

MAŠČEVJE KOT NOVO NEKLASIČNO STEROIDOGENO TKIVO

ADIPOSE TISSUE – A NEW NON- CLASSICAL STEROIDOGENIC TISSUE

AVTOR / AUTHOR:

Asist. Tanja Carli, dr. med., uni. dipl. biol.¹
Prof. dr. Tea Lanišnik Rižner, uni.dipl.kem.²
Doc. dr. Tadeja Pintar, dr. med.³

¹ Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Inštitut za fiziologijo,
Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

² Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Inštitut za biokemijo,
Vrazov Trg 2, 1000 Ljubljana

³ UKC Ljubljana, KO za abdominalno kirurgijo,
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: carli.tanja@gmail.com

POVZETEK

Maščobno tkivo ima poleg skladiščne, metabolične in endokrine vloge, vlogo tudi pri *de novo* biosintezi steroidov. Živalski modeli in klinične raziskave kažejo na potencialen vpliv lokalne sinteze steroidov na uravnavanje metabolizma maščobnega tkiva. Kljub temu ostajajo domet celotnega steroidogenega aparata in njegovi avto-in parakrini vplivi na debelost, zlasti na bolezensko debelost in njej pridružene metabolične zaplete, v veliki meri nepojasnjeni.

KLJUČNE BESEDE:

maščobno tkivo, debelost, steroidogeneza, steroidogeni encimi

ABSTRACT

Adipose tissue has, in addition to its storage, metabolic and endocrine role, also the role in *de novo* steroid biosynthesis from cholesterol. Animal models and clinical studies have demonstrated potential importance of locally produced steroids for the regulation of adipose tissue metabolism. Nevertheless, magnitude of steroidogenic apparatus and its auto- and paracrine effects in obesity, particularly in the morbid obesity and the associated metabolic complications, remain unexplained.

KEY WORDS:

adipose tissue, obesity, steroidogenesis, steroidogenic enzymes

1 UVOD

Debelost je kronična presnovna bolezen, za katero je značilno kopičenje maščevja (1). Kot ključne dejavnike tveganja za razvoj debelosti omenjajo uživanje hrane z veliko energijsko gostoto, povečan volumen obrokov, motnje prehranjevanja, zmanjšanje telesne aktivnosti in sedeč način življenja (2, 3). Ti vedenjski in okoljski dejavniki vodijo v preoblikovanje maščobnega tkiva, tako strukturno kot funkcionalno (4, 5). Pri človeku ločimo dva tipa belega maščobnega tkiva, subkutano in visceralno, ki se med seboj značilno razlikujeta v anatomske lokaciji in na celični, molekularni ter (pato)fiziološki ravni (6).



2 SINTEZA STEROIDOV V BELEM MAŠČEVJU

2.1 VIRI HOLESTEROLA ZA STEROIDOGENEZO

Substrat za *de novo* sintezo steroidov je prosti holesterol v citoplazmi adipocita. Viri znotrajceličnega holesterola so lahko 1) *de novo* sinteza holesterola v gladkem endoplazemskem retikulumu, 2) holesterol iz plazemske membrane, privzet z receptorsko posredovano endocitozo lipoproteina z nizko gostoto (LDL, *low density lipoprotein*) ali SR-B1 (SR-B1, *scavenger receptors class B type I*) ali 3) holesterol iz lipidnih kapljic (slika 1) (7).

2.2 MODELI PRENOSA HOLESTEROLA IZ CITOSOLA V MITOHONDRIJ ADIPOCITA

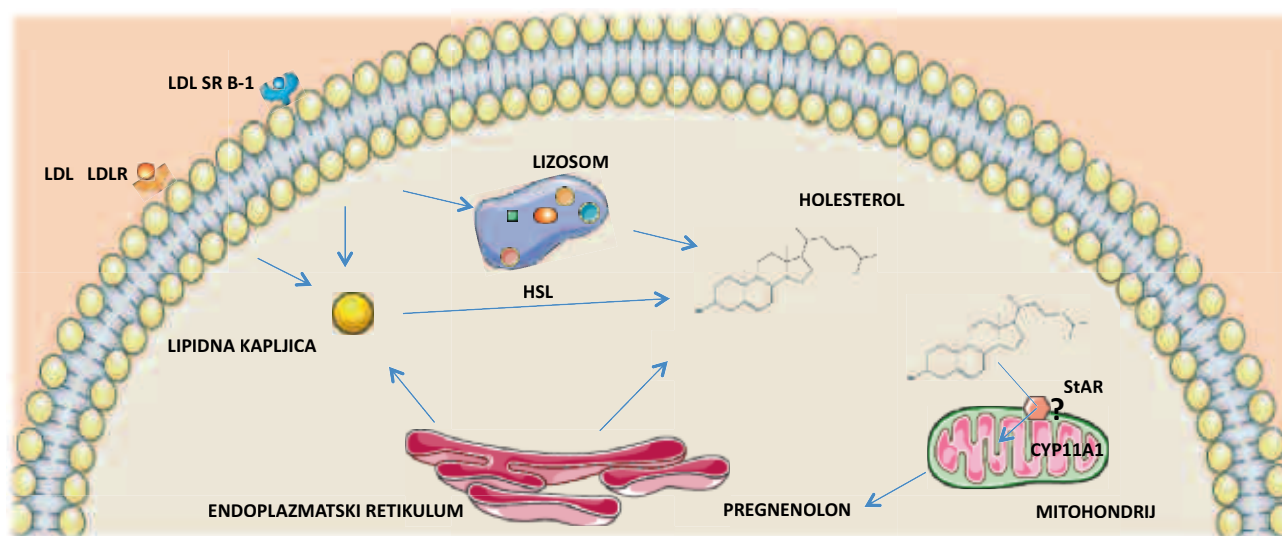
V zadnjih 25 letih so razvili več modelov prenosa holesterola iz citosola v mitohondrij adipocita (slika 2). Prva generacija modelov je izpostavljala vlogo proteina **StAR** (*steroidogenic acute regulatory protein*), sposobnega vezave in prenosa holesterola iz citosola do notranje mitohondrijske membrane adipocita, neodvisno od drugih proteinov (9). Druga generacija modelov je proteinu StAR dodala funkcionalnega

partnerja, tj. **proteinski translokator TSPO**. Pripisovali so mu ključno vlogo vezave in prenosa holesterola v mitohondrij adipocita ter sodelovanje v procesu steroidogeneze (9). Zadnje raziskave na miših so pokazale, da TSPO ne sodeluje v steroidogenezi, saj popolna delecija gena, ki kodira za TSPO (*Tspo*^{-/-}), ni vplivala na njihovo viabilnost, plodnost in sposobnost sinteze steroidnih hormonov (10). To spoznanje je odprlo številna ključna vprašanja prenosa holesterola do prvega tarčnega encima steroidogeneze, CYP11A1 oz. P450_{sc} (*cholesterol side-chain cleavage enzyme*) (11). Model tretje generacije prenosa holesterola v mitohondrij adipocita še ni pojasnen.

