



## EDITORIAL

### El síndrome metabólico como síndrome de Cushing intrahepatocitario

### The metabolic syndrome as intrahepatocytic Cushing's syndrome

Gumersindo Fernández Vázquez<sup>a,\*</sup>, Esther Torrecilla García<sup>a</sup> y Miguel Ángel Rubio Herrera<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Carlos III, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, España

Disponible en Internet el 2 de marzo de 2011

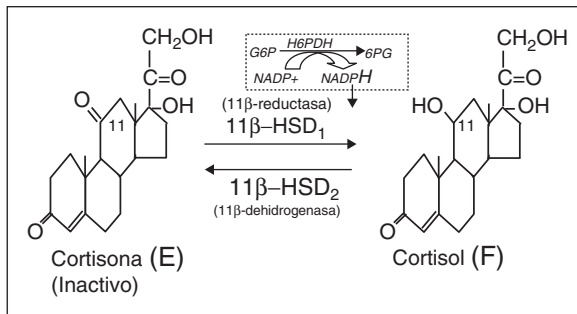
La analogía del síndrome metabólico de la obesidad común (idiopática) con el síndrome de Cushing, ha suscitado la hipótesis de que cierto grado de hipercortisolismo subyacería a la concurrencia de alteraciones metabólicas e hipertensión arterial del síndrome metabólico<sup>1</sup>. En efecto, una serie de parámetros indicadores del metabolismo del cortisol se correlacionan positivamente con componentes del síndrome metabólico. Así, la cortisolemia basal se correlaciona con la cintura, presión arterial, glucemia, resistencia a insulina y concentraciones de triglicéridos. La cortisoluria libre también se correlaciona con la cintura, triglicéridos e, inversamente, con las concentraciones de cHDL. Por otro lado, la obesidad visceral se correlaciona con resistencia a la supresión con dosis bajas de dexametasona, alteración del ritmo circadiano y respuesta del cortisol a la ingesta. Sin embargo, la dinámica general del eje corticosuprarrenal es básicamente normal en el síndrome metabólico<sup>2</sup>. Entonces, ¿dónde se ubicaría este supuesto hipercortisolismo del síndrome metabólico? Estudios sofisticados en perros<sup>3</sup> y en humanos obesos<sup>4</sup> mediante la infusión de cortisol tetramarcado con deuterio (F-4D), han evidenciado que más del 50% de la producción diaria de cortisol procede de la activación de cortisona por la acción de la 11 $\beta$ -hidroxi-esteroido

dehidrogenasa tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1) extra-suprarrenal, básicamente hepática. Las 11 $\beta$ -HSD son un dúo enzimático intracelular que modula la acción glucocorticoide a nivel prerceptor<sup>5</sup>. La 11 $\beta$ -HSD1 reduce la cortisona (E) (inactiva) a cortisol (F), actuando como amplificadora intracelular de la acción glucocorticoide. La 11 $\beta$ -HSD2, por el contrario, oxida F a E, inactivándolo (fig. 1). Ambas enzimas están codificadas por dos genes distintos, clonados y bien caracterizados. La expresión de 11 $\beta$ -HSD1 es muy ubicua<sup>6,7</sup>, en consonancia con la universalidad de las células diana de F, siendo máxima en el hígado<sup>8</sup>, seguida del tejido adiposo visceral (alrededor de 10 veces menor). También se expresa notablemente en tejido adiposo subcutáneo, músculo y célula beta pancreática, todos ellos tejidos muy relacionados con el metabolismo energético<sup>9</sup>. La actividad reductora de 11 $\beta$ -HSD1 es totalmente dependiente del cofactor NADPH<sup>10</sup>, obtenido por la acción de la hexosa-6-fosfato deshidrogenasa, enzima de inicio de la vía de las pentosas, y co-localizada con 11 $\beta$ -HSD1 en la cara interna del retículo endoplásmico<sup>11</sup>. La expresión de la 11 $\beta$ -HSD2 es máxima en la nefrona distal en donde inactiva F a E, protegiendo al receptor mineralocorticoide de la ocupación ilícita por cortisol<sup>12</sup>.

