

Glikokortykosteroidy – nowy cel w leczeniu zespołu metabolicznego

Szymon Baumgart¹, Daria Kupczyk², Renata Studzińska¹

¹Katedra Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Polska

²Katedra Biologii i Biochemii Medycznej, Wydział Lekarski, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Szymon Baumgart, Katedra Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, ul. Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz, Polska; e-mail: sz.baumgart@cm.umk.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2024.02.12

Zaakceptowano: 2024.04.04

Opublikowano on-line: 2024.04.17

DOI

10.32383/farmpol/186963

ORCID

Szymon Baumgart -  0000-0001-5375-0575

Daria Kupczyk -  0000-0003-1542-0879

Renata Studzińska -  0000-0001-5853-4214

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC 

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Glucocorticosteroids – a new target in the treatment of metabolic syndrome

Glucocorticoids are hormones belonging to the group of steroid hormones produced by the adrenal cortex and are necessary for the proper maintenance of metabolic (including lipid and carbohydrate metabolism) and homeostatic functions of the human body. Glucocorticoid secretion is regulated peripherally by the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in a double feedback fashion, but also at the tissue level by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1) and type 2 (11 β -HSD2). 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is an enzyme that catalyzes the intracellular conversion of biologically inactive cortisone into biologically active cortisol, while 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 catalyzes the reverse reaction. Excess glucocorticoids disrupt the body's metabolic management, which leads to the development of metabolic disorders such as abdominal obesity, insulin resistance, or dyslipidemia. In recent years, it has been proven that impaired regulation of the activity of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, especially that located in visceral adipose tissue, is the pathogenetic basis of diseases such as obesity or type 2 diabetes, which are related and constitute important components of the metabolic syndrome. Therefore, inhibition of 11 β -HSD1 is a promising concept for the therapy of diseases associated with the metabolic syndrome. As a result, over the last three decades, there has been significant activity in the academic and pharmaceutical communities towards exploring the role of this enzyme in the pathogenesis of the metabolic syndrome and discovering new chemical compounds as specific 11 β -HSD1 inhibitors. The aim of the following study was to present the role of glucocorticosteroids and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in the pathogenesis of the metabolic syndrome and the importance of using 11 β -HSD1 inhibitors in the therapy of this disease. In addition, the work reviews the most important 11 β -HSD1 inhibitors and compounds currently being tested for the inhibition of this enzyme.

Keywords: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase, cortisol, metabolic syndrome, obesity, 11 β -HSD1 inhibitors.

© Farm Pol, 2024, 80(1): 11–22

Co nowego zawiera praca?

1. Przegląd aktualnego stanu wiedzy na temat roli glukokortykosteroidów i enzymu – dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej w patogenezie zespołu metabolicznego, prowadzący do nowej, obiecującej koncepcji terapii chorób związanych z zespołem metabolicznym.
2. Przegląd inhibitorów 11 β -HSD1 (zarówno tych włączonych do badań klinicznych jak i nowych, o wysokiej aktywności i selektywności, które nie osiągnęły tej fazy badań) z uwzględnieniem elementów strukturalnych, mających wpływ na ich aktywność.

Wprowadzenie

Od początku XXI w. obserwuje się wśród dorosłej populacji Polski znaczny wzrost zachorowalności na zespół metaboliczny (ZM). Zespół metaboliczny to schorzenie, które wiąże się z jednoczesnym występowaniem takich jednostek chorobowych jak: otyłość brzuszna, cukrzyca typu 2 (DTM2, *diabetes mellitus type 2*), zaburzenia lipidowe czy nadciśnienie [1]. Obecnie leczenie ZM skupia się na leczeniu jego poszczególnych składowych, brak jest natomiast strategii terapeutycznej/ substancji leczniczej, które byłyby skuteczne w zmniejszeniu powikłań bądź dalszego pogłębiania się zaburzeń związanych z ZM. U pacjentów z rozpoznaniem ZM stwierdza się podwyższony poziom kortyzolu, który spowodowany jest rozregulowaną aktywnością dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej typu 1 (11 β -HSD1) – enzymu odpowiadającego za tkankową regulację kortyzolu. W związku z tym inhibicja 11 β -HSD1 może stanowić obiecujący cel w terapii zespołu metabolicznego i konieczna jest ciągła aktualizacja wiedzy na ten temat, aby móc zapobiegać konsekwencjom ZM, m.in. rozwojowi niewydolności sercowo-naczyniowej, głównej przyczyny zgonów w Polsce.

Cel pracy

Celem pracy było podsumowanie aktualnej wiedzy dotyczącej roli glukokortykosteroidów i 11 β -HSD1 w patogenezie zespołu metabolicznego. Dokonano również przeglądu związków włączonych do badań klinicznych, jak i nowych związków opublikowanych w ostatnich latach, wykazujących wysoką aktywność w kierunku inhibicji 11 β -HSD1.

Metodyka wyszukiwania i doboru piśmiennictwa

Wyszukiwanie danych literaturowych przeprowadzono w bazach PubMed i Science Direct używając następujących słów kluczowych: „glucocorticoids”, „metabolic syndrome”, „glucocorticoids in obesity”, „11 β -hydroxysteroid dehydrogenase” oraz „11 β -HSD1 inhibitors”.

Wyniki i dyskusja

Choroby metaboliczne

Choroby metaboliczne stanowią bardzo szerokie pojęcie, obejmujące schorzenia wynikające z zaburzeń przemian biochemicznych organizmu. W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat częstota ich występowania odznaczała się szybkim wzrostem, a zjawisko to przybrało formę swoistej epidemii. Do takich właśnie chorób należą przede wszystkim cukrzyca czy dyslipidemia, będące elementami zespołu metabolicznego [2]. Wymienione składowe wraz z otyłością oraz podwyższonym ciśnieniem tętniczym stanowią istotny problem o charakterze zdrowotnym oraz społecznym. Ponadto, pod pojęciem zespół metaboliczny kryje się także współwystępowanie głównych i modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. To właśnie rozwój otyłości, wzrost ciśnienia tętniczego oraz nasilenie zaburzeń metabolicznych prowadzą do rozwoju kolejnych schorzeń, zwiększających tzw. ryzyko sercowo-naczyniowe [3]. Kluczową przyczyną rozwoju zaburzeń metabolicznych jest nieprawidłowy styl życia, na który składają się niewłaściwa dieta, brak aktywności fizycznej, stosowanie używek czy brak higieny snu [4]. Jednoczesne występowanie zaburzeń metabolizmu węglowodanów, lipidów oraz podwyższonego ciśnienia tętniczego w zespole metabolicznym wymaga włączenia wszystkich tych elementów w jego dietoterapię [5]. Do takiego stanu rzeczy doprowadziły m.in. przemiany cywilizacyjne społeczeństw zachodzące na przełomie XX oraz XXI w. W efekcie zjawisko to przybrało charakter masowy, a w skuteczną terapię i leczenie schorzeń metabolicznych zaangażowano wiele dziedzin nauki o biologii człowieka. Takie postępowanie pozwala dokładnie przyjrzeć się przyczynom tych schorzeń oraz ich przebiegowi w celu poprawy procesu terapeutycznego i leczniczego. Zatem wszystkie prowadzone badania oraz metody powinny ze sobą dobrze interferować, a w szczególności być ściśle powiązane z farmakoterapią i tym samym zwiększać zakres oddziaływania na pacjenta.

Zespół metaboliczny, jak wspomniano wcześniej, jest schorzeniem złożonym, które

charakteryzuje się m.in. zaburzeniami metabolizmu węglowodanów. U osób z rozpoznaniem zespołu metabolicznego kilkakrotnie wzrasta ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2. Wspólnym patomechanizmem DTM2 oraz zespołu metabolicznego jest insulinooporność, a także zmiany metaboliczne spowodowane nadmiarem tkanki tłuszczowej oraz jej dysfunkcją [6, 7]. Skutkiem zmniejszonej wrażliwości tkanek na insulinę jest przede wszystkim rozwój hiperglikemii, ale także zaburzeń lipidowych w postaci hipertriglicydemii. W komórkach β wysp trzustkowych dochodzi do zwiększonego wydzielania insuliny, które z biegiem czasu prowadzi do ich wyczerpania. Obserwuje się także zanik pulsacyjnego wydzielania insuliny. W efekcie rozwija się stan przedcukrzycowy, a następnie cukrzyca. Na skutek trwającej hiperglikemii, hiperinsulinemii oraz zaburzeń lipidowych dochodzi do upośledzenia funkcji śródbłonna oraz przebudowy ścian naczyń, co prowadzi do rozwoju miażdżycy [8, 9]. Kluczowym kryterium w rozpoznawaniu zespołu metabolicznego jest otyłość [10]. W tej chorobie zaburzona zostaje homeostaza energetyczna organizmu, co skutkuje nadmiernym nagromadzeniem tkanki tłuszczowej. W dużej mierze otyłość jest odpowiedzialna za rozwój zjawiska insulinooporności, gdyż prowadzi m.in. do syntezy cytokin prozapalnych w tkance tłuszczowej. Rozwój otyłości oraz nasilenie zaburzeń metabolicznych skutkują rozwojem kolejnych schorzeń oraz nasilają ryzyko sercowo-naczyniowe [11]. Rozpoznanie choroby otyłościowej jest niezwykle istotne, gdyż przyczynia się ona do rozwoju szeregu powikłań, m.in. cukrzycy typu 2, zaburzeń lipidowych czy nadciśnienia tętniczego, tj. kluczowych elementów zespołu metabolicznego. Istotne zatem wydaje

się holistyczne podejście do osoby chorującej, aby wdrożyć odpowiednią prewencję lub zmodyfikować już istniejące czynniki ryzyka.