2.3 ENCIMI, VKLJUČENI V SINTEZO STEROIDNIH HORMONOV V MAŠČOBNEM TKIVU

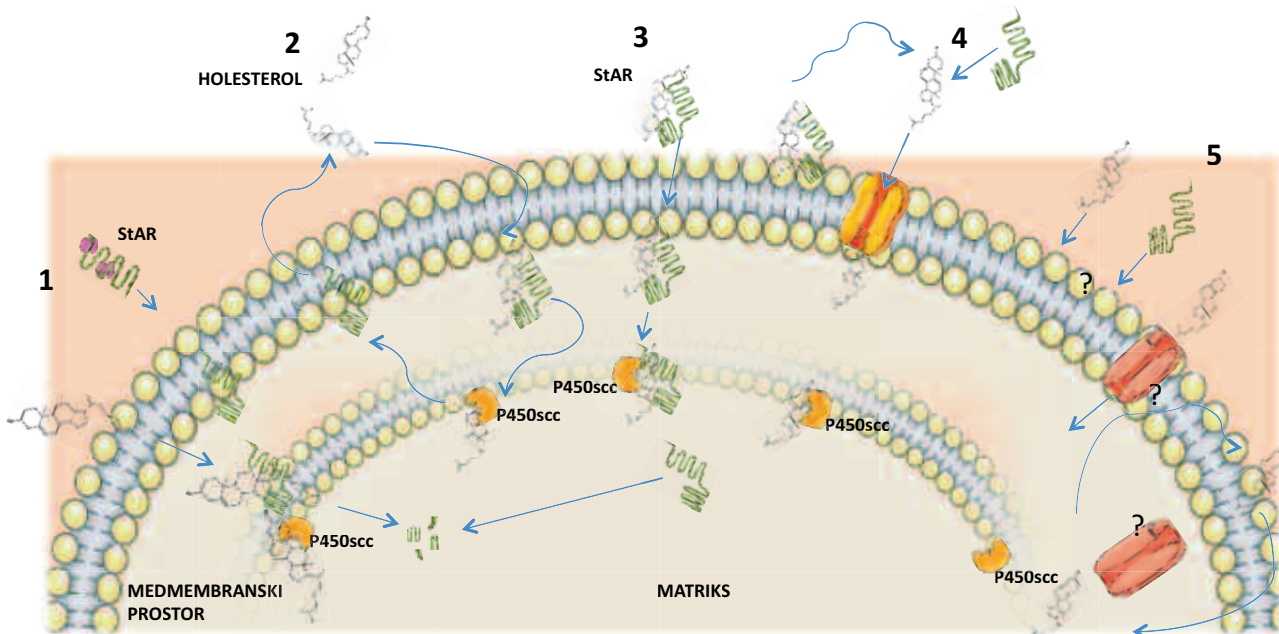
2.3.1 CYP11A1

Po definiciji so steroidogene samo tiste celice, ki izražajo mitohondrijski encim CYP11A1 (13). Le-ta preko treh zaporednih monooksigenacij (hidroksilacija na mestu C22, ki ji sledi hidroksilacija na mestu C20 in cepitev vezi med C22 ter C20) katalizira pretvorbo holesterola v pregnenolon, ki se ob delovanju steroidogenih encimov metabolizira v druge steroidne hormone. Izsledki raziskav pri miših z izbitim genom za CYP11A1 in pri ljudeh z mutiranim genom za CYP11A1 so pokazali, da so imele opazovane celice v celoti zmanjšan steroidogeni potencial in s tem steroidogenezo (13). Kljub



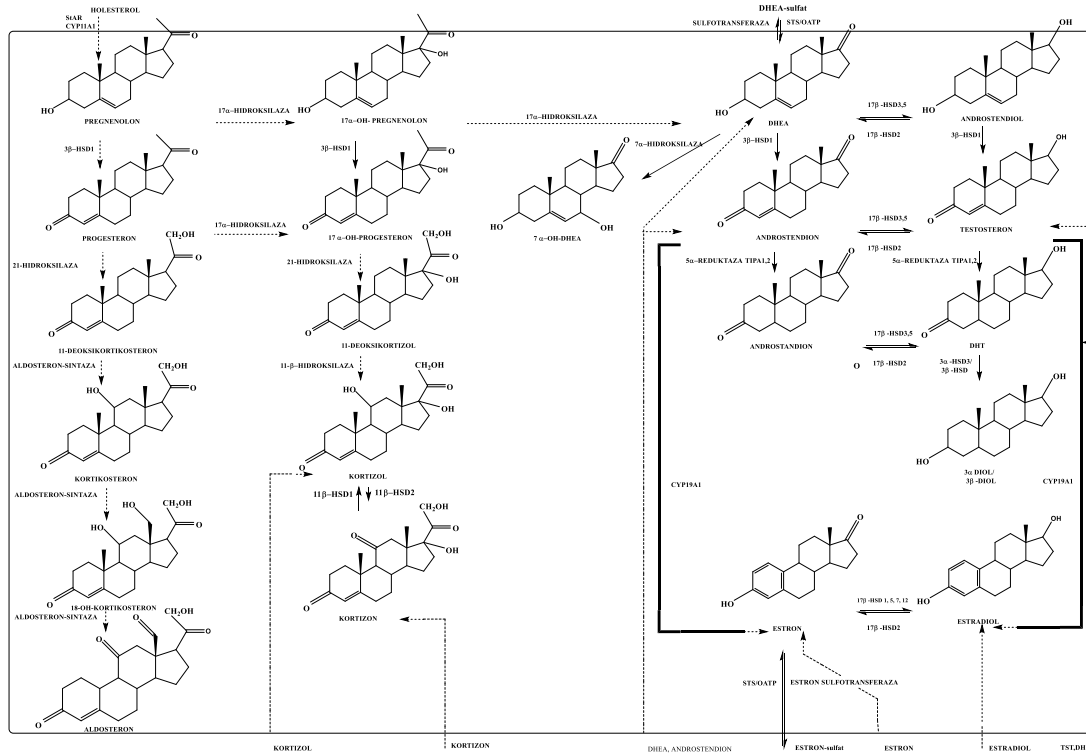
Slika 1: Viri holesterola za steroidogenezo; prirejeno po (8).

Figure 1: Sources of cholesterol for steroidogenesis; adapted from (8).



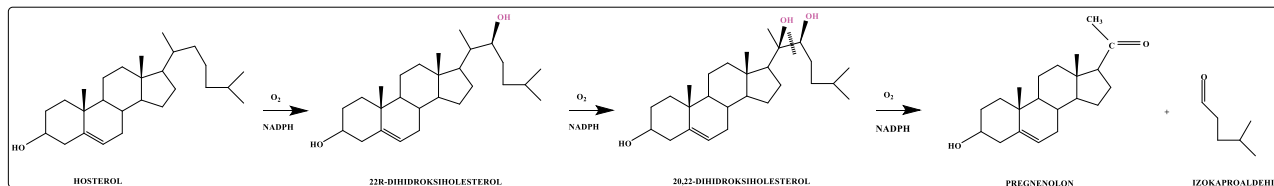
Slika 2: Modeli prenosa holesterola v mitohondrij adipocita. Prva generacija modelov (1–3), druga generacija modelov (4), model tretje generacije (5) transporta holesterola ostaja še nepojasnen; prirejeno po (9).

Figure 2: Evolution of mitochondrial cholesterol import models in adipocyte. First generation of models (1–3), second generation of models (4), third generation of models (5) remains unexplained; adapted from (9).



Slika 3: Metabolizem steroidnih hormonov v maščobnem tkivu; prirejeno po (12).

Figure 3. Pathways of steroid hormone metabolism in adipose tissue; adapted from (12).



Slika 4: Encimska reakcija, ki jo katalizira CYP11A1; prirejeno po (14).
Figure 4: Enzymatic reaction catalised by CYP11A1; adapted from (14).

temu ostajata aktivnost in fiziološka vloga encimskega sistema v adipocitu v veliki meri še nepojasneni.

