indicator of caregiver stress. *J Aging Health* 1997;9:43–69.
- [11] Vitaliano PP, Russo J, Scanlan JM, Greeno CG. Weight changes in caregivers of Alzheimer's care recipients: psychobehavioral predictors. *Psychol Aging* 1996;11:155–63.
- [12] Ng DM, Jeffery RW. Relationship between perceived stress and health behaviours in a sample of working adults. *Health Psychol* 2003;22:638–42.
- [13] Laitinen J, EK E, Sovio U. Stress-related eating and drinking behaviour and body mass index and predictors of this behaviour. *Prev Med* 2002;34:29–39.
- [14] Drewnowski A, Spector SE. Poverty and obesity: the role of energy density and energy costs. *Am J Clin Nutr* 2004;79:6–18.
- [15] Romon M, Duhamel A, Collinet N, Weill J. Influence of social class on time trends in BMI distribution in 5-year-old French children from 1989 to 1999. *Int J Obes* 2005;29:54–9.
- [16] Lin BH, Huang C, French SA. Factors associated with women's and children's body mass indices by income status. *Int J Obes* 2004;28:536–42.
- [17] Ball K, Mishra GD, Crawford D. Social factors and obesity: an investigation of the role of health behaviours. *Int J Obes* 2003;27:394–403.
- [18] James WPT, Nelson M, Raph A, Lesther S. The contribution of nutrition to inequalities in health. *BMJ* 1997;314:1545–9.
- [19] Hulshof KFAM, Brussard JH, Bruizinga AG, Telman J, Lowick MRH. Socio economic status, dietary intake and 10 years trend : The Dutch national food consumption survey. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:128–37.
- [20] Regidor E, Gutierrez-Fisac, Bangas JR, Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F. Obesity and socioeconomic position measured at three stages of the life course in the elderly. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:488–94.
- [21] Mendez MA, Monteiro CA, Popkin BM. Overweight exceeds underweight among women in most developing countries. *Am J Clin Nutr* 2005;81:714–21.
- [22] Monteiro CA, Conde WL, LU B, Popkin BM. Obesity and inequities in health in the developing countries. *Int J Obes* 2004;28:1181–6.
- [23] Toschke AM, Ludde R, Eisele R, Von Kries R. The obesity epidemic in young men in not confined to low social classes – a time series of 18-year-old German men at medical examination for military service with different educational attainment. *Int J Obes* 2005;29:875–7.
- [24] Danielzik S, Czerwinski-Mast M, Langnase K, Dilba B, Muller MJ. Parental overweight, socioeconomic status and high birth weight are the major determinants of overweight and obesity in 5–7 years old children: baseline data of the Kiel obesity prevention study. *Int J Obes* 2004;28:1494–502.
- [25] Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD. Socioeconomic position in childhood and adulthood and insulin resistance : cross sectional survey using fata from British women's heart and health study. *BMJ* 2002;325:805–7.
- [26] Overgaard D, Ganborg M, Gyntecberg F, Heitman B. Psychological workload is associated with weight gain between 1993 and 1999 : analyses based on the Danish nurse cohort study. *Int J Obes* 2004;28:1072–81.
- [27] Laitinen J, Nayha S, Kujala V. Body mass index and weight change from adolescence into adulthood, waist to hip ratio and perceived work ability among young adults. *Int J Obes* 2005;29:697–702.
- [28] Agardh EE, Alhobom A, andersson T, Effendics S, Grill V, Hallquist J, et al. Work stress and low sense of coherence is associated with type 2 diabetes in middle-aged Swedish women. *Diabetes Care* 2003;26:719–24.
- [29] Karasek RA, Baker D, Marxer F, Ahlbom A, Theorell T. Job decision latitude, job demands and cardiovascular disease : a prospective study of Swedish men. *Am J Publ Health* 1981;71:694–705.
- [30] Karasek RA, Theorell T, Schwartz JE, Schnall PL, Pieper CF, Michela JL. Job characteristics in relation to the prevalence of myocardial infarction in the US Health examination survey (HANES). *Am J Publ Health* 1988;78:910–8.
- [31] Rosmond R, Bjorntorp P. Psychosocial and socio-economic factors in women and their relationship to obesity and their relationship to obesity and regional body fat distribution. *Int J Obes* 1999;23:138–45.
