



Glucocorticoids and beta-cell function

Marta Fichna¹, Piotr Fichna²

¹Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Medicine, Poznan University of Medical Sciences

²Department of Pediatric Diabetes and Obesity, Poznan University of Medical Sciences

Abstract

Glucocorticoids (GCs) play a pivotal role in carbohydrate metabolism. They counteract insulin by decreasing peripheral glucose uptake and stimulating hepatic gluconeogenesis, although they are best known for inducing insulin resistance (IR). Moreover, GCs may attenuate the incretin effect. Nevertheless, their direct impact on beta cells is not fully defined. This review aims to present the current understanding of this subject.

Humans exposed to GC excess display IR, impaired glucose tolerance, and eventually develop diabetes. Although their insulin levels are elevated, they present lower insulin output in response to glucose than obese individuals. Rodent models demonstrate that GC-induced IR is accompanied by compensatory beta-cell hyperplasia. GC excess with high-fat diet leads to fasting hyperglycaemia and suppressed glucose-stimulated insulin secretion (GSIS) despite increased beta cell mass.

The majority of *in vitro* studies confirm an inhibitory GC effect on insulin secretion. The mechanism remains ambiguous but might involve its direct influence upon expression of molecules essential for glucose sensing and metabolism, enhanced glucose cycling, down-regulated insulin gene transcription, hampered insulin exocytosis, amplified alpha-adrenergic signalling, and/or increased beta-cell apoptosis. There are also reports that suggest increased GSIS after beta cell exposure to GCs *in vitro*. Transgenic mice with enhanced corticosterone regeneration within their beta cells present augmented secretory capacity of their islets.

To summarise, GCs exert a significant role in carbohydrate balance through various mechanisms, including direct impact on beta cell function. Observed discrepancies may arise from differences in study design. A thorough understanding of GC action will provide important clinical clues for disorders of glucose homeostasis. (*Endokrynol Pol* 2017; 68 (5): 568–573)

Key words: glucocorticoids, beta cell, insulin

Introduction

Glucocorticoids (GCs) are 21-carbon steroid hormones synthesised in the fascicular zone of the adrenal cortex. They are indispensable for survival and exert multiple functions in the organism, affecting its growth, reproduction, immune responses, mood, and stress reactions. The strong immunosuppressive and anti-inflammatory properties of GCs led to their widespread use in a number of diseases, including allergic, autoimmune, and haematological conditions, where their dosage usually exceeds the requirements in healthy persons. Moreover, GCs seriously influence carbohydrate, lipid, and protein metabolism [1]. During periods of fasting they enable maintenance of physiological blood glucose levels by decreasing glucose uptake and utilisation in muscle and by stimulating hepatic glucose production (gluconeogenesis and glycogenolysis) [2]. However, GC excess — caused either by pituitary tumours, ectopic ACTH secretion, adrenal tumours, or of exogenous origin — leads to several adverse effects, comprising visceral obesity, impaired glucose homeostasis, dyslipidaemia, and hypertension [3]. Increased serum cortisol levels enhance hepatic glucose output by induction of

the gluconeogenesis enzymes: glucose-6-phosphatase, fructose-1,6-bisphosphatase, and phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) [4]. Additionally, GCs stimulate proteolysis in skeletal muscle and lipolysis in adipose tissue, which raises circulating amino acids and glycerol level, i.e. provides more substrates for gluconeogenesis [5, 6]. Moreover, GCs potentiate metabolic effects of other hormones: catecholamines, glucagon, and growth hormone. Thereby, they are known to counteract insulin, although recent data suggest that at a fed state, GCs and insulin might act synergistically to promote the lipid storage [7, 8]. Expansion of the visceral fat in Cushing's syndrome indicates that the GC effect on adipose tissue might be depot-dependent (reviewed in [9]).

With regard to the carbohydrate metabolism, GCs are best known to contribute to insulin resistance (IR) in the liver and peripheral tissues. In skeletal muscle and adipose tissue, they decrease insulin sensitivity mainly by the post-receptor effects of the insulin signalling. The translocation of the glucose transporter GLUT4 to the cell surface is hence reduced, which in turn leads to decreased glucose uptake [10, 11]. Through their lipolytic effect, GCs increase circulating free fatty acids, which



Marta Fichna, Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Medicine, Poznan University of Medical Sciences, 48 Przybyszewskiego, 60-355 Poznań, tel. (61) 869 1330, fax: (61) 869 1682, e-mail: mfichna@man.poznan.pl

additionally impair insulin sensitivity of the liver and skeletal muscle [12]. Moreover, GCs display an antagonistic action on insulin-stimulated glycogen synthase kinase-3 phosphorylation, thereby lowering glycogen synthesis in skeletal muscle and further contributing to insulin resistance [13]. Impaired insulin responsiveness in peripheral tissues augments insulin demand and challenges its synthesis in pancreatic islets. Chronic administration of exogenous GCs increases fasting and stimulated plasma insulin levels, which reflects a compensatory response of beta cells to decreased insulin sensitivity in peripheries [14, 15]. Therefore, GCs are a well-established risk factor for insulin resistance, leading to impairment of glucose tolerance and subsequent development of diabetes. Finally, recent data suggest that GC may also affect insulin secretion *via* attenuated incretin effect. Whether this is due to reduced synthesis of the glucagon-like peptide 1 (GLP1) or its impaired action remains a matter of debate and an area for further research [16, 17].

Unexpectedly, despite the long recognised diabetogenic action of GCs, their direct impact on beta cell function is still not fully defined. Cytoplasmic glucocorticoid receptor (GR), which acts as a ligand-activated transcription factor, is expressed in the pancreas, including beta cells [18, 19]. Upon hormone binding GR is dissociated from heat shock proteins and translocated to the nucleus, where it participates in transactivation or transrepression of the GC target genes. Studies evaluating beta cell responsiveness conditioned by GCs reveal inconsistent results. Most, but not all, *in vitro* studies indicate an inhibitory GC effect on insulin secretion, whereas the results of *in vivo* analyses are often confounded by concomitant development of peripheral insulin resistance, and adaptive hyperinsulinaemia [20]. This review aims to present the current understanding of the role of GCs in insulin secretory beta cell function.

Glucocorticoid effects evaluated *in vivo*

Humans suffering from Cushing's syndrome display impaired glucose tolerance with biochemical indices of decreased insulin sensitivity, detectable already at a subclinical stage of the disease [5, 21–25]. Over 30% of these patients eventually develop diabetes [26]. Increased fasting and postprandial plasma glucose levels reflect the metabolic action of GCs upon the liver and peripheral tissues. Circulating insulin levels are usually elevated; however, compared to obese subjects, patients with Cushing's syndrome present lower insulin output in response to glucose load [22, 23, 27]. This "relative hypoinsulinaemia" was also demonstrated in a study of the effect of two-week exposure to prednisolone, which impaired different aspects of beta cell function

evaluated in standardised meal tests [28]. Individuals exposed to chronic exogenous GC excess manifest similar alterations of glucose homeostasis, which may ultimately lead to diabetes [29, 30]. However, even short-term GC treatment (ranging from an overnight infusion up to a six-day course) of healthy volunteers revealed impaired glucose disposal and elevated fasting serum insulin [31–33]. Individuals with prior deterioration of the beta cell function, so-called "low-insulin responders", are particularly susceptible to further impairment of their glucose tolerance upon GC treatment [34, 35]. Nonetheless, the mechanism of GC diabetogenic action *in vivo* predominantly involves insulin resistance rather than decreased beta cell mass and capacity for insulin production [36]. Consistent with this, withdrawal of GC substitution in patients with adrenocortical failure improved their insulin sensitivity in terms of enhanced glucose oxidation and reduced endogenous glucose production, with no increase in the insulin output [37]. On the contrary, at high doses (100 mg hydrocortisone, 60 mg prednisone, or 6 mg dexamethasone [DEX] daily) GCs have been shown to decrease insulin secretion in healthy volunteers [38–40]. However, these observations may reflect beta cell failure due to functional exhaustion or glucotoxicity and not a direct beta cell inhibitory effect [41].

Animal models enable combined functional *in vivo* investigation with subsequent morphological assessment of GC effects upon pancreatic islets. Healthy adult rats exposed to a DEX course (5 and 24 days) presented dose-dependent peripheral insulin resistance and hyperglycaemia, with compensatory beta cell proliferation, resulting in increased fractional volume of the endocrine pancreas [42, 43]. By as early as one day, GC treatment resulted in higher fasting and fed circulating insulin levels, although features of impaired glucose tolerance were developing in a time-dependent manner to become evident after five days of DEX administration, together with a marked beta cell hyperplasia [44]. Corticosterone implants in combination with two weeks of high-fat diet led to fasting hyperglycaemia despite increased beta cell mass in young Sprague-Dawley rats, due to combined effect of insulin resistance, hyperglucagonaemia, and impaired beta cell responsiveness to glucose load [45]. High dose of intraperitoneal hydrocortisone was shown to suppress the glucose-stimulated insulin secretion (GSIS) in mice following an intravenous glucose challenge [46]. Forced GC signalling in mature murine beta cells overexpressing GR resulted in lowered GSIS and, consequently, impaired glucose tolerance despite a normal beta cell mass [47, 48]. Prolonged enhancement of the GCs signalling in pancreatic beta cells may aggravate with age and lead to secondary diabetes [49].