2.4 PRETVORBA STEROIDOV V MAŠČOBNEM TKIVU

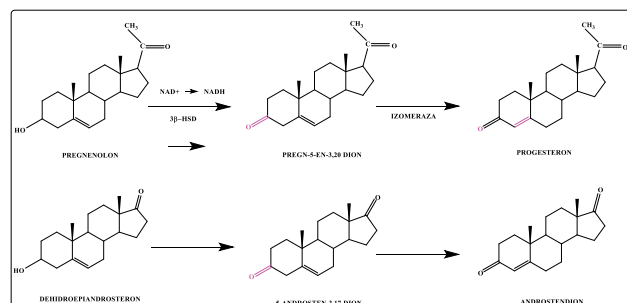
2.4.1 Metabolizem pregnenolona

Pretvorbo pregnenolona v progesteron katalizira predvsem mitohondrijska 3 β -hidroksisteroid-dehidrogenaza/izomeraza (3 β -HSD, HSD3B), v manjši meri pa tudi endoplazemske oblike 3 β -HSD (15).

2.4.1.1 3 β -hidroksisteroid-dehidrogenaza/izomeraza (3 β -HSD tipa 1 in 2, HSD3B1, HSD3B2)

Encim 3 β -HSD je po svojem delovanju bifunkcionalen, saj katalizira oksidacijo 3 β -hidroksilne skupine v keto skupino in izomerizacijo Δ^5 -steroidnih prekursorjev (pregnenolon, 17- α -hidroksipregnenolon, dehidroepiandrosteron (DHEA) in androstendiol) v Δ^4 -ketosteroide (progesteron, 17 α -hidroksiprogesteron, androstenedion in testosteron).

Znotraj celice se nahaja tako v endoplazemskem retikulumu kot v mitohondriju. Čeprav funkcionalni pomen te dvojne lokacije še ni pojasnjen, se zdi, da je njegova lega v endoplazemskem retikulumu povezana z večjo dostopnostjo do steroidnih prekursorjev v citosolu (npr. DHEA, andro-



Slika 5: Encimska reakcija, ki jo katalizira 3 β -HSD; prirejeno po (14).
Figure 5: Enzymatic reaction catalised by 3 β -HSD; adapted from (14).

stendiol), za razliko od lege v mitohondriju, ki jo omejuje transport substratov. Pri človeku obstajata dve izoobliki z različno afiniteto do substratov, in sicer 3 β -HSD tipa 1 in 3 β -HSD tipa 2, ki sta produkta dveh različnih genov. V maščobnem tkivu žensk se izražata oba gena (16, 17). Skupno izražanje genov, ki kodirajo za encima obeh tipov 3 β -HSD in 17 β -HSD tipa 5 (encim, ki pretvarja androstendion v testosteron in je bolj znan kot aldo-keto reductaza 1C3 (AKR1C3)) v subkutanem maščevju pri bolnicah s sindromom policističnih jajčnikov, povezujejo z večjo lokalno sintezo testosterona (18).

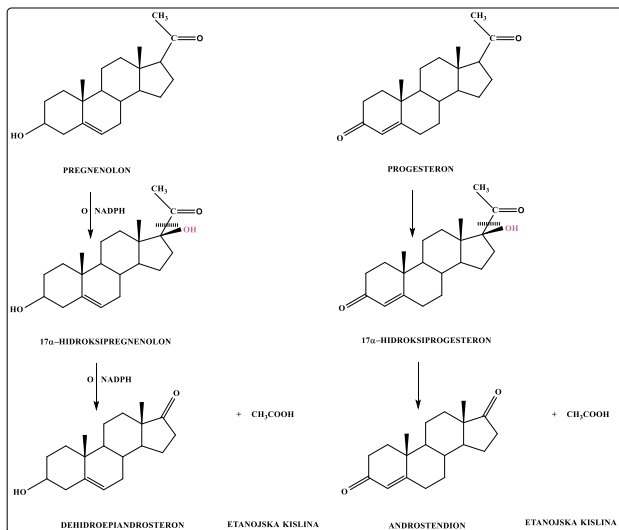
2.4.1.2 Steroid 17 α -hidroksilaza/17,20 liaza (CYP17A1)

CYP17A1 je mikrosomalni encim, ki katalizira pretvorbo pregnenolona v DHEA in progesterona v androstendion (19). S kliničnega vidika so zanimivi izsledki raziskave na bolnicah s sindromom policističnih jajčnikov, pri katerih so v jajčnikih in v subkutanih adipocitih ugotovili nižjo raven zaviralca transkripcije gena *CYP17A1*, transkripcijskega faktorja Fos, v primerjavi s kontrolno skupino (20), in posledično višjo lokalno sintezo androgenov. Obenem je znano, da imajo subkutani adipociti debelih oseb obeh spolov in adipociti bolnic s sindromom policističnih jajčnikov manjšo s kateholamini inducirano lipolizo v primerjavi z visceralnimi (21). Ti podatki kažejo na potencialno vpletenost androgenov v regionalno uravnavanje lipolize in posledično večje kopičenje maščob znotraj subkutanih adipocitov, verjetno preko specifičnega zaviranja izražanja gena *HSL*, ki kodira za hormonsko občutljivo lipazo, in zmanjšanja števila adrenergičnih receptorjev β_2 (21) oz. β_3 (22).

2.4.2 Metabolizem mineralo- in glukokortikoidov

2.4.2.1 Steroid 21-hidroksilaza (CYP21)

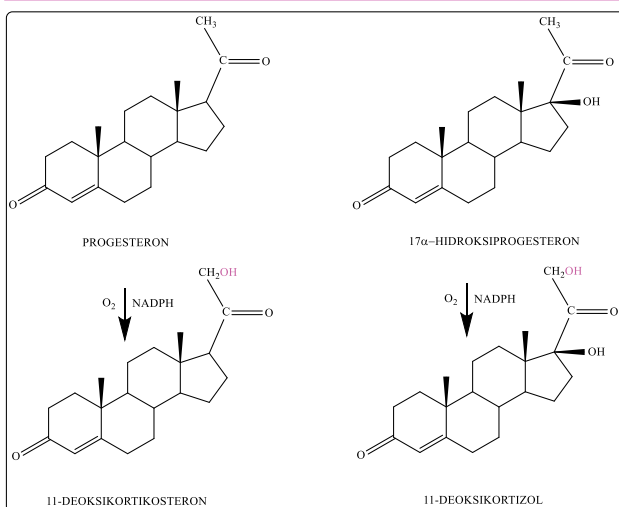
CYP21 je mikrosomalni encim, ki katalizira hidroksilacijo progesterona na mestu 21 v 11-deoksikortikosteron oz. 17 α -hidroksiprogesteron na mestu 21 v 11-deoksikortizol in je tako specifično vključen v nastanek mineralo- in glukokortikoidov v nadledvični žlezi. Leta 2008 so izražanje



Slika 6: Encimske reakcije, ki jih katalizira CYP17A1; prirejeno po (14).

Figure 6: Enzymatic reactions catalysed by CAP17A1; adapted from (14).

gena, ki kodira za CYP21, potrdili tudi v maščobnem tkivu debelih žensk (23). Ob nadledvični žlezi in maščobnem tkivu na prisotnost aktivne oblike 21-hidroksilaze kažejo različna tkiva zarodka in odraslih oseb (24), vendar hidroksilacijo na mestu 21 najverjetneje katalizirajo tudi drugi mikrosomalni encimi P450, kot npr. CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4 (25).

