

Magdalena Szopa\*<sup>1,2</sup>, Małgorzata Wamił<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

<sup>2</sup>Zakład Biochemii Klinicznej Katedry Biochemii Klinicznej, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

<sup>3</sup>Centre for Cardiovascular Sciences, University of Edinburgh

\*Stypendystka Funduszu im. St. Estreichera dla najlepszych doktorantów Uniwersytetu Jagiellońskiego

# Inhibitor dehydrogenazy 11beta-hydrosteroidowej: nowy cel w farmakoterapii zespołu metabolicznego

11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor: a novel therapeutic target in the metabolic syndrome

## STRESZCZENIE

Coraz częściej spotykany zespół metaboliczny, choć fenotypowo przypomina rzadkie schorzenie, zespół Cushinga, jednak występuje w nim prawidłowe stężenie kortyzolu we krwi. Dehydrogenaza 11beta-hydrosteroidowa (11beta-HSD1) miejscowo kontroluje dostępność aktywnej formy glukokortykoidu (kortyzol, kortykosteron) dla receptora glukokortykoidowego. W ostatnich badaniach wykazano, że otyłość u ludzi i gryzoni koreluje ze zwiększoną aktywnością 11beta-HSD1 selektywnie w tkance tłuszczowej. Amplifikacja glukokortykoidów zależna od 11beta-HSD1 w tkance tłuszczowej może tłumaczyć paradoks podobieństw między zespołem metabolicznym i zespołem Cushinga. Dowody na zmieniony wewnątrzkomórkowy metabolizm glukokortykoidów w patogenezie otyłości podkreślają rolę selektywnej inhibicji 11beta-HSD1 jako nowego celu w badaniach nad lekami. Wiele firm farmaceutycznych koncentruje swoje badania nad poszukiwaniem inhibitora 11beta-HSD1. Trwają prace nad opracowaniem leku, który miałby zastosowanie w terapii

takich schorzeń, jak: cukrzyca typu 2, dyslipidemia, otyłość trzewna, miażdżycy. W niniejszej pracy omówiono rolę, jaką odgrywa 11beta-HSD1 w zespole metabolicznym i przedstawiono znaczenie selektywnej inhibicji 11beta-HSD1.

Słowa kluczowe: zespół metaboliczny, otyłość, glukokortykoidy

## ABSTRACT

The common metabolic syndrome phenotypically resembles the rare disorder Cushing's syndrome. However, plasma cortisol level is within normal range. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11beta-HSD1) locally controls the availability of an active form of glucocorticoid (cortisol and corticosterone) for glucocorticoid receptor. Recent studies reported that obesity in humans and rodents correlates with enhanced activity of 11beta-HSD1 selectively in adipose tissue. 11beta-HSD1 — dependent glucocorticoid amplification in the fat tissue may explain the Cushing's syndrome/metabolic syndrome paradox. The evidence of an altered intracellular glucocorticoid metabolism in the pathogenesis of the murine obesity with associated metabolic syndrome underpins the importance of selective 11beta-HSD1 inhibition as a novel target for drug development. Multiple pharmaceutical companies are searching intensively for the 11beta-HSD1 inhibitor with the intention to create drugs that treat disorders such as diabetes type 2, dyslipidemia, visceral obe-

Adres do korespondencji: lek. Magdalena Szopa

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych  
Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*

ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków

e-mail: mszopa@cm-uj.krakow.pl

Diabetologia Praktyczna 2007, tom 8, 3, 77-83

Copyright © 2007 Via Medica

Nadesłano: 19.03.2007 Przyjęto do druku: 26.03.2007

sity, atherosclerosis. Here we review the role of 11beta-HSD1 in the metabolic syndrome and discuss the impact of selective 11beta-HSD1 inhibition.

**Key words:** metabolic syndrome, obesity, glucocorticoids

## Wstęp

Otyłość idiopatyczna osiągnęła w krajach wysoko rozwiniętych poziom epidemii. Coraz częściej towarzyszą jej: insulinooporność, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze czy zaburzenia w gospodarce węglowodanowej [1]. Wszystkie te elementy składają się na definicję zespołu metabolicznego [2]. Widoczna paralela fenotypu między zespołem metabolicznym a nadmiarem kortyzolu w osoczu (zespół Cushinga) sugeruje wspólny mechanizm, w którym uczestniczą glukokortykoidy [3]. O ile dość dobrze scharakteryzowano tło molekularne zespołu Cushinga, to patomechanizm molekularny, który prowadzi do rozwoju zespołu metabolicznego, wciąż pozostaje mało poznany. Jest to dużym utrudnieniem w opracowaniu właściwej terapii dla tego schorzenia.