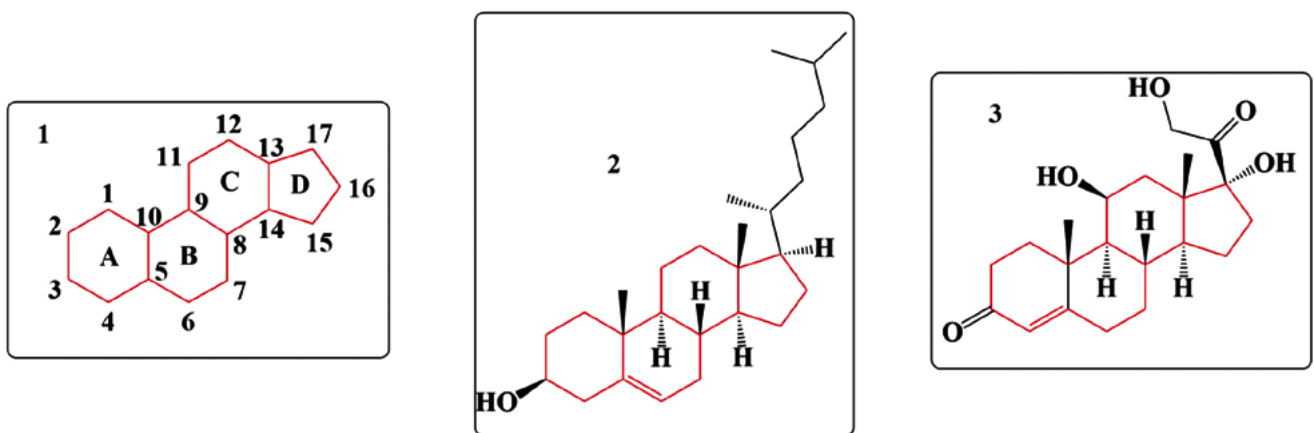
Glukokortykosteroidy

Ważną rolę w regulacji metabolizmu węglowodanów odgrywają glukokortykosteroidy (GCs), które należą do grupy hormonów steroidowych [12]. Ich biosynteza ma miejsce w jednej z trzech warstw kory nadnerczy – warstwie pasmowatej. Struktura chemiczna GCs opiera się na pierścieniu heksadekahydro-1*H*-cyklopenta[*a*]fenantrenu (1) [13]. Są to pochodne cholesterolu (2), a najważniejszym ich przedstawicielem u człowieka jest kortyzol (3) (**rycina 1**) [14].

Regulacja wydzielania glukokortykosteroidów odbywa się pod kontrolą osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. *hypothalamo-pituitary-adrenal axis*, HPA), na zasadzie podwójnego ujemnego sprzężenia zwrotnego (**rycina 2**) [15].

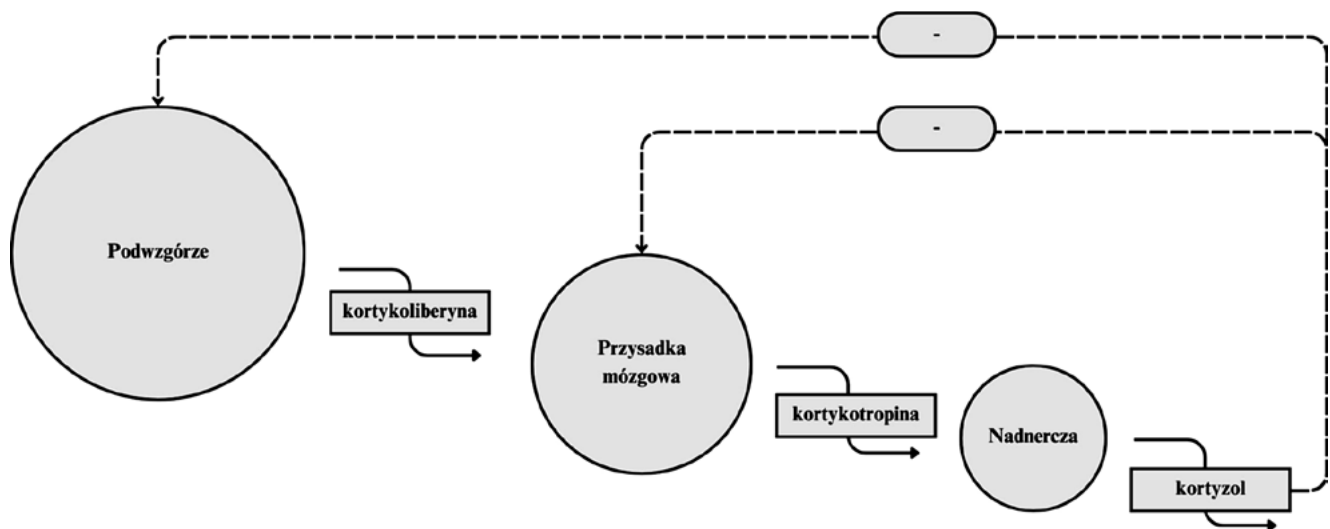
Kontrola wydzielania kortyzolu odbywa się przy udziale hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), co powoduje, że zmiany stężenia kortyzolu w osoczu są związane ze zmianami poziomu ACTH. ACTH powstaje z prekursora – proopiomelanokortyny, która w komórkach kortykotropowych jest przekształcana właśnie do ACTH oraz β -endorfiny [16].

Zmiany poziomu kortyzolu w osoczu podlegają rytmowi dobowemu, który wykazuje dużą zmienność osobniczą. Prawidłowo obserwuje się poranną reakcję wzrostu sekrecji kortyzolu, w ciągu 60 minut od przebudzenia (ang. *cortisol awakening response*, CAR) [17]. Glukokortykosteroidy działają za pośrednictwem wewnątrzkomórkowych receptorów glukokortykosteroidowych (ang. *glucocorticoid receptor*, GR), które są



Rycina 1. Struktury heksadekahydro-1*H*-cyklopenta[*a*]fenantrenu (1), cholesterolu (2) i kortyzolu (3). Źródło: opracowanie własne z wykorzystaniem oprogramowania ChemDraw 22.0.0.

Figure 1. Structures of hexadecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthrene (1), cholesterol (2) and cortisol (3). Source: own study using ChemDraw 22.0.0 software.



Rycina 2. Regulacja wydzielania glikokortykosteroidów. Źródło: opracowanie własne z wykorzystaniem narzędzia Canva (<https://www.canva.com>).

Figure 2. Regulation of glucocorticosteroid secretion. Source: own study using the Canva tool (<https://www.canva.com>).

umiejscowione głównie w cytoplazmie. Receptory te należą do rodziny białek aktywowanych przez związanie hormonu. Wiążą się one z identycznymi sekwencjami DNA regulowanych przez siebie genów [18]. Glikokortykosteroidy charakteryzują się szerokim zakresem działania, m.in. regulują procesy zapalne, metaboliczne (metabolizm tłuszczów, glukozy, białek) czy też reakcje immunologiczne [18]. Natomiast w postaci syntetycznej stanowią grupę leków stosowanych w leczeniu wielu chorób. Glikokortykosteroidy oddziałują także na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego, i co ważne odpowiadają za rozmieszczenie tkanki tłuszczowej. Efekt ich działania polega na wzmożonym uwalnianiu kwasów tłuszczowych oraz ich spalaniu. W wyniku tego do produkcji energii zamiast glukozy wykorzystywane są w znacznym stopniu uwolnione kwasy tłuszczowe. Ponadto, kortyzol poprzez wpływ na różnicowanie komórek tłuszczowych, czyli adipocytów, prowadzi do ich przerostu i akumulacji lipidów. Skutkiem jest zwiększona ilość triglicerydów, które są magazynowane w wątrobie, dyslipidemia oraz nierównomierne odkładanie tkanki tłuszczowej [19]. Glikokortykosteroidy, poza działaniem lipolitycznym, nasilają proces glukoneogenezy w wątrobie i zwiększają jej reaktywność na glukagon. Promowanie glukoneogenezy odbywa się poprzez aktywację procesu transkrypcji genów, które kodują enzymy tego szlaku, zaś przekazywanie sygnału odbywa się za pośrednictwem receptora glikokortykoidowego. Poprzez aktywację glukozy-6-fosfatazy oraz karboksykinazy fosfoenolopirogronianowej zwiększają uwalnianie substratów dla glukoneogenezy z tkanek obwodowych. Na skutek tego zmniejsza

się obwodowy wychwyt glukozy, zwiększeniu ulega wydzielanie insuliny, co z kolei prowadzi do rozwoju insulinooporności [20, 21]. Wydzielana przez komórki β trzustki insulina wywiera przeciwny wpływ na te procesy poprzez hamowanie glukoneogenezy w wątrobie i promowanie wykorzystania glukozy w mięśniach szkieletowych oraz tkance tłuszczowej. Dlatego też spośród szerokiego spektrum działania glikokortykosteroidów, wymienia się to o charakterze antyinsulinowym. Niemniej przewlekła ekspozycja na działanie glikokortykosteroidów prowadzi do rozwoju hiperglikemii, a następnie cukrzycy oraz insulinooporności [22].