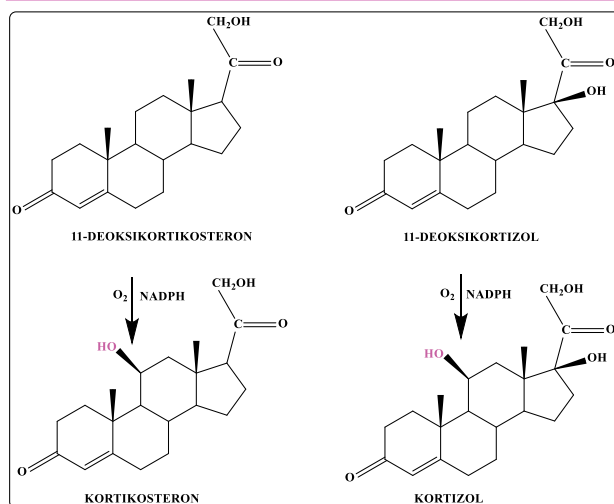


Slika 7: Encimska reakcija, ki jo katalizira CYP21; prirejeno po (14).

Figure 7: Enzymatic reaction catalysed by CYP21; adapted from (14).

2.4.2.2 11 β-hidroksilaza (CYP11B1) in aldosteron-sintaza (CYP11B2)

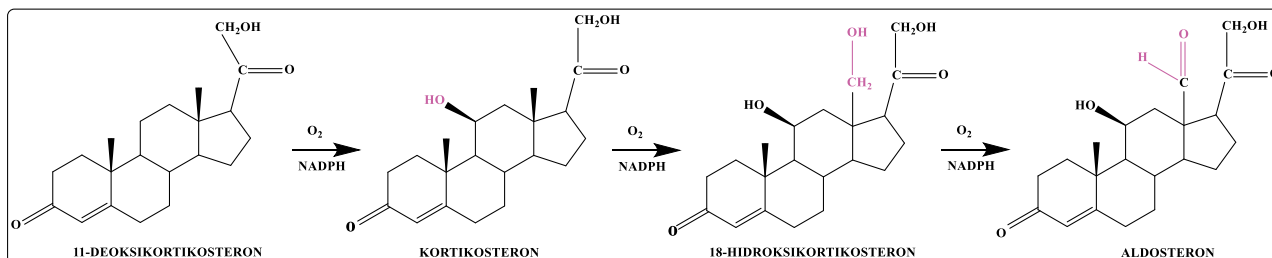
11β-hidroksilaza katalizira hidroksilacijo 11-deoksikortizola v kortizol in 11-deoksikortikosterona v kortikosteron, medtem ko je aldosteron-sintaza edini encim, ki s kombinacijo aktivnosti 11β-hidroksilaze, 18β-hidroksilaze in 18-metiloksidaze, sintetizira aldosteron (14).



Slika 8: Encimska reakcija, ki jo katalizira CYP11B1; prirejeno po (14).

Figure 8: Enzymatic reaction catalyzed by CYP11B1; adapted from (14).

Nedavne raziskave *in vitro* na celični liniji adipocitov 3T3-L1 in zrelih adipocitih, izoliranih iz mišjega (model C57BL/6J z dieto inducirane debelosti) in človeškega maščobnega tkiva so pokazale, da je v adipocitih prisoten celoten renin-angiotenzin-aldosteronski sistem (RAAS), in sicer renin, angiotenzinogen, angiotenzin I, angiotenzin-konvertaza (angl. angiotensin I-converting enzyme, ACE) in angiotenzin II (26). Zdi se, da je ta iz adipocitov izvirajoči aldosteron preko avtokrinega mehanizma vpleten v uravnavanje diferenciacije adipocitov in njihovo hipertrofijo. Raziskave *in vitro* so pokazale, da sta se v času diferenciacije celične linije 3T3-L1 povečali tako raven mRNA aldosteron-sintaze kot tudi sinteza aldosterona. Nasprotno je dodajanje specifičnega inhibitorja aldosteron-sintaze FAD286 v celice 3T3-L1 zavrla tako adipogenezo kot tudi kopičenje triacilglicerolov in izražanje gena, ki kodira za marker diferenciacije adipocitov, tj. PPAR-γ (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*). Poleg avtokrinega delovanja ima hormon tudi parakrino delovanje. Slednje je pomembno z vidika razumevanja z debelostjo povezanih srčno-žilnih bolezni,

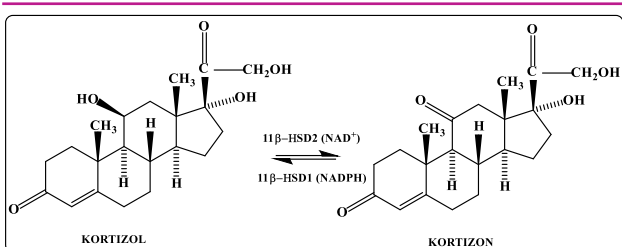


Slika 9: Encimska reakcija, ki jo katalizira CYP11B2; prirejeno po (14).
 Figure 9: Enzymatic reaction catalyzed by CYP11B2; adapted from (14).

saj preko aktivacije jedrnih receptorjev za mineralokortikoide (MR) žilnega endotelija (26) in posledičnega oksidativnega stresa (27) vodi v okvaro žilnega endotelija. V nasprotju s CYP11B2 se med adipogenezo raven encima CYP11B1 ni spremenila ne na modelu celične linije adipocitov 3T3-L1 ne na mišjih modelih s sladkorno boleznijo tipa 2 povezane debelosti (miši s sladkorno boleznijo tipa 2, db/db, *diabetic mice*; miši brez sladkorne bolezni tipa 2, db/+, *non-diabetic mice*) (28).

2.4.2.3 11β-hidroksisteroid-dehidrogenaza (11β-HSD)

Encim 11β-HSD1 v maščobnem tkivu *in vivo* deluje predvsem kot reduktaza (30/58), ki pretvarja neaktivne 11-ketoglukokortikoidne metabolite (kortizon pri ljudeh in 11-dehidrokortikosteron pri glodavcih) v aktivne 11β-hidroksi metabolite (kortizol pri ljudeh in kortikosteron pri glodavcih) (29).



Slika 10: Encimska reakcija, ki jo katalizira 11β-HSD; prirejeno po (30).
 Figure 10: Enzymatic reaction catalyzed by 11β-HSD; adapted from (30).

Zaviranje delovanja encima s specifičnimi zaviralci 11β-HSD1 se je izkazalo za klinično pomembno, saj so se bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2 oz. z metaboličnim sindromom, ki so 12 tednov prejeli selektivni zaviralec 11β-HSD1, izboljšale vrednosti glikiranega hemoglobina, krvnega tlaka in telesne mase (31).

2.4.3 Metabolizem spolnih steroidov

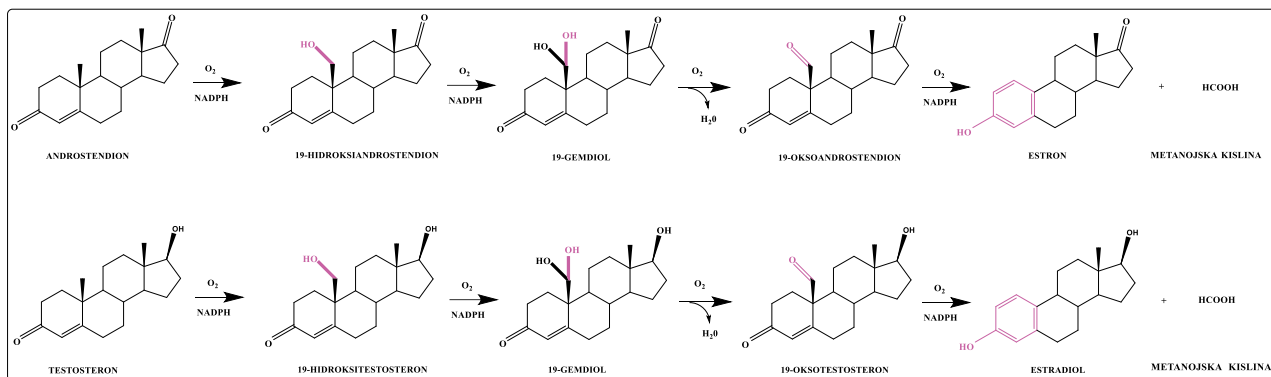
2.4.3.1 Aromataza (CYP19A1)

Encim aromataza katalizira pretvorbo androstendiona v estron in testosterona v estradiol. Estradiol je prevladujoči estrogen pri ženskah pred menopavzo in se izloča v glavnem iz jajčnikov. Po menopavzi glavno vlogo prevzame estron (32), katerega biosinteza poteka le v perifernih tkivih, in sicer po aromatazni poti iz androgenov ali po sulfatazni poti iz neaktivnega estron sulfata (33).