Inhibitory glucocorticoid effect on insulin secretion *in vitro*

Considering possible confounding peripheral factors, which affect the analysis of GC impact on pancreas in humans and rodents, *in vitro* studies can provide better insight into the direct regulatory GC effect on beta cells. However, such investigations have also produced conflicting results, probably because of various study designs, GC preparations used, dosages, and time of exposure, as well as different characteristics of the studied cells. The majority of studies indicate an inhibitory GC effect on insulin secretion *in vitro* [50–56]. The effect is dose-dependent and abolished by addition of GR antagonist RU486 to the cell culture [47, 56–60]. GCs reduce both phases of insulin secretion, although the first phase can be particularly affected [47, 56–58, 61]. On the contrary, GCs do not seem to alter basal insulin secretion *in vitro* [52, 56]. Some studies indicate a rapid GC inhibitory effect [50, 51], whereas others demonstrate a delayed onset response [52, 54, 56]. Additionally, prior exposure to DEX attenuates beta cell reaction to other insulin secretagogues, such as potassium, arginine, tolbutamide, and 12-O-tetradecanoyl phorbol-13-acetate (TPA) [50, 56, 59]. In contrast, isolated islets from the DEX-pretreated rats displayed increased GSIS — perhaps reflecting a rapid compensatory adaptation to insulin resistance, while primary islet cultures from the same strain without prior GCs exposure presented attenuated insulin response to glucose when DEX was added to the culture medium [44].

The exact mechanisms of the inhibitory GC action on insulin secretion remain ambiguous. Given the regulatory role of GCs in glucose metabolism pathways, one might expect a direct effect on expression of molecules essential for glucose sensing and intracellular metabolism. There is some evidence of enhanced degradation of the glucose transporter GLUT2 and decreased glucokinase expression in DEX-treated beta cell cultures [55, 62]. However, more recent data indicate that both in DEX-treated and control islets mRNA and protein content for GLUT2, glucokinase and pyruvate kinase remain unaltered, and there is no difference in glucose oxidation rate and NADPH rise [56, 59, 63]. This implies that major defects at the level of the beta cell glucose transport and metabolism are unlikely to be the reason for altered GSIS in the presence of GCs *in vitro*.

Another metabolic concept was that GCs might increase glucose cycling. Normally, a glucose-induced rise in intracellular ATP enables the closure of the ATP-dependent K⁺ channels, which results in depolarisation of the plasma membrane and opening of the voltage-dependent Ca²⁺ channels, leading to the influx of calcium and efficient insulin exocytosis [64]. Glucose cycling is the simultaneous phosphorylation of glucose to glucose-

-6-phosphate and its dephosphorylation back to glucose, resulting in ineffective ATP consumption [65]. Enhanced hepatic glucose cycling was demonstrated *in vivo* in patients with Cushing's syndrome [24]. Normal pancreatic islets display a negligible rate of this futile process because the glucose dephosphorylation rate is very low [66, 67]. However, glucose cycling was considerably elevated in islets from diabetic and obese rodents, and this process was enhanced under the GC influence, through an increase in islet glucose-6-phosphatase activity [53, 66, 68].

On the other hand, decreased insulin secretion might simply result from impaired insulin synthesis. Indeed, a negative glucocorticoid response element was identified on insulin promoter [69]. Accordingly, DEX exerts a negative regulatory effect on insulin mRNA levels when assessed in dispersed primary rat islet cells [70]. However, an opposite DEX action was noticed with regard to the intact islet cell mass, which was ascribed to higher intracellular cAMP content in clustered cells enhancing their secretory responsiveness [70, 71]. Similar to this latter observation, a stimulatory role of DEX on insulin gene transcription in rat pancreatic islets was also reported in the past [72]. In addition, the inhibition of the insulin synthesis cannot account for the reduced insulin release, because by the end of *in vitro* experiments, the insulin content in DEX-treated cells was higher than that of the control islets [56, 73]. It cannot be excluded that high-dose or long-term exposure eventually suppresses the insulin synthesis [58], although an inhibitory GC influence on insulin exocytosis seems more likely. Impaired insulin secretion may be linked to an insufficient rise in intracellular calcium, which is required for the activation of the protein kinase Calpha (PKC α) and the phospholipase C (PLC) isozymes, involved in exocytosis of preformed insulin granules [51, 61]. This influence could plausibly take place through increased activity of the K(v)1.5 voltage-gated channels and subsequent decrease in peak values of intracellular calcium, leading to a deleterious effect on membrane depolarisation [74]. However, recent analyses reveal only subtle modifications of the intracellular calcium oscillations in GC-exposed rodent pancreatic islets [56]. Slow onset of the inhibitory effect and its subsequent delayed reversal after DEX removal from the culture medium indicate a plausible genomic inhibitory action upon beta cells [56, 75]. Nonetheless, no decline in intracellular components of the PLC/inositol-1,4,5-triphosphate pathway, normally involved in insulin secretion, was detected under the influence of DEX [59, 63]. Hypothetically, GCs could indirectly affect the insulin secretion by an influence on transcription factors or phosphorylating enzymes required for efficient secretory function [63].

Another plausible mechanism of the GC action upon beta cells involves enhanced alpha2-adrenergic recep-

tor signalling, which inhibits the insulin secretion [76]. GCs are known for their modulatory role in the sympathetic nervous system. In beta cells, they seem to specifically up-regulate the alpha2-adrenergic receptor expression, as shown in beta cell lines subjected to GCs as well as in RIP1-GR transgenic mice, which specifically overexpress the GR in their beta cells [49, 77]. In the islets from the RIP1-GR mice, a selective antagonist of the alpha2-receptor restores GSIS, but it has no effect on control islets with normal GR expression [49].

Finally, it was also hypothesised that GCs might affect insulin biosynthesis *via* enhanced beta cell apoptosis [78, 79]. Detailed studies in the INS-1 cells derived from the rat insulinoma and in C57BL/6 mouse islets cultured in the presence of DEX (0.1 μ M) revealed increased apoptosis rates, an effect abrogated by the addition of RU486 [79]. DEX decreases the expression of the anti-apoptotic Bcl-2 protein, and induces cell death through dephosphorylation of pro-apoptotic BAD protein and stimulation of the mitochondrial apoptotic pathway [75, 79]. In contrast, at higher concentrations (up to 10 μ M) DEX was able to reduce cytokine-induced apoptosis in the rat INS-1E cells, although it did not restore GSIS in the presence of inflammatory cytokines [80]. Molecular pathways of the GC-induced apoptosis are still under investigation. GCs may operate through transactivation of genes controlling cellular redox balance and endoplasmic reticulum stress [81, 82]. However, apoptotic changes do not seem to be a major mechanism of impaired beta cell function under the influence of GCs.

Stimulatory glucocorticoid effect on insulin secretion *in vitro*

Despite prevalent data suggestive of inhibitory GC action on beta cell function, there are some reports that indicate no effect or even an increase in GSIS after GC exposure *in vitro* [83–85]. Beta cells from adult rats treated with high-dose DEX prior to the islet collection also displayed increased GSIS, whereas pancreatic tissue from the adrenalectomised rats secreted less insulin in response to perfused glucose [15, 63, 84, 86]. Compared to the control samples, islets isolated from DEX-treated rats that exhibited insulin hypersecretion in response to glucose, revealed enhanced mitochondrial function, augmented Ca²⁺ signalling, and increased PLC/PKC activity [63]. Increased peak GSIS was also reported in perfused *ex vivo* islets from DEX-treated rats maintained on a high-fat diet, and this observation contrasted with *in vivo* studies in the same animals, which displayed fasting hyperinsulinaemia but a blunted early phase reaction to intravenous glucose load compared to the rats on high-fat diet without DEX [87]. Therefore, in the intact organism, the adaptive GC-induced increase in insulin secretion might be modulated by additional

metabolic or hormonal factors. Short-term *in vitro* corticosterone exposure of pancreatic islets derived from lean C57BL/6 mice did not affect basal insulin secretion but enhanced both GSIS phases, with marked elevation of the early insulin release persisting even after prolonged GCs treatment [88]. Significant differences in expression of several genes involved in signal transduction, cellular stress response, and nucleotide and lipid metabolism were also described in this latter study.

Discrepant observations of the GC influence on beta cell function may arise from different organisms studied, various doses of GCs applied, and different times of exposure. They also support the notion that there might be a certain optimal GC level required for adequate beta cell function. Heterozygous transgenic mice displaying a moderate increase in activity of type 1 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase and enhanced local regeneration of active corticosterone within their beta cells, even when maintained on high-fat diet, displayed improved response to intravenous glucose load compared to controls lacking the transgene [89]. Moreover, their islets featured augmented secretory capacity and an up-regulation of genes connected with differentiation, secretory pathways, and cellular stress management [89]. This model of increased exposure to GCs seems closer to the physiology, as indicated by lack of suppression of proinflammatory genes, which was otherwise reported in islets exposed to high levels of exogenous corticosterone [88].