Doświadczenia przeprowadzone na modelach zwierzęcych wskazują, że po adrenalectomii zachodzi poprawa w zakresie wszystkich elementów zespołu metabolicznego, natomiast po podaniu glukokortykoidów — istotne ich pogorszenie [4]. Mechanizm glukokortykoidów polega na promocji hipertrofii tkanki tłuszczowej, zwiększeniu glukoneogenezy i lipidogenezy. Przyczyniają się one również do mięśniowej insulinooporności oraz hamują ośrodkowe wydatkowanie energii [5, 6].

Mimo wielu podobieństw do zespołu Cushinga, w zespole metabolicznym stwierdza się prawidłowe, a często nawet niższe stężenie glukokortykoidów [7]. Prawdopodobnym wyjaśnieniem tego paradoksu jest działanie wewnątrzkomórkowego enzymu — dehydrogenazy 11beta-hydrosteroidowej (11beta-HSD1).

## Odkrycie dwóch izoform kontrolujących lokalne działanie glukokortykoidów

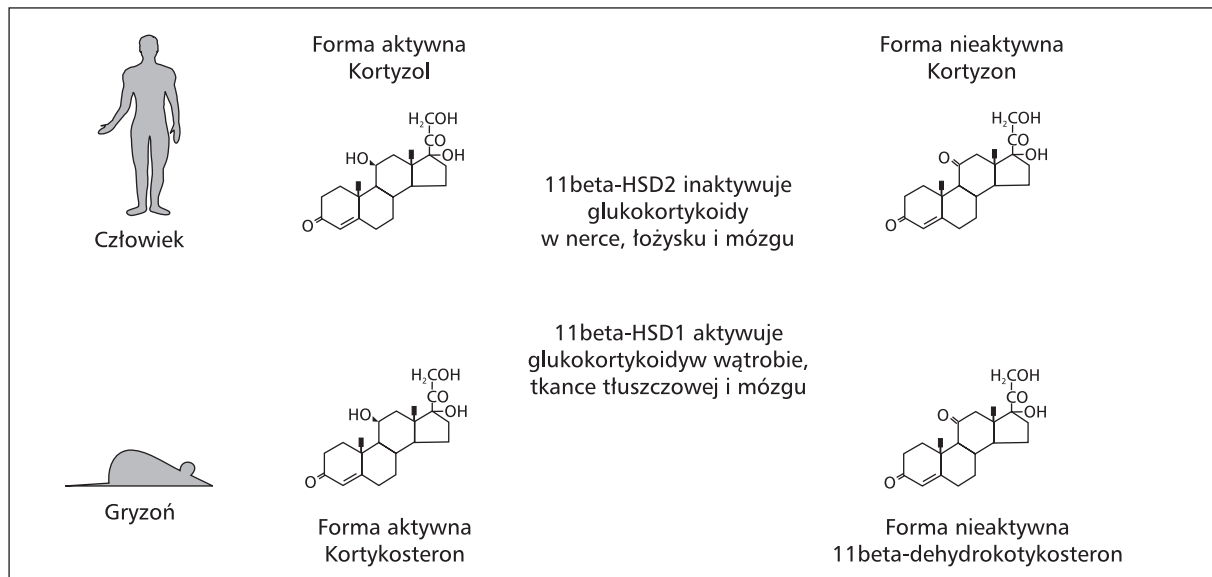
Pierwszy opis 11beta-HSD1 wiąże się z datą odkrycia kortyzonu. Dzięki temu odkryciu Hench, Kendall i Reichstein w 1950 roku zostali uhonorowani nagrodą Nobla [8]. W kolejnych badaniach wykazano, że aktywność glukokortykoidów częściowo zależy od obecności grupy hydroksylowej w pozycji C11, a jej utlenienie inaktywuje dany glukokortykoid. Kortyzol (i jego odpowiednik u gryzoni: kortykosterol) jest

aktywnym glukokortykoidem, a kortyzon (i odpowiednio — 11-dehydrokortykosteron) to forma nieaktywna. Poparto to rezultatami badań, w wyniku których odkryto, że doustnie zastosowany kortyzon był następnie w części wydzielany jako kortyzol [8].

W 1953 roku Amelung ogłosił, że interkonwersja kortyzolu u ludzi (a kortykosteronu u gryzoni) wiąże się z aktywnością enzymu: 11beta-HSD. Jego obecność potwierdzono następnie w różnych tkankach, m.in. łożysku i nerkach. W kolejnych badaniach wykazano, że w wątrobie dochodzi do konwersji kortyzonu w kortyzol. W badaniach u chorych z niewydolnością nerek dowiedziono, że również ten organ odgrywa ważną rolę w przemianie. Konsekwencją dalszych poszukiwań była hipoteza o dwukierunkowym działaniu tego enzymu lub istnieniu 2 oddzielnych izoform: jednej odpowiedzialnej za redukcję, a drugiej — za proces utleniania [9].

