

11beta - Hidroksisteroid Dehidrogenaz Enzimi ve Obezite

Sevil UYGUN İLİKHAN, Taner BAYRAKTAROĞLU

Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Zonguldak

ÖZET

Kortizol adipoz doku üzerine etkisiyle metabolik sendrom ve tip 2 diyabet oluşturduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Obezitede 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz (11β HSD1) enziminin “up”-regülasyonunun bel çevresi, VKİ ve insulin direnci ile korelasyonu olduğu gösterilmiştir. Cushing sendromunda 11β HSD1 “down”reguledir. Plazma seviyelerinden bağımsız olarak lokal kortizol düzeyleriyle ayarlandığına işaret etmektedir. Metabolik sendrom ve enerji paylaşımında 11β HSD1'nin kompleks patofizyolojik bir rol oynadığı düşünülmektedir. Selektif 11β HSD1 inhibitörlerinin etkinliğine yönelik klinik çalışmalar planlanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz, 11β HSD, Steroid, Yağ dokusu, Obezite

The 11beta - Hydroxysteroid Dehydrogenase Enzyme and Obesity

ABSTRACT

There is increasing evidence that cortisol produces adverse metabolic syndrome and type 2 diabetes on adipose tissue. In obesity, 11 β HSD1 upregulation has been shown to correlate with waist circumference, body mass index (BMI), and insulin resistance. 11 β HSD1 is downregulated in Cushing's syndrome. It is indicated that it is adjusted with local cortisol levels independently of plasma levels. It is thought that 11b β HSD1 plays a complex pathophysiological role in metabolic syndrome and obesity. Clinical trials are planned for the efficacy of selective 11 β HSD1 inhibitors.

Key Words: 11β-hydroxysteroid dehydrogenase, 11β HSD, Steroid, Adipose tissue, Obesity

GİRİŞ

Obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski açısından yağ dağılımı ve sistemik yağ metabolizmasını kontrol eden çok önemli mekanizmalar vardır. Steroid hormonların prototipi glukokortikoidlerin pleiotropik olarak adipoz doku üzerinde metabolik, endokrin, immun ve inflamatuvar etkileri vardır. Bunların özellikle santral obezite, insulin direnci ve dislipidemi ile ilişkisi bulunmaktadır. Glukokortikoidlerin adipogenez sürecinde birçok basamakta rol oynamaktadır. Sistemik veya lokal hiperkortizolemi, periferik subkutan yağ depolarını azaltarak merkezi -visseral yağ birikimine neden olmaktadır. Yağ depolanmasında insulin ile sinerjistik etki ile birçok gende ekspresyonu arttırmaktadır. Adipoz doku, ihtiyaçlar doğrultusunda trigliserid ve serbest yağ asitlerini depolar veya salınımını yaparken çeşitli peptid hormon ve biyoaktif moleküller salgılamaktadır. Özellikle

glukokortikoidlerin oluşturduğu Cushingoid yan etkileri visseral yağlanma, myopati, hipertansiyon, insulin direnci, tip 2 diabetes mellitus, osteoporoz ve hepatik steatozdur (1,2). Bu süreçlerde glukokortikoidlere ait metabolik komplikasyonlara 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz (11 β HSD) enzimi aracılık etmektedir(3-7).

11B-HİDROKSİSTEROİD DEHİDROGENAZ ENZİMİ

Fizyolojik olarak 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz (11 β HSD) enziminin aktif kortizol'ü inaktif kortizon formuna çevirdiği 1980 li yıllarda tanımlanmıştır. Bu reaksiyon özellikle böbrekte gerçekleşir ve kortizolün mineralokortikoid reseptör üzerine seçici olmayan etkisini engeller. Kongenital 11 β HSD eksikliği “aşikar mineralokortikoid salınımı” apparent mineralocorticoid excess “sendromu (hipertansiyon, hipokalemi, düşük plazma

renin aktivitesi, kan ve idrarda blinen mineralokortikoid düzeylerinin normallığı) nedenidir. Benzer şekilde “licorice” aşırı alımı ile içerisindeki “glycirrhyzinic asid” 11 β HSD enzimini inhibe eder ve aldosteron yüksekliğine benzer şekilde böbrek tubullerinde mineralokortikoid etkiyi artırır(8).