Maščobno tkivo je torej pri ženskah po menopavzi in pri debelih moških pomembno mesto biosinteze estrogenov. V maščevju se v nediferenciranih fibroblastih z aromatazo androstendion pretvarja v estron (34), testosteron pa v estradiol (35). Raziskave so pokazale, da je raven encima v subkutanem maščobnem tkivu bolezensko debelih moških in žensk pred menopavzo višja v primerjavi z visceralnim (36) in da je pri ženskah pretvorba androstendiona v estron v spodnjih delih telesa (zadnjica, stegna) višja v primerjavi s pretvorbo v zgornjem delu telesa (dojka in trebuh) (37). Povečana raven encima je morda povezana s kroničnim vnetjem znotraj maščobnega tkiva, saj je znano, da izražanje gena *CYP19A1* v stromalnih celicah subkutanega maščobnega tkiva uravnavajo številni pro-vnetni citokini, kot npr. IL-6 in TNF-α (37), ki se sicer vpletajo tudi v razvoj z debelostjo povezane odpornosti na inzulin.

2.4.3.2 17β-hidroksisteroid-dehidrogenaze (17β-HSD, encimi HSD17B)

Encimi 17β-HSD pretvarjajo neaktivne 17-ketosteroide v aktivne 17β-hidroksi oblike, katalizirajo pa tudi pretvorbo aktivnih 17β-hidroksi steroidov v neaktivne 17-ketosteroide (14). Do danes so opisali 15 izooblik, 14 so jih potrdili tudi pri človeku (38). Vse, z izjemo 17β-HSD tipa 5, ki je aldo-keto reduktaza, uvrščamo v naddružino kratkoverižnih dehidrogenaz/reduktaz (SDRs, *short-chain dehydrogenases/reductases*). Glede na reakcijo, ki jo katalizirajo *in vivo*, jih delimo na oksidaze (17β-



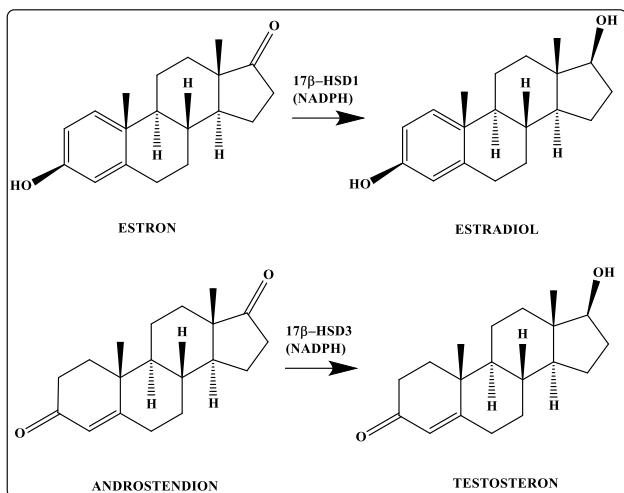
Slika 11: Večstopenjska encimska reakcija, ki jo katalizira CYP19A1; prirejeno po (14).

Figure 11: Multistage enzymatic reaction catalyzed by CYP19A1; adapted from (14).

HSD tipov 2, 4, 6, 8, 10, 11, 14) in reduktaze (17 β -HSD tipov 1, 3, 5, 7, 12, 15) (39).

V maščobnem tkivu človeka so dokazali izražanje genov za encime 17 β -HSD tipov 1, 2, 3, 5, 7, 8 in 12 (41). Dokazali so tudi njihovo androgeno (pretvorba androstendiona v testosteron) (41) in estrogeno (pretvorba estrona v estradiol) (42, 43) aktivnost.

Raziskave *in vitro* so pokazale, da izražanje gena za encim AKR1C3 uravnava inzulin (44). Veliki, z lipidi izpolnjeni (hipertrofični) adipociti *per se* so, zaradi okvare aktinske kortikalne mreže, ki je vključena v mehanizem sidranja veziklov GLUT4 s celično membrano adipocita, bolj odporni na inzulin v primerjavi z adipociti normalne velikosti (45). To je



Slika 12: Encimska reakcija, ki jo katalizirajo encimi 17 β -HSD; prirejeno po (40).

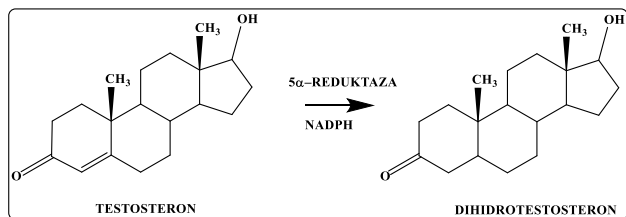
Figure 12: Enzymatic reaction catalyzed by enzymes 17 β -HSD; adapted from (40).

še posebej pomembno za bolnice s sindromom policističnih jajčnikov, saj je odpornost na inzulin srednja metabolična motnja tega sindroma, ki je s kompenzatorno hiperinzulinemijo povezana s povečano sintezo in razpoložljivostjo aktivnih oblik androgenov ter predstavlja prvi korak pozitivne povratne zanke v razvoju in ohranjanju te bolezni. Znano je, da androgeni lahko uravnavajo delovanje adipocitov in vplivajo na velikost ter razporeditev maščobnega tkiva tako v živalskih modelih kot pri človeku (46). Upošteva dejstvo, da je 60–70 % bolnic s sindromom policističnih jajčnikov prekomerno težkih ali debelih (47), da v subkutanem razdelku dosegajo dvakrat višjo raven mRNA AKR1C3 in s tem posledično androgenov v primerjavi s kontrolno skupino (18), bi lokalni presežki androgenov lahko vplivali na spremenjeno topografijo maščobnega tkiva bolnic s sindromom policističnih jajčnikov, in sicer iz perifernega (ginoidnega) kopičenja v centralno (androidno) (48, 49), s tem pa tudi na razvoj z visceralnim maščevjem povezane zvečane ogroženosti za spremljajoče bolezni.

2.4.3.3 5 α -reduktaze (encimi SRD5A1, SRD5A2 in SRD5A3)

Družino 5 α -reduktaz sestavlja pet izoencimov, in sicer SRD5A1, SRD5A2 in SRD5A3 ter proteini GPSN2 (*glycoprotein synaptic 2*) in GPSN2L (*glycoprotein synaptic 2-like*), ki v steroidnem skeletu katalizirajo ireverzibilno redukcijo dvojne vezi med ogljikovima atomoma C4 in C5 (50). 5 α -reduktaza je mikrosomalni encim, ki katalizira sintezo 5 α -dihidrottestosterona (DHT), bodisi preko pretvorbe androstendiona v 5 α -androstendion v povezavi z redukcijo 17-keto skupine z encimi HSD17B bodisi neposredno preko pretvorbe testosterona.