Glikokortykosteroidy hamują wykorzystanie glukozy poprzez zmniejszenie jej wychwyty, jak i utleniania w mięśniach szkieletowych oraz tkance tłuszczowej, tj. w tkankach zaangażowanych w wykorzystanie glukozy w reakcji na insulinę [23]. Niewątpliwie przeciwdziała to efektom insuliny, promującym glikolizę, wychwyt i utlenianie glukozy. Ponadto glikokortykosteroidy, promując degradację białek w mięśniach szkieletowych w celu wytworzenia aminokwasów glukogennych, dostarczają prekursorów dla glukoneogenezy, zatem ich efekt glukoneogeniczny jest ściśle związany z metabolizmem białek. Ponadto, zwiększone stężenie aminokwasów będzie nasilało ich przemianę w komórkach wątroby oraz zwiększało syntezę nowych białek [24]. Jak wspomniano wcześniej, nadmiar glikokortykosteroidów zaburza homeostazę glukozy, stąd ważne, aby dokładnie poznać i zrozumieć mechanizmy ich działania w celu umożliwienia opracowania farmakoterapii ukierunkowanej na leczenie chorób o podłożu metabolicznym.

Dehydrogenaza 11 β -hydroksysteroidowa

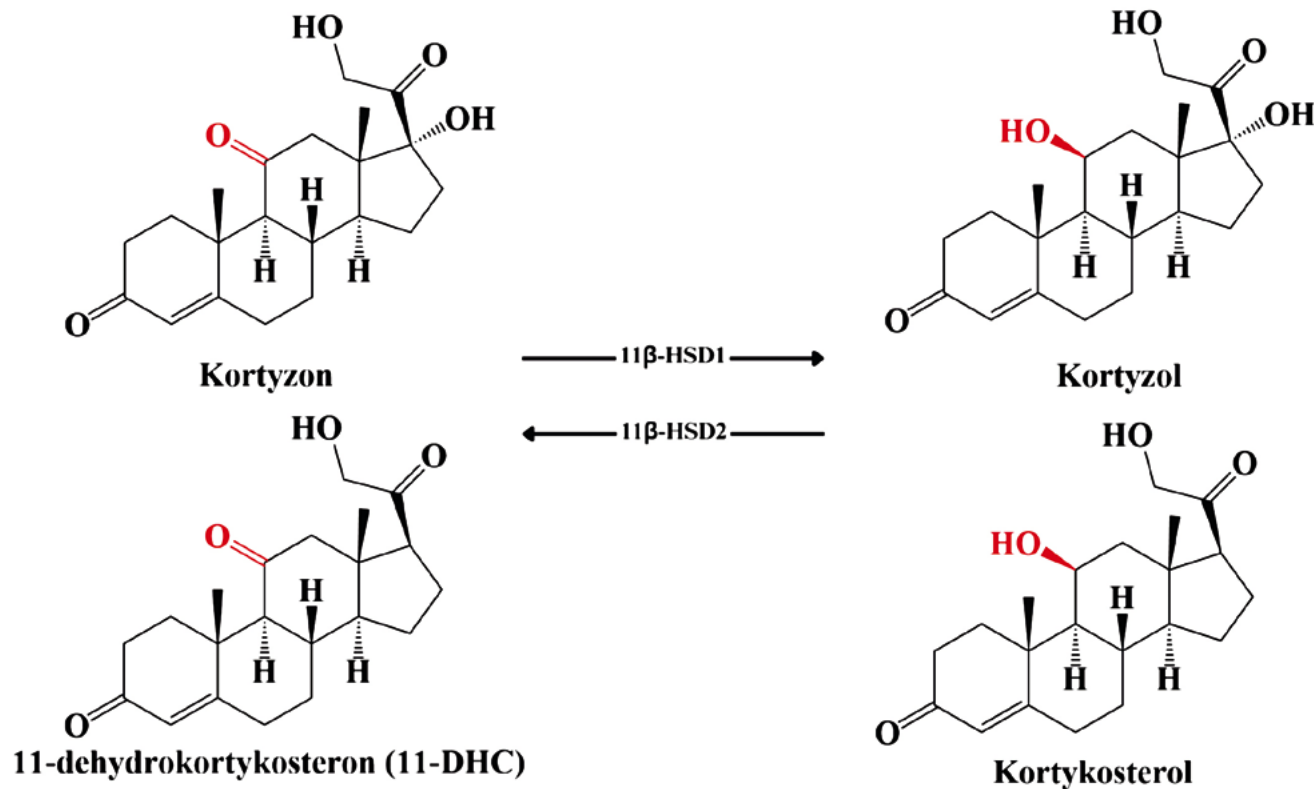
Regulacja wydzielania glukokortykosteroidów poprzez oś HPA jest istotna, jednak poziomy glukokortykosteroidów regulowane są również częściowo przez aktywność dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej, która występuje w dwóch izoformach. Izofoma 1 (11 β -HSD1) występująca głównie w wątrobie, tkance tłuszczowej, gonadach, mózgu czy wyspach trzustkowych katalizuje przemianę nieaktywnego biologicznie kortyzonu (u gryzoni 11-dehydrokorykosteronu) do aktywnego kortyzolu (u gryzoni kortykosterolu), zaś izofoma 2 (11 β -HSD2) występująca w nerkach, jelicie grubym, łożysku i naczyniach katalizuje reakcję odwrotną (**rycina 3**) [25, 26].

Pierwsze opisy dotyczące 11 β -HSD1 datowane są na rok 1950 i są związane z odkryciem kortyzonu, za co Hench, Kendall i Reichstein otrzymali nagrodę Nobla. W roku 1953 Amelung i jego współpracownicy ogłosili, że w interkonwersję kortyzolu zaangażowany jest enzym 11 β -HSD. W konsekwencji przeprowadzono szereg badań, w których dowiedziono dwukierunkowego działania tego enzymu. Mimo że oba izoenzymy kontrolują interkonwersję biologicznie

czynnych glukokortykoidów do ich nieaktywnych form, to różnią się powinowactwem do substratu, specyficznością kofaktora i oczywiście kierunkiem reakcji. U człowieka 11 β -HSD1 jest produktem genu zlokalizowanego na chromosomie 1, zaś 11 β -HSD2 jest kodowany przez gen zlokalizowany na chromosomie 16 [27]. Choć oba izoenzymy należą do nadrodziny dehydrogenaz o krótkim łańcuchu, to wykazują około 21% homologii sekwencji aminokwasowej. Obie izoformy są enzymami mikrosomalnymi i są związane z błoną komórkową reticulum endoplazmatycznego. Rolą zależnej od NADPH izoformy 11 β -HSD1 jest aktywacja receptora glukokortykoidowego poprzez zwiększanie koncentracji aktywnej formy glukokortykoidów w tkance. Z kolei, zależna od NAD, 11 β -HSD2 unieaktywia glukokortykoidy, zapobiegając aktywacji receptora mineralokortykoidowego [26].