Numerosísimos trabajos experimentales<sup>13</sup> y en humanos<sup>2,9</sup> vinculan a la 11 $\beta$ -HSD1 con el síndrome metabólico. Los ratones con eliminación del gen 11 $\beta$ -HSD1 mediante manipulación genética (*knock out*) exhiben un fenotipo delgado y con resistencia al desarrollo del

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [gfernandez.hcii@salud.madrid.org](mailto:gfernandez.hcii@salud.madrid.org)  
(G. Fernández Vázquez).



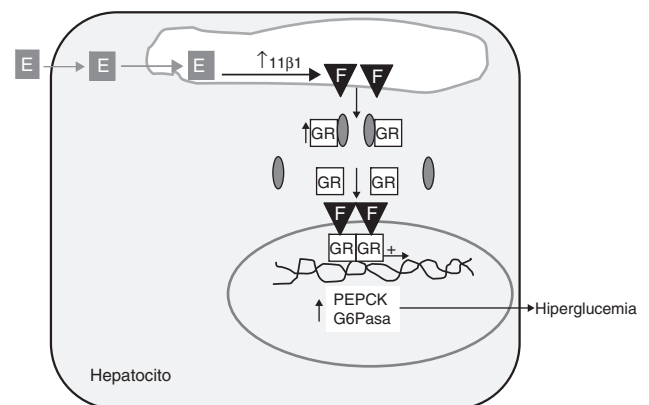
**Figura 1** 11β-hidroxiesteroide dehidrogenasas (11β-HSD) como moduladoras intracelulares de la acción glucocorticoide a nivel pre-receptor. G6P: glucosa-6- fosfato; H6PDH: hexosa-6-fosfato dehidrogenasa.

síndrome metabólico. Además, los inhibidores específicos de 11β-HSD1 mejoran el síndrome metabólico y previenen aterosclerosis. Por el contrario, la sobreexpresión selectiva de 11β-HSD1 en tejido adiposo mediante transgenización, genera animales con obesidad y síndrome metabólico. Por otro lado, la sobreexpresión selectiva hepática de 11β-HSD1 produce un fenotipo de animal delgado, pero con síndrome metabólico. Además, ensayos en humanos con inhibidores específicos de 11β-HSD1 demuestran una mejoría en el control glucémico y lipídico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>14</sup>.

En la última década se han publicado numerosos trabajos, sugiriendo que la expresión/actividad de 11β-HSD1 está disregulada en obesidad y DM2 en humanos, en diferentes tejidos: hígado, grasa visceral y subcutánea, y músculo esquelético. Sin embargo, la dirección de esta disregulación no está clara o es inconsistente y tampoco está bien definido el papel de las alteraciones de 11β-HSD1 en cada tejido. En general, existe consenso en cuanto a que la actividad global 11β-HSD1, que refleja fundamentalmente la actividad hepática, está reducida en obesos en relación con delgados<sup>15-18</sup>. A favor de ello también está el hecho de que la pérdida de peso aumenta la actividad de este enzima<sup>19</sup>. No obstante, en algún estudio no se observó cambio en la actividad 11β-HSD1 en obesos en comparación con delgados<sup>20</sup>. En los obesos diabéticos la actividad global de 11β-HSD1 no está reducida, manteniéndose en grados similares a la de delgados<sup>18</sup>. No existen apenas datos publicados acerca de la expresión del gen y la actividad directa de 11β-HSD1 en tejido hepático en obesos frente a delgados y en obesos con alteraciones metabólicas frente a los que no las tienen. Más conflictivos son los resultados de los trabajos de regulación de 11β-HSD1 en tejido graso, visceral y subcutáneo. En grasa visceral se ha publicado aumento de la expresión<sup>21,22</sup> y de la actividad enzimática<sup>23</sup> en obesos, pero también no diferencias en la expresión génica ni en actividad enzimática<sup>24</sup>. En otros trabajos se ha observado aumento de ARNm de 11β-HSD1 en adipocitos viscerales de pacientes diabéticos *in vitro*<sup>25</sup>, pero no diferencias en la cantidad de ARNm en tejido graso visceral entre obesos mórbidos con y sin síndrome metabólico<sup>26</sup>. En cuanto al tejido graso subcutáneo de obesos también se han publicado datos discordantes, con aumento<sup>27-30</sup> y no cambios<sup>20,24</sup> en ARNm y aumento<sup>20,30,31</sup>, pero también no cambios<sup>24</sup> en la actividad enzimática. En otros estudios se observó que la pérdida de peso en obesos