Pod koniec lat 90. XX wieku opisano dwie izoformy [10]. Schemat ich działania przedstawiono na rycinie 1 [11]. Typ pierwszy jest produktem genu *HSD11B1* znajdującego się na chromosomie 1. zarówno u człowieka, jak i u gryzoni. Typ drugi jest kodowany przez gen znajdujący się na 16. chromosomie ludzkim, a u gryzoni — na 8. chromosomie [11, 12]. Oba są mikrosomalnymi enzymami związanymi z błoną komórkową *reticulum* endoplazmatycznego. Dehydrogenaza 11beta-hydrosteroidowa *in vivo* pełni głównie funkcję reduktazy. Wykazano również, że zależnie od dostępności kofaktora NADPH może działać także jako dehydrogenaza [13, 14]. Dehydrogenaza 11beta-HSD1 wykazuje ekspresję w wielu tkankach (w tym: w wątrobie, tkance tłuszczowej, gonadach, mózgu, naczyniach), a jej podstawową rolą jest zwiększanie koncentracji aktywnej formy glukokortykoidów w tkance i w konsekwencji — aktywacja receptora glukokortykoidowego.

Dehydrogenaza 11beta-hydrosteroidowa2 (11beta-HSD2) występuje w tkankach, które są związane z działaniem mineralokortykoidów: nerce, jelicie grubym, gruczołach ślinowych, łożysku. Działając wyłącznie jako NAD-zależna, dehydrogenaza unieaktywia glukokortykoidy, zapobiegając aktywacji receptora mineralokortykoidowego. Funkcja ta ma szczególne znaczenie w dystalnej części nefronu, która jest miejscem działania aldosteronu. Mutacja 11beta-HSD2 powoduje rzadki zespół pozornego nadmiaru mineralokortykoidów (*SAME, syndrome of apparent mineralocorticoid excess*), związany z nadciśnieniem tętniczym, hipokaliemią, retencją płynów [15]. Warto podkreślić rolę 11beta-HSD2 w rozwijającym się płodzie w późnej fazie ciąży oraz w łożysku, które stanowi barierę ochra-



Rycina 1. Mechanizm działania 11beta-HSD

niającą płód przed wyższym stężeniem glukokortykoidów we krwi matki [12].

### Wzrost aktywności 11beta-HSD1 a zespół metaboliczny

Rolę 11beta-HSD1 w zaburzeniach związanych z otyłością można odnieść do wzrostu obwodowego klirensu kortyzolu, co implikuje prawidłowe stężenie kortyzolu we krwi przy jego zwiększonej produkcji u otyłych osób [16]. Wydaje się, że tkankowo specyficzny metabolizm glukokortykoidów może wyjaśniać paradoks obecności cechushingoidalnych, które pojawiają się u pacjentów z nadwagą, jednak bez wzrostu stężenia kortyzolu we krwi [17].

W znacznej części badań przeprowadzonych na zwierzętach z genetyczną otyłością (szczury *Zucker*, myszy *ob/ob*), a także wśród osób otyłych wykazano 2–3-krotny wzrost aktywności enzymu 11beta-HSD1 i ekspresji jego mRNA w tkance tłuszczowej [5, 18–23]. Wyniki te nie odzwierciedlają ogólnej reakcji organizmu, gdyż aktywność 11beta-HSD1 w wątrobie (mierzona poprzez ocenę konwersji doustnie pobranego kortyzonu w stosunku do krążącego kortyzolu) jest obniżona w otyłości. Jest to najprawdopodobniej mechanizm kompensacyjnej redukcji miejscowego napływu glukokortykoidów do wątroby [17, 24].

Specyficzny względem tkanki tłuszczowej wzrost 11beta-HSD1 może być elementem analogii między elementami zespołu Cushinga i zespołu me-

tabolicznego. Jest również przykładem tkankowo specyficznych patofizjologicznych zmian w metabolizmie glukokortykoidów [17, 25].

### Transgeniczne modele mysie

W scharakteryzowaniu podstaw molekularnych wyjaśniających zaburzenia w zespole metabolicznym pomógł model myszy transgenicznej z nadekspresją 11beta-HSD1 specyficznie w tkance tłuszczowej trzewnej [5]. Wzrost regeneracji aktywnej formy glukokortykoidów w tkance tłuszczowej powodował zaostrzenie wszystkich zaburzeń charakteryzujących zespół metaboliczny w otyłości typu trzewnego. Dieta wysokotłuszczowa dodatkowo zaostrzyła insulinooporność, zwiększyła stężenia kwasów tłuszczowych i triglicerydów, powodowała leptynooporność i nadciśnienie tętnicze. Stwierdzano również obniżoną ekspresję adiponektyny, wzrost stężeń TNF-alfa i cytokin związanych z insulinoopornością, a także zwiększone stężenie angiotensynogenu (odpowiedzialnego najprawdopodobniej za występujące nadciśnienie tętnicze) [5]. Myszy te cechowała żarłoczność. Można więc stwierdzić, że uzyskana w opisanych modelu stosunkowo niewielka nadekspresja 11beta-HSD1 w tkance tłuszczowej przekładała się na obecność cech zespołu metabolicznego.

