

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu<sup>2</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu<sup>3</sup>Centralne Laboratorium Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

# Rola glikokortykosteroidów w etiologii nadciśnienia tętniczego

## Glucocorticoids action in etiology of hypertension

### Summary

Glucocorticoids (GKS), among which cortisol (F) is the most important factor, have various metabolic functions. They regulate glucose levels and influence proteins and lipids metabolism. Higher secretion of F, its changed metabolism or higher sensitivity of cells or tissues to F might be a source of metabolic disorders and many diseases, inter alia arterial hypertension. The key enzyme in F metabolism is  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, which catalyzes the interconversion of F and inactive cortisone. The isoform 2 of that enzyme ( $11\beta$ -HSD2) is responsible for mineralocorticoid receptor's protection from F. Disturbances in activity of  $11\beta$ -HSD2, for example in apparent mineralocorticoid excess, lead to mineralocorticoid receptor activation by F, water retention and finally to hypertension. The influence of GKS on nitric oxide (NO) synthesis is another possible mechanism of hypertensive action of GKS. Decrease of NO levels may be an effect of inhibition of expression of nitric oxide synthase isoform 2 and 3, lack of enzyme co-factor or the substrate for NO synthesis. The paper summarises data considering GKS influence on pathomechanism of arterial hypertension.

**key words:** arterial hypertension, glucocorticoids, cortisol,  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, nitric oxide  
*Arterial Hypertension 2010, vol. 14, no 3, pages 208–215.*

### Wstęp

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najczęściej występujących schorzeń układu sercowo-naczyniowego. W krajach wysoko uprzemysłowionych dotyczy ponad 25% dorosłej populacji. Wynik badania NATPOL III PLUS z 2002 roku wykazał, że w Polsce na nadciśnienie tętnicze chorowało 29% dorosłych, a więc 8,6 mln osób. Dodatkowo 8,9 mln Polaków charakteryzowało się wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym (BP, *blood pressure*), czyli należało do grupy zagrożonej rozwojem nadciśnienia [1]. Istnieje ścisła korelacja między podwyższonym BP a ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Im wyższa wartość BP, tym większe niebezpieczeństwo zawału serca, udaru, niewydolności serca czy chorób nerek. U osób w wieku 40–70 lat podwyższenie wartości skurczowego BP o każde 20 mm Hg, a rozkurczowego o 10 mm Hg skutkuje podwojeniem tego ryzyka [2]. W około 90% przypadków przyczyna nadciśnienia nie jest znana (nadciśnienie tętnicze pierwotne), w pozostałych 10% nadciśnienie jest następstwem różnych patologii (nadciśnienie tętnicze wtórne). W etiologii wtórnego nadciśnienia tętniczego znaczącą rolę odgrywają kortykosteroidy nadnerczowe [3]. Istnieją przypuszczenia, że glikokortykosteroidy (GKS) mogą mieć udział w powstawaniu nawet 30% wszystkich przypadków nadciśnienia tętniczego. Z tego powodu rola GKS w układzie sercowo-naczyniowym oraz mechanizm działania GKS prowadzący do podwyższenia BP stanowią przedmiot wielu aktualnych badań [4].

### Metabolizm kortyzolu

Kortyzol (F) jest najważniejszym GKS wydzielanym przez warstwę pasmowatą nadnerczy, nato-

Adres do korespondencji: mgr farm. Katarzyna Kosicka  
ul. Święcickiego 6, 60–781 Poznań  
tel.: (61) 854 64 31, faks: (61) 854 64 30  
e-mail: kasiakosicka@ump.edu.pl

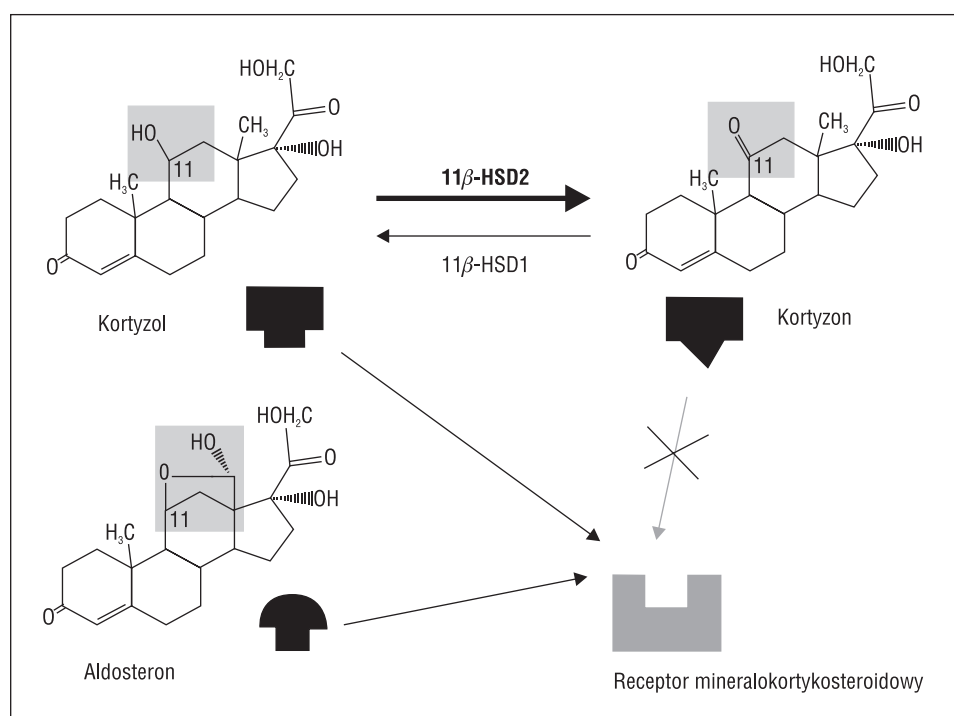
 Copyright © 2010 Via Medica, ISSN 1428–5851