Summary

GCs exert a significant role in carbohydrate balance through various mechanisms, including direct impact on beta cell secretory function. Thorough understanding of these actions as well as better insights into early origins of the GC-induced metabolic disorders may provide important clinical clues for the study of diabetes. This would be especially valuable in the context of prevention and new treatment measures, but also with regard to future developments in beta cell preservation and transplantation procedures.

Acknowledgements

The work was supported by Prof. A. Czyżyk research grant from the Polish Diabetes Association. Inspiration from Prof Nicholas Morton is gratefully acknowledged.

References

1. Arlt W, Stewart PM. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005; 34(2): 293–313, doi: [10.1016/j.ecl.2005.01.002](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2005.01.002), indexed in Pubmed: [15850843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15850843/).
2. De Fe, Perriello G, Torlone E, et al. Contribution of cortisol to glucose counterregulation in humans. *Am J Physiol*. 1989; 257: E35–42.
3. Cieszyński Ł, Berendt-Obolończyk M, Szulc M, et al. Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion. *Endokrynol Pol*. 2016; 67(4): 458–471, doi: [10.5603/EPa.2016.0055](https://doi.org/10.5603/EPa.2016.0055), indexed in Pubmed: [27387249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27387249/).

4. Cassuto H, Kochan K, Chakravarty K, et al. Glucocorticoids regulate transcription of the gene for phosphoenolpyruvate carboxykinase in the liver via an extended glucocorticoid regulatory unit. *J Biol Chem.* 2005; 280(40): 33873–33884, doi: [10.1074/jbc.M504119200](https://doi.org/10.1074/jbc.M504119200), indexed in Pubmed: [16100117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16100117/).
5. Pivonello R, De Leo M, Vitale P, et al. Pathophysiology of diabetes mellitus in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010; 92 Suppl 1: 77–81, doi: [10.1159/000314319](https://doi.org/10.1159/000314319), indexed in Pubmed: [20829623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20829623/).
6. Djurhuus CB, Gravholt CH, Nielsen S, et al. Effects of cortisol on lipolysis and regional interstitial glycerol levels in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002; 283(1): E172–E177, doi: [10.1152/ajpendo.00544.2001](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00544.2001), indexed in Pubmed: [12067858](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12067858/).
7. Gathercole L, Bujalska J, Stewart P, et al. Glucocorticoid Modulation of Insulin Signaling in Human Subcutaneous Adipose Tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(11): 4332–4339, doi: [10.1210/jc.2007-1399](https://doi.org/10.1210/jc.2007-1399).
8. Gathercole LL, Morgan SA, Bujalska JJ, et al. Regulation of lipogenesis by glucocorticoids and insulin in human adipose tissue. *PLoS One.* 2011; 6(10), doi: [10.1371/journal.pone.0026223](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026223), indexed in Pubmed: [22022575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22022575/).
9. Lee MJ, Pramyothin P, Karastergiou K, et al. Deconstructing the roles of glucocorticoids in adipose tissue biology and the development of central obesity. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1842(3): 473–481, doi: [10.1016/j.bbadis.2013.05.029](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.05.029), indexed in Pubmed: [23735216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23735216/).
10. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 54(1): 131–138, doi: [10.1210/jcem-54-1-131](https://doi.org/10.1210/jcem-54-1-131), indexed in Pubmed: [7033265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7033265/).
11. Weinstein SP, Wilson CM, Pritsker A, et al. Dexamethasone inhibits insulin-stimulated recruitment of GLUT4 to the cell surface in rat skeletal muscle. *Metabolism.* 1998; 47(1): 3–6, doi: [10.1016/s0026-0495\(98\)90184-6](https://doi.org/10.1016/s0026-0495(98)90184-6), indexed in Pubmed: [9440469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9440469/).
12. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obesity Reviews.* 2010; 11(1): 11–18, doi: [10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x), indexed in Pubmed: [19656312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19656312/).
13. Ruzzin J, Wagman AS, Jensen J. Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signalling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor. *Diabetologia.* 2005; 48(10): 2119–2130, doi: [10.1007/s00125-005-1886-0](https://doi.org/10.1007/s00125-005-1886-0), indexed in Pubmed: [16078016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16078016/).
14. Lenzen S, Bailey CJ. Thyroid hormones, gonadal and adrenocortical steroids and the function of the islets of Langerhans. *Endocr Rev.* 1984; 5(3): 411–434, doi: [10.1210/edrv-5-3-411](https://doi.org/10.1210/edrv-5-3-411), indexed in Pubmed: [6381036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6381036/).
15. Karlsson S, Ostlund B, Myrsén-Axcróna U, et al. Beta cell adaptation to dexamethasone-induced insulin resistance in rats involves increased glucose responsiveness but not glucose effectiveness. *Pancreas.* 2001; 22(2): 148–156, doi: [10.1097/00006676-200103000-00007](https://doi.org/10.1097/00006676-200103000-00007), indexed in Pubmed: [11249069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11249069/).
16. Richter G, Göke R, Göke B, et al. Dexamethasone pretreatment of rat insulinoma cells decreases binding of glucagon-like peptide-1(7-36) amide. *J Endocrinol.* 1990; 126(3): 445–450, doi: [10.1677/joe.0.1260445](https://doi.org/10.1677/joe.0.1260445), indexed in Pubmed: [2170555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2170555/).
17. Sato T, Hayashi H, Hiratsuka M, et al. Glucocorticoids decrease the production of glucagon-like peptide-1 at the transcriptional level in intestinal L-cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2015; 406: 60–67, doi: [10.1016/j.mce.2015.02.014](https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.02.014), indexed in Pubmed: [25700603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25700603/).
18. Fischer B, Rausch U, Wollny P, et al. Immunohistochemical localization of the glucocorticoid receptor in pancreatic beta-cells of the rat. *Endocrinology.* 1990; 126(5): 2635–2641, doi: [10.1210/endo-126-5-2635](https://doi.org/10.1210/endo-126-5-2635), indexed in Pubmed: [1691702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1691702/).
19. Kutlu B, Burdick D, Baxter D, et al. Detailed transcriptome atlas of the pancreatic beta cell. *BMC Med Genomics.* 2009; 2: 3, doi: [10.1186/1755-8794-2-3](https://doi.org/10.1186/1755-8794-2-3), indexed in Pubmed: [19146692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19146692/).
20. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes.* 1993; 42(11): 1663–1672, doi: [10.2337/diab.42.11.1663](https://doi.org/10.2337/diab.42.11.1663), indexed in Pubmed: [8405710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8405710/).
21. Cohen P, Barzilai N, Barzilai D, et al. Correlation between insulin clearance and insulin responsiveness: studies in normal, obese, hyperthyroid, and Cushing's syndrome patients. *Metabolism.* 1986; 35(8): 744–749, doi: [10.1016/0026-0495\(86\)90242-8](https://doi.org/10.1016/0026-0495(86)90242-8), indexed in Pubmed: [3526086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3526086/).
22. Page R, Boolell M, Kalfas A, et al. Insulin secretion, insulin sensitivity and glucose-mediated glucose disposal in Cushing's disease: a minimal model analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991; 35(6): 509–517, doi: [10.1111/j.1365-2265.1991.tb00936.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1991.tb00936.x), indexed in Pubmed: [1769133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1769133/).
