

Joanna Porzezińska, Barbara Krzyżanowska-Świniarska, Tomasz Miazgowski, Joanna Ziemak, Krystyna Widecka

Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Metaboliczna otyłość u osób z prawidłową masą ciała a 11β -dehydrogenaza hydroksysteroidowa typu 1 (11β -HSD1)

Metabolically obese normal-weight individuals and 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11β -HSD 1)

STRESZCZENIE

Na początku lat 80. XX wieku wykazano, że zaburzenia biochemiczne składające się na obraz zespołu metabolicznego stwierdza się także u młodych, szczupłych osób, uważanych za zdrowe. Osoby te określono nazwą metabolicznie otyłych z prawidłową masą ciała (MONWI). Cechują się one większą masą tkanki tłuszczowej trzewnej i insulinoopornością, niekiedy hipercholesterolemią i hipertriglicydemią oraz zaburzeniami tolerancji węglowodanów. Podobieństwo wymienionych cech zespołu do objawów wynikających z przewlekłej hiperkortyzolemii skłania do uwzględnienia wśród środowiskowych przyczyn metabolicznej otyłości roli stresu psychogenego. Stres aktywuje czynność układu podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz enzym 11β -dehydrogenazę hydroksysteroidową typu 1 (11β -HSD1) w tkance tłuszczowej trzewnej i wątrobie. Ta ostatnia zdolna jest wygenerować ilość kortyzolu porównywalną z wytwarzaną przez nadnercza. W niniejszej pracy przedstawiono dane wskazujące na powiązanie aktywności 11β -HSD1 z objawami zespołu metabolicznej otyłości u osób z prawidłową masą ciała. Stres, jako czynnik aktywujący działanie enzymu, może zajmować szczególne miejsce wśród przyczyn MONWI.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Barbara Krzyżanowska-Świniarska
Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych PAM
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
tel.: (0 91) 425 35 50; faks: (0 91) 425 35 52
e-mail: bksam@pam.szczecin.pl
Copyright © 2009 Via Medica
Nadesłano: 10.03.2009 Przyjęto do druku: 06.05.2009

Słowa kluczowe: 11β -dehydrogenaza hydroksykortykosteroidowa typu 1, metaboliczna otyłość u osób z prawidłową masą ciała, stres
Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2009, tom 5, nr 1, 73-80

ABSTRACT

At the beginning of the eighties 20th century it was shown that some biochemical abnormalities which are associated with metabolic syndrome might be also presented in young, considered as healthy, non-obese individuals. These individuals were described as metabolically-obese normal-weight individuals (MONWI). They are characterized by a higher visceral fat mass and insulin-resistance, sometimes hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and impaired glucose tolerance. The resemblance of these features to some symptoms associated with chronic hypercortisolemia allows to consider a role of psychogenic stress as a possible risk factor. Chronic stress activates not only hypothalamo-pituitary-adrenal axis, but also 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11β -HSD1) in the liver and visceral fat tissue. The latter is involved in the produce of such amount of cortisol that can be compared with secretion of adrenal glands. In this article we showed some data indicating a possible relation between 11β -HSD1 activity and some symptoms of MONWI syndrome. Stress, as an enzyme-activating factor, may play a crucial role in the development of MONWI syndrome.

Key words: 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, metabolically-obese normal-weight individuals, stress

Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders 2009, vol. 5, No 2, 73-80

Na początku lat 80. XX wieku Ruderman i wsp. [1] zaobserwowali, że część zaburzeń metabolicznych, charakterystycznych dla otyłości, występuje u ludzi, których nie można uznać za otyłych według powszechnie stosowanych kryteriów, takich jak odniesienie masy ciała do wzrostu czy wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*). Okazało się także, że u osób tych inne pomiary antropometryczne — jak obwód talii, bioder, obwód uda czy grubość fatu tłuszczowego — nie odbiegają od normy. Wprowadzono wówczas nowe pojęcie — osób z metaboliczną otyłością i prawidłową masą ciała (MONWI, *metabolically obese normal-weight individuals*) [2, 3].

Jedną z najważniejszych nieprawidłowości występujących u tych osób jest insulinooporność i hiperinsulinemia, które często współistnieją z podwyższoną glikemią na czczo i nieprawidłowym testem doustnej tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*), a także z zaburzeniami gospodarki lipidowej [3–5]. Wykazano też, że hiperinsulinemia może występować u osób nieotyłych cechujących się endogenną hipertriglicydemią [6], a także u ich potomstwa — nawet, jeśli ono nie wykazuje już zwiększonych stężeń triglicerydów (TG, *triglyceride*) w surowicy [7]. Podwyższone stężenie insuliny wykazano też u osób z chorobą niedokrwienną serca czy cukrzycą typu 2 (DM2, *diabetes mellitus type 2*), których masa ciała nie przekraczała 115% należnej masy ciała [3]. Hiperinsulinemia jest na tyle charakterystyczna, że w niektórych badaniach wskaźnik insulinooporności HOMA powyżej 1,69 posłużył do identyfikacji MONWI [8]. U tak scharakteryzowanej grupy stwierdzono zaburzenia gospodarki lipidowej w postaci podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*), jednak stężenia TG, cholesterolu frakcji HDL czy LDL pozostawały w normie.

Kolejną cechą wyróżniającą metabolicznie otyłych jest skłonność do deponowania tkanki tłuszczowej w postaci tłuszczu trzewnego oraz przerostu adipocytów [1, 2, 6, 8]. W przypadkach metabolicznie otyłych można również zaobserwować większy odsetek tkanki tłuszczowej i niższy odsetek tkanek pozbawionych tłuszczu niż u innych osób z prawidłową masą ciała [8]. Większa procentowa zawartość tłuszczu, a także jego niekorzystne rozmieszczenie mogą stanowić częściowe wyjaśnienie dla obserwowanych u MONWI zaburzeń metabolicznych, ponieważ związek między trzewnym typem gromadzenia tłuszczu a schorzeniami, takimi jak choroba niedokrwienna serca, cukrzyca typu 2 czy nadciśnienie, wielokrotnie już udowodniono.