miast za sekrecję aldosteronu, głównego mineralokortykosteroidu, odpowiada warstwa kłębuszkowa tego gruczołu [3]. Działanie wymienionych hormonów jest wywierane za pośrednictwem specyficznych receptorów glikokortykosteroidowych (GR, *glucocorticoid receptor*) oraz mineralokortykosteroidowych (MR, *mineralocorticoid receptor*). W szczegółowych badaniach dotyczących tych receptorów wykazano, że zarówno GR, jak i MR wiążą się z identycznymi sekwencjami regulowanych przez siebie genów (elementy odpowiedzi na hormon, *hormone-response elements*) [5–7]. Ponadto MR *in vitro* wykazuje podobne powinowactwo do aldosteronu i F, a więc nie jest selektywny w stosunku do mineralokortykosteroidów [8, 9]. Zachowanie zdolności do pobudzenia MR przez F jest prawdopodobnie mechanizmem adaptującym organizm do większego stresu metabolicznego [9]. Co więcej, F występuje w organizmie w stężeniach od stu- do tysiąckrotnie wyższych niż aldosteron [8, 10, 11]. Selektyność MR w stosunku do aldosteronu musi być zatem dodatkowo kontrolowana poprzez funkcjonowanie prereceptorowego mechanizmu enzymatycznego [5, 9].

Dehydrogenaza  $11\beta$ -hydroksysteroidowa ( $11\beta$ -HSD) jest enzymem regulującym dostępność i dzia-

łanie F w organizmie oraz zapewniającym ochronę MR przed GKS [9]. Wzajemne przekształcenie F i jego około 300 razy mniej [8] aktywnego metabolitu, kortyzonu (E), obejmuje reakcje utlenienia i redukcji w obrębie grupy hydroksylowej F i grupy karbonylowej E w pozycji C11 (ryc. 1). Procesy te są katalizowane przez dwie odrębne izoformy  $11\beta$ -HSD [7, 10, 12, 13]. Reakcjom tym nie ulega aldosteron ze względu na występujące w jego strukturze połączenie hemiketalowe między C11 i C18 (ryc. 1) [3, 9, 10]. Obie izoformy  $11\beta$ -HSD wykazują jedynie około 21–22% homologii sekwencji, natomiast różnią się między innymi funkcją, powinowactwem do substratów, rozmieszczeniem w organizmie oraz kofaktorem (tab. I) [3, 10, 14]. Specyficzna ekspresja tych izoform jest kluczowa dla prawidłowej funkcji GR i MR [10].

Izoforma 1 ( $11\beta$ -HSD1), zwana także wątrobową, najliczniej występuje właśnie w wątrobie, ale także w tkance tłuszczowej. Jest enzymem zależnym od  $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$  [*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate/NADP reduced*], *in vitro* posiada zdolność dwukierunkowej reakcji — utlenienia F do E ( $11\beta$ -dehydrogenaza), jak również odwrotnej reakcji redukcji E do F ( $11$ -okso-reduktaza) [3, 7, 10, 14,



**Rycina 1.** Schemat reakcji katalizowanych przez  $11\beta$ -HSD oraz możliwość aktywacji receptorów mineralokortykosteroidowych przez poszczególne kortykosteroidy. Kwadratowe tło we wzorach oznacza fragmenty cząsteczek F i E ulegające przemianom w wyniku oddziaływania  $11\beta$ -HSD oraz fragment cząsteczki aldosteronu z zablokowaną grupą hydroksylową w pozycji C11 przez ugrupowanie hemiketalowe

**Figure 1.** Reactions catalyzed by  $11\beta$ -HSD and possibility of MR activation by various corticosteroids. Specific fragments of F and E molecules which are converted as a result of  $11\beta$ -HSD action as well as hemiketal bond in aldosterone molecule are marked with grey squares

**Tabela I.** Porównanie izoformy 1 i 2 dehydrogenazy 11 $\beta$ -hydroksysteroidowej [3, 10, 14]**Table I.** Comparison between isoforms 1 and 2 of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase [3, 10, 14]

