

Hodnotenie aktivity 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázy typu 1 u pacientiek s reumatoidnou artritídou

J. Kerlik¹, J. Rovenský³, M. Vogeser⁴, M. Vlček¹, R. Imrich^{1,2}, A. Penesová¹, Ž. Rádiková¹

¹ Laboratórium endokrinológie človeka Ústavu experimentálnej endokrinológie SAV Bratislava, Slovenská republika, riaditeľ prof. MUDr. Iwar Klimeš, DrSc.

² Molekulárno-medicínske centrum SAV Bratislava, Slovenská republika, riaditeľ MUDr. Richard Imrich, PhD.

³ Národný ústav reumatických chorôb Piešťany, Slovenská republika, riaditeľ prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRCP

⁴ Inštitút klinickej chémie Univerzitnej nemocnice v Mníchove, Mníchov, Nemecko, riaditeľ prof. Dr. med. Burkhard Göke

Súhrn: Úvod: U pacientov s reumatoidnou artritídou (RA) sa predpokladá relatívne nízky účinok kortizolu vzhľadom k prebiehajúcu chronickej zápalu. Jedným z možných mechanizmov môže byť znížená enzýmová aktivita 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázy typu 1 (11BHSD1), ktorá sa podieľa na premene neaktívneho kortizónu na aktívny kortizol. Cieľom pilotnej štúdie bolo posúdiť aktivitu 11BHSD1 na systémovej a lokálnej úrovni u pacientiek s RA. Súbor nemocných: Súbor tvorilo 6 pacientiek s RA bez glukokortikoidnej terapie (vek 29 ± 2 rokov, BMI 21 ± 1 kg·m⁻²) a 6 zdravých žien (vek 30 ± 2 rokov, BMI 21 ± 1 kg·m⁻²). Endogénna produkcia kortizolu bola potlačená podaním dexametazónu. Aktivita 11BHSD1 sa sledovala ako zmena v koncentráciách celkového plazmatického, voľného plazmatického, slinného a tkanivového kortizolu v podkožnom tuku po podaní 25 mg kortizónu acetátu per os. Výsledky: Podanie kortizónu acetátu u pacientiek s RA aj u zdravých kontrol viedlo k signifikantnému vzostupu celkového plazmatického, voľného plazmatického, slinného a tkanivového kortizolu. Odpovede kortizolu však boli porovnateľné u oboch skupín. Záver: Napriek chronickej zápalovej procesu majú pacientky s RA nezmenenú konverziu kortizónu na aktívny kortizol, čo naznačuje, že systémová aktivita 11BHSD1 pravdepodobne nezodpovedá za neadekvátne nízke hladiny kortizolu u RA. Nemožno však vylúčiť zmeny aktivity tohto enzýmu v tkanive postihnutom zápalovým procesom.

Kľúčové slová: reumatoidná artritída – 11 β -hydroxysteroid dehydrogenáza typu 1 – relatívna adrenálna insuficiencia – kortizol

Evaluation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in female patients with rheumatoid arthritis

Summary: Introduction: Cortisol levels in patients with rheumatoid arthritis (RA) are considered inadequate to ongoing inflammation. One possible mechanism of the relative cortisol deficit can be decreased 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11BHSD1) activity, an enzyme that converts inactive cortisone to active cortisol. The aim of the study was to determine systemic and local activity of 11BHSD1 in female patients with RA. Methods: Six female RA patients without glucocorticoid therapy (age 29 ± 2 years, BMI 21 ± 1 kg/m²) and six healthy women (age 30 ± 2 years, BMI 21 ± 1 kg/m²) were studied. Endogenous cortisol production was suppressed by dexamethasone. 11BHSD1 activity was evaluated by changes in concentrations of total plasma, free plasma, salivary and cortisol in subcutaneous adipose tissue after cortisone acetate administration (25 mg per os). Results: Concentrations of total plasma, free plasma, salivary, and tissue cortisol increased significantly, however there was no significant difference between RA patients and controls. Conclusion: The result suggests comparable systemic and adipose tissue conversion of cortisone to cortisol. Despite chronic inflammation, systemic activity of 11BHSD1 is not responsible for relative adrenal deficiency in RA. Changes in local activity of the enzyme in tissues affected by inflammatory process cannot be excluded.