Enzimin kortizolü kortizona, kortizonu da kortizole dönüştüren iki yönlü fonksiyonu var:

1. 11 β HSD tip 1 (11 β HSD1) düşük affiniteli NADP(H)-dependent dehidrogenaz/oxoredüktaz özelliğinde kortizolü kortizona çeviren ve özellikle karaciğerde tanımlanmış formudur. Ayrıca yağ dokusu, gonadlar ve santral sinir sisteminde de yüksek oranda eksprese olur.
2. 11 β HSD tip 2 (11 β HSD2), yüksek affiniteli NAD-dependent dehidrogenazdır. Böbrekler, kolon, tükürük bezlerinde kortizol fazlalığında seçici olmadan mineralokortikoid reseptörünü korur(9,10).

Dokuya özgül kortizol metabolizmasındaki bozukluklar metabolik sendromun kompleks fizyopatolojisi ile ilişkilendirilmektedir. Enzimin 11 β HSD1 formu preadiposit ve adiposit hücrelerin her ikisinde de eksprese olmaktadır (6). Bu glukokortikoidlerin “in vitro” adiposit farklılaşmasına neden olduğunun kanıtıdır. Adipositlerde otokrin etki ile inaktif kortizondan aktif kortizol üretiminin santral/visseral obeziteye yol açtığına işaret etmektedir. Bu hipotezi destekleyen transgenik 11 β HSD1’in yağ dokusunda aşırı eksprese olduğu sıçan çalışmalarında obeziteyle birlikte metabolik sendromun tüm özelliklerinin görüldüğü tespit edilmiştir (11). Buna karşın bazı çalışmalarda insan obezitesinde 11 β HSD1 mRNA ve aktivitesinin “upregule” olduğu bildirilmektedir.

Glukokortikoidler, PPAR γ agonistleri, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF α), interlökin-1 (IL1) gibi proinflamatuvar sitokinler ile leptin kültür ortamında adipositlerden 11 β HSD1 ekspresyonunu arttırlar. Büyüme hormonu ve thiazolidinedionlar ise ekspresyonu engellerler (12). Ancak insanlarda roziglitazonerken dönemde subkutan yağ dokusunda 11 β HSD1 mRNA ekspresyonunu ve aktivitesini değiştirmedeği bildirilmektedir (13).

Sağlıklı insanlarda 11 β HSD1 regülasyonunun beslenme durumu ile etkilendiği düşünülmektedir(14). Karışık yemeğin 11 β HSD1 aracılığıyla vücutta kortizol rejenerasyon oranını arttırdığı (15) ve buna hiperinsulineminin aracılık ettiği bildirilmektedir (16)

GLUKOKORTİKÖİD FAZLALIĞI VE YAĞ DOKUSU

Kortizolün aşırı üretimi ile ortaya çıkan Cushing sendromunda %90’dan fazla hipertansiyon, %80 santral obezite ve %50 osteoporoz ve diğer tipik semptom ve bulguları saptanmaktadır. (17,18). Glukokortikoidler yağ

dokusu metabolizması ve dağılımında majör rol oynayan hormonlardan biridir. Endojen veya eksojen Cushing sendromlularında santral obezite nedenidir. Glukokortikoidin kaldırılması veya tedavi ile santral obezite geri dönüşümlü olmaktadır. Kortizol doğrudan ya da dolaylı olarak total yağ dokusu kütesinin periferden santrale doğru depolanmayı sağlar(19). Cushing Sendromunda görülen abdominal geniş yağ hücresi gibi yağ dokusunda yağ hücre boyutları ve birçok süreci kontrol etmektedir(20). Yağ hücre sayısını artırarak, preadipositlerin matür adipositlere dönüşümünü sağlamaktadır (21). Ayrıca lipolizi aktifleştirerek dolaşıma serbest yağ asitlerinin salınımını gerçekleştirir. Cushing sendromundaki gibi uzun süreli kortizol fazlalığında düşük lipolitik kapasitedeki lipoprotein lipaz aktivitesi 2-3 kat artmaktadır (20).