	11 $\beta$ -HSD1	11 $\beta$ -HSD2
Lokalizacja genu	Chromosom 1	Chromosom 16
Wielkość genu	30 kb 6 eksonów	6,2 kb 5 eksonów
Wielkość cząsteczki enzymu	292 aminokwasy; 34 kDa	405 aminokwasów; 44 kDa
Kofaktor	NADP <sup>+</sup> /NADPH	NAD <sup>+</sup> /NADH
Kinetyka	<i>In vitro</i> : dwukierunkowa (F $\leftrightarrow$ E) <i>In vivo</i> : głównie reduktaza (E $\rightarrow$ F)	Wyłącznie dehydrogenaza (F $\rightarrow$ E)
Powinowactwo do substratu	Do F: niskie ( $K_m$ rzędu $\mu$ M) Do E: wysokie ( $K_m$ rzędu nM)	Do F: wysokie ( $K_m$ rzędu nM)
Występowanie	Wątroba, tkanka tłuszczowa, płuca, gonady, mózg, kości	Nerki, jelito grube, łożysko, ślinianki
Funkcja	Reguluje działanie GKS w tkankach bogatych w GR	Chroni MR przed działaniem GKS, zapewniając jego selektywność w stosunku do aldosteronu

Objaśnienia skrótów w tekście

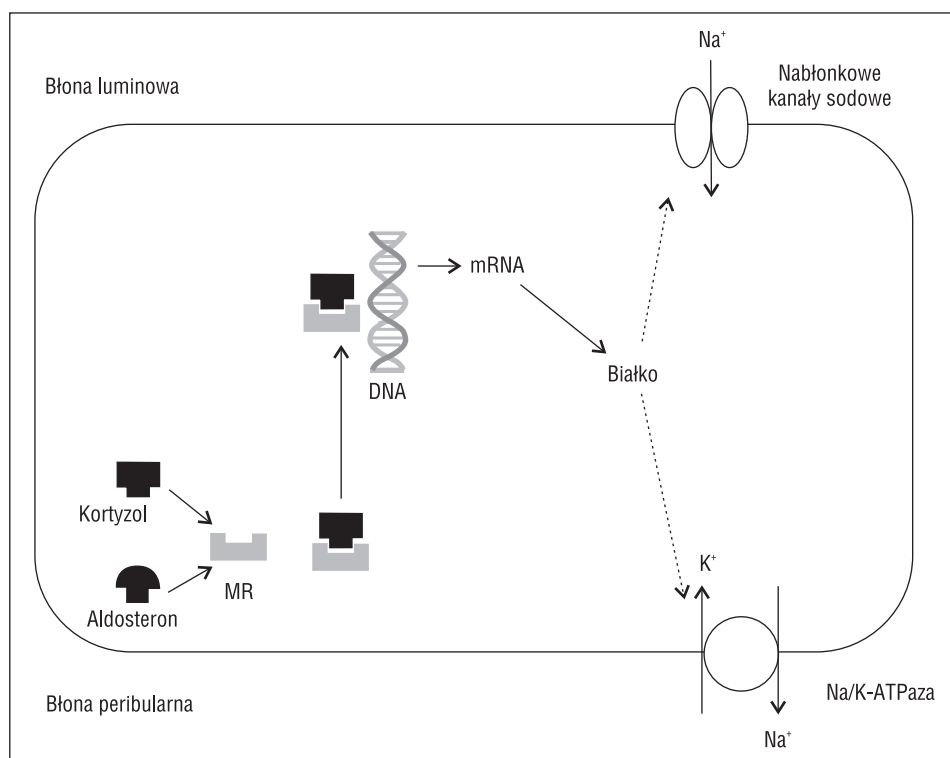
15]. *In vivo* działa przede wszystkim jako dehydrogenaza, zapewniając odpowiednie stężenie F w tkankach bogatych w GR oraz regulując w ten sposób działanie GKS w organizmie [3, 14]. Izoforma 11 $\beta$ -HSD1 odznacza się niższym powinowactwem do F ( $K_m = 1,8 \mu$ M) niż do E ( $K_m = 270$  nM) [7, 16]. Izoforma 2 enzymu (11 $\beta$ -HSD2), zwana inaczej nerkową, działa jednokierunkowo, jest dehydrogenazą katalizującą inaktywację F do E. Charakteryzuje się wysokim powinowactwem do substratów ( $K_m$  dla F wynosi 190 nM), a kofaktorem dla tej izoformy jest NADH (*nicotinamide adenine dinucleotide*). Izoforma 11 $\beta$ -HSD2 występuje w tkankach bogatych w MR, między innymi w nerkach, jelicie grubym, śliniankach, płucach, trzustce, gonadach i chroni je przed nadmiarem GKS [3, 12, 14, 16–18]. Odgrywa także ważną rolę w rozwoju płodu, ponieważ zabezpiecza MR w tkankach płodu przed wpływem GKS pochodzących od matki [19–23].

### Zaburzenia aktywności 11 $\beta$ -HSD2

Niedobór 11 $\beta$ -HSD2 jest przyczyną zespołu określonego jako **pozorny nadmiar mineralokortykosteroidów** (AME, *apparent mineralocorticoid excess*). W przypadku klasycznej postaci AME obserwuje się całkowitą utratę aktywności tej izoformy. Sugeruje się, że lżejsze defekty enzymu, prowadzące do częściowej utraty aktywności, mogą mieć duże znaczenie w etiologii naciśnienia tętniczego [3, 7, 12, 14, 24, 25]. Wykazano, że czynnikiem ryzyka rozwoju pierwotnego naciśnienia tętniczego w dorosłym życiu jest mała masa urodzeniowa. Zahamowanie wzrostu płodu może być spowodowane wzrastającym stężeniem GKS przechodzących przez łożysko w wyniku niedoboru łożyskowej i płodowej 11 $\beta$ -HSD2 [10, 26–28].