Key words: rheumatoid arthritis – 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 – relative adrenal insufficiency – cortisol

Úvod

Narastajúci počet štúdií poukazuje na význam nedostatočnej glukokortikoidnej (GK) signalizácie v patogenéze ochorení vyvolaných chronickým stresom [1]. Ide o poruchu, kedy odpoveď glukokortikoidov nie je primeraná záťažovej situácii a nepostačuje na jej primerané zvládnutie, aj keď sú tieto hormóny v cirkulácii zvýšené. Nedostatočný účinok vzniká následkom ich

nedostatočnej produkcie (hypokortikalizmus), alebo na bunkovej úrovni následkom zníženej odpovede (rezistencia). Ďalšou možnosťou je porucha na úrovni transportu glukokortikoidov k cieľovým receptorom. Jedným z faktorov ovplyvňujúcich dostupnosť steroidov je cytoplazmatický enzým 11 β -hydroxysteroid dehydrogenáza.

11 β -hydroxysteroid dehydrogenáza je tkanivovo špecifický enzým, ktorý ka-

talyzuje vzájomnú premenu kortizolu a kortizónu. Sú popísané dve izoformy 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázy, typ 1 a typ 2 [2]. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenáza typu 1 (11BHSD1) je nízkoafinitná NADPH-dependentná reduktáza v endoplazmatickom retikule, ktorá v podmienkach *in vivo* katalyzuje premenu neaktívneho kortizónu na aktívny kortizol a amplifikuje tak lokálny účinok GK [3]. 11BHSD1 sa viaže

na existenciu nízkoafinitných glukokortikoidových receptorov v tkanivách, v ktorých tieto hormóny hrajú kľúčovú úlohu, napr. v pečeni, svalu a tukovom tkanive.

Reumatoidná artritída (RA) je chronické zápalové ochorenie na autoimunitnom podklade. Pacienti s aktívnou formou RA majú mierne znížené alebo normálne cirkadiánne koncentrácie kortizolu napriek zvýšenej koncentrácii prozápalových cytokínov, ktoré sú významným aktivátorom hypotalamo-hypofýzo-adrenálnej osi [4,5]. To podporuje hypotézu o relatívnej adrenálnej insuficiencii v patogenéze RA [6,7]. V cirkulujúcich leukocytoch RA pacientov sa zistila redukovaná koncentrácia glukokortikoidových receptorov na 50% [8], pričom tento fenomén nie je možné pripísať hyperkortikalizmu. Hardy et al nezistili rozdiel v expresii glukokortikoidových receptorov vo fibroblastoch synoviálneho tkaniva, kostnej drene a kože za bazálnych podmienok, ani pri odpovedi na podanie cytokínov u pacientov s RA a osteoartrózou [9]. Naopak, v oboch skupinách pacientov pozorovali významný rozdiel v expresii a aktivite 11BHSD1, ktorá vykazovala špecifické zmeny v závislosti od typu bunky ako aj použitého cytokínu. V inej štúdii synoviálne fibroblasty nevykazovali pozitivitu na izoformy 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázy ani u jedného typu ochorenia. Keďže zápalová aktivita synoviálneho tkaniva u RA na rozdiel od osteoartrózy pozitívne korelovala s reaktíviaciou kortizónu na kortizol, autori danej štúdie predpokladajú zvýšenú synoviálnu aktivitu 11BHSD1 [10].