23. Friedman TC, Mastorakos G, Newman TD, et al. Carbohydrate and lipid metabolism in endogenous hypercortisolism: shared features with metabolic syndrome X and NIDDM. *Endocr J.* 1996; 43(6): 645–655, doi: [10.1507/endocrj.43.645](https://doi.org/10.1507/endocrj.43.645), indexed in Pubmed: [9075604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9075604/).
24. Heaney AP, Harper R, Ennis C, et al. Insulin action and hepatic glucose cycling in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997; 46(6): 735–743, doi: [10.1046/j.1365-2265.1997.2121024.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1997.2121024.x), indexed in Pubmed: [9274705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9274705/).
25. Bohdanowicz-Pawlak A, Szymczak J, Waszczuk E, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas—possible metabolic consequences. *Endokrynol Pol.* 2013; 64(3): 186–191, indexed in Pubmed: [23873421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23873421/).
26. Biering H, Knappe G, Gerl H, et al. [Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome]. *Acta Med Austriaca.* 2000; 27(1): 27–31, indexed in Pubmed: [10812460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10812460/).
27. Takeda N, Yasuda K, Horiya T, et al. [Clinical investigation of the mechanism of glucose intolerance in Cushing's syndrome]. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi.* 1986; 62(5): 631–648, indexed in Pubmed: [3525245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3525245/).
28. van Raalte DH, Nofrate V, Bunck MC, et al. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162(4): 729–735, doi: [10.1530/EJE-09-1034](https://doi.org/10.1530/EJE-09-1034), indexed in Pubmed: [20124412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20124412/).
29. Pagano G, Cavallo-Perin P, Cassader M, et al. An in vivo and in vitro study of the mechanism of prednisone-induced insulin resistance in healthy subjects. *J Clin Invest.* 1983; 72(5): 1814–1820, doi: [10.1172/JCI111141](https://doi.org/10.1172/JCI111141), indexed in Pubmed: [6355186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6355186/).
30. Ha Yj, Lee KH, Jung Sj, et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with systemic lupus erythematosus treated with high-dose glucocorticoid therapy. *Lupus.* 2011; 20(10): 1027–1034, doi: [10.1177/0961203311402246](https://doi.org/10.1177/0961203311402246), indexed in Pubmed: [21659423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21659423/).
31. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 54(1): 131–138, doi: [10.1210/jcem-54-1-131](https://doi.org/10.1210/jcem-54-1-131), indexed in Pubmed: [7033265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7033265/).
32. Perry CG, Spiers A, Cleland SJ, et al. Glucocorticoids and insulin sensitivity: dissociation of insulin's metabolic and vascular actions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(12): 6008–6014, doi: [10.1210/jc.2002-021605](https://doi.org/10.1210/jc.2002-021605), indexed in Pubmed: [14671204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14671204/).
33. Nielsen ME, Caumo A, Chandramouli V, et al. Impaired basal glucose effectiveness but unaltered fasting glucose release and gluconeogenesis during short-term hypercortisolemia in healthy subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 286(1): E102–E110, doi: [10.1152/ajpendo.00566.2002](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00566.2002), indexed in Pubmed: [12965873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12965873/).
34. Wajngot A, Giacca A, Grill V, et al. The diabetogenic effects of glucocorticoids are more pronounced in low- than in high-insulin responders. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992; 89(13): 6035–6039, doi: [10.1073/pnas.89.13.6035](https://doi.org/10.1073/pnas.89.13.6035), indexed in Pubmed: [1631088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1631088/).
35. Henriksen JE, Alford F, Ward GM, et al. Risk and mechanism of dexamethasone-induced deterioration of glucose tolerance in non-diabetic first-degree relatives of NIDDM patients. *Diabetologia.* 1997; 40(12): 1439–1448, doi: [10.1007/s001250050847](https://doi.org/10.1007/s001250050847), indexed in Pubmed: [9447952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9447952/).
36. Sato S, Saisho Y, Inaishi J, et al. Effects of Glucocorticoid Treatment on β - and α -Cell Mass in Japanese Adults With and Without Diabetes. *Diabetes.* 2015; 64(8): 2915–2927, doi: [10.2337/db15-0151](https://doi.org/10.2337/db15-0151), indexed in Pubmed: [25883114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25883114/).
37. Christiansen JJ, Djurhuus CB, Gravholt CH, et al. Effects of cortisol on carbohydrate, lipid, and protein metabolism: studies of acute cortisol withdrawal in adrenocortical failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(9): 3553–3559, doi: [10.1210/jc.2007-0445](https://doi.org/10.1210/jc.2007-0445), indexed in Pubmed: [17609300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17609300/).
38. Kalhan SC, Adam PA. Inhibitory effect of prednisone on insulin secretion in man: model for duplication of blood glucose concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975; 41(3): 600–610, doi: [10.1210/jcem-41-3-600](https://doi.org/10.1210/jcem-41-3-600), indexed in Pubmed: [1159064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1159064/).
39. Matsumoto K, Yamasaki H, Akazawa S, et al. High-dose but not low-dose dexamethasone impairs glucose tolerance by inducing compensatory failure of pancreatic beta-cells in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(7): 2621–2626, doi: [10.1210/jc.81.7.2621](https://doi.org/10.1210/jc.81.7.2621).
40. Plat L, Byrne MM, Sturis J, et al. Effects of morning cortisol elevation on insulin secretion and glucose regulation in humans. *Am J Physiol.* 1996; 270(1 Pt 1): E36–E42, indexed in Pubmed: [8772471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8772471/).
41. Kautzky-Willer A, Thomaseth K, Clodi M, et al. Beta-cell activity and hepatic insulin extraction following dexamethasone administration in healthy subjects. *Metabolism.* 1996; 45(4): 486–491, doi: [10.1016/s0026-0495\(96\)90224-3](https://doi.org/10.1016/s0026-0495(96)90224-3), indexed in Pubmed: [8609836](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8609836/).
42. Rafacho A, Cestari TM, Taboga SR, et al. High doses of dexamethasone induce increased beta-cell proliferation in pancreatic rat islets. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009; 296(4): E681–E689, doi: [10.1152/ajpendo.90931.2008](https://doi.org/10.1152/ajpendo.90931.2008), indexed in Pubmed: [19158320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19158320/).
43. Ogawa A, Johnson JH, Ohneda M, et al. Roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction in dexamethasone-induced diabetes. *J Clin Invest.* 1992; 90(2): 497–504, doi: [10.1172/JCI115886](https://doi.org/10.1172/JCI115886), indexed in Pubmed: [1644920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1644920/).
44. Rafacho A, Abrantes JLF, Ribeiro DL, et al. Morphofunctional alterations in endocrine pancreas of short- and long-term dexamethasone-treated rats. *Horm Metab Res.* 2011; 43(4): 275–281, doi: [10.1055/s-0030-1269896](https://doi.org/10.1055/s-0030-1269896), indexed in Pubmed: [21225543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21225543/).
45. Beaudry JL, D'souza AM, Teich T, et al. Exogenous glucocorticoids and a high-fat diet cause severe hyperglycemia and hyperinsulinemia and limit islet glucose responsiveness in young male Sprague-Dawley rats. *Endocrinology.* 2013; 154(9): 3197–3208, doi: [10.1210/en.2012-2114](https://doi.org/10.1210/en.2012-2114), indexed in Pubmed: [23766132](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23766132/).