Pojęcie zespołu metabolicznej otyłości nie byłoby tak istotne, gdyby nie zwiększone ryzyko chorób, do których (podobnie jak otyłość) predysponuje. Na liście tej można znaleźć: nadciśnienie, chorobę niedokrwienną serca i zawał serca, cukrzycę typu 2, kamice

żółciową, dnę moczanową, cukrzycę ciężarnych, a także niektóre nowotwory, jak rak sutka, trzonu macicy czy rak okrężnicy [9–11]. Biorąc pod uwagę, że w niektórych przypadkach zaburzenia metaboliczne, a w związku z tym schorzenia, mogą dotyczyć również potomstwa pacjentów, problem metabolicznej otyłości staje się ważnym aspektem zdrowia publicznego.

Kryteriów rozpoznawania zespołu metabolicznej otyłości dotychczas jednoznacznie nie ustalono. Wiadomo, że muszą one uwzględniać nie tylko ewentualne nieprawidłowości biochemiczne i antropometryczne, ale także opierać się na wywiadzie rodzinnym i analizie indywidualnych czynników ryzyka. Pod tym względem najbardziej wyczerpujący wydaje się system punktowy zaproponowany przez Rudermana [1, 3, 12], pozwalający dość łatwo wyodrębnić grupę osób zwiększonego ryzyka, chociaż dyskusyjne może być umieszczenie w nim zespołu policystycznych jajników. Dyskutowany jest też punkt odcięcia BMI przyjęty za granicę między prawidłowym stanem odżywienia a nadwagą. Zdaniem St-Onge i wsp. punktem odcięcia dla populacji Stanów Zjednoczonych powinno być BMI równe 26,5 kg/m², a nie 25,0 kg/m² [13]. Jednak najczęstszym kryterium rozpoznania metabolicznie otyłych jest insulinooporność mierzona metodą klamry metabolicznej [5], wskaźnikiem HOMA powyżej 1,69 [8], albo górnego kwatryla dla tego parametru [14]. Na drugim miejscu plasuje się wielkość depozytu tłuszczu trzewnego oceniana w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) [5, 15], chociaż nadal dyskutuje się o tym jakie powinny być jego prawidłowe wartości [16].

Podobnie jak nie do końca są zdefiniowane kryteria rozpoznawania MONWI, tak nadal niejasne pozostaje tło zespołu. Różnorodność możliwych czynników jest znaczna — od uwarunkowania rodzinnego i predyspozycji genetycznych do nawyków żywieniowych czy preferowanych sposobów spędzania wolnego czasu. O roli czynników genetycznych mogą świadczyć: wspomniany już wcześniej fakt występowania insulinooporności zarówno u osób z hipertriglicydemią, jak i u ich potomstwa [6], czy też występowanie hiperinsulinizmu i insulinooporności u nieotyłego potomstwa i krewnych pierwszego stopnia pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2 [7]. Jednym z proponowanych czynników predysponujących do wystąpienia metabolicznej otyłości jest też urodzeniowa mała masa, która usposabia do insulinooporności i schorzeń z nią związanych [17]. Pośród czynników środowiskowych dużą rolę przypisuje się diecie i aktywności fizycznej. Już w latach 70. XX wieku wykazano, że MONWI spożywają posiłki o większej kaloryczności oraz o większej procentowej zawartości węglowodanów [18]. Ponadto

stwierdzono mniejszą aktywność fizyczną MONWI w czasie wolnym w połączeniu z większą ilością czasu spędzaną na oglądaniu telewizji — w tym badaniu nie stwierdzono jednak różnic w ilości pobieranych kalorii [8].

Przypatrując się nieprawidłowościom powiązanim z MONWI, zwraca uwagę fakt, że niektóre z nich jak insulinooporność i hiperinsulinemia, upośledzona tolerancja węglowodanów, a przede wszystkim trzewne gromadzenie tkanki tłuszczowej przy prawidłowej lub nieznacznie zwiększonej masie ciała zbliżone są do cech zespołu metabolicznego, którego klasyczną manifestacją jest choroba czy zespół Cushinga, wywołane przez zwiększone stężenia endogennego lub egzogenego kortyzolu [19, 20].

Redystrybucja tkanki tłuszczowej w zespole Cushinga wynika z dwójakiego działania glikokortykosteroidów na tkankę tłuszczową. Z jednej strony hamują one działanie lipazy hormonozależnej (HSL, *hormone sensitive lipase*), z drugiej strony faworyzują rozwój tkanki tłuszczowej trzewnej. Wykazano, że w tkance tłuszczowej trzewnej kortyzol wywiera wpływ już na preadipocyty, przyspieszając ich różnicowanie do adipocytów (choć hamuje ich proliferację) [21], reguluje ekspresję genów dojrzałych komórek tłuszczowych i prowadzi do ich hipertrofii poprzez akumulację lipidów oraz jednocześnie hamuje ich mobilizację w obecności insuliny [22]. W wątrobie nasila glukoneogenezę poprzez stymulację enzymów glukozo-6-fosfatazy i karboksykinazy fosfoenolopirogronianowej, a także przez wzrost reaktywności wątroby na działanie glukagonu. Zwiększa też uwalnianie substratów dla glukoneogenezы — szczególnie z mięśni [23]. W tkankach obwodowych — w mięśniach i tkance tłuszczowej indukuje insulinooporność przez spadek wychwytu glukozy, tym samym powoduje wzrost stężenia insuliny we krwi [24]. Przyczynia się też do rozwoju nadciśnienia, aktywując receptor mineralokortykoidowy w nerkach oraz powodując wzrost pojemności wyrzutowej serca [25].