aumentaba la expresión del ARNm de 11β-HSD1 en adipocitos aislados de grasa subcutánea<sup>19</sup>. En obesos con DM2 se ha publicado aumento de ARNm<sup>25</sup> en grasa subcutánea en relación con no diabéticos. También se ha observado aumento de ARNm<sup>32,33</sup> y de actividad enzimática<sup>32</sup> en grasa subcutánea en aquellos obesos con intolerancia hidrocarbonada y resistencia a insulina. Además los miotubos de diabéticos tipo 2 *in vitro* muestran mayor expresión de 11β-HSD1 que controles con obesidad leve<sup>34</sup>. Estas diferencias en los resultados de diferentes trabajos, sobre todo en lo que respecta a la expresión en tejido adiposo, pueden deberse a la heterogeneidad de las poblaciones y modelos estudiados: sexos, edades, tipos de tejidos, actividad enzimática, tisular o global y expresión génica, *in vitro* o *in vivo*.

En algún estudio reciente, comunicado como póster, se ha descrito que los obesos mórbidos con síndrome metabólico tienen una mayor expresión hepática de 11β-HSD1 y del receptor glucocorticoide, que los obesos mórbidos sin síndrome metabólico<sup>35</sup>. Además, esta sobreexpresión se correlaciona positivamente con el número de componentes del síndrome metabólico presentes y está ausente en el tejido graso. El hepatocito alberga todo el repertorio de expresión de genes relacionados no sólo con la regeneración de cortisol, sino también del receptor glucocorticoide y de genes diana de su acción como los genes clave de la neoglucogénesis, la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) y la glucosa-6-fosfatasa (G-6Pasa) (fig. 2). Los resultados de estudios en perros demostrando que la administración oral de un inhibidor específico de 11β-HSD1 reprime la expresión hepática de PEPCK y G-6Pasa<sup>36</sup> apoyan el nexo causal entre 11β-HSD1 y la neoglucogénesis hepática. Más aún, trabajos muy recientes de Rosenstock et al demuestran que la adición de un inhibidor específico de 11β-HSD1 a pacientes con DM2 en mal control glucémico en monoterapia con metformina, tiene un efecto hipoglucemiante sumatorio<sup>14</sup>, lo cual sugiere, que 11β-HSD1 participaría en la patogenia de la hiperglucemia de la DM2. En conjunto estas evidencias apoyan la hipótesis de Iwasaki et al<sup>37</sup> de que el síndrome metabólico podría tratarse de un "estado de Cushing intracelular"<sup>37</sup>. Este concepto está basado en estudios de regulación en una línea celular de hepatoma humano con



**Figura 2** Escenario del Cushing intrahepatocitario en el síndrome metabólico. E: cortisona; F: cortisol; 11β-HSD1: 11β-hidroxi-esteroide dehidrogenasa 1; GR: receptor glucocorticoide; PEPCK: fosfoenolpiruvato carboxiquinasa; G-6Pasa: glucosa-6-fosfatasa.

transfección estable del promotor de 11 $\beta$ -HSD1. Los datos preliminares de mayor expresión hepática en obesos con síndrome metabólico favorecen el concepto del síndrome metabólico como hipercortisolismo intrahepático.

El aumento de la producción hepática de cortisol en los obesos con síndrome metabólico no se acompaña de hipercortisolismo sistémico, porque ambos orígenes del cortisol circulante, suprarrenal y hepático, están en equilibrio dinámico y el aumento de producción hepática se ve compensado por un mayor catabolismo hepático del cortisol y una menor actividad del eje corticosuprarrenal, como se demuestra por el aumento de ACTH dosis dependiente en respuesta al tratamiento con inhibidores específicos de 11 $\beta$ -HSD1<sup>14</sup>.

En síntesis, la regulación a la baja de 11 $\beta$ -HSD1, sobre todo hepática, en la obesidad actuaría como mecanismo de protección frente a la aparición de alteraciones metabólicas asociadas a la misma. La ausencia de este mecanismo de compensación, crearía un estado de hipercortisolismo local –Cushing intracelular– relativo, favorable a la aparición de las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad. Además, 11 $\beta$ -HSD1 se convierte en una potencial diana para el tratamiento farmacológico del síndrome metabólico.