Myszy transgeniczne z izolowaną nadekspresją 11beta-HSD1 w wątrobie wykazywały również cechy zespołu metabolicznego przy prawidłowej masie ciała, dystrybucji tkanki tłuszczowej i tolerancji glukozy [6]. Ponadto u myszy tych stwierdzano stłuszc-

czenie wątroby, które często współwystępuje w otyłości z cechami zespołu metabolicznego oraz, w rzadkich przypadkach, zespołu metabolicznego bez otyłości trzewnej.

Warto również zwrócić uwagę na fakt, że chorzy z dystrofią mięśniową nie wykazują regulacji wątrobowej „down” 11beta-HSD1, obserwowanej w innych stanach związanych z insulinopornością [21].

Większość modeli zwierzęcych wykorzystywanych w badaniach nad otyłością opiera się na monogenowym uwarunkowaniu otyłości (Lep ob, Zucker fa/fa), które rzadko występuje wśród ludzi. Dlatego nie odzwierciedlają one w pełni najczęściej spotykanego poligenicznego charakteru otyłości u ludzi. Niezwykle cennym uzupełnieniem dotychczasowych badań na zwierzętach transgenicznym z monogenową mutacją było stworzenie poligenicznego modelu otyłości. Wyselekcjonowano tzw. myszy FAT (charakteryzujące się 23% udziałem tłuszczu w całkowitej masie ciała) i myszy *Lean* (4% tłuszczowej masy ciała) [26]. U myszy FAT występowały cechy zespołu metabolicznego (w tym stłuszczone wątroba, nadciśnienie tętnicze). U zwierząt stwierdzono znaczne obniżenie aktywności 11beta-HSD1 w obrębie tkanki tłuszczowej oraz obniżone stężenie glukokortykoidów we krwi, natomiast większą aktywność glukokortykoidów w wątrobie. Podanie glukokortykoidów czy zastosowanie diety wysokotłuszczowej nasilało zaburzenia metaboliczne u myszy FAT, bez wpływu na myszy *Lean*.

Na podstawie przedstawionych wyników można stwierdzić, że występująca w tkance tłuszczowej 11beta-HSD1 w stosunkowo niewielkim stopniu warunkuje całkowitą otyłość, ale istotnie przyczynia się do modyfikacji dystrybucji tkanki tłuszczowej i tym samym insulinowrażliwości. Tę tezę wydają się potwierdzać wyniki ostatnio przeprowadzonych badań nad otyłością wśród ludzi. Stwierdzono bowiem, że tłuszczowa 11beta-HSD1 silniej koreluje z insulinopornością niż z całkowitą zawartością tkanki tłuszczowej [23, 27].

### Analogie u ludzi

U osób otyłych, podobnie jak u myszy transgenicznym z nadekspresją 11beta-HSD1, wzrost stężenia mRNA enzymu 11beta-HSD1 i jego aktywności w tkance tłuszczowej wiąże się z insulinopornością, wzrostem stężenia leptyny znacznie powyżej zależności, która jest jedynie konsekwencją występowania otyłości [22, 23]. W badaniach stwierdzono zwiększoną aktywność i ekspresję 11beta-HSD1 w podskórnej tkance tłuszczowej u otyłych osób [23].

Nie udało się natomiast jednoznacznie potwierdzić zależności między wzrostem 11beta-HSD1 i zwiększeniem stężenia glukokortykoidów w obrębie tkanki tłuszczowej [22, 23].

Te różnice w metabolizmie, obok oczywistych odmienności między ludźmi i małymi zwierzętami, mogą wynikać z odmienności w rytmach dobowych glukokortykoidów, dodatkowo zaburzonych w przypadku otyłości. Badania zazwyczaj przeprowadza się rano. U ludzi czas ten koresponduje ze szczytem dobowym uwalniania glukokortykoidów, a u myszy brakuje takiej korelacji [17].

W aspekcie uwalniania kortyzolu u ludzi istotną była ocena roli wątroby i trzewnych tkanek pozawątrobowych (w tym szczególnie tkanki tłuszczowej trzewnej) w całkowitej trzewnej produkcji kortyzolu. Wyniki tego badania, przeprowadzonego u zdrowych mężczyzn, sugerują, że aktywność 11beta-HSD1 w trzewnej tkance tłuszczowej odpowiada za około 2/3 trzewnej produkcji kortyzolu, a wątrobowa 11beta-HSD1 — za 1/3 tej produkcji u zdrowych osób [28]. Badanie to wydaje się kluczowe dla dalszych rozważań uwzględniających tkankowo specyficzną dysregulację (obniżona aktywność wątrobowej 11beta-HSD1, a zwiększona w tkance tłuszczowej) w otyłości u ludzi.