Patomechanizm AME jest związany ze zwiększoną dostępnością F do MR, a zatem z pełnieniem przez ten hormon roli mineralokortykosteroidu, który nie podlega kontroli układu renina–angiotensyna (RA) [12]. W wyniku aktywacji MR w komórce kanalika dalszego nefronu (ryc. 2) następuje otwarcie nabłonkowych kanałów sodowych (ENaC, *epithelial sodium channel*) w błonie luminalnej i napływ jonów sodu do wnętrza komórki. To z kolei aktywuje w błonie peritubularnej pompę sodowo-potasową (Na/K-ATPaza), która przenosi jony sodowe na zewnątrz komórki, a jony potasowe do jej wnętrza [29–31]. Retencji osmotycznie czynnych jonów sodu towarzyszy zatrzymanie wody w płynie zewnątrzkomórkowym, zwiększenie jego objętości i, co za tym idzie — wzrost objętości wyrzutowej serca. Ponadto zwrotne wchłanianie jonów sodu z kanalików powoduje nasilenie wydzielania do ich światła jonów wodoru i potasu. W konsekwencji nadmiernej aktywacji MR rozwijają się naciśnienie tętnicze, zaskowica oraz hipokaliemia [29–31].

Pozorny nadmiar mineralokortykosteroidów jest chorobą o podłożu genetycznym, dziedziczną autosomalnie recesywnie, spowodowaną inaktywującą mutacją genu *HSD11B2* znajdującego się na 16 chromosomie w regionie 16q22. Region ten składa się z 5 eksonów i obejmuje około 6,2 kilobaz. Najczęściej mutacje występują w eksonach 3–5, jednak opisano także takie, które były zlokalizowane w obrębie integralnych jednostek genu — w intronach [3, 12, 14, 30, 32, 33]. Do tej pory u pacjentów z AME zidentyfikowano ponad 30 różnych mutacji, w większości homozygotycznych, odkryto zaledwie kilka heterozygotycznych [14]. Wykazano ścisłą korelację między klinicznym i biochemicznym fenotypem a genotypem pacjenta. Im bardziej powstała mutacja



**Rycina 2.** Patomechanizm pozornego nadmiaru mineralokortykosteroidów związany z aktywacją receptorów mineralokortykosteroidowych (MR) przez kortyzol [29]

**Figure 2.** Pathomechanism of apparent mineralocorticoid excess connected with mineralocorticoid receptor activation by cortisol [29]

zakłóca działanie enzymu, tym mniejsza masa urodzeniowa, wcześniejsze ujawnienie się objawów klinicznych, niższe stężenie potasu w osoczu i większy stosunek sumy całkowitej (wolnej i sprzężonej) ilości metabolitów F do sumy całkowitej ilości metabolitów E w dobowej zbiórce moczu [3, 12]. Przy całkowitej utracie aktywności enzymu  $11\beta$ -HSD2 choroba ujawnia się już w dzieciństwie i przebiega pod postacią AME I. Charakteryzuje się trudnością w przybieraniu na wadze oraz opóźnieniem tempa wzrostu. Rozwijają się nadciśnienie niskoreninowe i alkalozja hipokaliemiczna. Hipokaliemia skutkuje polidypsją, poliurią, osłabieniem mięśniowym, rabdomiolizą, zaparciami oraz arytmia. Przewlekła zasadowica powoduje zmniejszenie stężenia zjonizowanego wapnia w osoczu i wtórną nadczynność przytarczyc. Do innych objawów należą bardzo niskie stężenie aldosteronu we krwi, a także niewydolność nerek, do której dochodzi w wyniku hiperkalciurii, torbieli i kamicy nerkowej [3, 11, 12, 14, 17, 26, 34–36]. Umieralność wynosi ponad 10%, śmierć następuje najczęściej w wyniku udaru, wylewu krwi do mózgu lub ostrej niewydolności sercowej [11]. Pozorny nadmiar mineralokortykosteroidów II (AME II) ujawnia się w okresie pokwi-

tania lub u młodych dorosłych i charakteryzuje się łagodniejszym przebiegiem. Do objawów należą: nadciśnienie tętnicze, niewielka hipokaliemia, obniżona sprawność fizyczna, polidypsja i poliuria [3, 12, 17, 31]. Postacie kliniczne AME I i AME II są tymi samymi jednostkami chorobowymi. W zależności od rodzaju mutacji w genie *HSD11B2*, aktywność enzymu ulega zmniejszeniu w różnym stopniu, stąd pojawiają się objawy o innym nasileniu [3, 12].