Glukokortikoidlerin etkisinin bir bölümü reseptör öncesi seviyede 11 β HSD1 tarafından kontrol edilmektedir. Bu enzim adiposit dokusu ve karaciğer gibi birçok hücrede glukokortikoid reseptörleriyle birlikte. Glukokortikoid etkinin belirlenmesini sağlar. Kortizolle kültüre edilmiş omental adipozal stromal hücrelerde 11 β HSD1 aktivitesinde artış gösterilmiştir (6). Bu bulgu Cushing sendromlularında visseral dokuda 11 β HSD1’in “up”regule olduğu spekülasyonuna neden olmaktadır. 11 β HSD1 enerjinin kontrolündeki etkisine karşın metabolik sendromun zayıf bir nedeni olduğu ileri sürülmektedir (14). 11 β HSD1 mRNA ekspresyonunun Cushing sendromu ve normal kilolular arasında bir fark olmadığını bildiren çalışmaya (22) karşın 11 β HSD1 mRNA obezlerde 13 kat fazla saptandığı rapor edilmiştir (5)

YAĞ DOKUSUNDA KORTİZOL KONSANTRASYONLARINDA ARTIŞ: OBEZİTE VE METABOLİK SENDROM

Hipotalamus-pituiter-adrenal aks (HPA) bozuklukları, Cushing sendromu ve metabolik sendromun (Syndrome X, Gerald Reaven 1988) (23) klinik özelliklerinin (visseral obezite, hipertansiyon, dislipidemi) benzerliği nedeniyle glukokortikoidlerin fazlalığıyla obezite ilişkilendirilmektedir. Abdominal yağ ve HPA aks hiperaktivitesi arasındaki korelasyon karışık görünse de tanımlanmıştır. İleri sürülen değişiklikler şunlardır;

- Düşük doz oral deksametazon veya intravenöz glukokortikoid baskılanma yanıtının bozulmuş (negatif geri beslemeye direnç) olması (24-26),
- Diurnal ACTH seviyelerinde artış ve pulsatil ACTH sekresyon dinamiğinin değişmesi (27),
- Kortikotrop salgılatıcı hormon ve vazopressin gibi farklı peptidlere cevapta artışın olması (28)
- Stabil izotop oranı aracılığıyla ölçülen kortizol üretim oranında artışın saptanması (29)

Obezlerde HPA aksın hiperaktivitesinin kortizol üretimini arttırdığı, üriner serbest kortizol ve metabolitlerinin artışı ile kanda normal veya düşük seviyelerde olsa da periferik klirensinde artış olduğu gösterilmiştir. İnsan obezitesinde doku spesifik kortizol metabolizmasında 11 β HSD1 aktivitesinin adipoz dokuda “up”regule ve karaciğerde “under”regule olduğu, bunun sonucunda plazma kortizolünde düşüklüğün ACTH seviyelerinde ve kortizol üretiminde kompensasyonel artışa neden olduğu gösterilmiştir (28-30).

OBEZİTE VE METABOLİK SENDROMDA 11 β HSD1 ENZİMİ

Hayvan Modeli ve İn Vitro Çalışmalar

Kortizol ve insülinin ortamda varlığında omental adipoz stromal hücrelerde 11 β HSD1 reduktaz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. İnaktif kortizondan aktif kortizol üretiminin “omentumun Cushing hastalığına bağlı obeziteye işaret etmektedir (6). Bu stromal hücrelerin farklılaşmasının erken dönemlerinde kortizolün kortizona inaktifleştirilen dehidrogenaz aktivitesi reduktaz aktivitesiyle yer değiştirir. Kortizolün otokrin oluşumuyla adiposit farklılaşması gerçekleşir (21). Bu yüzden enzim adiposit farklılaşmasında adipoz doku depotlarını kontrol etmede anahtar rol oynamaktadır.