Warto też nadmienić, że większość badań tkankowych u ludzi opiera się na podskórnej tkance tłuszczowej, natomiast 11beta-HSD1 jest przypisywana większa rola w jej lokalizacji trzewnej. Tkanka tłuszczowa trzewna jest uważana za bardziej metabolicznie aktywną, w tym również o większym znaczeniu w metabolizmie glukokortykoidów. Otyłość trzewną, a nie obwodową, wiąże się ze wzrostem ryzyka schorzeń układu krążenia. Dostępne do tej pory ograniczone wyniki badań nie popierają jednoznacznie hipotezy o większej aktywności 11beta-HSD1 w trzewnej tkance tłuszczowej u ludzi [29]; dlatego należy przeprowadzić dalsze próby kliniczne.

### Metaboliczne konsekwencje niedoboru 11beta-HSD1

W pełnym zrozumieniu roli 11beta-HSD1 w patogenezie zespołu metabolicznego pomogło również skonstruowanie modelu myszy pozbawionych genu *11beta-HSD1* (*knock out*). Myszy te wykazywały oporność na hiperglikemię wywołaną stresem i dietą wysokotłuszczową [30]. Charakteryzowały się niższym stężeniem triglicerydów, podwyższonym stężeniem HDL i obniżoną syntezą fibrynogenu w wątrobie. Jest to wynik działania kardioprotekcyjnego fenotypu metabolicznego, na który częściowo wpłynęła zmieniona ekspresja genu w wątrobie, a także

obniżona glukoneogeneza i wzrost betaoksydacji lipidów [31].

Fenotypowo tkanka tłuszczowa u myszy 11beta-HSD1 (*knock out*) charakteryzowała się miejscowo obniżonym stężeniem kortykosteronu, przy nieznacznie podwyższonym stężeniu kortykosteronu we krwi [32]. Myszy te były insulinowrażliwe na poziomie wątrobowym oraz tkanki tłuszczowej. Zgodnie z przewidywaniami, stężenie mRNA rezystyny i TNF-alfa były znacznie obniżone, natomiast adiponektyny — podwyższone. Te genetycznie zmodyfikowane myszy przy diecie wysokotłuszczowej przybierały znacznie mniej na masie ciała niż osobniki z grupy kontrolnej, mimo żarłoczności (najprawdopodobniej związanej z wzrostem przemiany materii) [33, 34].

Co więcej, przy diecie wysokotłuszczowej u myszy 11beta-HSD1 (*knock out*) tkanka tłuszczowa była zlokalizowana bardziej obwodowo niż trzewnie. Trudno jednoznacznie określić mechanizm takiej dystrybucji tkanki tłuszczowej. Najbardziej prawdopodobnym wyjaśnieniem jest hipoteza związana z większą ekspresją PPAR-gamma (receptorów jądrowych działających jako czynniki transkrypcyjne, m.in. adipogenezy), których ligandy — tiazolidynediony przyspieszają preferencyjnie akumulację tkanki tłuszczowej obwodowo [35, 36]. Przy diecie wysokotłuszczowej u myszy 11beta-HSD1 (*knock out*) stwierdzono większą indukcję UCP2 w trzewnej tkance tłuszczowej, co sprzyja lokalnemu rozproszeniu energii, a nie jej magazynowaniu [37]. UCP2 podlega regulacji „down” poprzez glukokortykoidy i regulacji „up” poprzez aktywację PPAR-gamma, zgodnie z ich indukcją w tkance tłuszczowej myszy 11beta-HSD1 (*knock out*) [36, 38].

Ważne jest także badanie, w którym skonstruowano model myszy transgenicznej z nadekspresją 11beta-HSD2 w tkance tłuszczowej. Celem zastosowania tej modyfikacji było uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy specyficzna względem tkanki tłuszczowej inaktywacja glukokortykoidów chroni przed wystąpieniem cech zespołu metabolicznego. Skonstruowano model (zredukowane stężenie aktywnego glukokortykoidu wskutek działania 11beta-HSD2 specyficznie w tkance tłuszczowej), który wykazywał oporność w rozwoju otyłości wywołanej przez: dietę, mniejszą masę tłuszczową, mniejsze spożycie pokarmu, większe zużycie energii, lepszą tolerancję glukozy i insulinowrażliwość. Wspomniany model charakteryzował się również obniżonym stężeniem leptyny, rezystyny, większą ekspresją adiponektyny, PPAR-gamma, UCP2 w tkance tłuszczowej [34].

W badaniach klinicznych u kobiet z rzadkim zespołem *apparent cortisone reductase deficiency*

[39] opisane przypadki wykazywały cechy wynikające z nadmiaru androgenów nadnerczowych, co wydaje się być konsekwencją wzmożonego klirensu metabolicznego kortyzolu i kompensacyjnej aktywacji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, która następnie napędza dalszy nadmiar androgenów nadnerczowych. Uwalnianie metabolitów kortyzonu opisano u nich jako charakterystycznie wysokie, a stężenie mRNA 11beta-HSD1 w tkance tłuszczowej u co najmniej 1 osoby — jako obniżone. Fenotyp metaboliczny scharakteryzowano w zarysie, ale nie wydaje się, by ochraniał przed otyłością [39].