Nie wykazano jednak prostej zależności między otyłością, a stężeniami kortyzolu we krwi. Poza tym, średnie stężenie kortyzolu w warunkach podstawowych u niektórych otyłych osób wydaje się obniżone [26] przy zachowanym rytmie dobowym [27] lub też pozostaje niezmienione w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała [28]. Duża wielkość wydzielania kortyzolu przy małych albo prawidłowych stężeniach w osoczu sugeruje jego zwiększony klirens metaboliczny z wyrównawczą aktywacją układu podwzgórze–przysadka–nadnercza [29] i przypuszczalnie ze zmniejszoną wrażliwością osi podwzgórze–przysadka–nadnercza na endogenne stężenia ACTH [26], choć i tutaj doniesienia nie są jednoznaczne. Uważa się, że u podłoża licznych, o różnym nasileniu zaburzeń czynności

układu podwzgórze–przysadka–nadnercza u otyłych, leży dysregulacja neuroendokrynną, wynikająca nie tylko z otyłości, ale także z czynników środowiskowych i sposobu odżywiania [30, 31]. Istotną rolę odgrywa również obwodowy mechanizm generowania kortyzolu, za który odpowiedzialne są dwa enzymy: 11 β -dehydrogenaza hydroksysteroidowa typu 1 (11 β -HSD1) i typu 2 (11 β -HSD2).

Typ drugi enzymu wyizolowano u człowieka z nerek. Zlokalizowany jest na chromosomie 16. Katalizuje on przemianę kortyzolu do nieaktywnego kortyzonu (kortykosteron, α 11-dehydrokortykosteron u myszy), wykazując aktywność NAD-zależnej dehydrogenazy [32]. Jego działanie skupia się przede wszystkim w cewce zbiorczej nefronu, ale też w łożysku, komórkach epitelialnych okrężnicy i śliniankach [33]. Głównym jego zadaniem jest szybka inaktywacja kortyzolu tak, by zapobiec nadmiernej aktywacji receptora mineralokortykosteroidowego, a w ten sposób retencji sodu i nadciśnieniu. Mutacje w genie tego enzymu są rzadkie i prowadzą do zespołu pozornego nadmiaru mineralokortykoidów (AME, *apparent mineralocorticoid excess*) [34]. Nie wykazano obecności 11 β -HSD2 w tkance tłuszczowej, a jego aktywność prawdopodobnie nie ma związku z otyłością ani zespołem metabolicznym.

Zupełnie inaczej sytuacja wygląda w przypadku 11 β -HSD1. Typ pierwszy enzymu wyizolowano u człowieka z jąder, a jego gen znajduje się na chromosomie 1 [35]. Enzym zlokalizowany jest w świetle retikulum endoplazmatycznego i *in vitro* może wykazywać zarówno aktywność dehydrogenazy, jak i reduktazy, katalizując wzajemne przemiany kortyzolu w kortyzon. Aktywność biologiczną enzymu wykazano w wielu tkankach, głównie w wątrobie, tkance tłuszczowej, gonadach, płucach, doczesnej, a także w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) — w hipokampie, jądrze łukowatym oraz jądrze przykomorowym. *In vivo* wykazuje przede wszystkim aktywność reduktazy NADPH-zależnej, prowadząc do przemiany nieaktywnego kortyzonu w kortyzol, a przez to zwiększając dostępność tego hormonu na poziomie komórkowym, bez wyraźnych zmian jego stężenia w surowicy [36].

Doniesienia na temat aktywności tego enzymu wskazują na możliwość powiązania otyłości i zespołu metabolicznego z obwodowymi zaburzeniami w metabolizmie kortyzolu. Masuzaki i wsp. wykazali, że transgeniczne myszy, wykazujące nadekspresję genu *11 β -HSD1* w tkance tłuszczowej, odznaczały się umiarkowaną otyłością ze znaczną skłonnością do gromadzenia tłuszczu trzewnego, insulinoopornością z obniżoną tolerancją glukozy oraz dyslipidemią z podwyższonym stężeniem wolnych kwasów tłuszczowych [37]. Ponadto u zwierząt tych stwierdzono podwyższone stężenie mRNA angiotensynogenu w tkance tłuszczowej, co

mogłoby tłumaczyć zaobserwowaną u nich skłonność do nadciśnienia [38]. Poza tym myszy te wykazywały podwyższone stężenia kortyzolu właśnie w tkance tłuszczowej i w żyłe wrotnej przy prawidłowym stężeniu hormonu w krążeniu systemowym. Z kolei Kotelevtsev i wsp. wykazali, że transgeniczne myszy pozbawione aktywności 11β -HSD1 wykazywały lepszą tolerancję glukozy, upośledzoną aktywację enzymów glukoneogenezy (karboksykinazy fosfoenolopirogronianowej i glukozo-6-fosfatazy) w wątrobie podczas poszczenia, a także zmniejszony wyrzut glukozy w odpowiedzi na stres [39]. Obserwacje te wskazują na istotną funkcję aktywności enzymu w tkance tłuszczowej trzewnej i jej możliwy związek z licznymi nieprawidłowościami metabolicznymi.