U obéznych pacientov boli zistené zvýšené koncentrácie prozápalových cytokínov TNF- α a IL-6 [11], ktoré môžu mať silný parakrinný alebo autokrinný účinok na expresiu 11BHSD1. Tomlinson et al zistili v prítomnosti TNF- α zvýšenú aktivitu a expresiu 11BHSD1 v subkutánnom a omentálnom tukovom tkanive [12]. TNF- α má výrazný priamy účinok na vývoj adipocytov v zmysle inhibície diferenciácie,

čo vedie k apoptóze [13]. Je preto pravdepodobné, že zvýšená expresia 11BHSD1 a následne zvýšená lokálna produkcia kortizolu môže predstavovať regulačný spätnoväzobný mechanizmus voči priamemu pôsobeniu TNF- α pre opätovné nastavenie rovnováhy v tukovom tkanive [12]. Navyše zmeny systémovej aktivity 11BHSD1 by sa mohli podieľať na relatívnej adrenokortikálnej insuficiencii u pacientov s RA.

Cieľom práce bolo overiť či zvýšené systémové koncentrácie zápalových cytokínov ovplyvňujú systémovú alebo lokálnu aktivitu 11BHSD1 a zároveň zistiť, či zmeny v systémovej aktivite 11BHSD1 prispievajú k relatívnemu nedostatku kortizolu u pacientov s RA.

Súbor a metodika

Súbor tvorilo 6 pacientiek s RA vo veku $29,2 \pm 1,7$ rokov s BMI $21,0 \pm 0,8 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ a kontrolná skupina 6 zdravých žien vo veku $29,5 \pm 1,5$ rokov s BMI $20,8 \pm 1,0 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$. Pacientky s RA boli v štádiu remisie, s dĺžkou trvania ochorenia minimálne 2 roky, nefajčiarky, bez GK terapie, s bazálnou liečbou (metotrexát, ochorenie modifikujúca liečba, nesteroidné protizápalové lieky) a bez prítomnosti iného závažného ochorenia okrem RA. Zdravé dobrovoľníčky boli nefajčiarky a nebrali lieky, ktoré by interferovali s neuroendokrinnou funkciou hypotalamo-hypofýzo-adrenálnej osi. Pre vyúčtenie gravidity bol u všetkých osôb vykonaný tehotenský test zo vzorky moču. Po oboznámení sa s protokolom vyšetrenia všetky osoby podpísali informovaný súhlas o účasti na štúdii. Protokol štúdie bol schválený Etickou komisiou Národného ústavu reumatických chorôb v Piešťanoch.