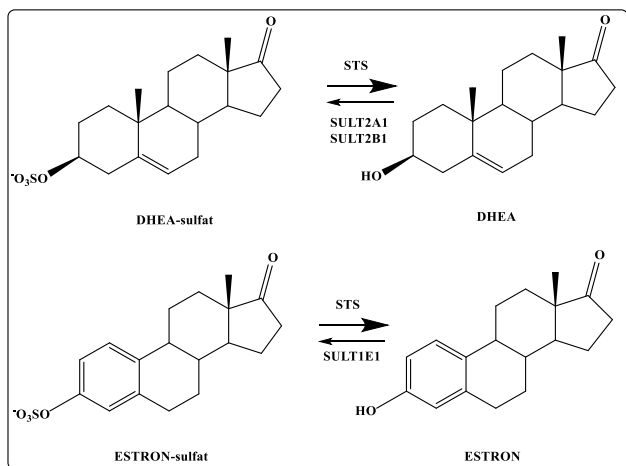
Slika 13: Encimska reakcija, ki jo katalizira 5 α -reduktaza; prirejeno po (51).

Figure 13: Enzymatic reaction catalyzed by 5 α -reductase; adapted from (51).

V maščobnem tkivu človeka so potrdili obstoj vseh treh tipov 5 α -reduktaz (23, 48, 52), pri čemer v trebušnem maščevju prevladuje izražanje gena, ki kodira za tip 3 (53). Pri glodavcih deležja gena *SRD5A1* pospešuje razvoj jetrne steatoze (53). Verjeten mehanizem bi bil lahko povezan z lipogenim učinkom presežka glukokortikoidov (kortizola), ki se ob normalnem delovanju *SRD5A1* in *SRD5A2* v jetrih pretvarjajo v manj aktivno obliko (5-tetrahidrokortizol). Pri moških z benigno hiperplazijo prostate zdravljenje z zaviralcem 5 α -reduktaze tipov 1 in 2 (dutasterid) povezujejo z večjim odlaganjem maščob in zmanjšano občutljivostjo za inzulin v perifernih tkivih v primerjavi z zaviralcem tipa 2 (finasterid) (54), domnevno zaradi potenciranega učinka presežka glukokortikoidov na lipogeno delovanje inzulina.

2.4.3.4 Steroid-sulfataza (STS)

Steroid-sulfataza je membransko vezan mikrosomalni encim, ki katalizira hidrolizo neaktivnih steroidnih sulfatov



Slika 14: Encimska reakcija, ki jo katalizira STS; prirejeno po (56).

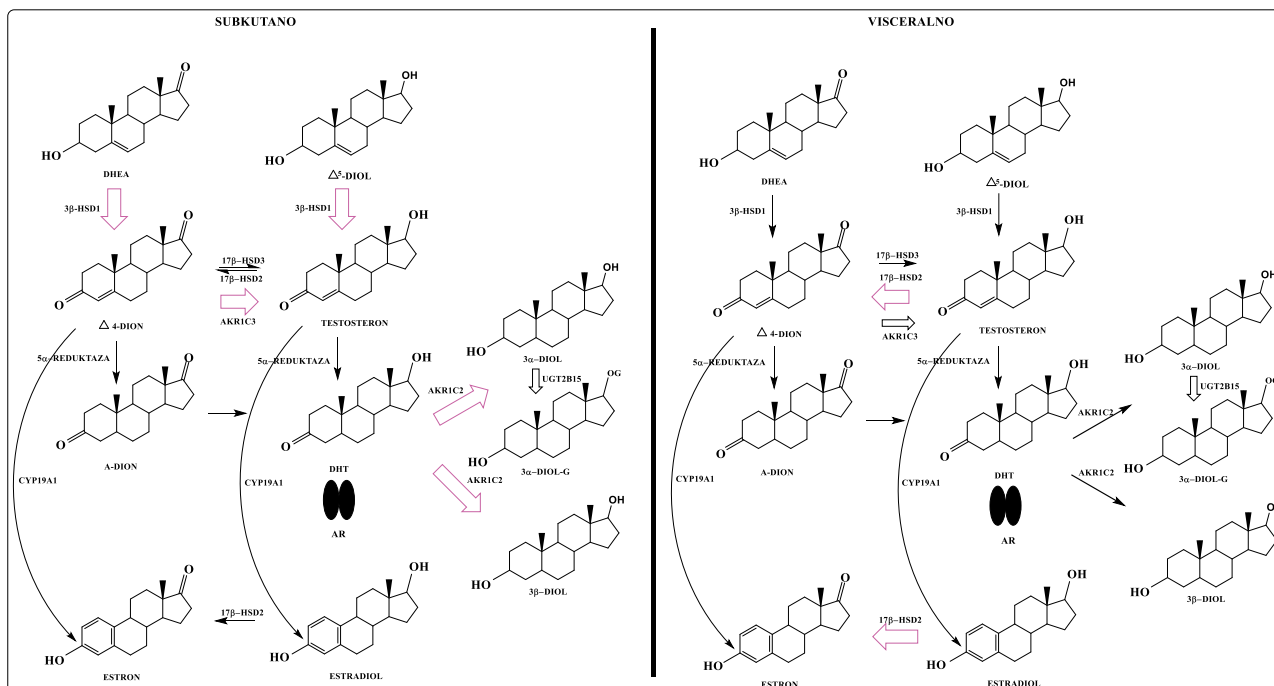
Figure 14: Enzymatic reaction catalyzed by STS; adapted from (56).

(dehidroepiandrosteron sulfat (DHEA-S), estron sulfat) v biološko aktivno obliko (DHEA, estron) (55). Raziskave pri debelih moških in ženskah so pokazale statistično značilno višjo raven mRNA STS v subkutanih adipocitih v primerjavi z visceralnimi (36), morda tudi na račun razvoja kroničnega vnetja v maščobnem tkivu, podobno kot v primeru aromataze. V prid temu govorijo podatki raziskave pri debelih ženskah z moteno toleranco na glukozo, ki so imele subkutano višjo raven proteina STS kot tudi 17 β -HSD1, kar je povezano z večjo koncentracijo estradiola v primerjavi z ženskami z normalnimi koncentracijami glukoze (36).

2.4.3.5 Aldo-keto reduktaze: poddružina AKR1C

Maščobno tkivo vsebuje tudi encime, ki katalizirajo metabolizem steroidov in uravnavajo izpostavljenost adipocitov aktivnim steroidom. V te metabolične procese so vključeni encimi naddružine aldo-keto reduktaz (AKR, aldo-keto reductase), ki *in vivo* katalizirajo od NADPH odvisne redukcije 3-keto, 17-keto, 20-keto skupin in C5 steroidnega skeleta (57).

Pri človeku so opisali 15 družin (AKR1–15) (57), devet družin delimo naprej v poddružine. Znotraj družine AKR1 ločimo poddružine AKR1A, AKR1B, AKR1C in AKR1D (58). Poddružina AKR1C pri človeku vključuje štiri encime: AKR1C1 (20 α -HSD), AKR1C2 (3 α -HSD tipa 3), AKR1C3 (17 β -HSD tipa 5) in AKR1C4 (3 α -HSD tip 1, DD4) (58). Raziskave so pokazale, da sta raven omejenih encimov in njihova aktivnost pri obeh spolih povezani z debelostjo (41, 49): 1) centralna debelost z višjo ravno encimov AKR1C1 in AKR1C2 (49, 59) v visceralnih adipocitih, pri čemer je metabolit androstan-3 α ,17 β -diol-17-glukuronid, ki nastane z delovanjem aldo-keto reduktaze tipa 2 (AKR1C2) na DHT in nadaljno konjugacijo z glukuronsko kislino, pozitivno povezan še s kopičenjem maščob v jetrih, motnjami v metabolizmu lipidov in z odpornostjo na inzulin (60); 2) debelost z višjo ravno encima AKR1C3 v subkutanih adipocitih (61), ki se pri ženskah z izgubo telesne mase v predelu zadnjice značilno zmanjša (61). AKR1C3 je povezana tudi z diferenciacijo adipocitov, saj se med adipogenezo raven AKR1C3 povečuje, s tem pa tudi koncentracija testosterona (61). Raziskave *in vitro* so pokazale, da uporaba selektivnega farmakološkega inhibitorja AKR1C3 (3,4-trifluorometilfenilaminobenzojske kisline) vpliva na intrakrino delovanje androgenov in je značilno povezana z zmanjšano pretvorbo androstendiona v testosteron ter z *de novo* lipogenezo. Glede na to, da je za sindrom policističnih jajčnikov značilno suprafiziološko izločanje