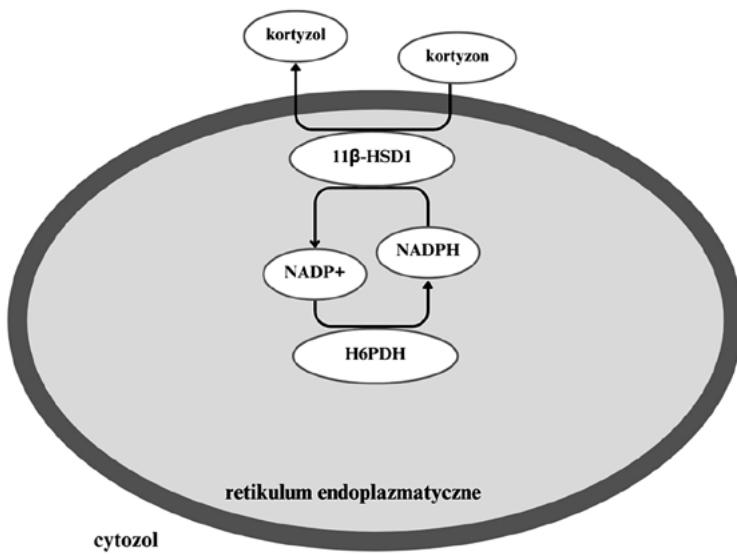
11 β -HSD1

Pierwszym scharakteryzowanym izoenzymerem była dehydrogenaza 11 β -hydroksysteroidowa typu 1. 11 β -HSD1 jest obecna przede wszystkim w tkankach bogatych w glukokortykosteroidy. Głównie występuje w wątrobie oraz tkance



Rycina 3. Konwersja nieaktywnych glukokortykosteroidów w formy aktywne przez 11 β -HSD. Źródło: opracowanie własne z wykorzystaniem oprogramowania ChemDraw 22.0.0.

Figure 3. Conversion of inactive glucocorticoids into active forms by 11 β -HSD. Source: own study using ChemDraw 22.0.0 software.



Rycina 4. Schemat działania dehydrogenazy heksozo-6-fosforanowej (H6PDH). Źródło: opracowanie własne z wykorzystaniem narzędzia Canva (<https://www.canva.com>).

Figure 4. Scheme of action of hexose-6-phosphate dehydrogenase (H6PDH). Source: own study using the Canva tool (<https://www.canva.com>).

tłuszczowej. Ponadto występuje w wyspach trzustkowych, mięśniach, mózgu i gonadach [23]. 11β-HSD1 jest produktem genu HSD11B1, który znajduje się na chromosomie 1. Za pomocą degradacji Edmana określono jej sekwencję aminokwasową, która liczy 291 reszt aminokwasowych. W tym celu wykorzystano mikrosomy wątroby królika, a następnie wykazano, że ta sekwencja wykazuje w 80% homologię z mikrosomami wątroby ludzkiej. Istotnym warunkiem dla prawidłowego funkcjonowania 11β-HSD1 jest obecność w odpowiednim stężeniu NADPH, będącego jej kofaktorem. *In vitro* katalizuje dwukierunkową reakcję redoks i wykazuje aktywność 11β-dehydrogenazy NADP⁺-zależnej w reakcji utlenienia i 11-oksoreduktazy NADPH-zależnej w reakcji redukcji [28]. Natomiast *in vivo* pełni funkcję reduktazy, prowadząc tym samym do przemiany nieaktywnego kortyzonu w aktywny kortyzol oraz zwiększając wewnątrzkomórkowy poziom glukokortykoidów. Do aktywacji reduktazy niezbędna jest dehydrogenaza heksozo-6-fosforanowa (H6PDH), która regeneruje kofaktor NADPH (**rycina 4**) [28].

11β-HSD1 charakteryzuje się niższym powinowactwem do kortyzonu aniżeli kortyzonu. Katalizuje przemianę kortyzonu w kortyzol i tym samym zapewnia w tkankach odpowiednio wysoki poziom glukokortykosteroidów. Podstawową rolą 11β-HSD1 jest zwiększanie koncentracji aktywnej formy glukokortykoidów w tkance, co w konsekwencji prowadzi do aktywacji receptora

glukokortykoidowego. Szeroka ekspresja, jakiej ulega, pokazuje, że jest ważnym regulatorem działania hormonów na poziomie tkanki. Z jej udziałem regulowane są fizjologiczne funkcje glukokortykosteroidów, m.in. udział w wątrobowej glukoneogenezie, czy procesy zachodzące w tkance tłuszczowej [25]. Rola 11β-HSD1 obejmuje zarówno „endokrynną” regulację dostępności krążących kortykosteroidów i ogólnoustrojową ekspozycję na GCs, a także sprzężanie lokalnej ekspozycji specyficznej dla tkanek i komórek poprzez „autokrynną” aktywację kortyzolu, niezależnie od krążącego kortyzolu. Regulacja ogólnoustrojowej aktywacji wewnątrzdzielniczego kortyzolu jest determinowana głównie przy udziale wątrobowej 11β-HSD1, która jest konstytutywnie i silnie uwidaczniana w wątrobie [29]. W przeciwieństwie do tego, regulacja 11β-HSD1 w tkance tłuszczowej, kostnej, mięśniowej oraz w miejscach zapalenia jest regulowana dynamicznie w sposób wysoce specyficzny dla komórek [30]. Zaburzenia w funkcji tej izoformy będą związane z rozwojem otyłości trzewnej, nadciśnienia, cukrzycy typu 2, dyslipidemii oraz powikłań na tle sercowo-naczyniowym [23].

Związek 11β-HSD1 z chorobami metabolicznymi

Otyłość jest główną składową zespołu metabolicznego, który obejmuje również insulinooporność, dyslipidemię oraz nadciśnienie. Tkanka tłuszczowa oprócz tego, że pełni funkcję magazynu energetycznego, jest również narządem wydzielania wewnętrznego, który wydziela liczne substancje – adipokiny (działające zarówno lokalnie, jak i ogólnoustrojowo) [31]. Możemy więc stwierdzić, że większa ilość samej tkanki tłuszczowej, jak i zaburzenie mechanizmów kontrolujących metabolizm oraz dystrybucję tłuszczów mają wpływ na wzrost ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 oraz chorób sercowo-naczyniowych. Wysoki poziom aktywnego kortyzolu obserwowany jest u pacjentów z zespołem Cushinga, lecz także u osób wykazujących cechy zespołu metabolicznego. Zespół metaboliczny posiada wiele cech wspólnych z przebiegiem zespołu Cushinga, co sugeruje, że nadmiar glikokortykoidów może przyczynić się do patogenezy ZM [32].

Rola 11β-HSD1 w zaburzeniach związanych z otyłością odnosi się do wzrostu obwodowego klirensu kortyzolu, mianowicie u osób otyłych jego produkcja jest zwiększona [33]. Warto zaznaczyć, że większą rolę 11β-HSD1 przypisuje się w tkance tłuszczowej o lokalizacji trzewnej aniżeli w podskórnej. Tkanka tłuszczowa trzewna cechuje się większą aktywnością metaboliczną, co ma duże znaczenie w przypadku metabolizmu

glukokortykosteroidów. To właśnie otyłość trzewna, a nie typu obwodowego, jest związana z rozwojem poważnych powikłań, które wymieniono wcześniej [34]. W otyłości obserwuje się wzrost aktywności 11 β -HSD1 właśnie w tkance tłuszczowej, co więcej zwiększona aktywność tej izoformy w tkance tłuszczowej wykazuje dodatnią korelację z insulinoopornością u osób otyłych. Wzrost aktywności 11 β -HSD1 w wątrobie prowadzi do rozwoju nietolerancji glukozy i narastania insulinooporności [35].

W celu zrozumienia kluczowej roli 11 β -HSD1 w patogenezie ZM skonstruowano zwierzęce modele transgeniczne. Myszy transgeniczne z delecją 11 β -HSD1 karmione dietą wysokotłuszczową chronione były przed wystąpieniem otyłości, dyslipidemią czy hiperглиkemią [36]. W badaniu na myszach transgenicznych płci męskiej z nokautem 11 β -HSD1 karmionych dietą wysokotłuszczową młode osobniki początkowo były chronione przed otyłością, jednak wraz z wiekiem doszło do wzrostu masy ciała [37]. W tym przypadku doszło jednak do korzystnego metabolicznie rozkładu tłuszczu w organizmie – u osobników z nokautem obserwowano mniejszą ilość tłuszczu trzewnego. Ponadto, starsze osobniki z delecją enzymu w porównaniu z grupą kontrolną wykazywały się większą tolerancją na glukozę i brakiem insulinooporności [37]. Natomiast u myszy z wrodzoną nadekspresją 11 β -HSD1 w tkance tłuszczowej wystąpiła otyłość trzewna, cukrzyca insulinooporna, hiperlipidemia, nastąpił rozwój nadciśnienia i wzrost stężenia cytokin prozapalnych [38]. Nasuwa się zatem stwierdzenie, że w tym modelu nadekspresja 11 β -HSD1 w tkance tłuszczowej przekładała się na obecność cech zespołu metabolicznego. Podobnie u osób otyłych, jak u myszy transgenicznych z nadekspresją 11 β -HSD1, wzrost aktywności i nadekspresja tego enzymu w tkance tłuszczowej wiąże się z rozwojem insulinooporności [39].