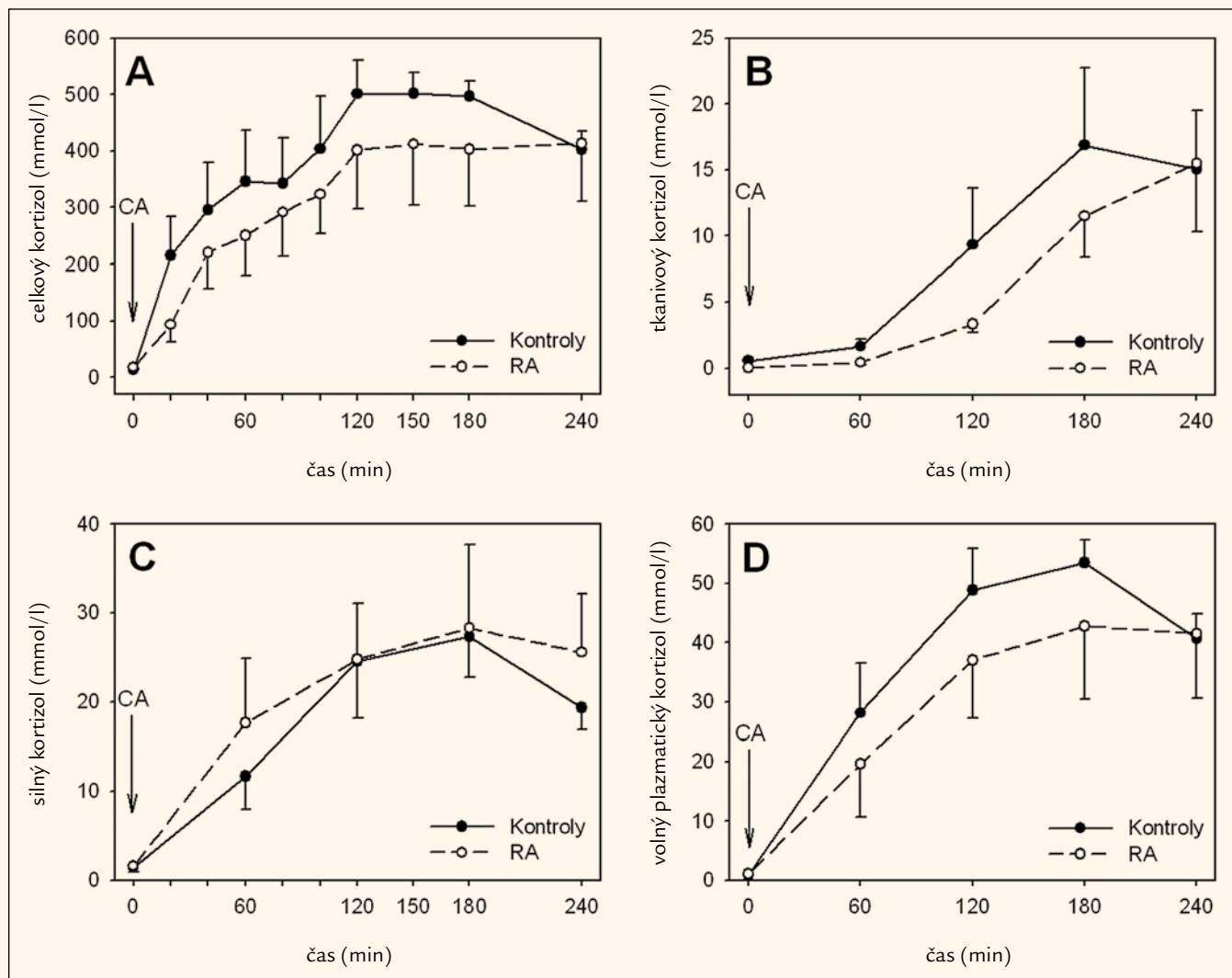
Výšetrenia prebiehali ráno, pričom pacientky aj dobrovoľníčky boli požiadané, aby 12 hod pred vyšetrením nejedli, nepili alkoholické alebo sladené nápoje, minimálne 8 hod spali a vyhli sa stresovým situáciám a väčšej fyzickej námahe. Pacientky s RA užili rannú dávku liekov až po skon-

čení vyšetrenia. Počas celého vyšetrenia pacientky aj dobrovoľníčky ležali na lôžku.

Endogénna produkcia kortizolu bola potlačená podaním 1,5 mg dexametazónu (Dexamethazon Léčiva, Zentiva a.s., Praha, Česká republika) per os v 2 dávkach; 1. dávka 1 mg o 23:00 hod večer pred vyšetrením a 2. dávka 0,5 mg o 8:30 hod ráno. Sledovania začínali o 8:00 hod zavedením intravenózne kanyly do kubitálnej žily a mikrodialyzačnej sondy s cut-off membrány 20 kDa (CMA Microdialysis AB, Solna, Švédsko) paraumbilikálne do podkožného tukového tkaniva. Ako dialyzačný roztok bol použitý Ringerov roztok, pri rýchlosti 0,5 $\mu\text{l}/\text{min}$ sa mikrodialyzát zbieral v hodinových intervaloch. Po 30-minútovej stabilizačnej fáze o 8:30 hod začal bazálny zber mikrodialyzátu, o 9:30 hod sa ihneď po bazálnom odbere krvi, slín a mikrodialyzátu aplikovala dávka 25 mg kortizónu acetátu (Cortison CIBA, Novartis Pharma GmbH, Norimberg, Nemecko) per os. Ďalšie vzorky krvi sa odoberali 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150, 180 a 240 min po podaní kortizónu acetátu, vzorky slín a mikrodialyzátu v hodinových intervaloch.