Obezite hayvan modeli çalışmalarında adipoz dokuda 11 β HSD1 mRNA ekspresyonunun ve aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Transgenik sıçanların adipoz dokusunda 11 β HSD1aşırı eksprese olduğu ve obezite ile metabolik sendromun diğer komponentlerinin ortaya çıktığı saptanmıştır. Adipoz içi glukokortikoid konsantrasyonu ve glukokortikoid reseptör alfa (GR α) ekspresyonunun arttığı da gösterilmiştir (3,31).

Ayrıca 11 β HSD1-knockout sıçanlar obezite ve metabolik komplikasyonlarından korunmaktadır (32).

Karaciğerde 11 β HSD1 fazla ekspresyonu obezite ve hiperglisemiye indüklemeyen serum lipidleri, insülin duyarlılığı ve kan basıncı değişikliklerine neden olmaktadır (33).

Makrobesinlerin alınmasına homeostatik uyumda 11 β HSD1 enzimi etkilenmektedir. Yüksek yağlı beslenen sıçanlarda adipoz dokuda enzim “downregule” durumuna geçmektedir (34). Diyabetik sıçanlarda farmakolojik 11 β HSD1 inhibisyonu hepatik insülin duyarlılığını arttırmakta ve kan basıncını düşürmektedir(35). Obez farelerde ise ağırlık kaybını arttırmaktadır (36).

İnsan Çalışmaları

Obezlerde subkutan ve visseral yağ dokusunda 11 β HSD1 aktivitesinde ve ekspresyonunda artış olduğu kanıtları mevcuttur. Obezlerde zayıflardan daha çok 11 β HSD1 mRNA

ekspresyonu yüksekliği gösterilmiştir. (37-40). Doğrudan invivo mikrodializ yöntemiyle subkutan yağ dokusunda kortizondan kortizole dönüşün arttığı saptanmıştır (41). 11 β HSD1 mRNA ekspresyonu obezite, vücut kitle indeksi, bel çevresi, vücut kompozisyonları, insülin direnci (38-40), rezistin ve diğer sitokinler (TNF α , IL-6) ve Leptin(42) ile pozitif bir korelasyon göstermektedir.

Obezitede kortizol ve kortizon metabolizmasına katkıda bulunan birçok enzimin kontrolünde bozukluk bulunmaktadır. 11 β HSD1 aktivitesi için yapılan ilk çalışmalarda kortizolden kortizone dönüşüm metabolitlerinin idrarda ölçümüne dayandırılmıştır (30,43). Hepatik 11 β HSD1 aktivite azlığı ağızdan verilen kortizonun kortizole dönüşmesiyle yapılan ölçümlerle tespit edilmektedir (30,44). Obezitede 11 β HSD1 enziminin “up”regule olması generalize bir süreç gibi görünmemektedir. Tüm vücutta ve splanknik dolaşımda kortizol regenerasyon oranı (²H4-kortizol yöntemi) obez ve zayıflarda farklılık göstermemektedir. Yağ dokusunda “up”regulasyona karşın karaciğerde “down”regulasyon ile balans sağlanmaktadır (45). Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastaları, hipotalamik pitüiter adrenal ekseninin hafifçe kronik olarak aktivasyonuna sahip gibi görünmektedir. Bu durum bir subklinik hiperkortizolizm durumuna yol açmaktadır (46).

Obezitede yağ dokusunda 11 β HSD1 aktivitesinde artışa neden olacak 11 β HSD1 geninde polimorfizm tanımlanmıştır. İki popülasyonda polimorfizm diyabet ve hipertansiyon riskinde bir artışa neden olurken obeziteyle ilişkilendirilememiştir (47,48). Düşük 11 β HSD1 ekspresyonuna neden bir polimorfizmin diyabeti engellediği bildirilmiştir(49).