Pierwszy etap diagnostyki AME polega na stwierdzeniu występowania u pacjenta charakterystycznych objawów, takich jak: niska masa urodzeniowa, spowolnienie tempa przybierania na wadze w okresie niemowlęcym, polidypsja i poliuria. Następnie przeprowadza się badania laboratoryjne oceniające stężenie potasu i aldosteronu we krwi oraz aktywność reninową osocza (PRA, *plasma renin activity*). Jeśli wyniki wykonanych badań nie wykluczają AME, przeprowadza się badania oceniające aktywność  $11\beta$ -HSD2. Wykorzystuje się wartości stosunków: stężenia F do E w osoczu, ilości wolnego F do ilości wolnego E w dobowej zbiórce moczu oraz sumy całkowitej (wolnej i sprzężonej) ilości metabolitów F do sumy całkowitej ilości metabolitów E w dobowej zbiórce moczu. W przypadku rozpoznania

AME wynik należy potwierdzić jeszcze badaniami genetycznymi. Za rozpoznaniem przemawia ponadto spadek ciśnienia tętniczego po wdrożeniu diety bezsolnej i spironolaktonu, natomiast nasilenie objawów po przyjęciu GKS i hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) [12].

Klasyczna postać AME występuje rzadko, jednak przypuszcza się, że uwarunkowana genetycznie obniżona aktywność  $11\beta$ -HSD2 może być częstą przyczyną pierwotnego nadciśnienia tętniczego [3, 12, 14, 22, 24, 25, 37–39]. Wykazano, że zmniejszenie aktywności  $11\beta$ -HSD2 koreluje z cechą sodowrażliwości, czyli spadkiem BP po wprowadzeniu diety bezsolnej. U pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, którzy nie wykazują wyraźnych objawów nadmiaru mineralokortykosteroidów, ale wysokość ciśnienia tętniczego koreluje dodatkowo ze stężeniem sodu w osoczu, a ujemnie ze stężeniem potasu, kluczową rolę w patogenezie choroby odgrywają najprawdopodobniej kortykosteroidy nadnerczy [3, 17].

Podstawowym celem terapii jest wyrównanie niedoboru potasu oraz normalizacja wartości BP. Nadciśnienie tętnicze w zespole AME wynika z nadmiernej ekspresji ENaC regulowanego przez MR, wskutek czego dochodzi do nadmiernego wchłaniania sodu w kanalik dystalnym. Leczenie polega więc na ograniczeniu podaży soli oraz suplementacji potasu [12, 14]. Farmakoterapia rozpoczyna się zwykle od podania deksametazonu, który hamuje wydzielanie ACTH i w ten sposób ogranicza sekrecję F. Często istnieje potrzeba włączenia dodatkowych leków hipotensyjnych, w takiej sytuacji podaje się diuretyki oszczędzające potas i hamujące aktywność ENaC, na przykład amilorid lub leki blokujące MR. Spirolakton ma jednak ograniczone zastosowanie ze względu na konieczność przyjmowania dużych dawek, co niesie za sobą ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [3, 12, 14, 17, 36]. W terapii AME znalazły zastosowanie także inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*), szczególnie kaptopril. Wykazano, że lek ten może nasilać działanie nerkowej izoformy  $11\beta$ -HSD, co wydaje się bardzo korzystne u pacjentów z AME, u których jest zachowana częściowa aktywność enzymu [14].

Obniżenie aktywności  $11\beta$ -HSD2 może także wynikać z innych przyczyn, nie zawsze genetycznych. Znane są inhibitory tego enzymu występujące między innymi w produktach pochodzenia roślinnego. Klasycznym przykładem jest kwas glicyretynowy zawarty w lukrecji (*Glycyrrhiza glabra*), którą wykorzystuje się jako surowiec w przemyśle cukierniczym i farmaceutycznym. Nabyty niedobór izoformy 2 powoduje także naringenina

— flawonoid zawarty między innymi w soku grejpfrutowym [3, 11, 12, 17]. Wśród leków inhibitorem  $11\beta$ -HSD2 jest karbenoksolon, będący pochodną kwasu glicyretynowego, stosowany w leczeniu choroby wrzodowej żołądka [3, 11, 12, 17, 40]. Słabym kompetytywnym inhibitorem obu izoform jest furosemid, lek z grupy diuretyków pętlowych [40, 41].

Wykazano, że na aktywność  $11\beta$ -HSD2 mogą również wpływać substancje endogenne. Przypuszcza się, że za zmniejszenie aktywności  $11\beta$ -HSD2 i wystąpienie nadciśnienia tętniczego w okresie ciąży są odpowiedzialne endogenne czynniki podobne do kwasu glicyretynowego (GALFs, *glycyrrhetic acid-like factors*), które można oznaczyć w moczu. Uważa się, że jednym z tych czynników jest metabolit progesteronu —  $11\beta$ -hydroksyprogesteron [12, 17, 25].

### Wpływ glikokortykosteroidów na syntezę tlenu azotu

Działanie F powodujące w efekcie podwyższenie BP nie jest do końca wyjaśnione. Z jednej strony brane są pod uwagę opisane defekty aktywności  $11\beta$ -HSD2, jednak zjawisko to nie wyjaśnia hipertensyjnego wpływu syntetycznych GKS. Leki te powodują podwyższenie BP mimo swojego efektu natriuretycznego, a więc brak w tym przypadku zwiększonej retencji jonów sodowych i zwiększenia objętości płynu pozakomórkowego [42, 43]. Dodatkowo u chorych z zespołem Cushinga podanie spironolaktonu, selektywnego antagonisty MR, nie skutkowało znaczącym obniżeniem BP [4, 42, 43].