- [32] Nanchahal K, Morris JN, Sullivan LM, Wilson PWF. Coronary heart disease risk in men and the epidemic of overweight and obesity. *Int J Obes* 2005;29:317–23.
- [33] Vitaliano PP, Scanlan JM, Zhanf J, Savage MV, Hirsch IB, Siegler IC. A path model of chronic stress, the metabolic syndrome and coronary heart disease. *Psychosom Med* 2002;64:418–35.
- [34] Rosmond R, Dallman MF, Bjorntorp P. Stress-related cortisol secretion in men : relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocr Metab* 1998;83:1853–9.
- [35] Rosmond R. Role of stress in the pathogenesis of metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:1–10.
- [36] Ramachandruni S, Handberg E, Sheps DS. Acute and psychological stress in coronary disease. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:494–9.
- [37] Steptoe A, Copley M, Griffith J, Joekes K. The influence of abdominal obesity and chronic work stress on ambulatory blood pressure in men and women. *Int J Obes* 1999;23:1184–91.
- [38] Le Fur C, Romon M, Lebel P, Lancry A, Guedon-Moreau L, et al. Influence of mental stress and circadian cycle on post-prandial lipemia. *Am J Clin Nutr* 1999;70:213–20.
- [39] Ghiadoni L, Donald AE, Copley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M, et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2000;102:2473–8.
- [40] Blanchard CM, Mc, Gannon KR, Spence JC, Rhodes RE, Nehl E, Baker F, et al. Social ecological correlates of physical activity in normal weight, overweight and obese individuals. *Int J Obes* 2005;29:720–6.
- [41] Dynesen AW, Haraldsdottir J, HOLM L, Astrup A. Sociodemographic differences in dietary habits described by food frequency questions results from Denmark. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:1586–97.
- [42] Giskes K, Vanlenthe F, Boeug HJ, Maeken BACH J. Dietary intakes of adults of adults in the Netherlands by childhood socioeconomic position. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:871–80.
- [43] Lecerf JM, Bellisle F, Hanson LA, Lenoir-Wijnkoop I, Seyffarth H. Stress and nutrition : a fascinating crosstalk. Nutrition and Health collection. Paris: Danone Vitapole Research – John Libbey Edit; 2001 (48 p).
- [44] Guy-Grand B. Prise de poids et stress. *Cah Nutr Diet* 2003;38:297–300.
- [45] Wurtman RJ, Wurtman JJ, Regan N, Mc Dermot JM, TSAY RH, Breu JF. Effects of normal meals rich in carbohydrates or proteins on plasma tryptophan and tyrosine rations. *Am J Clin Nutr* 2003;77:128–32.
- [46] Striegel-Moore RH, Morrison JA, Schreiber G, Schumann BC, Crawford PB, Obarzanek E. Emotion-Induced eating and sucrose intake in children: the NHLBI growth and health study. *Int J Eat Disord* 1999;25:389–98.
- [47] Storm, H, Fremming, A. Food intake and oral sucrose in preterms prior to hell prick. *Acta Paediatr* 2000;91:555–60.
- [48] Markus CR, Olivier B, Panhuysen G, Vander, G, Alles MS, Tuiten A, et al. The bovine protein a-lactalbumin increases the plasma ratio of tryptophan to the other large neutral amino acids, and in vulnerable subjects raises brain serotonin activity, reduces cortisol concentration, and improves mood under stress. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1536–44.
- [49] Markus CR, Panhuysen G, Tuiten A, Koppeschaar H, Feekes D, Peters ML. Does carbohydrate-rich, protein-poor food prevent a deterioration of mood and cognitive performance of stress-prone subjects when subjected to a stressful task? *Appetite* 1998;31:49–65.
- [50] Pellegrin KL, O'neil PM, Stellessen EJ, Fossey MD, Ballenger JC, Cochrane CE, Currey HS. Average daily nutrient intake and mood among obese women. *Nutr Res* 1998;18:1103–12.
- [51] Lattimore PJ. Stress-induced eating : an alternative method for inducing ego-threatening stress. *Appetite* 2001;36:187–8.