Aktif olmayan kortizondan yeni kortizol üretimini sağlayan 11 β HSD1 enzimi ve kortizol klirensini arttıran 5 α / 5 β -reduktaz gibi GC regülatörleri lokal glukokortikoidleri arttırarak alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı gelişiminde rol oynadığı bildirilmektedir (46).

Tip 2 diyabetik kilo fazlalığı olan ya da obez bireylerde abdominal ciltaltı yağ depolarında 11 β HSD1 enzim aracılığıyla kortizonun kortizole dönüştüğü, bu gözlemlerle tip 2 diyabetiklerde dokuya özgül enzim inhibitörlerinin geliştirilme çalışmaları devam etmektedir (50,51).

TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Metabolik sendrom ve diyabet için 11 β HSD1 inhibisyonu bir tedavi hedefi oluşturmaktadır. Glukokortikoidlere etkisi, dolaşımdaki kortizol seviyeleri ve strese yanıtı bozmadan bir tedavi imkanı sağlar. Adipoz ve karaciğer gibi metabolik aktif dokularda glukokortikoidlerin etkisini HPA aksı bozmadan selektif olarak azaltması istenir. 11 β HSD1 beyinde HPA aks üzerinde glukokortikoid etki için

önemlidir (52). Hipotalamik etkisinin olmaması için 11 β HSD1 inhibitörleri kan-beyin bariyerini geçmemelidir (53).

Antiülser ilacı olarak kullanılan karbenoksolon ile 11 β HSD1'nin farmakolojik inhibisyonu sağlıklı bireylerde (54) ve tip 2 diyabetiklerde (55) insülin duyarlılığını arttırmaktadır. Ancak karbenoksolon'un adipoz dokuda selektif ve potent bir 11 β HSD1 inhibisyonu yoktur.

Aril sulfonamidotiazoller ilk selektif 11 β HSD1 inhibitörleridir. Diyabetik sıçanlarda karaciğerde insülin etkisini artırarak kan glukoz düzeylerini düşürmektedir (56). Preklinik 80 den fazla 11 β HSD1 inhibitörü araştırılmaktadır (14, 57 -60).

Tip 2 diyabetik obezlerde enzimin hücrede "down"-regulasyonu insülin duyarlılığını azaltırken glukozla uyarılmış insülin sekresyonunu bozmaktadır. Enzimin inhibisyonu insülin duyarlılığını artıracak şekilde glukokortikoidlerin etkisini baskımlarken sitokin profilinde düzelme ve beta hücre fonksiyonlarını da iyileştirmektedir (61).

SONUÇ

Obezite, tip 2 diabetes mellitus gelişimine katkıda bulunan en önemli faktörlerden biridir. 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 enzimi tarafından düzenlenen dokuya spesifik glukokortikoidler, santral obezite ve obezite ile ilişkili komorbiditelere neden olmaktadır. Enzimdeki "down"-regulasyon insülin duyarsızlığını arttırırken glukozla uyarılmış insülin sekresyonunu da bozabilir. 11 β -HSD1 inhibisyonunun faydalı etkileri, insülin sinyal mekanizmalarıyla ilgili dokuya özgü glukokortikoid etkinin inaktivasyonu, anormal sitokin profilinin hafifletilmesi ve β -hücre fonksiyonunun iyileştirmesidir. Bu etkileriyle obezite ve tip 2 diyabet tedavisinde umut vadetmektedir.