Coraz częściej podkreśla się rolę czynników zmienionych w otyłości, tj. hormonów, substratów metabolicznych oraz czynników o charakterze zapalnym, które mogłyby zarówno pośrednio, jak i bezpośrednio modyfikować aktywność 11 β -HSD1. Jak już wspomniano tkanka tłuszczowa jest aktywnym narządem wydzielania wewnętrznego, gdzie wydzielane są cytokiny, do których zaliczamy m.in. leptynę, TNF α oraz IL-6 [31]. Otyłość zaliczana jest jako przewlekły stan zapalny o niskim nasileniu, w którym występuje nadprodukcja cytokin prozapalnych. Dowiedziono, że aktywność 11 β -HSD1 regulowana jest przez cytokiny prozapalne, w związku z tym zwiększony poziom cytokin prozapalnych może nasilać

aktywność 11 β -HSD1 i tym samym podnosić nieprawidłowy poziom kortyzolu [40]. Hamowanie 11 β -HSD1 przyczynia się do zmniejszenia stanu zapalnego w tkance tłuszczowej [41].

Podsumowując, powyższe dane mogą prowadzić do tezy, że farmakologiczne hamowanie dehydrogenazy 11 β -HSD1 może być wykorzystane jako cel terapeutyczny w leczeniu chorób metabolicznych.

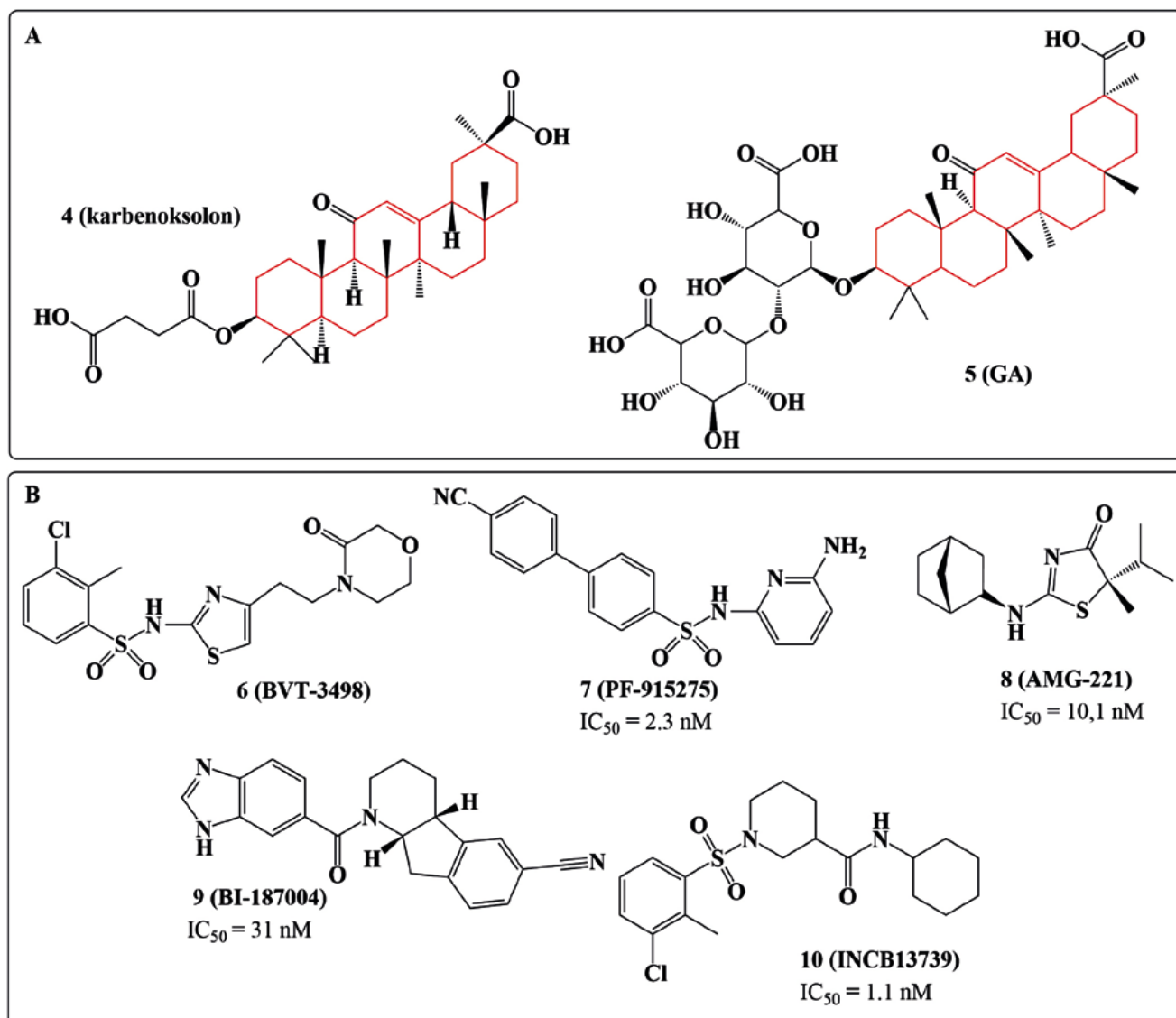
Inhibicja 11 β -HSD1

Powszechnie wiadomo, że wewnątrzkomórkowe stężenie kortyzolu jest determinowane nie tylko stężeniem w osoczu, ale także aktywnością dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej typu 1 (11 β -HSD1), która katalizuje konwersję nieaktywnego kortyzonu do aktywnego kortyzolu, zwłaszcza w wątrobie i tkance tłuszczowej [42].

Zwiększoną ekspresję 11 β -HSD1 w tkance tłuszczowej uznaje się za główną przyczynę rozwoju otyłości brzusznej, insulinooporności, dyslipidemi, czy nadciśnienia [43]. W ostatnich 20 latach w licznych badaniach dowiedziono o skuteczności inhibicji 11 β -HSD1 w leczeniu chorób składających się na zespół metaboliczny. Wykazano, że hamowanie 11 β -HSD1 w modelu mysim prowadziło do zahamowania lipogenezy w wątrobie oraz do ogólnego zmniejszania masy ciała badanych myszy [44]. Prowadzone badania dowiodły, że związki hamujące 11 β -HSD1 prowadzą do poprawy profilu lipidowego badanych osobników [34]. Sugeruje się również, że związki selektywnie hamujące aktywność 11 β -HSD1 u chorych z DTM2 mogą zmniejszyć poziom glukozy we krwi, a przez to wpływać na zmniejszenie insulinooporności i otyłości centralnej [45].

W związku z powyższym w ostatnich latach podejmuje się próby wprowadzenia nowej klasy leków – selektywnych inhibitorów 11 β -HSD1, które pozwolą na nowe podejście terapeutyczne u pacjentów cierpiących na cukrzycę typu 2, otyłość czy choroby sercowo-naczyniowe.

Pierwszym związkiem dla którego opisano efekty hamowania dehydrogenazy 11 β -HSD1 u ludzi jest karbenoksolon (CBX, związek 4) (**rycina 5**). Karbenoksolon jest związkiem otrzymanym z kwasu glicyryzynowego (GA, związek 5) – naturalnego inhibitora 11 β -HSD odkrytego w korzeniu *Glycyrrhiza glabra* (lukrecja). Karbenoksolon nie działa selektywnie wobec 11 β -HSD1, gdyż dodatkowo, choć w mniejszym stopniu, hamuje 11 β -HSD2 [46]. Farmakologiczne hamowanie 11 β -HSD2 prowadzi do wystąpienia niebezpiecznego zespołu pozornego nadmiaru mineralokortykosteroidów (AME) [47]. U pacjentów z AME stwierdza się wystąpienie m.in. nadciśnienia oraz hipokaliemii, co ma szczególne



Rycina 5. (A) Kwas glicyryzyny (5) i jego pochodna – karbenoksolon (4) – znany inhibitor 11β-HSD1. (B) Struktury inhibitorów 11β-HSD1 badanych w badaniach klinicznych. Źródło: opracowanie własne z wykorzystaniem oprogramowania ChemDraw 22.0.0.

Figure 5. (A) Glycyrrhizic acid (5) and its derivative – carbenoxolone (4) – a known 11β-HSD1 inhibitor. (B) Structures of 11β-HSD1 inhibitors tested in clinical trials. Source: own study using ChemDraw 22.0.0 software.

znaczenie w przypadku pacjentów cierpiących na choroby metaboliczne [47]. Doustne podanie CBX prowadzi do wystąpienia obrzęków obwodowych, hipokaliemii oraz zasadowicy metabolicznej. Nie-selektywne działanie karbenoksolonu wpływa na ograniczony zakres zastosowania klinicznego, co skłania do poszukiwania nowych związków – selektywnych inhibitorów 11β-HSD1.