- [52] Epel E, Lapidus R, MAC Ewen B, Brownell K. Stress may add bite to appetite in women : a laboratory study of stress induced cortisol and eating behavior. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26:37–49.
- [53] Rutledge T, Linden W. To eat or not to eat : affective and physiological mechanisms in the stress eating behavior. *J Behav Med* 1998;21:221–40.
- [54] Smith CF, O'neil PM, Rhodes SK. Cognitive appraisals of dietary transgressions by obese women : associations with self-reported eating behavior, depression, and actual weight loss. *Int J Obes* 1999;23:231–7.
- [55] D'amore, A, Massignan, C, Montera, P, Moles, A, De Lorenzo, A, Scucchi, S. Relationship between dietary restraint, binge eating, and leptin in obese women. *Int J Obes* 2001;25:373–7.
- [56] Dykes J, Brunner EJ, Martikainen PT, Wardle I. Socio economic gradient in body size and obesity among women : the role of dietary restraint, disinhibition and hunger in the Whitehall II study. *Int J Obes* 2004;28:262–8.
- [57] Mc Guire MT, Jeffery RW, French SA, Hannan PJ. The relationship between restraint and weight and weight-related behaviors among individuals in a community weight gain prevention trial. *Int J Obes* 2001;25:574–80.
- [58] Barefoot JC, Heitmann BL, Helms MJ, Williams RB, Survit RS, Siegler JC. Symptoms of depression and changes in body weight from adolescence to mid-life. *Int J Obes* 1998;22:688–94.
- [59] Rodriguez-Martin A, Novalbos Ruiz JP, Martinez Nieto JM, Escobar Jimenez LE, Castro DE, Haro AL. Epidemiological study of the influence of family and socioeconomic status in disorders of eating behaviour. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:846–52.
- [60] Weinstein SE, Shide DJ, Rolls BJ. Changes in food intake in response to stress in men and women: psychological factors. *Appetite* 1999;28:7–18.
- [61] Chua JL, Touyz S, Hill AJ. Negative mood-induced over eating in obese binge eaters : an experimental study. *Int J Obes* 2004;28:606–10.
- [62] Greeno CG, Wing RR. Stress- induced eating. *Psychol Bull* 1994;119:444–64.
- [63] Mc Lean J, Barr SI, Prior JC. Cognitive dietary restraint is associated with higher urinary cortisol excretion in healthy premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:7–12.
- [64] Doucet E, Imbeault P, St-Pierre S, Almeras N, Mauriege P, Richard D, et al. Appetite after weight loss by energy restriction and a low-fat diet-exercise follow-up. *Int J Obes* 2000;24:906–14.
- [65] Steptoe A, Kunz-Ebrecht SR, Brydon L, Wardle J. Central adiposity and cortisol responses to waking in middle-aged men and women. *Int J Obes* 2004;28:1168–73.
- [66] Brunner EJ, Hemigway H, Walker BR, Page M, Clarke P, Juneja M, et al. Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome. *Circulation* 2002;106:2659–65.
- [67] Rosmond R, Homm G, Bjorntorp P. Food induced cortisol secretion in relation to anthropometric, metabolic and haemodynamic variables in men. *Int J Obes* 2000;24:416–22.
- [68] Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznick R. Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes* 2002;26:137–41.
- [69] Chrousos GP. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome : neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes* 2002;24:S50–5 (suppl.2).
- [70] Pasquali R, Ambrosi B, Armanini D, Cavagnini F, Uberti ED, Del Rio G. Cortisol and ACTH response to oral dexamethasone in obesity and effects of sex, body fat distribution and dexamethasone concentrations : a dose-response study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;87:166–75.
- [71] Ljung T, Andersson B, Bengtsson BA, Bjorntorp P, Marin P. Inhibition of cortisol secretion by dexamethasone in relation to body fat distribution. *Obes Res* 1996;4:277–82.
- [72] Vicennati V, Pasquali R. Abnormalities of the hypothalamus-pituitary adrenal axis in non depressed women with abdominal obesity and relations with insulin resistance : evidence. *J Endocrinol Metab* 2000;85:4093–8.
- [73] Katz JR, Taylor NF, Goodricks S, Perry L, Judkin JS, Coppack SW. Central obesity, depression and the hypothalamo-pituitary adrenal axis in men and menopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:246–51.