KAYNAKLAR

- Fardet L, Flahault A, Kettaneh A, Tiev KP, Genereau T, Toledano C, Lebbe C & Cabane J. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. *British Journal of Dermatology* 2007; 157: 142-148.
- Fardet L, Petersen I & Nazareth I. Risk of cardiovascular events in people prescribed glucocorticoids with iatrogenic Cushing's syndrome: cohort study. *BMJ* 2012; 345: e4928
- Morgan SA, McCabe EL, Gathercole LL, Hassan-Smith ZK, Larner DP, Bujalska IJ, Stewart PM, Tomlinson JW & Lavery GG. 11beta-HSD1 is the major regulator of the tissue-specific effects of circulating glucocorticoid excess. *PNAS* 2014; 111:2482-2491
- Morgan AS, Hassan-Smith ZK, Lavery GG. Tissue-specific activation of cortisol in Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2016; 175:81-87
- Espindola-Antunes D, Kater CE. Adipose Tissue Expression of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 in Cushing's Syndrome and in Obesity. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51(8):1397-1403
- Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? *Lancet*. 1997; 349:1210-1213.
- Lee MJ, Pramyothin P, Karastergiou K, Fried SK. Deconstructing the roles of glucocorticoids in adipose tissue biology and the development of central obesity. *Biochim Biophys Acta*. 2014 March ; 1842(3): 473-481.
- New MI, Levine LS, Biglieri EG, Pareira J, Ulick S. Evidence for an unidentified steroid in a child with apparent mineralocorticoid hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;44:924-33.
- Ulick S, Levine LS, Gunczler P, Zanconato G, Ramires LC, Raul W, et al. A syndrome of apparent mineralocorticoid excess associated with defects in the peripheral metabolism of cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:757-64.
- Lakshmi V, Monder C. Purification and characterization of the 11 β -dehydrogenase component of the rat liver 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase complex. *Endocrinology* 1988;123:2390-8.
- Morton NM, Paterson JM, Masuzaki H, Holmes MC, Staels B, Fievet C, et al. Novel adipose tissue-mediated resistance to diet-induced visceral obesity in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 deficient mice. *Diabetes* 2004;53:931-8.
- Tomlinson JW, Walker EA, Bujalska IJ, Draper N, Lavery GG, Cooper MS, et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue specific regulator of glucocorticoid response. *Endocr Rev* 2004;25:831-66.
- Wake DJ, Stimson RH, Tam GD, Homer NZM, Andrew R, Carpe F, et al. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor α and γ agonists in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in subcutaneous adipose tissue in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1848-56
- Walker BR. Extra-adrenal regeneration of glucocorticoids by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: physiological regulator and pharmacological target for energy partitioning. *Proc Nutr Soc* 2007;66:1-8.
- Basu R, Singh R, Basu A, Johnson CM, Rizza RA. Effect of nutrient ingestion on total-body and splanic cortisol production in humans. *Diabetes* 2006;55:667-74.
- Wake DJ, Homer NZD, Andrew R, Walker BR. Acute in vivo regulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 by insulin and intralipid infusions in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4682-8.
- Stewart PM. Tissue-specific Cushing's syndrome, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase and the redefinition of corticosteroid hormone action. *Eur J Endocrinol* 2003;149:163-8.
- Stewart PM. The adrenal cortex. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Foster DW, Wilson JD. *Williams textbook of endocrinology*. 10th ed. Philadelphia:Saunders, 2003. pp. 491-539.