46. Longano CA, Fletcher HP. Insulin release after acute hydrocortisone treatment in mice. *Metabolism*. 1983; 32(6): 603–608, doi: [10.1016/0026-0495\(83\)90031-8](#), indexed in Pubmed: [6341775](#).
47. Delaunay F, Khan A, Cintra A, et al. Pancreatic beta cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. *J Clin Invest*. 1997; 100(8): 2094–2098, doi: [10.1172/JCI119743](#), indexed in Pubmed: [9329975](#).
48. Blondeau B, Sahly I, Massouridès E, et al. Novel Transgenic Mice for Inducible Gene Overexpression in Pancreatic Cells Define Glucocorticoid Receptor-Mediated Regulations of Beta Cells. *PLoS ONE*. 2012; 7(2): e30210, doi: [10.1371/journal.pone.0030210](#).
49. Davani B, Portwood N, Bryzgalova G, et al. Aged transgenic mice with increased glucocorticoid sensitivity in pancreatic beta-cells develop diabetes. *Diabetes*. 2004; 53 Suppl 1: S51–S59, doi: [10.2337/diabetes.53.2007.s51](#), indexed in Pubmed: [14749266](#).
50. Barseghian G, Levine R, Epps P. Direct effect of cortisol and cortisone on insulin and glucagon secretion. *Endocrinology*. 1982; 111(5): 1648–1651, doi: [10.1210/endo-111-5-1648](#), indexed in Pubmed: [6751800](#).
51. Billaudel B, Mathias PC, Sutter BC, et al. Inhibition by corticosterone of calcium inflow and insulin release in rat pancreatic islets. *J Endocrinol*. 1984; 100(2): 227–233, doi: [10.1677/joe.0.1000227](#), indexed in Pubmed: [6363591](#).
52. Pierluissi J, Navas FO, Ashcroft SJ. Effect of adrenal steroids on insulin release from cultured rat islets of Langerhans. *Diabetologia*. 1986; 29(2): 119–121, doi: [10.1007/bf00456122](#), indexed in Pubmed: [3516767](#).
53. Khan A, Ostenson CG, Berggren PO, et al. Glucocorticoid increases glucose cycling and inhibits insulin release in pancreatic islets of ob/ob mice. *Am J Physiol*. 1992; 263(4 Pt 1): E663–E666, indexed in Pubmed: [1384356](#).
54. Chan C, Lejeune J. Reduced sensitivity to dexamethasone of pancreatic islets from obese (fa/fa) rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 1992; 70(11): 1518–1522, doi: [10.1139/y92-216](#), indexed in Pubmed: [1296866](#).
55. Gremlich S, Roduit R, Thorens B. Dexamethasone induces posttranslational degradation of GLUT2 and inhibition of insulin secretion in isolated pancreatic beta cells. Comparison with the effects of fatty acids. *J Biol Chem*. 1997; 272(6): 3216–3222, doi: [10.1074/jbc.272.6.3216](#), indexed in Pubmed: [9013557](#).
56. Lambillotte C, Gilon P, Henquin JC. Direct glucocorticoid inhibition of insulin secretion. An in vitro study of dexamethasone effects in mouse islets. *J Clin Invest*. 1997; 99(3): 414–423, doi: [10.1172/JCI119175](#), indexed in Pubmed: [9022074](#).
57. Shen CN, Seckl JR, Slack JMW, et al. Glucocorticoids suppress beta-cell development and induce hepatic metaplasia in embryonic pancreas. *Biochem J*. 2003; 375(Pt 1): 41–50, doi: [10.1042/bj20030140](#), indexed in Pubmed: [14509268](#).
58. Jeong IK, Oh SH, Kim BJ, et al. The effects of dexamethasone on insulin release and biosynthesis are dependent on the dose and duration of treatment. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001; 51(3): 163–171, doi: [10.1016/S0168-8227\(00\)00229-1](#), indexed in Pubmed: [11269888](#).
59. Zawalich WS, Tesz GJ, Yamazaki H, et al. Dexamethasone suppresses phospholipase C activation and insulin secretion from isolated rat islets. *Metabolism*. 2006; 55(1): 35–42, doi: [10.1016/j.metabol.2005.06.023](#), indexed in Pubmed: [16324917](#).
60. Linssen MML, van Raalte DH, Toonen EJM, et al. Prednisolone-induced beta cell dysfunction is associated with impaired endoplasmic reticulum homeostasis in INS-1E cells. *Cell Signal*. 2011; 23(11): 1708–1715, doi: [10.1016/j.cellsig.2011.06.002](#), indexed in Pubmed: [21689745](#).
61. Koizumi M, Yada T. Sub-chronic stimulation of glucocorticoid receptor impairs and mineralocorticoid receptor protects cytosolic Ca²⁺ responses to glucose in pancreatic beta-cells. *J Endocrinol*. 2008; 197(2): 221–229, doi: [10.1677/OE-07-0462](#), indexed in Pubmed: [18434352](#).
62. Borboni P, Porzio O, Magnaterra R, et al. Quantitative analysis of pancreatic glucokinase gene expression in cultured beta cells by competitive polymerase chain reaction. *Mol Cell Endocrinol*. 1996; 117(2): 175–181, indexed in Pubmed: [8737377](#).
63. Rafacho A, Marroquí L, Taboga SR, et al. Glucocorticoids in vivo induce both insulin hypersecretion and enhanced glucose sensitivity of stimulus-secretion coupling in isolated rat islets. *Endocrinology*. 2010; 151(1): 85–95, doi: [10.1210/en.2009-0704](#), indexed in Pubmed: [19880808](#).
64. Fu Z, Gilbert ER, Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2013; 9(1): 25–53, doi: [10.2174/157339913804143225](#), indexed in Pubmed: [22974359](#).
65. Katz J, ROGNSTAD R. Futile Cycles in the Metabolism of Glucose. *Current Topics in Cellular Regulation*. 1976: 237–289, doi: [10.1016/b978-0-12-152810-2.50013-9](#).
66. Khan A, Chandramouli V, Ostenson CG, et al. Glucose Cycling in Islets From Healthy and Diabetic Rats. *Diabetes*. 1990; 39(4): 456–459, doi: [10.2337/diab.39.4.456](#).
67. Liemans V, Sener A, Malaisse WJ. Hexose metabolism in pancreatic islets. Insignificance of D-glucose futile cycling in rat islets. *Biochem Int*. 1991; 24(2): 391–396, indexed in Pubmed: [1656983](#).
68. Ling ZC, Khan A, Delaunay F, et al. Increased glucocorticoid sensitivity in islet beta-cells: effects on glucose 6-phosphatase, glucose cycling and insulin release. *Diabetologia*. 1998; 41(6): 634–639, doi: [10.1007/s001250050961](#), indexed in Pubmed: [9662043](#).
69. Goodman PA, Medina-Martinez O, Fernandez-Mejia C. Identification of the human insulin negative regulatory element as a negative glucocorticoid response element. *Mol Cell Endocrinol*. 1996; 120(2): 139–146, doi: [10.1016/0303-7207\(96\)03830-0](#), indexed in Pubmed: [8832573](#).
70. Philippe J, Giordano E, Gjinovci A, et al. Cyclic adenosine monophosphate prevents the glucocorticoid-mediated inhibition of insulin gene expression in rodent islet cells. *J Clin Invest*. 1992; 90(6): 2228–2233, doi: [10.1172/JCI116108](#), indexed in Pubmed: [1334972](#).
71. Pipeleers DG, Schuit FC, in't Veld PA, et al. Interplay of nutrients and hormones in the regulation of insulin release. *Endocrinology*. 1985; 117(3): 824–833, doi: [10.1210/endo-117-3-824](#), indexed in Pubmed: [2862021](#).
72. Welsh M, Weber T, Wrange O, et al. Regulation of insulin gene expression by dexamethasone, Ca²⁺ and a phorbol ester. *Biomed Biochim Acta*. 1988; 47(4-5): 299–303, indexed in Pubmed: [3071361](#).
73. Dumortier O, Theys N, Ahn MT, et al. Impairment of rat fetal beta-cell development by maternal exposure to dexamethasone during different time-windows. *PLoS One*. 2011; 6(10): e25576, doi: [10.1371/journal.pone.0025576](#), indexed in Pubmed: [21991320](#).
74. Ullrich S, Berchtold S, Ranta F, et al. Serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) mediates glucocorticoid-induced inhibition of insulin secretion. *Diabetes*. 2005; 54(4): 1090–1099, doi: [10.2337/diabetes.54.4.1090](#), indexed in Pubmed: [15793248](#).
75. Roma LP, Souza KLA, Carneiro EM, et al. Pancreatic islets from dexamethasone-treated rats show alterations in global gene expression and mitochondrial pathways. *Gen Physiol Biophys*. 2012; 31(1): 65–76, doi: [10.4149/gpb_2012_011](#), indexed in Pubmed: [22447832](#).
76. Ullrich S, Wollheim CB. Expression of both alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors in an insulin-secreting cell line. Parallel studies of cytosolic free Ca²⁺ and insulin release. *Mol Pharmacol*. 1985; 28(2): 100–106, indexed in Pubmed: [2991734](#).
77. Hamamdizic D, Duzic E, Sherlock JD, et al. Regulation of alpha 2-adrenergic receptor expression and signaling in pancreatic beta-cells. *Am J Physiol*. 1995; 269(1 Pt 1): E162–E171, indexed in Pubmed: [7631772](#).
78. Weinhaus AJ, Bhargoo NV, Brelje TC, et al. Dexamethasone counteracts the effect of prolactin on islet function: implications for islet regulation in late pregnancy. *Endocrinology*. 2000; 141(4): 1384–1393, doi: [10.1210/endo.141.4.7409](#), indexed in Pubmed: [10746642](#).
79. Ranta F, Avram D, Berchtold S, et al. Dexamethasone induces cell death in insulin-secreting cells, an effect reversed by exendin-4. *Diabetes*. 2006; 55(5): 1380–1390, doi: [10.2337/db05-1220](#), indexed in Pubmed: [16644695](#).
80. Chou DHC, Bodycombe NE, Carrinski HA, et al. Small-Molecule Suppressors of Cytokine-Induced beta-Cell Apoptosis. *ACS Chem Biol*. 2010; 5(8): 729–734, doi: [10.1021/cb100129d](#), indexed in Pubmed: [20550176](#).
81. Reich E, Tamary A, Sionov RV, et al. Involvement of thioredoxin-interacting protein (TXNIP) in glucocorticoid-mediated beta cell death. *Diabetologia*. 2012; 55(4): 1048–1057, doi: [10.1007/s00125-011-2422-z](#), indexed in Pubmed: [22246375](#).
82. Linssen MML, van Raalte DH, Toonen EJM, et al. Prednisolone-induced beta cell dysfunction is associated with impaired endoplasmic reticulum homeostasis in INS-1E cells. *Cell Signal*. 2011; 23(11): 1708–1715, doi: [10.1016/j.cellsig.2011.06.002](#), indexed in Pubmed: [21689745](#).
83. Brunstedt J, Nielsen JH. Direct long-term effect of hydrocortisone on insulin and glucagon release from mouse pancreatic islets in tissue culture. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1981; 96(4): 498–504, doi: [10.1530/acta.0.0960498](#), indexed in Pubmed: [7010864](#).
84. Malaisse WJ, Malaisse-Lagae F, McCraw EF, et al. Insulin secretion in vitro by pancreatic tissue from normal, adrenalectomized, and cortisol-treated rats. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1967; 124(3): 924–928, doi: [10.3181/00379727-124-31887](#), indexed in Pubmed: [6024801](#).
85. Chuthaputti A, Fletcher HP. Effect of hydrocortisone on terbutaline stimulated insulin release from isolated pancreatic islets. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1987; 57(3): 329–341, indexed in Pubmed: [2823354](#).
86. Kawai A, Kuzuya N. On the role of glucocorticoid in glucose-induced insulin secretion. *Horm Metab Res*. 1977; 9(5): 361–365, doi: [10.1055/s-0028-1093528](#), indexed in Pubmed: [924345](#).
87. Holness MJ, Smith ND, Greenwood GK, et al. Interactive influences of peroxisome proliferator-activated receptor alpha activation and glucocorticoids on pancreatic beta cell compensation in insulin resistance induced by dietary saturated fat in the rat. *Diabetologia*. 2005; 48(10): 2062–2068, doi: [10.1007/s00125-005-1894-0](#), indexed in Pubmed: [16132960](#).
88. Hult M, Orstäter H, Schuster G, et al. Short-term glucocorticoid treatment increases insulin secretion in islets derived from lean mice through multiple pathways and mechanisms. *Mol Cell Endocrinol*. 2009; 301(1-2): 109–116, doi: [10.1016/j.mce.2008.09.038](#), indexed in Pubmed: [18984029](#).
89. Turban S, Liu X, Ramage L, et al. Optimal elevation of β -cell 11 α -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is a compensatory mechanism that prevents high-fat diet-induced β -cell failure. *Diabetes*. 2012; 61(3): 642–652, doi: [10.2337/db11-1054](#), indexed in Pubmed: [22315313](#).