### Zmienność i regulacja 11beta-HSD1

Ostatnio coraz bardziej podkreśla się rolę czynników zmienionych w otyłości (w tym stężenie poszczególnych hormonów, czynników zapalnych, substratów metabolizmu), które w sposób pośredni i bezpośredni miałyby modyfikować aktywność 11beta-HSD1 [22].

Ekspresja 11beta-HSD1 jest obiektem tkankowo specyficznej regulacji poprzez receptory jądrowe: PPAR-gamma, PPAR-alfa, *liver X receptor* oraz cytokiny (w tym TNF-alfa) i hormony (insulina, leptyna, hormon wzrostu, glukokortykoidy). Czynniki te działają poprzez regulację transkrypcji 11beta-HSD1. Ponadto modyfikacja postranslacyjna kierunków działania enzymu jest wynikiem zróżnicowania w dostępności kofaktora NADPH. Wykazano, że mutacja w genie dehydrogenazy *hexose-6-phosphate* (kontrolującej lokalną dostępność NADPH w *reticulum*) warunkuje preferencyjny kierunek reakcji katalizowany przez 11beta-HSD1 [40]. Należy też podkreślić wpływ obecności polimorfizmu genetycznego w *locus* 11beta-HSD1. Wykazano m.in. związek kilku polimorfizmów ze wskaźnikiem talia–biodro (WHR, *waist to hip ratio*) u dorosłych oraz budową ciała i insulinooopornością u dzieci [40, 41]. Transkrypcyjna i postranslacyjna kontrola w określaniu biologii 11beta-HSD1 i jej specyficzność tkankowa są ważnymi elementami dalszych badań.

Ciekawym uzupełnieniem powyższych danych jest obserwacja, że u myszy dieta wysokotłuszczowa prowadzi do szybkiej (w ciągu 2 tygodni) regulacji „down” 11beta-HSD1 w tkance tłuszczowej (szczególnie trzewnej) [33]. Regulacja „down” utrzymuje się przez kilka miesięcy od czasu zastosowania diety wysokotłuszczowej; w długotrwałym procesie możliwe jest odwrócenie tej korzystnej adaptacji. Obserwacja ta wskazuje, że stan odżywienia wpływa na tkankowe działanie glukokortykoidów poprzez zmianę ukierunkowania 11beta-HSD1 w krótkim czasie i modyfikację ekspresji enzymu długodystansowo.

Nasuwa się wniosek o indywidualnym zróżnicowaniu wrażliwości na skutki metaboliczne różnych czynników, na przykład stosowania diety wysokotłuszczowej. Jednym z elementów tego uwarunkowania niewątpliwie jest pierwotna lub wtórna zmiana aktywności 11beta-HSD1. Dodatkowo ważnym elementem jest czas ekspozycji na dany czynnik i odpowiedź specyficzna tkankowo.

### Inhibitory 11beta-HSD1 w terapii zespołu metabolicznego i otyłości

Uwzględniając dotychczasowe doniesienia na temat korzystnych efektów obniżenia aktywności 11beta-HSD1, podjęto próby zastosowania jej inhibitorów w celach terapeutycznych, początkowo z zamiarem docelowego wykorzystania w leczeniu cukrzycy typu 2. Pierwszym z zaproponowanych blokerów był *arylsulphonamidothiazole*. Jest to substancja nieselektywnie hamująca 11beta-HSD1 [42, 43]. Wyniki badań z zastosowaniem kłamry metabolicznej sugerują jednak, że lek ten nie zwiększa obwodowego wychwytu glukozy, mimo obniżenia glikemii u otyłych myszy z cukrzycą. Podobnie zastosowanie *carbenoxolone* (niespecyficzny inhibitor 11beta-HSD1) u ludzi zwiększa insulinowrażliwość w wątrobie u zdrowych osób i u chorych na cukrzycę, bez zwiększenia obwodowego zużycia glukozy [44, 45].

Czy inhibicja 11beta-HSD1 jest możliwa w tkankach poza wątrobą i czy tkanka tłuszczowa, która wykazuje większą aktywność 11beta-HSD1 u otyłych osób, jest dobrym celem selektywnych inhibitorów? *Carbenoxolone* nie wydaje się hamować 11beta-HSD1 w tkance tłuszczowej [46, 47], jak wykazano, słabiej działa u otyłych osób w porównaniu ze szczupłymi [48].

Dostępny obecnie na rynku farmakologicznym *compound 544* (pierwszy selektywny inhibitor 11beta-HSD1) przeszedł pozytywnie fazę badań na zwierzętach jako skuteczny lek w terapii zespołu metabolicznego na modelu *mysim*. Skutki jego działania to: redukcja masy ciała, stężenia insuliny, triglicerydów i cholesterolu całkowitego u otyłych myszy z cukrzycą typu 2 [49]. Dodatkowo inhibicja 11beta-HSD1 zapobiega powstawaniu blaszki miażdżycowej na *mysim* modelu miażdżycy. Coraz częściej zwraca się również uwagę na potencjalną możliwość zastosowania inhibitorów 11beta-HSD1 w zespole policytycznych jajników z insulinopornością oraz w demencji, depresji i osteoporozie.