19. Lönn L, Kvist H, Ernest I, Sjöström L. Changes in body composition and adipose tissue distribution after treatment of women with Cushing's syndrome. *Metabolism* 1994;43:1517-22.
20. Rebuffe-Scrive M, Krotkiewski M, Elfverson J, Bjorntorp P. Muscle and adipose tissue morphology and metabolism in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:1122-8.
21. Bujalska IJ, Kumar S, Hewison M, Stewart PM. A switch in the dehydrogenase to reductase activity of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 upon differentiation of human omental adipose stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1205-10.
22. Mariniello B, Ronconi V, Rilli S, Bernante P, Boscoro M, Mantero F, et al. Adipose tissue 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression in obesity and Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006;155:435-41.
23. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
24. Ljung T, Andersson B, Bengtson BA, Bjorntorp P, Marin P. Inhibition of cortisol secretion by dexamethasone in relation to body fat distribution: a dose response study. *Obes Res* 1996;4:277-82.
25. Jessop DF, Dallman MF, Flaming D, Lightman SL. Resistance to glucocorticoid feedback in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4109-14.
26. Pasquali R, Ambrosi B, Armanini D, Cavagnine F, Uberti ED, Del Rio G, et al. 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* 2002;87:166-75.
27. Ljung T, Holm G, Friberg P, Bjorn A, Bengtsson B-A, Svensson J, et al. The activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis and the sympathetic nervous system in relation to waist-hip circumference in men. *Obes Res* 2000;8:487-95.
28. Pasquali R, Cantobelli S, Casimirri F, Capelli M, Bortoluzzi L, Flaminia R, et al. The hypothalamic pituitary adrenal axis in obese women with different patterns of body fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:341-6.
29. Purnell JQ, Brandon DD, Isabelle LM, Loriaux DL, Samuels MH. Association of 24h-cortisol production rates, cortisol binding globulin, and plasma free cortisol levels with body composition, leptin levels, and aging in adult men women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:281-7.
30. Rask E, Olsson T, Soderberg S, Andrew R, Livingstone DE, Johnson O, et al. Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1418-21.
31. Masuzaki H, Paterson JM, 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.
32. Fievet C, et al. Novel adipose tissue-mediated resistance to diet-induced visceral obesity in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 deficient mice. *Diabetes* 2004;53:931-8.
33. Paterson JM, Morton NM, Fievet C, Kenyon CJ, Holmes MC, Staels B, et al. Metabolic syndrome without obesity: hepatic overexpression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice. *Proc Nat Acad Sci USA* 2004; 101:7088-93.
34. Morton NM, Ramage L, Seckl JR. Down-regulation of adipose tissue 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 by high fat feeding in mice: a potential adaptive mechanism counteracting metabolic disease. *Endocrinology* 2004;145:2707-12.
35. Alberts P, Engblom L, Eddling N, Forsgren M, Klingström G, Larsson C, et al. Selective inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 decreased blood glucose concentrations in hyperglycaemic mice. *Diabetologia* 2002;45:1528-32.
36. Hermanowski-Vosatka A, Blakovec JM, Cheng K, Chen HY, Hernandez, Koo GC, et al. 11 β -HSD1 inhibition ameliorates metabolic syndrome and prevents progression of atherosclerosis in mice. *J Exp Med* 2005;202:517-27.
37. Paulmyer-Lacroix O, Boullu S, Oliver C, Alessi MC, Grino M. Expression of the mRNA coding for 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue from obese patients: an in situ hybridization study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;87:2701-5.
38. Wake DJ, Rask E, Livingstone, Sodeberg S, Olsson T, Walker BR. Local and systemic impact of transcriptional up-regulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3983-8.
39. Lindsay RS, Wake JW, Saraswathy N, Bunt J, Livingstone DEW, Permana PA, et al. Subcutaneous adipose 11 β -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;88:2738-44.
40. Engeli S, Bohnke J, Feldpausch M, Gorzelniak K, Heintze U, Janke J, et al. Regulation of 11 β -HSD genes in human adipose tissue: influence of central obesity and weight loss. *Obes Res* 2004;12:9-17.
41. Sandeep TC, Andrew R, Homer NZM, Andrews RC, Smith K, Walker BR. Increased in vivo generation of cortisol in adipose tissue in human obesity and the effects of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor carbenoxolone. *Diabetes* 2005;54:872-9.
42. Tomlinson JW, Moore J, Cooper MS, Bujalska I, Shahmanesh M, Burt C, et al. Regulation of the expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue-specific induction by cytokines. *Endocrinology* 2001;142:1982-9.
43. Andrew R, Philips DIW, Walker BR. Obesity and gender influence cortisol secretion and metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1806-9.
44. Kumar S, Clark PMS, Shackleton CHL. Cortisol metabolism in human obesity: impaired cortisone to cortisol conversion in subjects with central adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1022-7.