- [74] Pasquali R, Gagliardi I, Vicennati V, Gambineri A, Colitta D, Ceroni L, et al. ACTH and cortisol response to combined corticotropin releasing hormone-arginine vasopressin stimulation in obese males and its relationship to body weight, fat distribution and parameters of the metabolic syndrome. *Int J Obes* 1999;23:419–24.
- [75] Guillaume-Gentil C, Rohner-Jeanrenaud F, Abramo F, Bestetti GE, Rossi GL, Jeanrenaud B. Abnormal regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the genetically obese *fa/fa* rat. *Endocrinology* 1990;126:1873–9.
- [76] Asencio C, Muzzin P, Rohner-Jeanrenaud. Role of glucocorticoids in the physiologic of excessive fat deposition and insulin resistance. *Int J Obes* 2004;28:S45–52.
- [77] Strack AM, Bradbury MJ, Dallman MF. Corticosterone decreases non shivering thermogenesis and increase lipid storage in brown adipose tissue. *Am J Physiol* 1995;268:5183–91.
- [78] Udden J, Folkesson R, Hoffstedt J. Down regulation of uncoupling protein 2 mRNA in women treated with glucocorticoids. *Int J Obes* 2001;25:1615–8.
- [79] Andrew R, Phillips DI, Walker BR. Obesity and gender influence cortisol secretion and metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1806–9.
- [80] Fraser R, Ingram HC, Anderson NH, Morrison C, Davies E, Connell JM. Cortisol effects on body mass, blood pressure and cholesterol in the general population. *Hypertension* 1999;33:1364–8.
- [81] Marin P, Darin N, Amemiya A, Andersson B, Jern S, Bjorntorp P. Cortisol secretion in relation to body fat distribution in obese premenopausal women. *Metabolism* 1992;41:882–6.
- [82] Hautanen A, Adlercreutz H. Altered adrenocorticotropin and cortisol secretion in abdominal obesity: implications for the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 1993;234:461–9.
- [83] Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR, et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001;294:2166–70.
- [84] Kotelevtsev Y, Holmes MC, Burchell A, Houston PM, Schmol D, Jamieson P, et al. 11 beta-hydroxysteroid deshydrogenase type 1 knock out mice show attenuated glucocorticoid-inducible responses and resist hyperglycemia on obesity or stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:14924–9.
- [85] Livingstone DE, Jones GC, Smith K, Jamieson PM, Andrew R, Kenyon CJ, et al. Understanding the role of glucocorticoids in obesity: tissue specific alteration metabolisms in obese Zucker rats. *Endocrinology* 2000;141:560–3.
- [86] Cavagnini F, Croci M, Putignano P, Petroni ML, Invitti C. Glucocorticoids and neuroendocrine function. *Int J Obes* 2000;24(suppl.2):S77–9.
- [87] Wolf G. Glucocorticoids and adipocytes stimulate visceral obesity. *Nutr Rev* 2002;60:148–51 (5).
- [88] Gorzelnik K, Engeli S, Ianke J, Feldpausch M, et al. Regulation of β hydroxysteroid-deshydrogenase-1 and 2 genes in human adipose tissue. *Int J Obes* 2003;27:S47 (suppl.1).
- [89] Gelernter-Yaniv L, Feng N, Sebring NG, Hochberg Z, Yawoski JA. Association between a polymorphism in the 11 beta hydroxysteroid-deshydrogenase type I gene and body composition. *Int J Obes* 2003;27:983–6.
- [90] Tiasono D, Eisentein I, Militianu D, Chrousos GP, Hochberg Z. 11 beta hydroxysteroid deshydrogenase activity in hypothalamic obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:379–84.
- [91] Fruehwald-Schultes B, Kern W, Burn J, Fehn HL, Peters A. Hyperinsulinemia causes activation of the hypothalamus pituitary-adrenal axis in humans. *Int J Obes* 2001;25(Suppl 1):S38–40.
- [92] Askari H, Liu J, Dagogo-Jack S. Hormonal regulation of human leptin in vivo : effects of hydrocortisone and insulin. *Int J Obes* 2000;24:1254–9.