Vzorky krvi sa po odbere do polyetylénových skúmaviek s obsahom EDTA (S-Monovette®, Sarstedt AG, Nümbrecht, Nemecko) ihneď schladili v drvenom ľade a čo najskôr sцентриfugovali pri rýchlosti 2 500 otáčok za minútu pri 4 °C. Vzorky plazmy sa zmrazili a uchovávali do analýzy pri -20 °C. Vzorky slín zbierané do polypropylénových nádobiek systému Salicaps (SaliCaps®, IBL, Hamburg, Nemecko), ako aj vzorky mikrodialyzátu subkutánneho tukového tkaniva zbierané do zberných nádobiek (Microvials, CMA Microdialysis, Solna, Švédsko) boli ihneď zmrazené a uskladnené pri -20 °C do stanovenia sledovaných parametrov.

Vo vzorkách plazmy sa stanovili hladiny celkového plazmatického kortizolu komerčne dostupným rádioimunoanalytickým kitom (Immunotech S.A., Beckman Coulter Group, Praha,



Obr. 1. Koncentrácie celkového (A), slinného (B), tkanivového (C) a voľného plazmatického (D) kortizolu počas kortizón acetátového testu (CA) s predchádzajúcim podaním dexametazónu u pacientiek s reumatoidnou artritídou a u zdravých kontrol. Výsledky sú uvedené ako priemer $\pm$ štandardná chyba priemeru.

Česká republika). Voľný plazmatický kortizol sa meral pomocou ekvilibračnej dialýzy s následným použitím imunoanalýzátora Roche Elecsys 2010 [14]. Vo vzorkách slín a mikrodialyzátu sa stanovil slinný a tkanivový kortizol pomocou kitu enzýmovou imunosorbentnou analýzou (IBL GmbH, Hamburg, Nemecko). Maximálna hormonálna odpoveď ($\Delta_{\max}$) bola vypočítaná ako rozdiel maximálnej a východiskovej koncentrácie príslušného hormónu.

Na štatistickú analýzu dát sa použil program SPSS v11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Porovnanie zmien vybraných parametrov v rámci skupín bolo vykonané párovým t-testom. Na hodnotenie rozdielov jednotlivých premenných medzi skupinami sa použila dvoj-

cestná ANOVA pre opakované merania. Výsledky sú uvedené ako priemer $\pm$ štandardná chyba priemeru. Za významný rozdiel bola považovaná hladina štatistickej významnosti $p < 0,05$.

Výsledky

Podanie dexametazónu v celkovej dávke 1,5 mg malo za následok zníženie hladiny celkového plazmatického kortizolu ako aj jeho voľných frakcií v slinách, plazme a mikrodialyzáte podkožného tukového tkaniva takmer až na koncentrácie pod dolným rozsahom citlivosti metód. Supresia hladín celkového plazmatického kortizolu nastala u všetkých sledovaných pacientiek s RA ($18,0 \pm 4,9$ nmol/l) ako aj u zdravých dobrovoľníčok ($14,5 \pm 1,7$ nmol/l).

Podanie 25 mg kortizónu acetátu u oboch skupín viedlo k významnému vzostupu ($p < 0,001$) celkového plazmatického kortizolu, pričom rozdiel v maximálnych vzostupoch medzi pacientkami s RA ($\Delta_{\max}$: 469 ± 102 nmol/l) a zdravými kontrolami ($\Delta_{\max}$: 532 ± 35 nmol/l) nebol štatisticky významný ($p = 0,578$) (obr. 1). Pozorovali sa významné vzostupy ($p < 0,001$) voľných frakcií kortizolu (voľného plazmatického, slinného a tkanivového kortizolu) u oboch vyšetrovaných skupín. Avšak nenašli sa významné rozdiely v odpovediach celkového plazmatického kortizolu ako aj jeho voľných frakcií, t.j. voľného plazmatického, slinného a tkanivového kortizolu medzi pacientkami s RA a zdravými kontrolami (obr. 1).

Diskusia

Na hodnotenie vplyvu chronického zápalu na aktivitu 11BHSD1 sa v tomto sledovaní využil fakt, že pacienti s RA majú dlhodobu a významne zvýšené zápalové cytokíny. Výsledky našej pilotnej štúdie ukazujú, že pacientky s RA nemajú zmenenú systémovú aktivitu 11BHSD1 ani lokálnu aktivitu v podkožnom tukovom tkanive. Preto môžeme predpokladať, že na mechanizmoch relatívnej hypokortizolémie u pacientov s RA sa pravdepodobne nepodieľa zníženie aktivity 11BHSD1. Nemožno však vylúčiť zmeny lokálnej aktivity 11BHSD1 v synoviálnom tkanive postihnutých kĺbov, čo by bolo potrebné overiť in vivo [9,10].