U ludzi, porównując aktywność 11β -HSD1 w preadipocytach tkanki tłuszczowej podskórnej i trzewnej pobranej z sieci, zaobserwowano, że jest ona znacznie wyższa w tej ostatniej, co sugeruje, że stężenie kortyzolu generowanego lokalnie w tych komórkach jest również większe [22]. W badaniu tym Bujalska i wsp. zaobserwowali także zwiększenie transkrypcji mRNA dla 11β -HSD1 w obecności kortyzolu, a także wzrost różnicowania preadipocytów do adipocytów w obecności kortyzolu i insuliny, a wpływ obydwóch hormonów okazał się synergistyczny. Insulina nie miała jednak dodatniego wpływu na syntezę mRNA enzymu, co więcej — hamowała stymulujący wpływ kortyzolu. Wynika z tego, że stymulujący wpływ kortyzolu na różnicowanie preadipocytów może odbywać się częściowo poprzez nasilenie ekspresji genu *11 β -HSD1*. Jedynie częściowo, ponieważ pomimo zahamowania przez insulinę syntezy mRNA dla dehydrogenazy nie zostało zahamowane całkowicie różnicowanie preadipocytów w obecności kortyzolu, co wskazuje na istnienie dodatkowej drogi regulacji. Bujalska i wsp. postanowili również sprawdzić, czy zwiększona aktywność enzymu w komórkach sieci może być warunkowana dostępnością kofaktora NADPH, który generowany jest głównie w cyklu pentozofosforanowym. Jednak podobna aktywność pierwszego z enzymów cyklu — dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (G6PDH) — w badanych tkankach wykluczyła taką zależność. W kolejnych badaniach dokonano jednak ciekawej obserwacji. Stwierdzono, że nawet jeśli dostępność kofaktora nie determinuje aktywności enzymu, to ma wpływ na kierunek reakcji przez niego katalizowanej (większa aktywność G6PDH promowała redukcyjny kierunek przemian, a w związku z tym wytwarzanie kortyzolu) [40]. Interesujące są wnioski z innego badania, które sugerują, że w preadipocytach 11β -HSD1 ma jednak aktywność dehydrogenazy, inaktywując kortyzol [41]. Ponieważ wiadomo, że kortyzol hamuje proliferację preadipocytów, a nasila ich różnicowanie, mechanizm ten

zapewne promuje zwiększenie ich ilości przed rozpoczęciem różnicowania. Dalej zaobserwowano, że w komórkach tłuszczowych pochodzących z sieci po rozpoczęciu różnicowania następuje zmiana kierunku katalizowanej przez enzym reakcji — tym razem już w procesie redukcji generowany jest kortyzol, który jak wiadomo stymuluje dojrzewanie preadipocytów, akumulację lipidów i ich hipertrofię [42].

Powyższe obserwacje sugerują, że metabolizm tkanki tłuszczowej jest w znaczący sposób powiązany z aktywnością 11β -HSD1 i z lokalnymi przemianami kortyzolu, insuliny, a także lipidów [43] oraz ilustrują ich wielokierunkowy przebieg i skomplikowaną sieć zależności. Szczególnie godny uwagi wydaje się swoisty dynamizm jaki wykazuje aktywność enzymu — zmienność reakcji obserwowana na różnych etapach rozwoju komórki tłuszczowej. Jego zwiększona aktywność w tkance tłuszczowej trzewnej, a także udział w depozycji tłuszczu mogą wskazywać na związek z otyłością zarówno tą klasyczną, jak i z zespołem metabolicznym, za czym mogą przemawiać najnowsze badania Tomlinsona i wsp. [44].

Nie są to na pewno jednak proste zależności, ponieważ nie wszystkie dane są jednoznaczne. Badanie przeprowadzone przez Caramellego i wsp. w populacji włoskiej wykazało, że struktura genu dla 11β -HSD1 nie różni się u osób otyłych i tych z prawidłową masą ciała i nie łączyła się z otyłością lub typem rozmieszczenia tkanki tłuszczowej [45]. W innych badaniach wykazano jednak większą ekspresję 11β -HSD1 mRNA w tkance tłuszczowej podskórnej i sieciowej u otyłych [46], a także pozytywną korelację między BMI a aktywnością enzymu w tkance tłuszczowej podskórnej [47].

Na uwagę zasługują doniesienia mówiące o znacznej aktywności enzymu w komórkach narządów docelowych dla glukokortykosteroidów — w hepatocytach. Wykazano, że u zdrowych osób jest ona na tyle duża, że jest w stanie wygenerować ilość kortyzolu porównywalną z tą wytwarzaną przez nadnercza — z tego prawie całość oznaczana była w krążeniu trzewnym [48, 49]. Oznacza to, że generowany z kortyzonu kortyzol pochodzi głównie z tkanki tłuszczowej trzewnej i z wątroby. Jego zwiększone stężenia na poziomie tkankowym mogą odpowiadać za nasiloną glukoneozę wątrobową i syntezę lipidów, a w konsekwencji za hiperglikemię i hiperinsulinemię — podstawowe składowe zespołu metabolicznego [50].

I tym razem nie wszystkie badania są jednoznaczne. Wykazano, że ilość kortyzolu generowanego z kortyzonu u otyłych mężczyzn nie różni się od ilości generowanej u szczupłych [51], a także, że w otyłości aktywność enzymu w wątrobie zmniejsza się [52]. Jeśli przyjąć, że produkcja kortyzolu u osób szczupłych

i otyłych rzeczywiście się nie różnią, a aktywność wątrobowa u otyłych pozostaje mniejsza, to ilość kortyzolu generowanego w tkance tłuszczowej powinna być relatywnie większa. Nie wiadomo, czy miałyby to być wzrost powodowany większą aktywnością enzymu w przeliczeniu na jednostkę masy tkanki, czy też wynika on z większej objętości nagromadzonej samej tkanki tłuszczowej i adipokin (np. leptyny).