Od początku XXI w. w poszukiwaniu selektywnych inhibitorów 11β-HSD1 zsyntetyzowanych i przebadanych zostało wiele związków. Wśród nich znajdują się związki, które zostały poddane ocenie klinicznej (**rycina 5**). Poniżej przedstawiono 5 reprezentatywnych związków, które weszły do badań klinicznych.

BVT-3498

Pierwszym związkiem w historii badanym w badaniu klinicznym był związek opracowany przez badaczy z BioVitrum, a mianowicie BVT-3498 (związek 6) [48]. Pod względem strukturalnym jest to pochodna 2-aminotiazolu. BVT-3498 dotarł do II fazy badań klinicznych, lecz z niewiadomych powodów zostały one przerwane. W literaturze brak jest konkretnych danych dotyczących informacji dotyczących parametrów jego aktywności biologicznej.

PF-915275

W I fazie badań klinicznych znalazł się również opracowany przez firmę Pfizer, zawierający

ugrupowanie sulfonamidowe PF-915275 (związek 7). Związek ten został przetestowany na 60 zdrowych osobach. PF-915275 hamował endogenną konwersję prednizonu do prednizolonu, co wskazywało na to, że 11 β -HSD1 była hamowana po podaniu dawki tego związku [49]. Ponadto, po podaniu dawki nie dochodziło do aktywacji osi HPA [49].

AMG-221

Selektywny inhibitor 11 β -HSD1 firmy Biovitrum i Amgen, AMG-221 (związek 8), będący pochodną 2-aminotiazol-4(5H)-onu, był podawany zdrowym osobom otyłym w dawkach 3, 30 lub 100 mg. AMG-221 silnie blokował aktywność 11 β -HSD1 w tkance tłuszczowej, powodując trwale hamowanie przez 24-godzinny czas trwania badania [50]. Jednak dalsze badania nad tym związkiem zostały przerwane.

BI-187004

BI-187004 (związek 9) był klinicznym kandydatem na inhibitor 11 β -HSD1. Związek podawany był w dziewięciu rosnących kolejno dawkach, od 2,5 mg do 360 mg. Po podaniu doustnym związek był dobrze tolerowany w grupie badanej oraz zaobserwowano hamowanie 11 β -HSD1 zarówno w wątrobie, jak i tej zlokalizowanej w tkance tłuszczowej [51]. Jednak ze względu na brak klinicznie istotnych zmian w parametrach końcowych w stosunku do parametrów wyjściowych, badania nad tym związkiem zostały przerwane.

INCB13739

Badacze z Incyte Corporation opracowali selektywny inhibitor 11 β -HSD1 (z IC_{50} = 1,1 nM), który zawiera ugrupowanie sulfonamidowe, nazwany INCB13739 (związek 10). Związek ten doszedł do I fazy badań klinicznych. Był on dobrze tolerowany przez osoby zdrowe, jak i pacjentów z cukrzycą typu 2. W badaniu klinicznym INCB13739 podawany był w dawce 200 mg w skojarzeniu z metforminą przez 12 tygodni. W wyniku zastosowania takiej terapii zaobserwowano zmniejszenie poziomu hemoglobiny glikolowanej oraz glukozy w osoczu na czczo w porównaniu z placebo [52]. Ponadto, podczas terapii związkiem badanym doszło do zmniejszenia masy ciała w stosunku do placebo [51].

Pomimo wieloletnich poszukiwań i prowadzonych badań klinicznych, do tej pory nie udało się wprowadzić żadnego z badanych związków jako leku, ponieważ badania te ulegały przerwaniu w różnych fazach. Stąd potrzeba dalszych poszukiwań selektywnych inhibitorów, a kolejne badania nad syntezą i aktywnością inhibicyjną zwiększają szansę na wyłonienie nowych

kandydatów do badań klinicznych. Aktywność biologiczna związku zależy od jego struktury chemicznej, stąd w testowanych w ostatnich latach związkach często obserwuje się fragmenty strukturalne charakterystyczne dla badanych wcześniej inhibitorów, które osiągnęły etap badań klinicznych.

Badania *in vitro* prowadzone były dla różnych struktur, spośród nich najbardziej liczna wydaje się grupa związków zawierających pierścień tiazolowy [42, 53] lub jego częściowo uwodornioną formę – tiazol-4-on z grupą aminową w położeniu 2 [54–56]. Najbardziej aktywne pochodne tiazolu zawierają ugrupowanie sulfonamidowe, jak opisane wcześniej inhibitory BVT-3498, INCB13739, PF-915275, a ich przedstawicielem jest BVT-14225 (związek 11) (rycina 6).

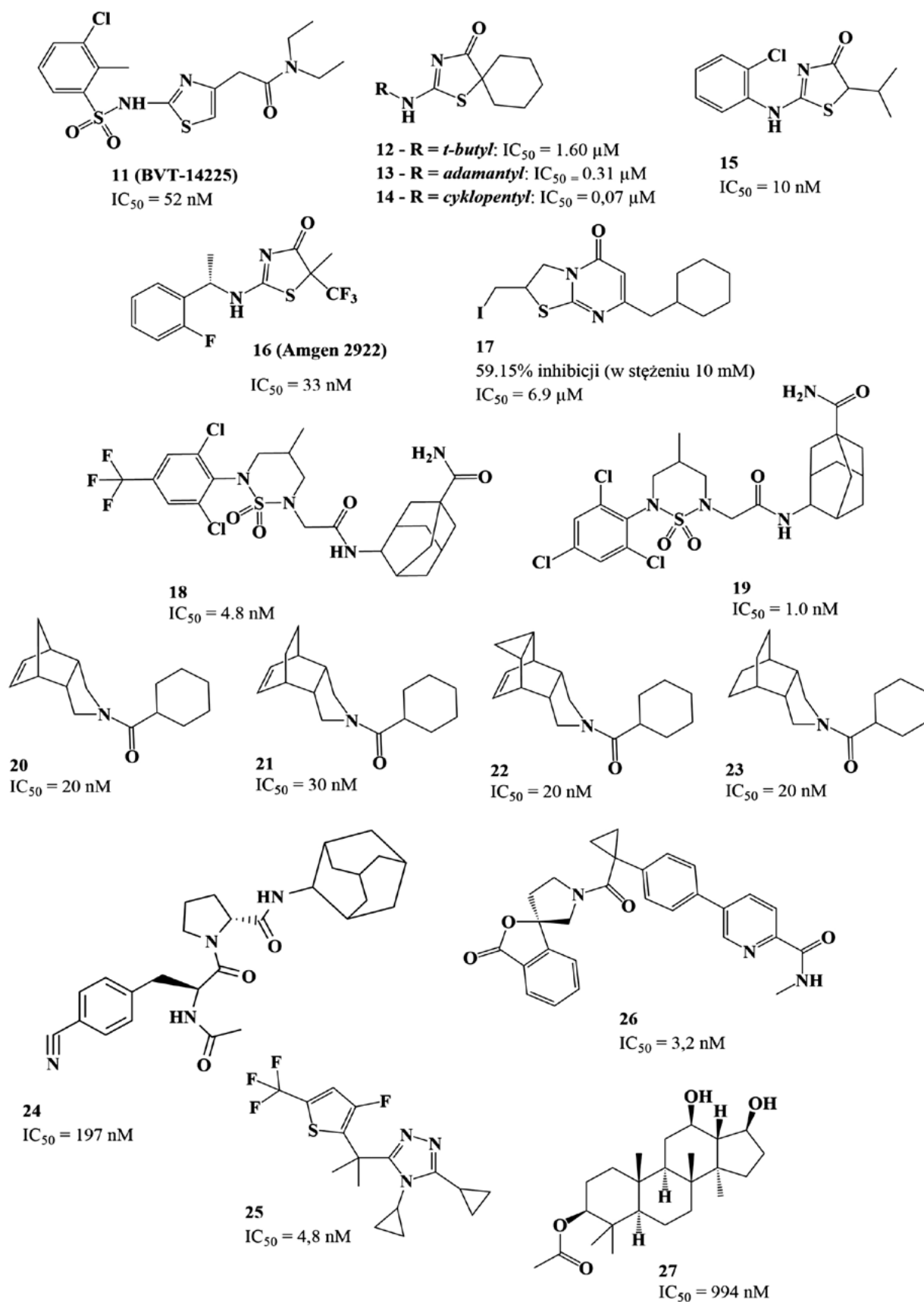
Spośród wielu pochodnych 2-amino-4(5H)tiazol-4-onu najbardziej aktywne w badaniach *in vitro* okazały się związki zawierające przestrzenie duże podstawniki hydrofobowe (głównie pierścienie alicykliczne i aromatyczne), które oddziałują z centrum aktywnym enzymu, zwiększając aktywność inhibitora (związki 12–16) (rycina 6).