W ostatnich kilku latach duże zainteresowanie budził wpływ F na syntezę tlenu azotu (NO, *nitric oxide*). Związek ten powstaje przy udziale enzymu, syntazy tlenu azotu (NOS, *NO synthase*), z L-argininy, która przekształcana jest do L-cytruliny i NO. W tej reakcji konieczna jest obecność NADPH, ponadto niezbędnymi w procesie kofaktorami są dinukleotyd flawinoadeninowy (FAD, *flavin adenine dinucleotide*), mononukleotyd flawinowy (FMN, *flavin adenine mononucleotide*) oraz wymagana do maksymalnej aktywności NOS-tetrahydrobiopteryna ( $BH_4$ ) [42, 44]. Tlenek azotu odgrywa znaczącą rolę w regulacji BP poprzez działanie rozszerzające naczyń krwionośnych, zwiększenie wydalania jonów sodowych oraz wody, a także wpływ na aktywność sympatycznego układu nerwowego. Dodatkowo pośredni wpływ na działanie antyaterogenne może mieć zahamowanie agregacji płytek oraz adhezji leukocytów przez NO [42]. Dotychczas opisano istnienie trzech izoform NOS, kodowanych przez trzy



różne geny. Wśród konstytutywnej NOS (cNOS, *constitutive NOS*), stale obecnej w komórkach i dostarczającej określoną ilość NO, wyróżnia się śródbłonkową NOS (eNOS [*endothelial NOS*], NOS3) i neuronalną NOS (nNOS [*neural NOS*], NOS1). Trzecia izoforma — indukowalna NOS (iNOS [*inducible NOS*], NOS2) — powstaje dopiero po egzogennej stymulacji przez kininy [42, 45, 46]. Izofорма 1, nNOS, występująca licznie w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, odgrywa ważną rolę w sygnalizacji międzykomórkowej. Natomiast eNOS, poprzez syntezę NO w śródbłonku naczyń krwionośnych, odpowiada za regulację ich funkcji [42]. Oba izoenzymy cNOS mogą tworzyć aktywny NO, tylko gdy wewnątrzkomórkowe jony wapnia wiążą się z kalmoduliną. Aktywacja iNOS jest niezależna od jonów wapnia, indukcja następuje przez różne substancje mikrobiologiczne i cytokiny, takie jak IFN- $\gamma$  (*interferone gamma*), TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor alpha*), IL-1 $\beta$  (*interleukine 1 beta*) [46, 47]. Indukowalna izoforma NOS znajduje się między innymi w makrofagach, które wykorzystują wolnorodnikowe właściwości NO do niszczenia patogenów. Izofорма ta bierze zatem udział w odpowiedzi immunologicznej, jednak może również wpływać na naczynia krwionośne, poprzez produkcję niewielkiej ilości NO w odpowiedzi na obecność cytokin [42].

Opisano kilka mechanizmów oddziaływania GKS na syntezę NO. Po pierwsze wykazano, że GKS hamują wytwarzanie NO indukowane działaniem cytokin (czyli produkcję NO przez NOS2) [47]. Wpływ GKS na iNOS jest dwukierunkowy: hamuje ekspresję białka (a więc bezpośrednio zmniejsza się ilość enzymu), a także pośrednio obniża się aktywność NOS2 ze względu na zmniejszenie dostępności substratu do syntezy NO (L-argininy) oraz niezbędnego kofaktora BH<sub>4</sub>. Hamowanie iNOS przez GKS może być istotne w powstawaniu nadciśnienia, gdyż ta właśnie izoforma bierze udział w kompensacyjnej produkcji NO w przypadku niedostatecznej syntezy tego związku przez endotelialną NOS [42]. Wykazano także niekorzystny wpływ GKS na stężenie eNOS przez obniżenie ekspresji oraz destabilizację mRNA, jak również poprzez zmniejszenie ilości białka enzymatycznego [42]. Udowodniono wpływ GKS na aktywność wszystkich izoform NOS poprzez hamowanie syntezy BH<sub>4</sub>. Niedobór kofaktora zapewniającego wydajną syntezę NO jest spowodowany przez niekorzystny wpływ GKS na ekspresję cyklohydrolazy GTP, enzymu biorącego udział w syntezie BH<sub>4</sub> z GTP. Ponadto GKS ograniczają dostępność w komórkach L-ar-

gininy, substratu w syntezie NO. Jest to spowodowane zmniejszeniem liczby specyficznych białek transportujących ten aminokwas — CAT-1, CAT-2B, CAT-2A, ale także obniżeniem ekspresji mRNA enzymu, syntazy bursztynianu argininy, który katalizuje odtwarzanie L-argininy z L-cytruliny [44].