Glikokortykosteroidy a czynność komórek beta

Marta Fichna¹, Piotr Fichna²

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewn. Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

²Klinika Diabetologii i Otyłości Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Fichna M., Fichna P. Glucocorticoids and beta-cell function. *Endokrynol Pol* 2017; 69 (5): 568–573

Należy cytować wersję pierwotną.

Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej na stronach 571–573

Streszczenie

Glikokortykosteroidy (GKS) odgrywają istotną rolę w metabolizmie węglowodanów. Działają przeciwstawnie do insuliny poprzez zmniejszenie obwodowego wychwytu glukozy i stymulowanie glukoneogenezy wątrobowej, ale ich najbardziej znane działanie dotyczy indukcji insulinooporności (IR). Ponadto GKS mogą osłabiać efekt inkretynowy. Wpływ GKS na komórki beta pozostaje nie w pełni wyjaśniony. Celem niniejszej pracy jest prezentacja aktualnego stanu wiedzy na ten temat.

Osoby eksponowane na nadmiar GKS wykazują IR, upośledzoną tolerancję glukozy, a ostatecznie rozwój cukrzycy. Pomimo że stężenia insuliny są u nich podwyższone, prezentują mniejsze wydzielanie insuliny w odpowiedzi na glukozę w porównaniu z osobami z otyłością. Wyniki badań prowadzonych na modelach zwierzęcych wskazują, że indukowanej glikokortykosteroidami IR towarzyszy kompensacyjna hiperplazja komórek beta. Nadmiar GKS w połączeniu z dietą bogatą w tłuszcze prowadzi do hiperglikemii na czczo oraz supresji stymulowanej glukożą sekrecji insuliny (GSIS, *glucose stimulated insulin secretion*) pomimo zwiększenia masy komórek beta. Wyniki większości badań *in vitro* potwierdzają hamujący wpływ GKS na wydzielanie insuliny. Mechanizm pozostaje jednak niejasny i może obejmować bezpośredni wpływ GKS na ekspresję cząsteczek zaangażowanych w wykrywanie krążącej glukozy oraz jej metabolizm wewnątrzkomórkowy, wzmożone tak zwanym *glucose cycling*, zmniejszenie transkrypcji genu insuliny, zaburzenie jej egzocytozy, nasilenie przekazywania sygnału alfa-adrenergicznego i/lub zwiększoną apoptozę komórek beta. Istnieją również doniesienia sugerujące wzrost GSIS po ekspozycji komórek beta na GKS *in vitro*. Transgeniczne myszy z nasiloną regeneracją kortykosteronu w komórkach beta prezentują zwiększoną wydolność wydzielniczą wysp trzustkowych.

Podsumowując, GKS oddziałują na równowagę węglowodanową poprzez różnorodne mechanizmy, w tym bezpośredni wpływ na czynność komórek beta. Stwierdzone rozbieżności mogą być wynikiem odmiennej metodyki badawczej. Kompletnie zrozumienie działania GKS dostarczy ważnych wskazówek klinicznych w zakresie zaburzeń homeostazy węglowodanowej. (*Endokrynol Pol* 2017; 68 (5): 574–578)

Słowa kluczowe: glikokortykosteroidy, komórki beta, insulina

Wstęp

Glikokortykosteroidy (GKS) to 21-węglowe hormony steroidowe syntetyzowane w warstwie pasmowej kory nadnerczy. Są konieczne dla przeżycia i spełniają różnorodne funkcje w ustroju, wpływając na jego wzrastanie, reprodukcję, odpowiedź immunologiczną, nastrój oraz reakcje stresowe. Właściwości immunosupresyjne i przeciwzapalne GKS doprowadziły do ich szerokiego zastosowania w wielu schorzeniach, między innymi w chorobach alergicznych, autoimmunologicznych i hematologicznych, zazwyczaj w dawkach daleko przewyższających zapotrzebowanie u osób zdrowych. Glikokortykosteroidy znacząco wpływają na metabolizm węglowodanów, lipidów i białek [1]. W okresach postu umożliwiają utrzymanie fizjologicznych stężeń glukozy

we krwi poprzez zmniejszenie jej wychwytu i wykorzystania w mięśniach oraz przez stymulację wątrobowej produkcji glukozy (glukoneogeneza i glikogenoliza) [2]. Nadmiar GKS — spowodowany guzami przysadki, ektopowym wydzielaniem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*) guzami nadnerczy, albo pochodzenia egzogenne — prowadzi do licznych efektów niepożądanych, obejmujących otyłość trzewną, upośledzoną homeostazę glukozy, dyslipidemię oraz nadciśnienie tętnicze [3]. Podwyższone stężenia kortyzolu w surowicy nasilają uwalnianie glukozy z wątroby poprzez indukcję enzymów glukoneogenezy: glukozo-6-fosfatazy, fruktozo-1,6-bisfosfatazy i karboksykinazy fosfoenolopirogronianowej (PEPCK, *phosphoenolpyruvate carboxykinase*) [4]. Dodatkowo GKS stymulują proteolizę w mięśniach szkieletowych oraz lipolizę



Marta Fichna, Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel.: (61) 869 1330, faks: (61) 869 1682, e-mail: mfichna@man.poznan.pl

w tkance tłuszczowej, co podnosi stężenia krążących aminokwasów i glicerolu, dostarczając substratów dla glukoneogenezy [5, 6]. Ponadto GKS nasilają efekty metaboliczne innych hormonów: katecholamin, glukagonu i hormonu wzrostu. Glikokortykosteroidy są hormonami kontregulacyjnymi względem insuliny, chociaż nowe dane sugerują, że po posiłku GKS i insulina mogą synergistycznie promować magazynowanie lipidów [7, 8]. Ekspansja tkanki tłuszczowej w zespole Cushinga wskazuje, że wpływ GKS na tkankę tłuszczową może zależeć od lokalizacji (kompletny przegląd w [9]).

W odniesieniu do metabolizmu węglowodanów najlepiej poznany jest wpływ GKS na rozwój insulinooporności (IR, *insulin resistance*) w wątrobie i tkankach obwodowych. W mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej GKS obniżają wrażliwość na insulinę głównie poprzez efekty postreceptorowe. Zmniejsza się przemieszczanie transportera glukozy GLUT4 do powierzchni komórki, co z kolei prowadzi do mniej wydajnego wychwytu glukozy [10, 11]. Poprzez efekt lipolityczny GKS przyczyniają się do wzrostu stężenia krążących wolnych kwasów tłuszczowych, dodatkowo upośledzając wrażliwość wątroby i mięśni szkieletowych na insulinę [12]. Ponadto GKS wykazują działanie antagonistyczne względem stymulowanej insuliną fosforylacji kinazy-3 syntazy glikogenowej, obniżając syntezę glikogenu w mięśniach szkieletowych i tym bardziej przyczyniając się do IR [13]. Upośledzona odpowiedź na insulinę w tkankach obwodowych zwiększa zapotrzebowanie na ten hormon i nasila jego syntezę w wyspach trzustkowych. Przewlekłe przyjmowanie egzogennych GKS podnosi stężenia insuliny na czczo i po stymulacji, co odzwierciedla kompensacyjną odpowiedź komórek beta na zmniejszoną wrażliwość tkanek na insulinę [14, 15]. Glikokortykosteroidy są czynnikami ryzyka IR prowadzącej do upośledzenia tolerancji glukozy, a w konsekwencji do rozwoju cukrzycy. Poza tym nowsze dane sugerują, że GKS mogą także wpływać na wydzielanie insuliny poprzez osłabienie efektu inkretynowego. Trwają badania mające na celu wyjaśnienie, czy jest to spowodowane zmniejszeniem syntezy peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP1) czy raczej upośledzeniem jego działania [16, 17].

Pomimo uznanego działania diabetogennego GKS ich bezpośredni wpływ na czynność komórek beta nie został jednoznacznie zdefiniowany. Cytoplazmatyczny receptor glikokortykosteroidowy (GR, *glucocorticoid receptor*), który działa jako aktywowany ligandem czynnik transkrypcyjny, ulega ekspresji w trzustce, również w komórkach beta [18, 19]. Po związaniu z hormonem GR dysocjuje od białek szoku cieplnego i ulega translokacji do jądra komórkowego, gdzie bierze udział w transaktywacji lub transrepressji genów docelowych dla GKS. Wyniki badań, w których oceniano aktywność

komórek beta uwarunkowaną GKS, są niejednoznaczne. W większości analiz *in vitro* wykazano hamujące działanie GKS na wydzielanie insuliny, podczas gdy wyniki badań *in vivo* mogą być zafałszowane współistniejącym rozwojem obwodowej IR i adaptacyjną hiperinsulinemią [20]. Celem niniejszego opracowania jest prezentacja współczesnego rozumienia roli GKS w czynności wydzielniczej komórek beta.