Jako potencjalne selektywne inhibitory 11 β -HSD1 analizowane były również związki zawierające skondensowane układy z pierścieniem tiazolowym, m.in. tiazolo[3,2-a]pirymidyny [57], jednak ich aktywność nie była zadowalająca. Najbardziej aktywna pochodna (związek 17) hamowała 11 β -HSD1 w nieco ponad 50% w stężeniu 10 μ M (rycina 6). Są to wartości dużo niższe niż te obserwowane dla inhibitorów, w których pierścień tiazolowy nie jest skondensowany z innymi pierścieniami.

Przez analogię do badanych wcześniej związków zawierających ugrupowanie sulfonamidowe, poszukując selektywnych inhibitorów 11 β -HSD1 uwagę zwrócono również na cykliczne N-podstawione sulfondiamidy (związki 18–19) (rycina 6). Obecność w tych związkach funkcjonalizowanych pierścieni fenyłowych oraz objętościowo dużych cyklicznych hydrofobowych podstawników wpływa na wysoką aktywność inhibicyjną (obserwuje się nanomolowe wartości IC_{50}). Związki tego typu są również selektywne względem izoformy 1 11 β -HSD [58–59].

Ugrupowanie amidowe z kolei obserwuje się w przypadku inhibitorów zawierających dwa hydrofobowe układy alicykliczne. Jednak w przypadku tego typu związków odnotowano niższą aktywność inhibicyjną w porównaniu ze związkami z ugrupowaniem sulfonamidowym i disulfonamidowym (związki 20–23) (rycina 6) [60].

Wysokie aktywności inhibicyjne wykazują również niektóre związki zawierające inne układy heterocykliczne, spośród nich 5-członowe



Rycina 6. Struktury selektywnych inhibitorów 11 β -HSD1 w badaniach *in vitro*. Źródło: opracowanie własne z wykorzystaniem oprogramowania ChemDraw 22.0.0.

Figure 6. Structures of selective 11 β -HSD1 inhibitors in *in vitro* studies. Source: own study using ChemDraw 22.0.0 software.

nasycone i nienasycone pierścienie z atomami siarki, azotu i tlenu (związki 24–26) (rycina 6) [53, 61–62].

Poszukiwania selektywnych inhibitorów 11 β -HSD1 przez analogię do karbenoksolonu, prowadzono również wśród związków zawierających układ heksadekahydro-1H-cyklopenta[a]fenantrenu. Najbardziej aktywny spośród przebadanych związków (rycina 6) okazał się selektywnym inhibitorem (związek 27). Jednak stosunkowo słabe wartości IC₅₀ nie stawiają tego typu struktur jako potencjalnych kandydatów do badań klinicznych [63].

Wnioski

Z uwagi na coraz większą liczbę zachorowań na zespół metaboliczny, jak również brak skutecznej strategii terapeutycznej wydaje się, że konieczne jest spojrzenie na ogół zaburzeń stanowiących podstawę ZM jako całość, a nie jedynie na poszczególne jednostki chorobowe wchodzące w jego skład. Opisana w pracy rola glukokortykosteroidów i dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej typu 1 w patogenezie ZM wyraźnie wskazuje, że inhibicja tego enzymu jest obiecującym celem terapeutycznym w leczeniu tego schorzenia, a badania nad poszukiwaniem nowych selektywnych inhibitorów 11 β -HSD1 dają szansę na znalezienie w przyszłości skutecznego leku.

Piśmiennictwo

- Dobrowolski P, Prejzisz A, Kurylowicz A, et al. Zespół metaboliczny – nowa definicja i postępowanie w praktyce. Stanowisko PTNT, PTLO, PTL, PTH, PTMR, PTMSZ, Sekcji Prewencji i Epidemiologii PTK, „Klubu 30” PTK oraz Sekcji Chirurgii Metabolicznej i Bariatrycznej TChP. *Lekarz POZ* 2022; 8(3): 147–168.
- Saklayen MG, The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018; 20(2): 12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
- Lemieux I, Després JP. Metabolic Syndrome: Past, Present and Future. *Nutrients* 2020; 12(11): 3501. doi: 10.3390/nu12113501.
- Nilsson PM, Tuomilehto J, Rydén L. The metabolic syndrome – What is it and how should it be managed? *Eur J Prev Cardiol.* 2019; 26: 33–46. doi: 10.1177/2047487319886404.
- Skrypnik D, Skrypnik K, Suliburska J, et al. Dietoterapia wybranych chorób metabolicznych. *Forum Zaburzeń Metabolicznych.* 2013; 4: 80–89.
- Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int J Sports Med.* 2021; 42(3): 199–214. doi: 10.1055/a-1263-0898.
- Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2019; 129(10): 3990–4000. doi: 10.1172/JCI129187.
- Iqbal J, Al Qarni A, Hawwari A, et al. Metabolic Syndrome, Dyslipidemia and Regulation of Lipoprotein Metabolism. *Curr Diabetes Rev.* 2018; 14(5): 427–433. doi: 10.2174/1573399813666170705161039.
- Aboonabi A, Meyer RR, Singh I. The association between metabolic syndrome components and the development of atherosclerosis. *J Hum Hypertens.* 2019; 33(12): 844–855. doi: 10.1038/s41371-019-0273-0.
- Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 960: 1–17. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_1.
- Mandviwala T, Khalid U, Deswal A. Obesity and Cardiovascular Disease: a Risk Factor or a Risk Marker? *Curr Atheroscler Rep.* 2016; 18(5): 21. doi: 10.1007/s11883-016-0575-4.
- Kuo T, McQueen A, Chen TC, Wang JC. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 872: 99–126. doi: 10.1007/978-1-4939-2895-8_5.
- Samuel S, Nguyen T, Choi A. Pharmacologic Characteristics of Corticosteroids. *J Neurocrit Care.* 2017; 10: 53–59. doi: https://doi.org/10.18700/jnc.170035.
- Nicolaides NC, Galata Z, Kino T, et al. The human glucocorticoid receptor: molecular basis of biologic function. *Steroids* 2010; 75: 1–12. doi: 10.1016/j.steroids.2009.09.002.
- Paragliola RM, Papi G, Pontecorvi A, Coresllo SM. Treatment with synthetic glucocorticoids and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(10): 2201. doi: 10.3390/ijms18102201.
- Rose AJ, Vegiopoulos A, Herzig S. Role of glucocorticoids and the glucocorticoid receptor in metabolism: insights from genetic manipulations. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010; 122: 10–20. doi: 10.1016/j.jsmb.2010.02.010.
- Wang H, Zhang S, Wu S, et al. Cortisol awakening response and testosterone jointly affect adolescents’ theory of mind. *Horm Behav.* 2022; 146: 105258. doi: 10.1016/j.yhbeh.2022.105258.
- Marchi D, van Eeden FJM. Homeostatic Regulation of Glucocorticoid Receptor Activity by Hypoxia-Inducible Factor 1: From Physiology to Clinic. *Cells.* 2021; 10: 3441. doi: 10.3390/cells10123441.
- Peckett AJ, Wright DC, Riddell MC. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism* 2011; 60(11): 1500–1510. doi: 10.1016/j.metabol.2011.06.012.
- Kokkinopoulou I, Diakoumi A, Moutsatsou P. Glucocorticoid Receptor Signaling in Diabetes. *Int J Mol Sci* 2021; 22(20): 11173. doi: 10.3390/ijms222011173.
- Akalestou E, Genser L, Rutter GA. Glucocorticoid Metabolism in Obesity and Following Weight Loss. *Front Endocrinol. (Lausanne)* 2020; 11: 59. doi: 10.3389/fendo.2020.00059.
- Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, et al. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes* 2014; 6(1): 9–20. doi: 10.1111/1753-0407.12090.
- Magomedova L, Cummins CL. Glucocorticoids and Metabolic Control. *Handb Exp Pharmacol.* 2016; 233: 73–93. doi: 10.1007/164_2015_1.
- Kuo T, Harris CA, Wang JC. Metabolic functions of glucocorticoid receptor in skeletal muscle. *Mol Cell Endocrinol.* 2013; 380(1–2): 79–88. doi: 10.1016/j.mce.2013.03.003.
- Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. *Physiol Rev.* 2013; 93(3): 1139–1206. doi: 10.1152/physrev.00020.2012.
- Zhou C, Ye F, Wu H, et al. Recent advances in the study of 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 β -HSD2) Inhibitors. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2017; 52: 47–53. doi: 10.1016/j.etap.2017.02.021.
- Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: A growing multi-tasking family. *Mol Cell Endocrinol.* 2021; 526: 111210. doi: 10.1016/j.mce.2021.111210.
- Odermatt A, Klusonova P. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase 1: Regeneration of active glucocorticoids is only part of the story. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015; 151: 85–92. doi: 10.1016/j.jsmb.2014.08.011.
- Martin CS, Cooper MS, Hardy RS. Endogenous glucocorticoid metabolism in bone: friend or foe. *Front Endocrinol.* 2021; 12: 1–13. doi: 10.3389/fendo.2021.73361.
- Ahasan MM, Hardy R, Jones C, et al. Inflammatory regulation of glucocorticoid metabolism in mesenchymal stromal cells. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(7): 2404–2413. doi: 10.1002/art.34414.
- Murawska-Ciałowicz E. Tkanka tłuszczowa – charakterystyka morfologiczna i biochemiczna różnych depozytów. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej.* 2017; 71: 466–484. doi: https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.3829.
- Nishiyama M, Iwasaki Y, Nakayama S, et al. Tissue-specific regulation of 11 β hydroxysteroid dehydrogenase type-1 mRNA expressions in Cushing’s syndrome mouse model. *Steroid.* 2022; 183: 109021. doi: 10.1016/j.steroids.2022.109021.
- Wake DJ, Walker BR. Inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity. *Endocrine* 2006; 29(1): 101–108. doi: 10.1385/ENDO:29:1:101.
- Shao S, Zhang X, Zhang M. Inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 ameliorates obesity-related insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016; 478(1): 474–480. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.06.015.