Związek 11beta-HSD1 z otyłością, dyslipidemią, insulinopornością, cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym i procesem zapalnym powoduje, że enzym ten może być bardzo atrakcyjnym celem farmakoterapii w walce ze schorzeniami cywilizacyjnymi.

### PIŚMIENNICTWO

- Flier J.S.: Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 2004; 116: 337–350.
- Magliano D.J., Shaw J.E., Zimmet P.Z.: How to best define the metabolic syndrome. *Ann. Med.* 2006; 38: 34–41.
- Peeke P.M., Chrousos G.P.: Hypercortisolism and obesity. *Ann. NY Acad. Sci.* 1995; 771: 665–676.
- Shimomura Y., Bray G.A., Lee M.: Adrenalectomy and steroid treatment in obese (ob/ob) and diabetic (db/db) mice. *Horm. Metab. Res.* 1987; 19: 295–299.
- Masuzaki H., Paterson J., Shinyama H. i wsp.: A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001; 294: 2166–2170.
- Paterson J.M., Morton N.M., Fievet C. i wsp.: Metabolic syndrome without obesity: hepatic overexpression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 7088–7093.
- Wake D.J., Walker B.R.: 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and the metabolic syndrome. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2004; 215: 45–54.
- Draper N., Stewart P.M.: 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase and the pre receptor regulation of corticosteroid hormone action. *J. Endocrinol.* 2005; 186: 251–271.
- Monder C., Stewart P.M., Lakshmi V. i wsp.: Licorice inhibits corticosteroid 11beta-HSD of rat kidney and liver *in vivo* and *in vitro* studies. *Endocrinology* 1989; 125: 1046–1053.
- Krozowski Z., Li K.X., Koyama K. i wsp.: The type I and type II 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase enzymes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1999; 69: 391–401.
- Paterson J.M., Seckl J.R., Mullins J.J.: Genetic manipulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases in mice. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2005; 289: 642–652.
- Tannin G.M., Agarwal A.K., Monder C. i wsp.: The human gene for 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. Structure, tissue distribution, and chromosomal localization. *J. Biol. Chem.* 1991; 266: 16653–16658.
- Bujalska I.J., Walker E.A., Hewison M., Stewart P.M.: A switch in dehydrogenase to reductase activity of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 upon differentiation of human omental adipose stromal cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 1205–1210.
- Jamieson P.M., Chapman K.E., Seckl J.R.: 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase is an exclusive 11 beta-reductase in primary cultures of rat hepatocytes: effect of physicochemical and hormonal manipulations. *Endocrinology* 1995; 136: 4754–4761.
- Mune T., White P.C.: Apparent mineralocorticoid excess: genotype is correlated with biochemical phenotype. *Hypertension* 1996; 6: 1193–1199.
- Wake D.J., Walker B.R.: Inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity. *Endocrine* 2006; 29: 101–108.
- Seckl J.R., Morton N.M., Chapman K.E., Walker B.R.: Glucocorticoids and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in adipose tissue. *Recent Prog. Horm. Res.* 2004; 59: 359–393.
- Rask E., Olsson T., Soderberg S. i wsp.: Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1418–1421.
- Rask E., Walker B.R., Soderberg S. i wsp.: Tissue-specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: increased adipose 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 3330–3336.
- Tomlinson J.W., Stewart P.M.: The functional consequences of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase expression in adipose tissue. *Horm. Metab. Res.* 2002; 34: 746–751.