Niektóre doniesienia sugerują jednak, że u osób otyłych stężenie kortyzolu generowanego z kortyzonu jest mniejsze. Rask i wsp. wykazali, że u osób otyłych stężenie kortyzolu w surowicy 4 godziny po doustnej podaży kortyzonu było mniejsze niż w grupie kontrolnej [47]. Być może zależy to od większego obrotu metabolicznego kortyzolu u osób otyłych, za czym przemawia wyższy stosunek metabolitów kortyzolu do metabolitów kortyzonu w dobowej zbiorce moczu (5 α - i 5 β -tetrahydrokortyzol/tetrahydrokortyzon [5-THF i 5 β -THF/THE]) [47]. Mniejsze stężenie kortyzolu w surowicy może wynikać też z większej objętości dystrybucyjnej przy porównywalnej bezwzględnej ilości hormonu. Ponadto możliwe jest wspomniane wcześniej zmniejszenie aktywności wątrobowej 11 β -HSD bez kompensacyjnego wzrostu aktywności enzymu w innych tkankach albo też z kompensacyjnym wzrostem, jednak niemożliwym do wykazania poprzez oznaczenie stężenia kortyzolu w osoczu. Przemawiać za tym może fakt, że w tym samym badaniu wykazano jednak dodatnią korelację między aktywnością 11 β -HSD oznaczaną *in vitro* w komórkach podskórnej tkanki tłuszczowej a BMI badanych.

Całość może komplikować mnogość czynników środowiskowych warunkujących otyłość oraz czynników regulujących aktywność enzymu, które dodatkowo poznano jedynie w niewielkim stopniu. Oprócz różnic związanych z płcią [29] wiadomo, że kierunek reakcji może być determinowany przez dostępność ko-faktora NADPH, a w związku z tym przez aktywność przemian w cyklu pentozofosforanowym. Ponadto zależy też od tego, czy reakcja zachodzi w preadipocycie czy w dojrzałej komórce tłuszczowej [41, 42, 53, 54]. Wykazano też, że dodatni wpływ na syntezę mRNA enzymu ma glukoza, ACTH oraz kortyzol, którego wpływ dodatkowo wiąże się z indukcją różnicowania preadipocytów [55]. Udowodniono też, że istnieje ujemna korelacja między ilością mRNA enzymu a ilością mRNA dla receptora glukokortykosteroidowego (GR, *glucocorticoid receptor*), co może oznaczać, że liczba receptorów GR oraz ilość generowanego przez 11 β -HSD kortyzolu pozostają powiązane wzajemnym mechanizmem autoregulacji. Dane doświadczalne na temat wpływu insuliny na aktywność 11 β -HSD1 w wątrobie nie są jednoznaczne — pozostaje ona bez wpływu bądź hamuje aktywność enzymu [55, 56]. Wydaje się,

że u ludzi istotną rolę w aktywacji wątrobowej enzymu odgrywa oporność na insulinę [44]. Niezwykle ciekawe, ze względu na rolę umiarkowanego zapalenia w patogenezie powikłań krążeniowych otyłości, są badania wskazujące, że aktywność enzymu wzrasta podczas różnicowania monocytów do aktywnych makrofażów [57]. Aktywność 11 β -HSD1 zwiększa się także w obecności cytokin prozapalnych (IL-1 β czy TNF- α) zarówno w komórkach tłuszczowych, jak i wątrobowych, a zależność ta jest obustronna, jeśli cytokiny działają równocześnie [50].

Aktywność 11 β -HSD1 hamuje estrogeny, hormon wzrostu i ligandy receptora PPAR γ , co w przypadku tych ostatnich może tłumaczyć zmniejszenie insulinooporności w czasie leczenia u chorych na cukrzycę typu 2 [36, 58–60].

Wśród czynników zewnętrznych, które aktywują 11 β -HSD1, coraz więcej uwagi poświęca się składnikom pokarmowym [61, 62] oraz stresowi psychogennemu, [60] w którym 11 β -HSD1 na poziomie tkankowym potęguje efekt aktywacji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza. Przypuszczalnie wszystkie wymienione wcześniej czynniki regulujące aktywność 11 β -HSD na poziomie tkankowym odgrywają w tym procesie istotną rolę. W badaniach doświadczalnych Henry i Stephens podzielili reakcje stresową u myszy na dwa typy [63]. Pierwszy, związany z okresem napięcia zakończony sukcesem po okresie wzmożonej aktywacji współczulnej, prowadził do fazy stabilizacji, w której dominowały zachowania związane z poborem pokarmu i reprodukcją, czego wyrazem u samców był wzrost stężenia testosteronu. Typ drugi, wiązał się z porażką, charakteryzował się niemożliwością sprostania wymogom sytuacji i bezradnością. Stężenie kortyzolu pozostawało podwyższone, a sekrecja hormonów płciowych upośledzona. Dodatkowo Shively i wsp. [64] zaobserwowali, że u małp, które nie osiągnęły postawionego celu, z czasem gromadził się tłuszcz w postaci depozytu trzewnego, rozwijała się u nich insulinooporność, dyslipidemia, nadciśnienie, a także występowały upośledzona tolerancja glukozy i wczesne objawy miażdżycy naczyń wieńcowych.