35. Yao F, Chen L, Fan Z, et al. Interplay between H6PDH and 11 β -HSD1 implicated in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Bioorg Med Chem Lett*. 2017; 27(17): 4107–4113. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.07.043.
36. Loerz C, Maser E. The cortisol-activating enzyme 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in skeletal muscle in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017; 174: 65–71. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.07.030.
37. Morgan SA, Gathercole LL, Hassan-Smith ZK, et al. 11 β -HSD1 contributes to age-related metabolic decline in male mice. *J Endocrinol*. 2022; 255(3): 117–129. doi: 10.1530/JOE-22-0169.
38. Park JS, Bae SJ, Choi SW, et al. A novel 11 β -HSD1 inhibitor improves diabetes and osteoblast differentiation. *J Mol Endocrinol*. 2014; 52(2): 191–202. doi: 10.1530/JME-13-0177.
39. Wake DJ, Rask E, Livingstone DE, et al. 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(8): 3983–8. doi: 10.1210/jc.2003-030286.
40. Luo L, Zhu D, Zhang Z, et al. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 amplifies inflammation in LPS-induced THP-1 cells. *Iran J Basic Med Sci*. 2023; 26(3): 374–379. doi: 10.22038/IJBMS.2023.67927.14852.
41. Chapman KE, Coutinho AE, Zhang Z, et al. Changing glucocorticoid action: 11-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in acute and chronic inflammation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013; 137: 82–92. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.02.002
42. Navarrete-Vázquez G, Morales-Vilchis MG, Estrada-Soto S, et al. Synthesis of 2-{2-[(α/β -naphthalen-1-ylsulfonyl)amino]-1,3-thiazol-4-yl}acetamides with 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibition and in combo antidiabetic activities. *Eur J Med Chem*. 2014; 74: 179–186. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.12.042.
43. Bailey MA. 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenases and Hypertension in the Metabolic Syndrome. *Curr. Hypertens Rep*. 2017; 19(12): 100. doi: 10.1007/s11906-017-0797-z.
44. Li H, Sheng J, Wang J, et al. Selective Inhibition of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Attenuates High-Fat Diet-Induced Hepatic Steatosis in Mice. *Drug Des Devel Ther*. 2021; 15: 2309–2324. doi: 10.2147/DDDT.S285828.
45. Böhme T, Engel ChK, Farjot G, et al. 1,1-dioxo-5,6-dihydro-[4,1,2]oxathiazines, a novel class of 11 β -HSD1 inhibitors for the treatment of diabetes. *Bioorg Med Chem Lett*. 2013; 23: 4685–4691. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.05.102.
46. Diederich S, Hanke B, Quinkler M, et al. In the search for specific inhibitors of human 11 β -hydroxysteroid-dehydrogenases (11 β -HSDs): chenodeoxycholic acid selectively inhibits 11 β -HSD-I. *Eur J Endocrinol*. 2000; 142: 200–207. doi: 10.1530/eje.0.1420200.
47. Zhang B, Wang S, Tang Y, et al. Direct inhibition of bisphenols on human and rat 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2: Structure-activity relationship and docking analysis. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2023; 254: 114715. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114715>.
48. Joharapurkar A, Dhanesha N, Shah G, et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: potential therapeutic target for metabolic syndrome. *Pharmacol Rep*. 2012; 64: 1055–1085. doi: 10.1016/s1734-1140(12)70903-9.
49. Courtney R, Stewart PM, Toh M, et al. Modulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (11 β HSD) activity biomarkers and pharmacokinetics of PF-00915275, a selective 11 β -HSD1 inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 550–556. doi: 10.1210/jc.2007-1912.
50. Gao Q, Kimura RE, Zhang X, et al. Intestinal and hepatic first-pass extraction of the 11 β -HSD1 inhibitor AMG 221 in rats with chronic vascular catheters. *Xenobiotica*. 2014; 44(3): 264–269. doi: 10.3109/00498254.2013.769074.
51. Bianzano S, Nordaby M, Plum-Mörschel L, et al. Safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics following once-daily doses of BI 187004, an inhibitor of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-1, over 28 days in patients with type 2 diabetes mellitus and overweight or obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2023; 25(3): 832–843. doi: 10.1111/dom.14932.
52. Martocchia A, Stefanelli M, Falaschi GM, et al. Recent advances in the role of cortisol and metabolic syndrome in age-related degenerative diseases. *Aging Clin Exp Res*. 2016; 28(1): 17–23. doi: 10.1007/s40520-015-0353-0.
53. Koike T, Sasuga D, Hosaka M, et al. Discovery and biological evaluation of potent orally active human 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Chem Pharm Bull*. 2019; 67: 824–838. doi: 10.1248/cpb.c19-00211.
54. Studzińska R, Kupczyk D, Plaziński W, et al. Novel 2-(adamantan-1-ylamino)thiazol-4(5H)-one derivatives and their inhibitory activity towards 11 β -HSD1 – synthesis molecular docking and in vitro studies. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 8609. doi: 10.3390/ijms22168609.
55. Yuan C, St Jean DJr, Liu Q, et al. The discovery of 2-anilinothiazolones as 11 β -HSD1 inhibitors. *Bioorg. Med Chem Lett*. 2007; 17: 6056–6061. doi: 10.1016/j.bmcl.2007.09.070.
56. Baumgart S, Kupczyk D, Archala A, et al. Synthesis of Novel 2-(Cyclopentylamino)thiazol-4(5H)-one Derivatives with Potential Anticancer, Antioxidant, and 11 β -HSD Inhibitory Activities. *Int J Mol Sci*. 2023; 24: 7252. <https://doi.org/10.3390/ijms24087252>
57. Studzińska R, Kupczyk D, Plazińska A, et al. Thiazolo[3,2- α]pyrimidin-5-one derivatives as a novel class of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitors. *Bioorganic Chem*. 2018; 81: 21–26. doi: 10.1016/j.bioorg.2018.07.033.
58. Lee JH, Bok JH, Park SB, et al. Optimization of cyclic sulfamide derivatives as 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 inhibitors for the potential treatment of ischemic brain injury. *Bioorg Med Chem Lett*. 2020; 30(2): 126787. doi: 10.1016/j.bmcl.2019.126787.
59. Kim SH, Bok JH, Lee JH, et al. Synthesis and biological evaluation of cyclic sulfamide derivatives as 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 inhibitors. *Med Chem Lett*. 2012; 3: 88–93. doi: 10.1021/ml200226x.
60. Leiva R, Grinan-Ferre C, Seira C, et al. Design, synthesis and in vivo study of novel pyrrolidine-based 11 β -HSD1 inhibitors for age-related cognitive dysfunction. *Eur J Med Chem*. 2017; 139: 412–428. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.08.003.
61. Zhang C, Xu M, He C, et al. Discovery of 1'-(1-phenylcyclopropanecarbonyl)-3H-spiro[isobenzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one as a novel steroid mimetic scaffold for the potent and tissue-specific inhibition of 11 β -HSD1 using a scaffold-hopping approach. *Bioorg Med. Chem Lett*. 2022; 69: 128782. doi: 10.1016/j.bmcl.2022.128782.
62. Boudon S, Heidl M, Vuorinen A, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel selective peptide inhibitors of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1. *Bioorg Med Chem*. 2018; 26: 5128–5139. doi: 10.1016/j.bmc.2018.09.009.
63. Shao L-D, Bao Y, Shen Y, et al. Synthesis of selective 11 β -HSD1 inhibitors based on dammarane scaffold. *Eur J Med Chem*. 2017; 135: 324–338. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.04.059.