Niekoľko in vivo štúdií u obéznych ľudí hodnotilo aktivitu 11BHSD1 na systémovej úrovni po orálnom podaní kortizónu acetátu s predchádzajúcim podaním dexametazónu. Po potlačení endogénnej tvorby kortizolu dexametazónom je premena kortizónu na kortizol ukazovateľom hepatálnej aktivity 11BHSD1 [15,16]. Všetky práce potvrdili zníženú aktivitu 11BHSD1 v pečeni u centrálnej obezity. Ide pravdepodobne o ochranný fyziologický mechanizmus, ktorý vedie k zlepšeniu inzulínovej senzitivity a obmedzuje ďalší nárast telesného tuku [16].

Meranie lokálnej aktivity 11BHSD1 v tukovom tkanive u ľudí je obtiažne. Výsledky in vitro štúdií zaoberajúce sa úlohou 11BHSD1 u obezity nemusia platiť pre patofyziológiu ľudského organizmu [12,17]. Overenie aktivity 11BHSD1 v podkožnom tukovom tkanive in vivo prostredníctvom artério-venózneho rozdielu v sérovej koncentrácii kortizolu a kortizónu jednoznačne nepotvrdilo zmenu aktivity 11BHSD1 u obezity [18]. Naopak použitie mikrodialýzy podkožného tukového tkaniva, ktorej sonda bola premývaná rádioaktívne označeným kortizónom potvrdilo výsledky in vitro štúdií o zvýšenej lokálnej aktivite 11BHSD1 u obéznych osôb [19]. Spomínané štúdie sledovali aktivitu 11BHSD1 na systémovej a lokálnej úrovni u obezity, u ktorej sa

predpokladá prítomnosť subklinického zápalu [20,21]. Niektorí autori sa domnievajú, že 11BHSD1 sa podieľa na patogenéze chronického zápalu [9,10]. Práce, ktoré sa zaoberajú danou problematikou in vivo u ľudí chýbajú.

V našej práci po podaní kortizónu acetátu došlo k premene neaktívneho kortizónu na aktívny kortizol prostredníctvom enzýmu 11BHSD1 na systémovej a lokálnej úrovni u pacientiek s RA a kontrol. Na systémovej úrovni sa nepozoroval rozdiel v koncentráciách celkového a voľného plazmatického kortizolu medzi oboma skupinami, čo potvrdili aj porovnateľné koncentrácie slinného kortizolu. Podobne na lokálnej úrovni nebol zistený rozdiel v koncentrácii tkanivového kortizolu v podkožnom tukovom tkanive medzi pacientkami a kontrolami napriek zvýšenej systémovej koncentrácii zápalových cytokínov u pacientiek s RA. Tento výsledok je v súlade s inou prácou našej skupiny, kde sa sledovala degradácia kortizolu po intravenóznom podaní u pacientov s RA, kde sa však taktiež nenašiel rozdiel oproti zdravým osobám [22].

Záverom možno konštatovať, že napriek chronickému zápalu majú pacientky s RA nezmenenú konverziu kortizónu na aktívny kortizol, čo naznačuje, že systémová aktivita 11BHSD1 pravdepodobne nezodpovedá za neadekvátne nízke hladiny kortizolu u RA. Nemožno však vylúčiť zmeny aktivity tohto enzýmu v tkanive postihnutom zápalovým procesom.

Podakovanie

Naša veľká vďaka patrí prof. MUDr. RNDr. Luboslavovi Stárkovi, DrSc., za dlhoročnú spoluprácu. Ďakujeme aj p. Emílii Andelovej za technickú pomoc a asistenciu v laboratóriu.

Táto práca bola podporená grantom MZ 2005/20-NURCH-04 a VEGA 2/6157/26.