21. Westerbacka J., Yki-Jarvinen H., Vehkavaara S. i wsp.: Body fat distribution and cortisol metabolism in healthy men: enhanced 5beta-reductase and lower cortisol/cortisone metabolite ratios in men with fatty liver. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 4924–4931.
22. Wake D.J., Rask E., Livingstone D.E. i wsp.: Local and systemic impact of transcriptional up-regulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue in human obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 3983–3988.
23. Engeli S., Janke J., Gorzelnik K. i wsp.: Regulation of the nitric oxide system in human adipose tissue. *J. Lipid. Res.* 2004; 45: 1640–1648.
24. Stewart P.M.: Cortisol as a mineralocorticoid in human disease. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1999; 69: 403–408.
25. Bujalska I., Shimojo M., Howie A., Stewart P.M.: Human 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: studies on the stably transfected isoforms and localization of the type 2 isozyme within renal tissue. *Steroids* 1997; 62: 77–82.
26. Morton N.M., Densmore V., Wamil M. i wsp.: A polygenic model of the metabolic syndrome with reduced circulating and intradipose glucocorticoid action. *Diabetes* 2005; 54: 3371–3378.
27. Lindsay R.S., Wake D.J., Nair S. i wsp.: Subcutaneous adipose 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity and messenger ribonucleic acid levels are associated with adiposity and insulinemia in Pima Indians and Caucasians. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 2738–2744.
28. Andrew R., Westerbacka J., Wahren J. i wsp.: The contribution of visceral adipose tissue to splanchnic cortisol production in healthy humans. *Diabetes* 2005; 54: 1364–1370.
29. Bujalska I.J., Walker E.A., Tomlinson J.W., Hewison M., Stewart P.M.: 11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in differentiating omental human preadipocytes: from de-activation to generation of cortisol. *Endocr. Res.* 2002; 28: 449–461.
30. Kotelevtsev Y., Holmes M.C., Burchell A. i wsp.: 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 knockout mice show attenuated glucocorticoid-inducible responses and resist hyperglycemia on obesity or stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; 23; 94: 14924–14929.
31. Morton N.M., Holmes M.C., Fievet C. i wsp.: Improved lipid and lipoprotein profile, hepatic insulin sensitivity, and glucose tolerance in 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 null mice. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 41293–41300.
32. Morton N.M., Paterson J.M., Masuzaki H. i wsp.: Novel adipose tissue-mediated resistance to diet-induced visceral obesity in 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1-deficient mice. *Diabetes* 2004; 53: 931–938.
33. Morton N.M., Ramage L., Seckl J.R.: Down-regulation of adipose 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 by high-fat feeding in mice: a potential adaptive mechanism counteracting metabolic disease. *Endocrinology* 2004; 145: 2707–2712.
34. Kershaw E.E., Morton N.M., Dhillon H. i wsp.: Adipocyte-specific glucocorticoid inactivation protects against diet-induced obesity. *Diabetes* 2005; 54: 1023–1031.
35. Sewter C., Vidal-Puig A.: PPARgamma and the thiazolidinediones: molecular basis for a treatment of «Syndrome X»? *Diabetes Obes. Metab.* 2002; 4: 239–248.
36. Kelly I.E., Han T.S., Walsh K., Lean M.E.: Effects of a thiazolidinedione compound on body fat and fat distribution of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 288–293.
37. Digby J.E., Crowley V.E., Sewter C.P. i wsp.: Depot-related and thiazolidinedione-responsive expression of uncoupling protein 2 (UCP2) in human adipocytes. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000; 24: 585–592.
38. Udden J., Folkesson R., Hoffstedt J.: Downregulation of uncoupling protein 2 mRNA in women treated with glucocorticoids. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000; 25: 1615–1618.
39. Phillipov G., Palermo M., Shackleton C.H.: Apparent cortisone reductase deficiency: a unique form of hypercortisolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 3855–3860.
40. Draper N., Walker E.A., Bujalska I.J. i wsp.: Mutations in the genes encoding 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and hexose-6-phosphate dehydrogenase interact to cause cortisone reductase deficiency. *Nat. Genet.* 2003; 34: 434–439.
41. Nair S., Lee Y.H., Lindsay R.S. i wsp.: 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase Type 1: genetic polymorphisms are associated with Type 2 diabetes in Pima Indians independently of obesity and expression in adipocyte and muscle. *Diabetologia* 2004; 47: 1088–1095.
42. Barf T., Vallgarda J., Emond R. i wsp.: Arylsulfonamidothiazoles as a new class of potential antidiabetic drugs. Discovery of potent and selective inhibitors of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *J. Med. Chem.* 2002; 45: 3813–3815.
43. Alberts P., Nilsson C., Selen G. i wsp.: Selective inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 improves hepatic insulin sensitivity in hyperglycemic mice strains. *Endocrinology* 2003; 144: 4755–4762.
44. Walker B.R., Connacher A.A., Lindsay R.M. i wsp.: 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: 3155–3159.
45. Andrews R.C., Rooyackers O., Walker B.R.: Effects of the 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor carbenoxolone on insulin sensitivity in men with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 285–291.
46. Livingstone D.E., Walker B.R.: Is 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 a therapeutic target? Effects of carbenoxolone in lean and obese Zucker rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003; 305: 167–172.
47. Jellinck P.H., Monder C., McEwen B.S. i wsp.: Differential inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase by carbenoxolone in rat brain regions and peripheral tissues. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 1993; 46: 209–213.
48. Sandeep T.C., Andrew R., Homer N.Z. i wsp.: Increased *in vivo* regeneration of cortisol in adipose tissue in human obesity and effects of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor carbenoxolone. *Diabetes* 2005; 54: 872–879.
49. Hermanowski-Vosatka A., Balkovec J.M., Cheng K. i wsp.: 11beta-HSD 1 inhibition ameliorated metabolic syndrome and prevents progression of atherosclerosis in mice. *J. of Experimental Med.* 2005; 202: 517–527.