## Agradecimientos

Los autores agradecen el soporte financiero de la Fundación Mutua Madrileña y de la Sociedad Madrileña de Endocrinología, Nutrición y Diabetes.

## Bibliografía

- Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos C, Karagiannis A, Mikhailidis DP. The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: A hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2692–701.
- Cooper MS, Stewart PM. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and its role in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, metabolic syndrome and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4645–54.
- Basu R, Edgerton DS, Singh RJ, Cherrington A, Rizza RA. Splanchnic cortisol production in dogs occurs primarily in the liver. Evidence for substantial hepatic specific 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. *Diabetes.* 2006;55:3013–9.
- Basu R, Basu A, Grudzien M, Jung P, Jacobson P, Johnson M, et al. The liver is the site of splanchnic cortisol production in obese nondiabetic humans. *Diabetes.* 2009;58:39–45.
- Draper N, Stewart PM. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase and the pre-receptor regulation of corticosteroid hormone action. *J Endocrinol.* 2005;186:251–71.
- Monder C, White PC. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase. *Vit Horm.* 1993;47:187–271.
- Ricketts ML, Verhaeg JM, Bujalska I, Howie AJ, Rainey WE, Stewart PM. Immunohistochemical localization of type 1 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase in human tissues. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1325–35.
- Tannin GM, Agarwal AK, Monder C, New MI, White PC. The human gene for 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase. Structure, tissue distribution, and chromosomal localization. *J Biol Chem.* 1991;266:16653–8.
- Morton NM. Obesity and corticosteroids: 11 $\beta$ -Hydroxysteroid type 1 as a cause and therapeutic target in metabolic disease. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316:154–64.
- Lavery GC, Walker EA, Draper N, Jeyasuria P, Marcos J, Shackleton CH, et al. Hexose-6-phosphate dehydrogenase knock out mice lack 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type-1 mediated glucocorticoid generation. *J Biol Chem.* 2006;281:6546–51.
- Odermatt A, Atanasov AG, Balazs Z, Schweizer RAS, Nashev LG, Schuster D, et al. Why is 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type-1 facing the endoplasmic reticulum lumen? Physiological relevance of the membrane topology of 11 $\beta$ -HSD1. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;248:15–23.
- Hadoke PWF, Iqbal J, Walker BR. Therapeutic manipulation of glucocorticoid metabolism in cardiovascular disease. *Br J Pharmacol.* 2009;156:689–912.
- Paterson JM, Seckl JR, Mullins JJ. Genetic manipulation of 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenases in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;289:R642–52.
- Rosenstock J, Banarer S, Fonseca VA, Inzucchi SE, Sun W, Yao W, et al. The 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor INCB13739 improves hyperglycemia in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy. *Diabetes Care.* 2010;33:1516–22.
- Stewart PM, Boulton A, Kumar S, Clark PMS, Shackleton CHL. Cortisol metabolism in human obesity: impaired cortisone  $\rightarrow$  cortisol conversion in subjects with central adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1022–7.
- Rask E, Olsson T, Söderberg S, Andrew R, Livingstone DE, Johnson O, et al. Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1418–21.
- Rask E, Walker BR, Söderberg S, Livingstone DE, Eliasson M, Johnson O, et al. Tissue-specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: Increased adipose 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3330–6.
- Valmasakis G, Anwar A, Tomlinson JW, Shackleton CHL, McTernan PG, Chetty R, et al. 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in lean and obese males with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4755–61.
- Tomlinson JW, Moore JS, Clark PMS, Holder G, Shakespeare L, Stewart PM. Weight loss increases 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression in human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2711–6.
- Westerbacka J, Yki-Järvinen, Vehkavaara S, Häkkinen A-M, Andrew R, Wake DJ, et al. Body fat distribution and cortisol metabolism in Healthy men: enhanced 5 $\beta$ -reductase and lower cortisol/cortisone metabolite ratios in men with fatty liver. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4924–31.
- Desbrière R, Vuaroqueaux V, Achard V, Boullu-Ciocca S, Labuhn M, Dutour A, et al. 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 mRNA is increased in both visceral and subcutaneous adipose tissue of obese patients. *Obesity.* 2006;14:794–8.
- Mariniello B, Ronconi V, Rilli S, Bernante P, Boscaro M, Mantero F, et al. Adipose tissue 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression in obesity and Cushing syndrome. *J Endocrinol.* 2006;155:435–41.
- Veilleux A, Rhéaume C, Daris M, Luu-The V, Tchernof A. Omental adipose tissue type 1 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase oxoreductase activity, body fat distribution, and metabolic alterations in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3550–7.
- Tomlinson JW, Sinha B, Bujalska I, Hewison M, Stewart PM. Expression of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue is not increased in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5630–5.
- Üçkaya G, Karadurmus N, Kutlu O, Çorakçi A, Kizildag S, Ural AU, et al. Adipose tissue 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and hexose-6-phosphate dehydrogenase gene expressions are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Practice.* 2008;82S: S135–40.