Skratky

11BHSD1 – 11 β -hydroxysteroid dehydrogenáza typ 1
GK – glukokortikoidy
RA – reumatoidná artritída

Literatúra

1. Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1554–1565.
2. Edwards CR, Benediktsson R, Lindsay RS et al. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenases: key enzymes in determining tissue-specific glucocorticoid effects. *Steroids* 1996; 61: 263–269.
3. Tomlinson JW, Walker EA, Bujalska IL et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocr Rev* 2004; 25: 831–866.
4. Imrich R, Rovinsky J, Malis F et al. Low levels of dehydroepiandrosterone sulphate in plasma, and reduced sympathoadrenal response to hypoglycaemia in premenopausal women with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 202–206.
5. Jessop DS, Harbuz MS. A defect in cortisol production in rheumatoid arthritis: why are we still looking? *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1097–1100.
6. Straub RH, Paimela L, Peltomaa R et al. Inadequately low serum levels of steroid hormones in relation to interleukin-6 and tumor necrosis factor in untreated patients with early rheumatoid arthritis and reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 654–662.
7. Imrich R, Vigas M, Rovinsky J et al. Adrenal plasma steroid relations in glucocorticoid-naïve premenopausal rheumatoid arthritis patients during insulin-induced hypoglycemia test compared to matched normal control females. *Endocr Regul* 2009; 43: 65–73.
8. Schlaghecke R, Kornely E, Wollenhaupt J et al. Glucocorticoid receptors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 740–744.
9. Hardy RS, Filer A, Cooper MS et al. Differential expression, function and response to inflammatory stimuli of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in human fibroblasts: a mechanism for tissue-specific regulation of inflammation. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R108.
10. Schmidt M, Weidler C, Naumann H et al. Reduced capacity for the reactivation of glucocorticoids in rheumatoid arthritis synovial cells: possible role of the sympathetic nervous system? *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1711–1720.
11. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3338–3342.
12. Tomlinson JW, Moore J, Cooper MS et al. Regulation of expression of 11be-

ta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue: tissue-specific induction by cytokines. *Endocrinology* 2001; 142: 1982–1989.

13. Prins JB, Niesler CU, Winterford CM et al. Tumor necrosis factor- α induces apoptosis of human adipose cells. *Diabetes* 1997; 46: 1939–1944.

14. Vogeser M, Möhnle P, Briegel J. Free serum cortisol: quantification applying equilibrium dialysis or ultrafiltration and an automated immunoassay system. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 521–525.

15. Stewart PM, Boulton A, Kumar S et al. Cortisol metabolism in human obesity: impaired cortisone $\rightarrow$ cortisol conversion in subjects with central adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1022–1027.

16. Rask E, Olsson T, Söderberg S et al. Tissue-specific dysregulation of cortisol meta-

bolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1418–1421.

17. Koska J, de Courten B, Wake DJ et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue and prospective changes in body weight and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 1515–1522.

18. Katz JR, Mohamed-Ali V, Wood PJ et al. An in vivo study of the cortisol-cortisone shuttle in subcutaneous abdominal adipose tissue. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 63–68.

19. Sandeep TC, Andrew R, Homer NZ et al. Increased in vivo regeneration of cortisol in adipose tissue in human obesity and effects of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor carbenoxolone. *Diabetes* 2005; 54: 872–879.

20. Schmidt MI, Saad MJ, Duncan BB. Subclinical inflammation and obesity,

diabetes and related disorders. *Drug Discovery Today Disease Mechanisms* 2005; 2: 307–312.

21. Tataranni PA. Relationship between subclinical inflammation, obesity, diabetes and related disorders. *Drug Discovery Today Disease Mechanisms* 2005; 2: 303–306.

22. Rovinsky J, Imrich R, Koska J et al. Cortisol elimination from plasma in premenopausal women with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 674–676.

MUDr. Jana Kerlik
www.endo.sav.sk/slovak.htm
e-mail: jana.kerlik@savba.sk

Doručeno do redakcie: 1. 10. 2010