Efekt działania glikokortykosteroidów *in vivo*

Osoby cierpiące z powodu zespołu Cushinga prezentują biochemiczne wykładniki pogorszenia wrażliwości na insulinę i upośledzenie tolerancji glukozy, które mogą być wykrywane już na subklinicznym etapie choroby [5, 21–25]. U ponad 30% spośród tych chorych rozwija się cukrzyca [26]. Zwiększone wartości glikemii na czczo i poposiłkowej odzwierciedlają działanie metaboliczne GKS na wątrobę oraz tkanki obwodowe. Stężenia krążącej insuliny są zwykle podwyższone, jakkolwiek w porównaniu z osobami z otyłością pacjenci z zespołem Cushinga wykazują mniejszy wzrost wydzielania insuliny w odpowiedzi na obciążenie glukozą [22, 23, 27]. Taka „względna hipoinsulinemia” była również obserwowana w badaniu efektów 2-tygodniowej ekspozycji na prednizon, który zaburzał różne aspekty czynności komórek beta w standaryzowanych testach posiłkowych [28]. Osoby narażone na przewlekły nadmiar egzogennych GKS prezentują podobne zaburzenia homeostazy glukozy, mogące prowadzić do cukrzycy [29, 30]. Jednakże nawet krótkotrwałe (od nocnego wlewu aż po 6-dniowy cykl) podawanie GKS zdrowym ochotnikom zaburzało usuwanie glukozy z krążenia (ang. *glucose disposal*) i powodowało wzrost stężenia insuliny w surowicy [31–33]. Osoby z wcześniejszym upośledzeniem czynności komórek beta, tak zwani *low-insulin responders*, są szczególnie podatne na dalsze pogarszanie tolerancji glukozy w reakcji na leczenie GKS [34, 35]. Jakkolwiek mechanizm diabetogennego działania GKS *in vivo* opiera się raczej na rozwoju IR niż na ograniczeniu masy komórek beta i wydolności produkcji insuliny [36]. Zgodnie z powyższym, wstrzymanie substytucji GKS u osób z niewydolnością kory nadnerczy poprawiało insulinowrażliwość w zakresie nasilenia oksydacji glukozy i zmniejszenia endogennej syntezy glukozy, bez wzrostu wyrzutu insuliny [37]. Z kolei duże dawki GKS (100 mg hydrokortyzonu, 60 mg prednizonu, albo 6 mg deksametazonu [DEX] dziennie) wykazują działanie obniżające wydzielanie insuliny u zdrowych ochotników [38–40]. Jednakże obserwacje te mogą odzwierciedlać niewydolność komórek beta spowodowaną ich czynnościowym wyczerpaniem albo glukotoksycznością, natomiast niekoniecznie dowodzą bezpośredniego hamującego wpływu GKS na ich czynność wydzielniczą [41].

Modele zwierzęce umożliwiają łączenie badań czynnościowych *in vivo* z oceną efektów morfologicznych GKS w wyspach trzustkowych. Zdrowe dorosłe szczury eksponowane na cykl DEX (5 i 24 dni) prezentowały zależną od dawki IR oraz hiperglikemię z towarzyszącą kompensacyjną proliferacją komórek beta, prowadzącą do zwiększenia proporcji objętościowej części endokrynej trzustki [42, 43]. Już po pierwszym dniu stosowania GKS stwierdzano wzrost insulinemii na czczo i poposiłkowej, natomiast cechy upośledzenia tolerancji glukozy rozwijały się w sposób zależny od czasu, stając się ewidentne po 5 dniach stosowania DEX, razem z wyraźną hiperplazją komórek beta [44]. Implanty kortykosteronu w połączeniu z 2-tygodniową dietą bogatotłuszczową prowadzą do hiperglikemii na czczo, pomimo zwiększenia masy komórek beta u młodych szczurów Sprague-Dawley, poprzez łączny efekt rozwoju IR, hiperglukagonemii oraz upośledzonej odpowiedzi komórek beta na obciążenie glukozą [45]. Duże dawki hydrokortyzonu podawanego dootrzewnowo powodują supresję stymulowanej glukozy sekrecji insuliny (GSIS, *glucose stimulated insulin secretion*) u myszy poddanych dożylnemu obciążeniu glukozą [46]. Nasilone oddziaływanie GKS w dojrzałych mysich komórkach beta wykazujących nadekspresję GR prowadzi do niższych wartości GSIS i w konsekwencji, upośledzenia tolerancji glukozy pomimo normalnej masy komórek beta [47, 48]. Długotrwale wzmożone efekty działania GKS w komórkach beta mogą narastać z wiekiem i prowadzić do wtórnej cukrzycy [49].

Wpływ hamujący glikokortykosteroidów na wydzielanie insuliny *in vitro*

Biorąc pod uwagę czynniki obwodowe, które utrudniają interpretację wpływu GKS na trzustkę u ludzi i gryzoni, badania *in vitro* wydają się dawać lepszy wgląd w bezpośrednie działanie regulatorowe GKS na komórki beta. Jakkolwiek tego typu analizy również dostarczały sprzecznych wyników, prawdopodobnie z powodu różnych projektów badania, stosowanych preparatów GKS, dawek i czasu ekspozycji, jak również odmiennych cech użytych komórek. W większości badań wykazano jednak hamujące działanie GKS na wydzielanie insuliny *in vitro* [50–56]. Efekt ten jest zależny od dawki i znoszony przez dodanie RU486 — antagonisty GR, do hodowli komórek [47, 56–60]. Glikokortykosteroidy redukują obie fazy wydzielania insuliny, choć pierwsza faza może być szczególnie zaburzona [47, 56–58, 61]. Nie wydają się jednak wpływać na podstawowe wydzielanie insuliny *in vitro* [52, 56]. Wyniki niektórych badań wykazują szybki efekt hamujący GKS [50, 51], podczas gdy inne sugerują raczej odpowiedź o opóźnionym początku [52, 54, 56].

Ponadto wcześniejsza ekspozycja na DEX osłabia reaktywność komórek beta na inne stymulatory sekrecji insuliny, takie jak potas, argininę, tolbutamid czy 12-O-tetradekanoilo-forbolo-13-octan (TPA) [50, 56, 59]. Izolowane wyspy trzustkowe od szczurów leczonych wcześniej DEX wykazywały zwiększoną GSIS — być może odzwierciedlając szybką kompensacyjną adaptację do IR, podczas gdy pierwotne hodowle wysp trzustkowych pochodzących z tego samego szczepu bez poprzedzającej ekspozycji na GKS prezentowały osłabioną odpowiedź insuliny na glukozę po dodaniu DEX do medium [44].

Mechanizm hamującego wpływu GKS na wydzielanie insuliny pozostaje niejasny. Biorąc pod uwagę regulacyjne oddziaływanie GKS na szlaki metaboliczne glukozy, można by oczekiwać bezpośredniego wpływu na ekspresję cząsteczek istotnych dla detekcji glukozy i jej wewnątrzkomórkowego metabolizmu. Istnieją dane wskazujące na nasiloną degradację transportera glukozy GLUT2 i mniejszą ekspresję glukokinazy w hodowlach komórek beta traktowanych DEX [55, 62]. Nowsze wyniki wskazują natomiast, że zarówno w wyspach poddanych działaniu DEX, jak i w wyspach kontrolnych zawartość mRNA i białka GLUT2, glukokinazy oraz kinazy pirogronianowej pozostają zbliżone i brak również różnic w nasileniu oksydacji glukozy oraz wzroście syntezy NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) [56, 59, 63]. Wynika z tego, że istotne defekty transportu glukozy do komórki beta i jej metabolizmu nie są pewnymi przyczynami zaburzeń GSIS w obecności GKS *in vitro*.

Kolejna hipoteza metaboliczna zakładała, że GKS mogłyby nasilać tak zwany *glucose cycling*. Normalnie indukowany glukozą wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia ATP umożliwia zamknięcie ATP-zależnych kanałów potasowych, co powoduje depolaryzację błony komórkowej i otwarcie zależnych od napięcia kanałów wapniowych, wywołując napływ wapnia i wydajną egzocytozę insuliny [64]. *Glucose cycling* jest procesem szybkiego przechodzenia między fosforylacją glukozy do glukozo-6-fosforanu i jego defosforylacją z powrotem do glukozy, co powoduje nieefektywne zużywanie ATP [65]. Jego wzmożenie w wątrobie opisywano *in vivo* u pacjentów z zespołem Cushinga [24]. Prawidłowe wyspy trzustkowe prezentują nieistotne nasilenie tego nieefektywnego procesu, ponieważ tempo defosforylacji glukozy jest bardzo małe [66, 67]. *Glucose cycling* okazuje się natomiast istotnie zwiększony w wyspach gryzoni z otyłością i z cukrzycą, a proces ten jest nasilany pod wpływem GKS poprzez wzrost aktywności wyspowej glukozo-6-fosfatazy [53, 66, 68].