---

## Podsumowanie

Wpływ GKS, zarówno endogennych, jak i syntetycznych na układ sercowo-naczyniowy, a w szczególności na powstawanie nadciśnienia tętniczego, to nader aktualny temat, szczególnie, że etiologia tego schorzenia u przeważającej liczby pacjentów jest nieznana. Przypuszcza się, że niektóre postaci nadciśnienia tętniczego mogą mieć związek z zaburzeniami w gospodarce GKS. Najbardziej prawdopodobne są dwa mechanizmy działania hipertensyjnego GKS: po pierwsze — na drodze nieprawidłowej funkcji 11 $\beta$ -HSD2 i aktywacji MR przez F, po drugie — poprzez niekorzystny wpływ GKS na wytwarzanie NO. Wyjaśnienie przyczyn powstawania nadciśnienia tętniczego budzi nadzieje na skuteczniejszą, a także bardziej racjonalną terapię. Konieczne jest jednak rozszerzenie badań dotyczących udziału GKS w etiologii nadciśnienia tętniczego.

---

## Streszczenie

Glikokortykosteroidy (GKS), z których kluczową rolę pełni kortyzol (F), odgrywają wiele istotnych funkcji metabolicznych, przede wszystkim w regulacji stężenia glukozy czy wpływie na przemiany białek i tłuszczu. Zwiększona sekrecja F lub jego nieprawidłowy metabolizm lub zwiększona wrażliwość tkanek na działanie GKS może prowadzić do powstawania zaburzeń metabolicznych i wielu chorób, między innymi nadciśnienia tętniczego. Kluczowym enzymem w metabolizmie F jest dehydrogenaza 11 $\beta$ -hydroksysteroidowa, która katalizuje wzajemne przekształcenie aktywnego biologicznie F i nieczynnego kortyzonu. Izofорма 2 tego enzymu odpowiada za ochronę receptora mineralokortykosteroidowego przed działaniem F. W przypadku defektu jej aktywności, między innymi w zespole pozornego nadmiaru mineralokortykosteroidów, dochodzi do pobudzenia MR przez F, zwiększenia objętości płynów w łożysku naczyniowym i w konsekwencji do nadciśnienia tętniczego. Innym potencjalnym mechanizmem hipertensyjnego działania GKS jest

wpływ na syntezę tlenku azotu (NO). Obniżenie stężenia NO, głównego czynnika rozszerzającego naczyń krwionośnych, zachodzi między innymi na drodze hamowania ekspresji izoformy 2 i 3 syntazy tlenku azotu, niekorzystnego wpływu na dostępność niezbędnego kofaktora oraz poprzez zmniejszenie poziomu substratu do syntezy NO. W pracy przedstawiono aktualne dane z piśmiennictwa dotyczące udziału GKS w patogenezie nadciśnienia tętniczego.

**słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, glikokortykosteroidy, kortyzol, dehydrogenaza 11 $\beta$ -hydroksy-steroidowa, tlenek azotu