Slika 15: Poti sinteze in inaktivacije androgenov v subkutanem in visceralnem maščobnem tkivu. Velike puščice označujejo višje ravni mRNA encimov v primerjavi z manjšimi. DHEA, dehidroepiandrosteron; Δ^5 -diol, androst-5-ene-3 β , 17 β -diol; Δ^4 -Dion, androstendion; A-Dion, androstandion; TESTO, testosteron; G, glukuronid; UGT, UDP-glukuronoziltransferaza; prirejeno po (62).

Figure 15. Pathways of androgen synthesis and inactivation in subcutaneous and omental adipose tissue. Large black arrows highlight enzymes for which mRNA levels were higher in an adipose tissue depot compared with the other. DHEA, dehydroepiandrosterone; Δ^5 -Diol, androst-5-ene-3 β , 17 β -diol; Δ^4 -Dione, androstenedione; A-Dione, androstandione; TESTO, testosterone; G, glucuronide; UGT, UDP-glucuronosyltransferase; adapted from (62).

androgenov, inhibitorji AKR1C3 predstavljajo obetavno strategijo zdravljenja te bolezni (44).

3 SKLEP

Maščobno tkivo vsebuje vse potrebne encime za lokalno sintezo steroidov in predstavlja novo, neklasično steroidogeno tkivo. Fiziološki pomen encimov, vpletenih v *de novo* sintezo steroidov v maščobnem tkivu, še ni povsem pojasnjen, zato so potrebne dodatne raziskave, ki bodo opredelile natančen mehanizem delovanja in vlogo steroidogenih encimov ter lokalno sintetiziranih steroidov pri razvoju debelosti, bolezenske debelosti in z njo povezanih bolezni.

4 LITERATURA

1. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015; 8(6): 402–24.
2. James WPT. The epidemiology of obesity: The size of the problem. *J Intern Med*. 2008 Apr; 263(4): 336–52.
3. Branca F, Nikogosian H, Lobstein T. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response. WHO 2007.
4. Ailhaud G. Adipose tissue as a secretory organ: from adipogenesis to the metabolic 5/syndrome. *C R Biol*. 2006 Aug; 329(8): 570–7.
5. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006 Oct; 6(10): 772–83.
6. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: Structural and functional differences. *Obes Rev*. 2010 Jan; 11(1): 11–8.
7. Fruhbeck G. Overview of adipose tissue and its role in obesity and metabolic disorder. *Methods Mol Biol*. 2008; 456: 1–22.

8. Kraemer FB, Shen WJ, Azhar S. SNAREs and cholesterol movement for steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 2017 Feb; 441: 17–21.
9. Selvaraj V, Stocco DM, Tu LN. Minireview: translocator protein (TSPO) and steroidogenesis: a reappraisal. *Mol Endocrinol.* 2015 Apr; 29(4): 490–501.
10. Tu LN, Morohaku K, Manna PR, Pelton SH, Butler WR, Stocco DM, et al. Peripheral benzodiazepine receptor/translocator protein global knock-out mice are viable with no effects on steroid hormone biosynthesis. *J Biol Chem.* 2014 Oct; 289(40): 27444–54.
11. Prasad M, Kaur J, Pawlak KJ, Bose M, Whittall RM, Bose HS. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane (MAM) regulates steroidogenic activity via steroidogenic acute regulatory protein (StAR)-voltage-dependent anion channel 2 (VDAC2) interaction. *J Biol Chem.* 2015 Jan; 290(5): 2604–16.
12. Tohermof A, Mansour MF, Pelletier M, Boulet MM, Nadeau M, Luu-The V. Updated survey of the steroid converting enzymes in human adipose tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015 Mar; 147: 56–69.
13. Miller WL, Bose HS. Early steps in steroidogenesis: intracellular cholesterol trafficking. *J Lipid Res.* 2011 Dec; 52(12): 2111–35.
14. Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev.* 2004 Dec; 25(6): 947–70.
15. Li J, Papadopoulos V, Vihma V. Steroid biosynthesis in adipose tissue. *Steroids.* 2015 Nov; 103: 89–104.
16. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun; 89(6): 2548–56.
17. Blouin K, Nadeau M, Mailloux J, Daris M, Lebel S, Luu-The V. Pathways of adipose tissue androgen metabolism in women: depot differences and modulation by adipogenesis. *AJP Endocrinol Metab.* 2008 Sep; 296(2): E244–55.
18. Wang L, Li S, Zhao A, Tao T, Mao X, Zhang P, et al. The expression of sex steroid synthesis and inactivation enzymes in subcutaneous adipose tissue of PCOS patients. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2012 Oct; 132(1–2): 120–6.
19. Gilep AA, Sushko TA, Usanov SA. At the crossroads of steroid hormone biosynthesis: The role, substrate specificity and evolutionary development of CYP17. *Biochim Biophys Acta - Proteins Proteomics.* 2011 Jan; 1814(1): 200–9.
20. Jones MR, Chazenbalk G, Xu N, Chua AK, Eigler T, Mengesha E, et al. Steroidogenic regulatory factor FOS is underexpressed in polycystic ovary syndrome (PCOS) adipose tissue and genetically associated with PCOS susceptibility. *J Clin Endocrinol Metab.* Sep 2012; 97(9): 1750–7.
21. Dicker A, Rydén M, Näslund E, Muehlen IE, Wiren M, Lafontan M, et al. Effect of testosterone on lipolysis in human pre-adipocytes from different fat depots. *Diabetologia.* 2004 Mar; 47(3): 420–8.
22. Coman OA, Păunescu H, Ghiță I, Coman L, Bădărău A, Fulga I. Beta 3 adrenergic receptors: Molecular, histological, functional and pharmacological approaches. *Rom J Morphol Embryol.* 2009; 50(2): 169–79.
23. MacKenzie SM, Huda SS, Sattar N, Fraser R, Connel JM, Davies E. Depot-specific steroidogenic gene transcription in human adipose tissue. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Dec; 69(6): 848–54.
24. Casey ML, MacDonald PC. Extraadrenal Formation of a Mineralocorticosteroid. *Endocr Rev.* 1982 Oct; 3(4): 396–403.
25. Yamazaki H, Shimada T. Progesterone and testosterone hydroxylation by cytochromes P450 2C19, 2C9, and 3A4 in human liver microsomes. *Arch Biochem Biophys.* 1997 Oct; 346(1): 161–9.
26. Briones AM, Cat AND, Callera GE, Yogi A, Burger D, He Y, et al. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: Implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. *Hypertension.* 2012 May; 59(5): 1069–78.
27. Schafer N, Lohmann C, Winnik S, van Tits LJ, Miranda MX, Vergopoulos A, et al. Endothelial mineralocorticoid receptor activation mediates endothelial dysfunction in diet-induced obesity. *Eur Heart J.* 2013 Dec; 34(45): 3515–24.
28. Cat AND, Briones AM, Callera GE, Yogi A, He Y, Montezano AC, et al. Adipocyte-derived factors regulate vascular smooth muscle cells through mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Hypertension.* 2011 Sep; 58(3): 479–88.
29. Seckl JR, Walker BR. 11βHSD Type I - A Tissue-Specific Amplifier of Glucocorticoid Action *. *Endocrinology.* 2001 Apr; 142(4): 1371–6.
30. Hu G-X, Lin H, Lian QQ, Shu-Hua Z, Jingjing G, Hong-Yu, et al. Curcumin as a Potent and Selective Inhibitor of 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase 1: Improving Lipid Profiles in High-Fat-Diet-Treated Rats. *PLoS One.* 2013 Mar; 8(3): 1–7.
31. Feig PU, Shah S, Hermanowski-Vosatka A, Plotkin D, Springer MS, Donahue S, et al. Effects of an 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor, MK-0916, in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Diabetes, Obes Metab.* 2011 Jun; 13(6): 498–504.
32. HJ Bennink. Are all estrogens the same? *Maturitas.* 2008 Sep-Oct; 61(1-2): 195-201.
33. Secky L, Svoboda M, Klameth L, Bajna E, Hamilton G, Zeilinger R, et al. The Sulfatase Pathway for Estrogen Formation: Targets for the Treatment and Diagnosis of Hormone-Associated Tumors. *J Drug Deliv.* 2013; 2013: 957605.
34. Stocco C. Tissue physiology and pathology of aromatase. *Steroids.* 2012 Jan; 77(1–2):27-35.
35. Schmidt M, Löffler G. Induction of aromatase activity in human adipose tissue stromal cells by extracellular nucleotides-evidence for P2-purinoceptors in adipose tissue. *Eur J Biochem.* 1998 Feb; 252(1): 147–54.
36. Wang F, Vihma V, Soronen J, Turpeinen U, Hämäläinen E, Savolainen-Peltonen H, et al. 17β-estradiol and estradiol fatty acyl esters and estrogen-Converting enzyme expression in adipose tissue in obese men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Dec; 98(12): 4923–31.
37. Killingger DW, Perel E, Danilescu D, Kharlip L, Lindsay WR. Influence of adipose tissue distribution on the biological activity of androgens. *Ann N Y Acad Sci.* 1990; 595: 199–211.
38. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev.* 2011 Feb; 32(1): 81–151.
39. Day JM, Tutill HJ, Purohit A, Purohit A, Reed MJ. Design and validation of specific inhibitors of 17 -hydroxysteroid dehydrogenases for therapeutic application in breast and prostate cancer, and in endometriosis. *Endocr Relat Cancer.* 2008 Sep; 15(3): 665–92.
40. Ye L, Guo J, Ge RS. Environmental Pollutants and Hydroxysteroid Dehydrogenases. *Vitam Horm.* 2014; 94: 349–90.
41. Corbould A, Bawden MJ, Lavranos TC, Rodgers RJ, Judd SJ. The effect of obesity on the ratio of type 3 17β-hydroxysteroid dehydrogenase mRNA to cytochrome P450 aromatase mRNA in subcutaneous abdominal and intra-abdominal adipose tissue of women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002 Feb; 26(2): 165–75.
42. Folkerd EJ, James VH. Studies on the activity of 17β-hydroxysteroid dehydrogenase in human adipose tissue. *J Steroid Biochem.* 1982 Apr; 16(4): 539–43.