26. Muñoz R, Carvajal C, Escalona A, Boza C, Pérez G, Ibáñez L.  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is overexpressed in subcutaneous adipose tissue of morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2009;19:764–70.
27. Paulmyer-Lacroix O, Boullu S, Oliver Ch, Alessi M-C, Grino M. Expression of the mRNA coding for  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue from obese patients: An *in situ* hybridization study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2701–5.
28. Kannisto K, Pietiläinen KH, Ehrenborg E, Rissanen A, Kaprio J, Hamsten A, et al. Overexpression of  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-1 in adipose tissue is associated with acquired obesity and features of insulin resistance: studies in young adult monozygotic twins. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4414–21.
29. Engeli S, Böhnke J, Feldpausch M, Gorzelniak K, Heintze U, Luftn F, et al. Regulation of  $11\beta$ -HSD genes in human adipose tissue: influence of central obesity and weight loss. *Obes Res*. 2004;12:9–17.
30. Lindsay RS, Wake DJ, Nair S, Bunt J, Livingstone DEW, Permana PA, et al. Subcutaneous adipose  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity and messenger ribonucleic acid levels are associated with adiposity and insulinemia in Pima indians and caucasians. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2738–44.
31. Sandeep TC, Andrew R, Homer NZM, Andrews RC, Smith K, Walker BR. Increased *in vivo* regeneration of cortisol in adipose tissue in human obesity and effects of the  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor carbenoxolone. *Diabetes*. 2005;54:872–9.
32. Koska J, Courten B, Wake DJ, Nair S, Walker BR, Bunt JC.  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue and prospective changes in body weight and insulin resistance. *Obesity*. 2006;14:1515–22.
33. Tomlinson JW, Finney J, Gay G, Hughes BA, Hughes SV, Stewart PM. Impaired glucose tolerance and insulin resistance are associated with increased adipose  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and elevated hepatic  $5\alpha$ -reductase activity. *Diabetes*. 2008;57:2652–60.
34. Abdallah BM, Beck-Nielsen H, Gaster M. Increased expression of  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in type 2 diabetic myotubes. *Eur J Clin Invest*. 2005;35:627–34.
35. Torrecilla E, Fernández Vázquez G, Vicent D, Barabash A, Cabrerizo L, Sánchez Pernaute A, et al. Expresión de  $11\beta$ -hidroxiesteroide dehidrogenasa tipo1 y del receptor glucocorticoide en tejido hepático y adiposo (visceral y subcutáneo) en pacientes con obesidad mórbida, con y sin síndrome metabólico. Abstracts VIII Congreso de la Sociedad de Endocrinología, Nutrición y Diabetes de la Comunidad de Madrid (SENDIMAD). *Endocrinol Nutr*. 2009;56:0.e1–10. E3.
36. Edgerton DS, Basu R, Ramnanan CJ, Farmer TD, Neal D, Scott M, et al. Effect of  $11\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase-1 inhibition on hepatic glucose metabolism in the conscious dogs. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;298:E1019-26.
37. Iwasaki Y, Takayasu S, Nishiyama M, Tsugita M, Taguchi T, Asai M, et al. Is the metabolic syndrome an intracellular Cushing state? Effects of multiple humoral factors on the transcriptional activity of the hepatic glucocorticoid-activating enzyme ( $11\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase-1) gene. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;285:10–8.