

Abstrakt

Enzym 11 β -hydroxysteroid dehydrogenáza typu 1 (11HSD1) je oxidoreduktáza, která katalyzuje konverzi glukokortikoidů (GC) z méně aktivních 11-oxoderivátů na aktivní 11-hydroxyderiváty. Aktivními GC jsou: kortizol u člověka a kortikosteron (CS) u potkana. Činností 11HSD1 v různých tkáních tedy může být nastavena rozdílná hladina aktivních GC nezávislá na plasmatické hladině GC řízené hypothalamo-pituitárně-adrenální osou (HPA osa). Chronické zvýšení systemické hladiny GC vede k rozvoji Cushingova syndromu, který je mimo jiné charakteristický centrální obezitou a dalšími příznaky metabolického syndromu. U ostatních pacientů trpících obezitou a metabolickým syndromem jsou sérové hladiny GC stejné jako u zdravých jedinců, předpokládá se ovšem, že u některých pacientů by mohla být zvýšená lokální hladina GC v metabolicky aktivních tkáních vlivem zesílené činnosti 11HSD1. Souvislost 11HSD1 a metabolického syndromu byla potvrzena také na transgenních modelech.

Pražský hereditárně hypertriglyceridemický potkan (HHTg) představuje neoběžný model metabolického syndromu. Zvířata od narození trpí zvýšenou hladinou TG a postupem času u nich dochází k vývoji poruch glukózové homeostázy a hypertenze. Vzhledem k tomu, že u těchto zvířat nebyla doposud studována souvislost mezi GC a hypertriglyceridemií, rozhodli jsme se popsat rozdíly v lokálním metabolismu GC ve vybraných metabolicky aktivních tkáních mezi samicemi zdravých potkanů kmene Wistar a HHTg potkanů za bazálních a stresových podmínek. Dále jsme na HHTg potkanech testovali vliv chronického podávání karbenoxolonu (CBX), neselektivního inhibitoru steroidních dehydrogenáz, a efekt chronického podávání Compound 544 (C544), selektivního inhibitoru 11HSD1, na lokální metabolismus GC a rovněž na hladinu vybraných metabolických parametrů v séru.

Pro studium lokálního metabolismu GC u HHTg potkanů byly použity následující metody: enzymatická assay pro stanovení aktivity 11HSD1 a real-time PCR pro měření exprese mRNA 11HSD1, glukokortikoidového receptoru (GR) a hexózo-6-fosfát dehydrogenázy (H6PDH), enzymu, který kooperuje s 11HSD1. Pro stanovení vybraných parametrů v séru byly zakoupeny enzymatické kity a RIA kity.

Ve všech testovaných tkáních, tj. v játrech, podkožním tuku (SAT), viscerálním tuku (VAT) a kosterním svalu byla nalezena zvýšená aktivita 11HSD1 u HHTg potkanů. Přestože ne vždy aktivita korelovala s hladinou exprese mRNA, zdá se, že HHTg potkani trpí zvýšenou intracelulární koncentrací GC ve výše zmíněných tkáních. 24h hladovění jakožto stresový stav mělo za následek tkáňově specifické změny v aktivitě 11HSD1 u obou kmenů. V játrech byla aktivita 11HSD1 vlivem hladovění upregulovaná, v obou tukových depotech downregulovaná, zatímco v kosterním svalu byla beze změny. Podobná situace byla popsána v expresi H6PDH. Vlivem dlouhodobého podávání CBX došlo poklesu aktivity a exprese 11HSD1 v játrech HHTg potkanů, což ovšem nemělo za následek zlepšení příznaků metabolického syndromu. Oproti tomu chronické podávání C544 HHTg potkanům způsobilo pokles sérové hladiny TG a vzestup hladiny HDL cholesterolu.

Závěry lze shrnout do následujících tvrzení. Lokální metabolismus GC ve vybraných metabolicky aktivních tkáních u samic HHTg potkanům je změněný oproti zdravým potkanům kmene Wistar. Stres představovaný 24h hladověním způsobil tkáňově specifické změny v lokálním metabolismu GC u obou kmenů. Neselektivní inhibice 11HSD1 neměla pozitivní účinek na metabolický syndrom u HHTg potkanů na rozdíl od inhibice selektivní, kde došlo k poklesu hypertriglyceridemie.