45. Walker BR. Extra-adrenal regeneration of glucocorticoids by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: physiological regulatör and pharmacological target for energy petitioning. *Proc Nutr Soc* 2007;66:1-8.
46. Papanastasiou L, Fountoulakis S, Vatalas IA. Adrenal disorders and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol.* 2017;42(2):151-163.
47. Franks PW, Knowler WC, Nair S, Koska J, Lee Y-H, Lindsay RS, et al. Interaction between an 11 β -HSD1 gene variant and birth era modifies the risk of hypertension in Pima Indians. *Hypertension* 2004;44:681-8.
48. Nair S, Lee YH, Lindsay RS, Walker BR, Tataranni PA, Bogardus C, et al. 11 β -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;47:1088-95
49. Draper N, Echwald SM, Lavery GG, Walker EA, Fraser R, Davies E, et al. Association studies between microsatellite markers within the gene encoding for human 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and body mass index, waist to hip ratio, and glucocorticoid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4984-90.
50. Máčková, L.; Sosvorová, L.; Vítků, J.; Bièíková, M.; Hill, M.; Zamrazilová, H.; Sedláčková, B.; Stárka, L. Steroid Hormones Related to 11 β -hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 in Treated Obesity. *Physiol Res* 2015; 64(Suppl. 2): S121-S133.
51. Dube S, Norby BJ, Pattan V, Carter RE, Basu A, Basu R. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 activity in subcutaneous adipose tissue in humans: implications in obesity and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1):E70-6.
52. Harris HJ, Kotelevtsev Y, Mullings JJ, Seckl JR, Holmes MC. Intracellular regeneration of glucocorticoids by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (11 β -HSD)-1 plays a key role in regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: analysis of 11 β -HSD-1-deficient mice. *Endocrinology* 2001;142:114-20
53. Stulnig TM, Waldhausl W. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004;47:1-11.
54. Walker BR, Connacher AA, Lindsay RM, Webb DJ, Edwards CRW. Carbenoxolone increases hepatic insulin sensitivity in man: a novel role for 11-oxosteroid reductase in enhancing glucocorticoid receptor activation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3155-9.
55. Andrews RC, Rooyackers O, Walker BR. Effects of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor carbenoxolone on insulin sensitivity in men with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:285-91.
56. Alberts P, Engblom L, Eddling N, Forsgren M, Klingstron G, Larsson C, et al. Selective inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 decreased blood glucose concentrations in hyperglycaemic mice. *Diabetologia* 2002;45:1528-32.
57. Helmering J, Cordover D, Bowsman M, Chen M, Hale C, Fordstrom P, Zhou M, Wang M, Kaufman SA et al. Antidiabetic effects of 11beta-HSD1 inhibition in a mouse model of combined diabetes, dyslipidaemia and atherosclerosis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2009; 11: 688-699.
58. Shah S, Hermanowski-Vosatka A, Gibson K, Ruck RA, Jia G, Zhang J, Hwang PM, Ryan NW, Langdon RB & Feig PU. Efficacy and safety of the selective 11beta-HSD-1 inhibitors MK-0736 and MK-0916 in overweight and obese patients with hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension* 2011; 5: 166-176.
59. Gibbs JP, Emery MG, McCaffery I, Smith B, Gibbs MA, Akrami A, Rossi J, Paweletz K, Gastonguay MR, Bautista E et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic model of subcutaneous adipose 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11beta-HSD1) activity after oral administration of AMG 221, a selective 11beta-HSD1 inhibitor. *Journal of Clinical Pharmacology* 2011; 51: 830-841.
60. Maxwell BD. The syntheses of [13 C6] and [phenyl-14 C(U)]BMS-816336, an inhibitor of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, for type 2 diabetes. *J Labelled Comp Radiopharm.* 2017 Mar 8. doi: 10.1002/jlcr.3500
61. Li X, Wang J, Yang Q, Shan S. 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 in Obese Subjects with T2DM *American Journal of the Medical Sciences* 2017 Mar, (article in press) <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2017.03.023>