43. Corbould AM, Judd SJ, Rodgers RJ. Expression of Types 1, 2, and 3 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase in Subcutaneous Abdominal and IntraAbdominal Adipose Tissue of Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jan; 83(1): 187-94.
44. O'Reilly MW, Kempegowda P, Walsh M, Taylor AE, Manolopoulos KN, Allwood JW, et al. AKR1C3-Mediated Adipose Androgen Generation Drives Lipotoxicity in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Sep; 102(9): 3327-39.
45. Kim JI, Huh JY, Sohn JH, Choe SS, Lee YS, Lim CY, et al. Lipid-Overloaded Enlarged Adipocytes Provoke Insulin Resistance. *Mol Cell Biol.* 2015 May; 35(10): 1686-99.
46. Blouin K, Veilleux A, Luu-The V, Tchernof A. Androgen metabolism in adipose tissue: Recent advances. *Mol Cell Endocrinol.* 2009 Mar; 301(1-2): 97-103.
47. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016 Jul; 14(1): 38.
48. Wake DJ, Strand M, Rask E, Westerbacka J, Livingstone DE, Soderberget G, et al. Intra-adipose sex steroid metabolism and body fat distribution in idiopathic human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Mar; 66(3): 440-6.
49. Blouin K, Blanchette S, Richard C, Dupont P, Luu-The V, Tchernof A. Expression and activity of steroid aldoketoreductases 1C in omental adipose tissue are positive correlates of adiposity in women. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005 Feb; 288(2): E398-404.
50. Azzouni F, Godoy A, Li Y, Mohler J. The 5 alpha-reductase isozyme family: A review of basic biology and their role in human diseases. *Adv Urol.* 2012; 2012: 530121.
51. Aggarwal S, Tharejaa S, Vermaa A, Bhardwaj TR, Kumar M. An overview on 5-reductase inhibitors. *Steroids.* 2010 Feb; 75(2): 109-153.
52. Fouad Mansour M, Pelletier M, Tchernof A. Characterization of 5 α -reductase activity and isoenzymes in human abdominal adipose tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016 Jul; 161: 45-53.
53. Dowman JK, Hopkins LJ, Reynolds GM, Armstrong MJ, Nasiri M, Nikolau N, et al. Loss of 5 α -Reductase Type 1 accelerates the development of hepatic steatosis but protects against hepatocellular carcinoma in male mice. *Endocrinology.* 2013 Dec; 154(12): 4536-47.
54. Upreti R, Hughes KA, Livingstone DE, Gray CD, Minns FC, Macfarlane DP, et al. 5 α -Reductase Type 1 Modulates Insulin Sensitivity in Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Aug; 99(8): 1397-406.
55. Blouin K, Veilleux A, Luu-The V, Tchernof A. Androgen metabolism in adipose tissue: Recent advances. *Mol Cell Endocrinol.* 2009 Mar; 301(1-2): 97-103.
56. Rižner TL. The Important Roles of Steroid Sulfatase and Sulfotransferases in Gynecological Diseases. *Front Pharmacol.* 2016; 7:30.
57. Lanišnik Rižner T, Penning TM. Role of Aldo-Keto Reductase Family 1 (AKR1) Enzymes in Human Steroid Metabolism. *Psychophysiology.* 2016 Jan; 52(5): 618-25.
58. Hyndman D, Bauman DR, Heredia VV, Penning TM. The aldo-keto reductase superfamily homepage. *Chem Biol Interact.* 2003 Feb; 143-144: 621-31.
59. Blanchette S, Blouin K, Richard C, Dupont P, Luu-The V, Tchernof A. Expression and activity of 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C1) in abdominal subcutaneous and omental adipose tissue in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jan; 90(1): 264-70.
60. Vandenput L, Mellström D, Lorentzon M, Swanson C, Karlsson MK, Brandberg J, et al. Androgens and glucuronidated androgen metabolites are associated with metabolic risk factors in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Nov; 92(11): 4130-7.
61. Quinkler M, Sinha B, Tomlinson JW, Bujalska IJ, Stewart PN, Ait W. Androgen generation in adipose tissue in women with simple obesity - A site-specific role for 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 5. *J Endocrinol.* 2004 Nov; 183(2): 331-42.
62. Blouin K, Nadeau M, Mailloux J, Daris M, Lebel S, Luu-The V, et al. Pathways of adipose tissue androgen metabolism in women: depot differences and modulation by adipogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009 Nov; 296(2): E244-55.