U ludzi reakcja na stres może być podzielona na trzy okresy w zależności od czasu trwania [65]. W pierwszym stężenie kortyzolu wzrasta w odpowiedzi na bodziec i obniża się zaraz po jego ustąpieniu. Gdy czas działania stresora przedłuża się lub gdy często się powtarza następuje okres swoistej hipersensytywizacji — wyrzut kortyzolu zwiększa się w odpowiedzi na taki sam bodziec w stosunku do pierwszej fazy. Trzeci okres, to okres tak zwanego „wypalenia” następujący po przedłużonej ekspozycji na wysokie stężenia kortyzolu. Tu reakcja opóźnia się i coraz większe stężenia hormonu

potrzebne są, aby wywołać ten sam efekt metaboliczny. Faza ta odznacza się przewlekłą hiperkortyzolemią wraz z zaburzeniem dobowych rytmów wydzielania oraz utratą wrażliwości i zmniejszoną wydajnością ośrodkowych receptorów glukokortykosteroidowych.

W sytuacjach stresowych u ludzi stwierdzono ujemną korelację między stężeniem kortyzolu a stężeniem hormonów płciowych [66], a także zmniejszenie sekrecji hormonu wzrostu i somatomedyn [67] oraz zmniejszoną sekrecję hormonów tarczycy w endogenym nadmiarze kortyzolu [68]. Powiązanie stresu z zaburzeniami metabolicznymi uzupełnia zaobserwowana przez Rosmonda i wsp. dodatnia korelacja między BMI, wskaźnikiem talia-biodra (WHR, *waist to hip ratio*) i obwodem talii a kortyzolemią oraz dodatkowo ujemna korelacja ze stężeniami hormonu wzrostu i hormonów płciowych [69]. Istnieją również doniesienia wskazujące bezpośrednio na związek zaburzeń metabolicznych z czynnikami psychologicznymi i socjoekonomicznymi. Rosmond i wsp. wskazują na powiązanie zwiększonego WHR u mężczyzn ze słabą edukacją, niskim statusem społecznym, wykonywaniem pracy fizycznej, a także z występowaniem chorób psychicznych, alkoholizmem, rozwodem czy samotnością. Wskaźnik talia-biodra u kobiet w mniejszym stopniu

korelował z rozwodem czy samotnością, w większym stopniu jednak z występowaniem zaburzeń psychicznych [69, 70].

Powracając do przyczyn zespołu metabolicznej otyłości, całkiem prawdopodobna staje się teza, że wśród MONWI znajduje się również grupa osób, u których zaburzenia metaboliczne związane są z reakcją na stres. Biorąc pod uwagę fakt, jak duże narażenie na czynniki stresogenne niesie ze sobą współczesny tryb życia oraz to, że często ekspozycja ta ma charakter przewlekły, można założyć, że to właśnie styl życia, typ osobowości oraz indywidualny mechanizm radzenia sobie ze stresem w życiu osobistym i zawodowym mogą wpływać na rozwój przewlekłej hiperkortyzolemii na poziomie tkankowym, a przez to na rozwinięcie niektórych cech zespołu metabolicznego. Koncepcja ta znajduje uzasadnienie w badaniach Patersona i wsp., którzy udowodnili rozwinięcie zespołu metabolicznego bez otyłości u transgenicznych myszy z nadekspresją 11 β -HSD w wątrobie [71].

Możliwe więc, że właśnie analiza indywidualnego narażenia na czynniki stresogenne i sposobu radzenia sobie z nimi okaże się właściwym tropem w dociekanii przyczyn i leczeniu metabolicznej otyłości u części osób z prawidłową masą ciała.

Piśmiennictwo

- Ruderman N.B., Schneider S.H., Berchtold P.: The "metabolically-obese" normal-weight individual. *Am. J. Clin. Nutr.* 1981; 34: 1617–1621.
- Ruderman N.B., Berchtold P., Schneider S.H.: Obesity associated disorders in normal weight individuals: some speculations. *Int. J. Obes.* 1982; 6:151–157.
- Ruderman N.B., Chisholm D., Pi-Sunyer X., Schneider S.: The metabolically obese, normal-weight individuals revisited. *Diabetes* 1998; 47: 699–713.
- Katsuki A., Sumida Y., Urakawa H.: Increased visceral fat and serum levels of triglyceride are associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal weight subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 2003; 26: 2341–2344.
- Dvorak R.V., DeNino W.F., Ades P.A.: Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal weight young women. *Diabetes* 1998; 48: 2210–2214.
- Bernstein R.S., Grant N., Kipnis D.M.: Hyperinsulinemia and enlarged adipocytes in patient with endogenous hyperlipoproteinemia without obesity or diabetes mellitus. *Diabetes* 1975; 24: 207.
- Werbin B., Tamir I., Heldenberg D., Ayalen D.: Immunoreactive insulin response to oral glucose in offspring of patients with endogenous hypertriglyceridemia. *Clin. Chim. Acta* 1977; 76: 35.
- Conus F., Allison D.B., Rabasa-Lhoret R. i wsp.: Metabolic and behavioral characteristic of metabolically obese but normal-weight women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 5013–5020.
- Manson J.E., Williett W.C., Stampfer M.J., Colditz G.A.: Body weight and mortality among women. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 677–684.
- Kousta E., Anyaouku V.N., Goulis D.G. i wsp.: Specific insulin assay demonstrates insulin resistance in women who have had gestational diabetes. *British Diabetic Association Scientific Meeting.* Spring 1997.
- Giovannucci E., Ascherlo A., Rimm E.B.: Physical activity, obesity and risk for colon cancer and adenoma in man. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 327–334.
- Bednarek-Tupikowska G., Matczak-Giemza M., Kubicka E., Krzyżanowska-Swinarska B.: Metaboliczna otyłość u osób z prawidłową masą ciała. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 2007; 3: 55–61.
- ST-Onge M.P., Janssen I., Heymsfield S.B.: Metabolic syndrome in normal-weight Americans: new definition of the metabolic obese, normal-weight individuals. *Diabetes Care* 2004; 27: 2222–2228.
- Miegs J.B., Wilson P.W., Fox C.S.: Body mass index, metabolic syndrome and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 2909–2912.
- Carey D.G., Jenkins A.B., Campbell L.V., Freud J., Chisholm D.J.: Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 633–638.
- Tanaka K., Okura T., Shigematsu R., Nakata Y., Lee D.J., Wee S.W., Yamabuki K.: Target value of intraabdominal fat area for improving coronary heart disease risk factors. *Obes. Res.* 2004; 12: 694–703.
- Phillips D.I.W., Barker D.J.P., Hales C.N.: Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia* 1994; 37: 150–154.
- Grey N., Kipnis N.: Effect of diet composition on the hyperinsulinemia of obesity. *N. Engl. J. Med.* 1971; 285: 827.
- Mayo-Smith W., Hayes C.W., Biller B.M.K., Klibanski A., Rosenthal H., Rosenthal D.I.: Body fat distribution measured with CT: correlations in healthy subjects, patients with anorexia nervosa, and patients with Cushing syndrome. *Radiology* 1989; 170: 515–518.
- Bujalska I.J., Kumar S., Stewart P.M.: Does central obesity reflect „Cushing's disease of the omentum"? *Lancet* 1997; 349: 1210–1213.
- Hauner H., Schmid P., Pfeiffer E.F.: Glucocorticoids and insulin promote the differentiation of human adipocyte