*Nadciśnienie Tętnicze 2010, tom 14, nr 3, strony 208–215.*

## Piśmiennictwo

- Zdrojewski T., Szpakowski P., Bandosz P. i wsp. Arterial hypertension in Poland in 2002. *J. Hum. Hypertens.* 2004; 18: 557–562.
- Cline D.M. Epidemiology of hypertension. *Ann. Emerg. Med.* 2008; 51: S3–S4.
- Hammer F., Stewart P.M. Cortisol metabolism in hypertension. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 20: 337–353.
- Whitworth J.A., Williamson P.M., Mangos G. i wsp. Cardiovascular consequences of cortisol excess. *Vasc. Health Risk Manag.* 2005; 1: 291–299.
- Stewart P.M., Mason J.I. Cortisol to cortisone: glucocorticoid to mineralocorticoid. *Steroids* 1995; 60: 143–146.
- Funder J.W. Adrenal steroids: new answers, new questions. *Science* 1987; 237: 236–237.
- Tomlinson J.W., Walker E.A., Bujalska I.J. i wsp. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocr. Rev.* 2004; 25: 831–866.
- Arriza J.L., Weinberger C., Cerello G. i wsp. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science* 1987; 237: 268–275.
- Funder J.W., Pearce P.T., Smith R. i wsp. Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science* 1988; 242: 583–585.
- Edwards C.R.W., Benediktsson R., Lindsay R.S. i wsp. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenases: key enzymes in determining tissue-specific glucocorticoid effects. *Steroids* 1996; 61: 263–269.
- Mantero F., Palermo M., Petrelli M. i wsp. Apparent mineralocorticoid excess: type I and type II. *Steroids* 1996; 61: 193–196.
- Romer T.E., Litwin M., Małunowicz E. Pozorny nadmiar mineralokortykoidów. *Pol. J. Endocrinol.* 2004; 4: 463–470.
- Bujalska I., Shimajo M., Howie A. 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.
- Draper N., Stewart P.M. 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase and the pre-receptor regulation of corticosteroid hormone action. *J. Endocrinol.* 2005; 186: 251–271.
- Krozowski Z., Chai Z. The role of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases in the cardiovascular system. *Endocr. J.* 2003; 50: 485–489.
- Tomlinson J.W., Stewart P.M. Cortisol metabolism and the role of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 15: 61–78.
- Quinkler M., Stewart P.M. Hypertension and the cortisol-cortisone shuttle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 2384–2392.
- Krozowski Z., Chai Z. The role of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases in the cardiovascular system. *Endocr. J.* 2003; 50: 485–489.
- Krozowski Z. The 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases: functions and physiological effects. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1999; 151: 121–127.
- Krozowski Z., Li K.X.Z., Koyama K. i wsp. The type I and type II 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase enzymes. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 1999; 69: 391–401.
- Náray-Fejes-Tóth A., Colombowala I.K., Fejes-Tóth G. The role of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase in steroid hormone specificity. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 1998; 65: 311–316.
- Sandeep T.C., Walker B.R. Pathophysiology of modulation of local glucocorticoid levels by 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases. *Trends Endocrinol. Metab.* 2001; 12: 446–453.
- Isomura Y., Mune T., Morita H. i wsp. Physiologic roles of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in kidney. *Metabolism* 2006; 55: 1352–1357.
- Van Uum S.H.M., Hermus A.R.M.M., Smits P., Thien T., Lenders J.W.M. The role of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase in the pathogenesis of hypertension. *Cardiovasc. Res.* 1998; 38: 16–24.
- Ferrari P., Lovati E., Frey F.J. The role of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human hypertension. *J. Hypertens.* 2000; 18: 241–248.
- Seckl J.R. Glucocorticoids, feto-placental 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2, and the early life origins of adult disease. *Steroids* 1997; 62: 89–94.
- Seckl J.R., Benediktsson R., Lindsay R.S., Brown R.W., Placental 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase and the programming of hypertension. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 1995; 55: 447–455.
- Struwe E., Berzl G.M., Schild R.L. i wsp. Simultaneously reduced gene expression of cortisol-activating and cortisol-inactivating enzymes in placentas of small-for-gestational-age neonates. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 197: 43.e1–43.e6.
- Ferrari P. Cortisol and the renal handling of electrolytes: role in glucocorticoid-induced hypertension and bone disease. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 17: 575–589.
- White P.C., Mune T., Rogerson F.M., Kayes K.M., Agarwal A.K. Molecular analysis of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase and its role in the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *Steroids* 1997; 62: 83–88.
- Roskopf D., Schürks M., Rimbach C., Schäfers R. Genetics of arterial hypertension and hypotension. *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 2007; 374: 429–469.
- Odermatt A., Dick B., Arnold P. i wsp. A mutation in the cofactor-binding domain of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 associated with mineralocorticoid hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1247–1252.
- Stewart P.M., Krozowski Z., Gupta A. i wsp. Hypertension in the syndrome of apparent mineralocorticoid excess due to mutation of the 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene. *Lancet* 1996; 347: 88–91.
- Ferrari P., Bianchetti M., Frey F.J. Juvenile hypertension, the role of genetically altered steroid metabolism. *Horm. Res.* 2001; 55: 213–223.

35. Krysiak R., Marek B., Okopień B. Rzadkie zaburzenia wrodzone steroidogenezy nadnerczowej. *Pol. J. Endocrinol.* 2008; 59: 354–365.
36. Stewart P.M. Cortisol as a mineralocorticoid in human disease. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 1999; 69: 403–408.
37. Sukhija R., Kakar P., Mehta V., Mehta J.L. Enhanced  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity, the metabolic syndrome, and systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98: 544–548.
38. Duax W.L., Ghosh D. Structure and function of steroid dehydrogenases involved in hypertension, fertility, and cancer. *Steroids* 1997; 62: 95–100.
39. Dötsch J., Dörr H.G., Stalla G.K., Sippell W.G. Effect of glucocorticoid excess on the cortisol/cortisone ratio. *Steroids* 2001; 66: 817–820.
40. Zdrojewicz Z., Sztuka-Pietkiewicz A., Pietkiewicz W. Rola receptorów mineralokortykoidowych w patogenezie nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2000; 4: 209–215.
41. Fuster D., Escher G., Vogt B., Ackermann D., Dick B. Furosemide inhibits  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2. *Endocrinol.* 1998; 139: 3849–3854.
42. Whitworth J.A., Schyvens C.G., Zhang Y. i wsp. The nitric oxide system in glucocorticoid-induced hypertension. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1035–1043.
43. Whitworth J.A., Mangos G.J., Kelly J.J. Cushing, cortisol and cardiovascular disease. *Hypertension* 2000; 36: 912–916.
44. Simmons W.W., Ungureanu-Longrois D., Smith G.K. i wsp. Glucocorticoids regulate inducible nitric oxide synthase by inhibiting tetrahydrobiopterin synthesis and L-arginine transport. *J. Biol. Chem.* 1996; 271: 23 928–23 937.
45. Schena M., Mulatero P., Schiavone D. i wsp. Vasoactive hormones induce nitric oxide synthase mRNA expression and nitric oxide production in human endothelial cells and monocytes. *Am. J. Hypertens.* 1999; 12: 388–397.
46. Drew P.D., Chavis J.A. Inhibition of microglial cell activation by cortisol. *Brain Res. Bull.* 2000; 52: 391–396.
47. Radomski M.W., Palmer R.M.J., Moncada S. Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990; 87: 10 043–10 047.