- [93] Ogard CG, Bratholm P, Kristensen LO, Almdal T, Christensen NT. Lymphocytes glucocorticoid receptor mRNA correlates negatively to serum leptin in normal weight subjects. *Int J Obes* 2000;24:915–9.
- [94] Ur E, Grossman A, Despres JP. Obesity is a consequence of glucocorticoid induced leptin resistance. *Horm Metab Res* 1996;28:744–7.

- [95] Wolf GD. The molecular mechanism of the stimulation of adipocyte differentiation by a glucocorticoid. *Nutr Rev* 1999;57:324–6.
- [96] Del Rio G. Adrenomedullary function and its regulation in obesity. *Int J Obes* 2000;24(Suppl 2):S89–91.
- [97] Pliquett RU, Fasshauer M, Bluher M, Paschke R. Neurohumoral stimulation in type-2 diabetes as an emerging disease concept. *Cardiovasc Diabetol* 2004;3:1–8.
- [98] Golden SH, Williams JE, Ford DE, Yeh HC, Sanford CP, Nieto FJ, et al. Depressive symptoms and the risk of type 2 diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes care* 2004;27:429–35.
- [99] Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. Receptor mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997;100:270–8.
- [100] Gubbjornsdottir S, Lonnroth P, Sverrisdottir YB, Wallin BG, Elam M. Sympathic nerve activity and insulin in obese normotensive and hypertensive men. *Hypertension* 1996;27:276–80.
- [101] Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension* 2003;41:1072–9.
- [102] Pasquali R, Vincennati V. Activity of the hypothalamic pituitary adrenal axis in different obesity syndromes. *Int J Obes* 2000;24:S47–9 (Suppl 2).
- [103] Bell C, Petit DS, Jones PP, Seals DR. Influence of adiposity on tonic sympathetic support of resting metabolism in healthy adults. *Int J Obes* 2003;27:1315–8.
- [104] Bobbioni-Harsch E, Bongard O, Habicht F, Weimer D, Bounameaux H, Huber O. Relationship between sympathetic reactivity and body weight loss in morbidity obese subjects. *Int J Obes* 2004;28:906–11.
- [105] Nagai N, Moritani T. Effect of physical activity on autonomic nervous system function in lean and obese children. *Int J Obes* 2004;28:27–32.
- [106] Hamazaki T, Sawazaki S, Nagao Y, Kuwamori T, Yazawa K, Mizushima Y, et al. Docosahexaenoic acid does not effect aggression of normal volunteers under non stressful conditions. A randomised, placebo-controlled, double blind study. *Lipids* 1998;33:663–7.
- [107] Hamazaki T, Sawazaki S, Nagasawa T, Nagao Y, Kanagawa Y, Yazawa K. Administration of docosahexaenoic acid influences behavior and plasma catecholamine levels at times of psychological stress. *Lipids* 1999;34:S33–7 (suppl).
- [108] Hamazaki T, Thienprasert A, Kheovichai K, Samahaseneetoos S, Watanab S. The effect of docosahexaenoic acid on aggressions in elderly Thai subjects – a placebo-controlled double blind study. *Nutr Neurosci* 2001;5:34–7.
- [109] Sawazaki S, Hamazaki T, Yazawa Z, Kobayashi M. The effect of docosahexaenoic acid in plasma catecholamine concentrations and glucose tolerance during long-lasting psychological stress : a double blind placebo-controlled study. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1999;45:655–65.
- [110] Delarue J, Matzinger O, Binnert C, Schneiter P, Chioloro R, Tappy L. Fish oil prevents the adrenal activation elicited by mental stress in healthy men. *Diabetes Metab* 2003;29:289–95.
- [111] Takeuchi T, Iwanaga M, Harada E. Possible regulatory mechanism of DHA induced antistress reaction in rats. *Brain Res* 2003;964:136–43.
- [112] Delarue J, Li CH, Cohen R, Corporeau C, Simon B. Interaction of fish oil and of glucocorticoid on metabolic responses to an oral glucose load in healthy humans. *Br. J. Nutr.* (in press).
- [113] Delarue J, Guillodo MP, Guillerm S, Elbaz A, Marty Y, Cledes J. Effets de l'huile de poisson sur la réponse métabolique thermogénique au glucose oral chez des patients hemodialysés. *Diabetes Metab* 2005;31:1S73.