- precursor cells into fat cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 64: 832–835.
22. Bujalska I.J., Kumar S., Hewison M., Stewart P.M.: Differentiation of adipose stromal cells: the roles of glucocorticoids and 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase. *Endocrinology* 1999; 140: 3188–3196.
 23. Jones C.G., Hothi S.K., Titheradge M.A.: Effect of dexamethasone on gluconeogenesis, pyruvate kinase, pyruvate carboxylase and pyruvate dehydrogenase flux in isolated hepatocytes. *Biochem. J.* 1993; 289: 821–828.
 24. Whorwood C.B., Donovan S.J., Flanagan D., Phillips D.I., Byrne C.D.: Increased glucocorticoid receptor expression in human skeletal muscle cells may contribute to the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2002; 51: 1066–1075.
 25. Arriza J.L., Weinberger C., Cerelli G. i wsp.: Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science* 1987; 237: 268–275.
 26. Jessop D.S., Dallman M.F., Fleming D., Lightman S.L.: Resistance to glucocorticoid feedback in obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 89: 4109–4114.
 27. Chalew S.H., Nagel H., Shore S.: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obesity. *Obes. Res.* 1995; 3: 371–382.
 28. Kopelman P.G., Grossman A., Laverder P., Besser G.M., Rees L.H., Coy D.: The cortisol response to corticotrophin-releasing factor is blunted in obesity. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1988; 27: 15–18.
 29. Andrew R., Phillips D.I.W., Walker B.R.: Obesity and gender influence cortisol secretion and metabolism in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 1806–1809.
 30. Pasquali R., Vicennati V., Cacciari M., Pagotto U.: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in obesity and the metabolic syndrome. *PNAS* 2006; 103: 111–128.
 31. Basu R., Singh R., Basu A., Johnson C.M., Rizza R.A.: Effect of nutrient ingestion on total-body and splanchnic cortisol production in humans. *Diabetes* 2006; 55: 667–674.
 32. Tannin G.M., Agarwal A.K., Monder C., New M.L., White P.C.: The human gene for 11 β -HSD structure, tissue distribution and chromosomal localization. *J. Biol. Chem.* 1991; 266: 16653–16658.
 33. Krozowski Z., McGuire J.A., Stein-Oakley A.N., Dowling J., Smith R.E., Andrews R.K.: Immunohistochemical localization of the 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II enzyme in human kidney and placenta. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 2203–2209.
 34. Wilson R.C., Harbison M.D., Krozowski Z.S. i wsp.: Several homozygous mutations in the gene for 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in patients with apparent mineralocorticoid excess. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 3145–3150.
 35. Ricketts M.L., Verhaeg J.M., Bujalska I.J., Howie A.J., Rainey W.E., Stewart P.M.: Immunohistochemical localization of type 1 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in human tissues. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 1325–1335.
 36. Tomlinson J.W., Walker E.A., Bujalska I.J. i wsp.: 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocr. Rev.* 2004; 25: 831–866.
 37. Masuzaki H., Paterson J., Shinyama H., Morton N.M., Mullins J.J., Seckl J.R., Flier J.S.: A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001; 294: 2166–2170.
 38. Masuzaki H., Yamamoto H., Kenyon C.J. i wsp.: Transgenic amplification of glucocorticoid action in adipose tissue causes high blood pressure in mice. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 83–90.
 39. 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. *PNAS* 1997; 26: 14924–14929.
 40. Bujalska I.J., Draper N., Michailidou Z. i wsp.: Hexose-6-phosphate dehydrogenase confers oxo-reductase activity upon 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *J. Mol. Endocrinol.* 2005; 34: 675–684.
 41. 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.
 42. Chapman A.B., Knight D.M., Ringold G.M.: Glucocorticoid regulation of adipocyte differentiation: hormonal triggering of the developmental program and induction of a differentiation-dependent gene. *J. Cell. Biol.* 1985; 101: 1227–1235.
 43. Wake D.J., Homer N.Z.M., Andrew R., Walker B.R.: Acute in vivo regulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity by insulin and intralipid infusions in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 4682–4688.
 44. Tomlinson J.W., Finney J., Gay C., Hughes B.A., Hughes S.V., Stewart P.M.: Impaired glucose tolerance and insulin resistance are associated with increased adipose 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and elevated hepatic 5 α -reductase activity. *Diabetes* 2008; 57: 2652–2660.
 45. Caramelli E., Strippoli P., Di Giacomi T., Tietz C., Carinci P., Pasquali R.: Lack of mutations of type 1 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene in patients with abdominal obesity. *Endocr. Res.* 2001; 27: 47–61.
 46. Paulmyer-Lacroix O., Boullu S., Oliver C., Alessi M.C., Grino M.: Expression of the mRNA coding for 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue from obese patients: an in situ hybridization study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 2701–2705.
 47. Rask E., Walker B., Soderberg S. i wsp.: Tissue-specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: increased adipose 11b-HSD type 1 activity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 3330–3336.
 48. Basu R., Singh R.J., Basu A. i wsp.: Splanchnic cortisol production occurs in humans: evidence for conversion of cortisone to cortisol via the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (11beta-HSD) type 1 pathway. *Diabetes* 2004; 53: 2051–2059.
 49. Andrew R., Westerbacka J., Wahren J., Yki-Jarvinen H., Walker B.R.: The contribution of visceral adipose tissue to splanchnic cortisol production in healthy humans. *Diabetes* 2005; 54: 1364–1370.
 50. Iwasaki Y., Takayasu S., Nishiyama M. i wsp.: 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. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2008; 285: 10–18.
 51. Sandeep T.C., Andrew R., Homer N.Z., Andrews R.C., Smith K., Walker B.R.: 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.
 52. Stewart P.M., Boulton A., Kumar S., Clark P.M., Shackleton C.H.: Cortisol metabolism in human obesity: impaired cortisone > cortisol conversion in subjects with central adiposity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 1022–1027.
 53. Hewitt K.N., Walker E.A., Stewart P.M.: Hexose-6-phosphate dehydrogenase and redox control of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. *Endocrinology* 2005; 146: 2539–2543.
 54. Lavery G., Walker E.A., Draper N. i wsp.: Hexose-6-phosphate dehydrogenase knock-out mice lack 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1-mediated glucocorticoid regeneration. *J. Biol. Chem.* 2006; 281: 6546–6551.
 55. Liu Y., Nakagawa Y., Wang Y. i wsp.: Increased glucocorticoid receptor and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression in hepatocytes may contribute to the phenotype of type 2 diabetes in *db/db* mice. *Diabetes* 2005; 54: 32–40.
 56. Voice M.W., Seckl J.R., Edwards C.R.W., Chapman K.E.: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression in 2S FAZA hepatoma cells is hormonally regulated: a model system for the study of hepatic glucocorticoid metabolism. *Biochem. J.* 1996; 317: 621–625.
 57. Thieringer R., Le Grand C.B., Carbin L. i wsp.: 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is induced in human monocytes upon differentiation to macrophages. *J. Immunol.* 2001; 167: 30–35.
 58. Jamieson P.M., Nyirenda M.J., Walker B.R., Chapman K.E., Seckl J.R.: Interactions between oestradione and glucocorticoid regulatory effects on liver specific glucocorticoid-inducible genes: possible evidence for a role of hepatic 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *J. Endocrinol.* 1999; 160: 103–109.
 59. Moore J.S., Monson J.P., Kaltsas G. i wsp.: Modulation of 11 β -hydroxyste-

- roid dehydrogenase isozymes by growth hormone and insulin-like growth factor: in vivo and in vitro studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 4172–4177.
60. Kyrou J., Chrousos G.P., Tsigos C.: Stress, visceral obesity and metabolic complications. *Ann. NY. Acad. Sci.* 2006; 1083: 77–110.
61. Basu R., Singh R., Basu A., Johnson C.M., Rizza R.A.: Effect of nutrient ingestion on total-body and splanchnic cortisol production in humans. *Diabetes* 2006; 55: 667–674.
62. Wake D.J., Homer N.Z.M., Andrew R., Walker B.R.: Acute in vivo regulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity by insulin and intralipid infusions in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 4682–4688.
63. Henry J.P., Stephens P.M.: Stress, health and psychosocial environment: a sociological approach to medicine. Springer, New York 1997.
64. Shively C.A., Laber-Laird K., Anton R.F.: Behavior and physiology of social stress and depression in female cynomolgus monkeys. *Biol. Psychiatry* 1997; 41: 871–882.
65. Björntorp P.: Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes. Rev.* 2001; 2: 73–86.
66. Rivier C., Rivier J., Vale W. Stress-induced inhibition of reproductive functions: role of endogenous corticotropin-releasing factor. *Science* 1986; 231: 607–609.
67. Burguera B., Muruais C., Peñalva A., Dieguez C., Casanueva F.F.: Dual and selective actions of glucocorticoids upon basal and stimulated growth hormone release in man. *Neuroendocrinology* 1990; 51: 51–58.
68. Benker G., Raida M., Olbricht T., Wagner R., Reinhardt W., Reinwein D.: TSH secretion in Cushing's syndrome: relation to glucocorticoid excess, diabetes, goitre, and the 'sick euthyroid syndrome'. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1990; 33: 777–786.
69. Rosmond R., Eriksson E., Björntorp P.: Personality disorders in relation to anthropometric, endocrine and metabolic factors. *J. Endocrinol. Invest.* 1999; 22: 279–288.
70. Rosmond R., Björntorp P.: Occupational status, cortisol secretory pattern and visceral obesity in middle-aged men. *Obes. Res.* 2000; 8: 445–450.
71. Paterson J.M., Morton N.M., Fievet C. i wsp.: Metabolic syndrome without obesity: Hepatic overexpression of 11-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice. *PNAS* 2004; 101: 7088–7093.