Spadek sekrecji insuliny mógłby być jednak również spowodowany upośledzeniem jej syntezy. Rzeczywiście, w promotorze genu insuliny zidentyfikowano

negatywny element odpowiedzi na GKS (GRE, *glucocorticoid response element*) [69]. Zgodnie z tym DEX wywiera negatywny efekt regulatorowy na poziom mRNA oceniany w izolowanych rozproszonych wyspach trzustkowych pochodzących od szczurów [70]. Natomiast odwrotne działanie DEX odnotowano w odniesieniu do nienaruszonej masy komórek wyspowych, co przypisane zostało wyższej wewnątrzkomórkowej zawartości cAMP w zgrupowanych komórkach, nasilającej ich reaktywność wydzielniczą [70, 71]. Podobne stymulacyjne działanie DEX na transkrypcję genu insuliny opisywano w obrębie wysp trzustkowych szczurów we wcześniejszych badaniach [72]. Zahamowanie syntezy insuliny raczej nie wydaje się odpowiadać za zmniejszenie jej wydzielania, ponieważ na zakończenie doświadczeń *in vitro* zawartość insuliny w komórkach traktowanych DEX była wyższa niż w wyspach kontrolnych [56, 73]. Nie można wykluczyć, że duże dawki czy długotrwała ekspozycja prowadzą ostatecznie do supresji syntezy insuliny [58], jednakże bardziej prawdopodobny wydaje się hamujący efekt GKS na egzocytozę insuliny. Upośledzone wydzielanie insuliny może się wiązać z niedostatecznym wzrostem wewnątrzkomórkowego wapnia, który jest konieczny do aktywacji izoenzymów kinazy białkowej Calpha (PKC α , *protein kinase C alpha*) oraz fosfolipazy C (PLC, *phospholipase C*) zaangażowanych w egzocytozę preformowanych ziarnistości wypełnionych insuliną [51, 61]. Wpływ ten mógłby się dokonywać za pośrednictwem zwiększenia aktywności kanałów K(v)1.5 bramkowanych napięciem i — w konsekwencji — spadku szczytowych wartości wapnia wewnątrzkomórkowego, prowadząc do zaburzeń depolaryzacji błony [74]. Jednakże w niedawnych analizach wykazano tylko niewielkie zmiany w oscylacjach stężeń wapnia wewnątrz komórek wysp trzustkowych gryzoni eksponowanych na GKS [56]. Powolny początek efektu hamującego i jego powolne odwrócenie po usunięciu DEX z medium hodowlanego wskazują na prawdopodobne działanie genomowe GKS w komórkach beta [56, 75]. Jakkolwiek, pod wpływem DEX nie zaobserwowano spadku wewnątrzkomórkowych składników szlaku PLC/inozytolo-1,4,5-trójfosforanu zaangażowanego w wydzielanie insuliny [59, 63]. Hipotetycznie GKS mogłyby bezpośrednio wpływać na sekrecję insuliny poprzez oddziaływanie na czynniki transkrypcyjne lub enzymy fosforylujące konieczne do efektywnej czynności wydzielniczej [63].

Inny możliwy mechanizm działania GKS na komórki beta nasilenie przekąźnictwa alfa₂-adrenergicznego, które hamuje wydzielanie insuliny [76]. Glikokortykosteroidy odgrywają modulującą rolę we współczulnym układzie nerwowym. W komórkach beta wydają się wzmacniać ekspresję receptorów alfa₂-adrenergicznych,

co wykazano w liniach komórek beta poddanych działaniu GKS oraz w modelu transgenicznym myszy RIP1-GR, które prezentują swoistą nadekspresję GR w komórkach beta [49, 77]. W obrębie wysp trzustkowych pochodzących od myszy RIP1-GR selektywny antagonist alfa₂-receptorów przywracał GSIS, podczas gdy nie stwierdzano takiego efektu w obrębie wysp kontrolnych, od myszy z normalną ekspresją GR [49].

Sugerowano również, że GKS mogłyby wpływać na biosyntezę insuliny poprzez nasilenie apoptozy komórek beta [78, 79]. W szczegółowych badaniach na komórkach INS-1 pochodzących z insulinoma szczurów oraz na wyspach trzustkowych myszy C57BL/6 hodowanych *ex vivo* w obecności DEX (0,1 μ M) wykazano zwiększone wskaźniki apoptozy, które ulegały zmniejszeniu pod wpływem RU486 [79]. Z jednej strony DEX redukuje ekspresję anti-apoptotycznego białka Bcl-2 oraz indukuje śmierć komórek poprzez defosforylację pro-apoptotycznego białka BAD oraz stymulację mitochondrialnego szlaku apoptozy [75, 79]. Z drugiej zaś, w wyższych stężeniach (do 10 μ M), był w stanie zmniejszać nasilenie apoptozy indukowanej cytokinami w komórkach INS-1 szczura, jakkolwiek nie przywracał GSIS w obecności prozapalnych cytokin [80]. Szlaki molekularne apoptozy wywoływanej GKS są nadal badane. Glikokortykosteroidy mogą działać poprzez transaktywację genów kontrolujących komórkową równowagę oksydoredukcyjną oraz stres retikulum endoplazmatycznego [81, 82]. Jakkolwiek zmiany apoptotyczne nie wydają się głównym mechanizmem upośledzenia czynności komórek beta pod wpływem GKS.

Wpływ stymulujący glikokortykosteroidów na wydzielanie insuliny *in vitro*

Pomimo przewagi danych sugerujących hamujące działanie GKS na czynność komórek beta istnieją również badania, w których nie wykazano takiego efektu, czy wręcz opisano wzrost GSIS po ekspozycji na GKS *in vitro* [83–85]. Komórki beta od dorosłych szczurów leczonych dużymi dawkami DEX przed pobraniem wysp trzustkowych prezentowały zwiększenie GSIS, podczas gdy tkanka trzustkowa od szczurów poddanych adrenalectomii wydzielala mniej insuliny w odpowiedzi na perfuzję glukozy [15, 63, 84, 86]. Wyspy izolowane od szczurów eksponowanych na DEX, które wykazywały hipersekrecję insuliny, prezentowały nasilenie czynności mitochondriów, zwiększenie przekąźnictwa Ca²⁺ oraz wzrost aktywności PLC/PKC w porównaniu z wyspami kontrolnymi [63]. Zwiększenie maksymalnej GSIS opisywano również w perfundowanych *ex vivo* wyspach szczurów leczonych DEX i utrzymywanych na diecie bogatotłuszczowej, jednak obserwacja ta

kontrastowała z wynikami badań *in vivo* u tych samych zwierząt, które prezentowały hiperinsulinemię na czczo, ale osłabioną wczesną fazę reakcji na dożylne podanie insuliny w porównaniu ze szczurami na tej samej diecie bez DEX [87]. Zatem w nienaruszonym organizmie adaptacyjny wzrost wydzielania insuliny indukowany GKS mógłby być modulowany dodatkowymi czynnikami metabolicznymi lub hormonalnymi. Krótkotrwała ekspozycja *in vitro* wysp trzustkowych pochodzących od szczupłych myszy C57BL/6 na kortykosteron nie wpływała na podstawowe wydzielanie insuliny, jednak nasilała obie fazy GSIS, z wyraźnym zwiększeniem wczesnego wyrzutu insuliny utrzymującym się nawet po dłuższym traktowaniu GKS [88]. W tym ostatnim badaniu opisywano też istotne różnice w ekspresji wielu genów zaangażowanych w transdukcję sygnałową, odpowiedź komórkową na stres oraz metabolizm nukleotydów i lipidów.

Rozbieżne obserwacje dotyczące wpływu GKS na czynność komórek beta mogą wynikać z badań różnych organizmów, z użyciem odmiennych dawek GKS oraz innych czasów ekspozycji. Różnorodność uzyskiwanych wyników wspiera hipotezę o istnieniu pewnego optymalnego stężenia GKS wymaganego do właściwej czynności komórek beta. Heterozygotyczne transgeniczne myszy wykazujące umiarkowane zwiększenie aktywności dehydrogenazy 11beta-hydroksysteroidowej typu 1 w komórkach beta, a zatem wzmożoną lokalną regenerację aktywnego kortykosteronu, nawet utrzymywane na diecie bogatotłuszczowej, prezentowały efektywniejszą odpowiedź na dożylne obciążenie

glukozą w porównaniu z kontrolami pozbawionymi transgenu [89]. Ponadto ich wyspy charakteryzowały się zwiększoną wydolnością wydzielniczą oraz nasileniem ekspresji genów związanych z różnicowaniem, szlakami wydzielniczymi oraz reakcją na stres komórkowy [89]. Powyższy model zwiększonej ekspozycji na GKS jest bliższy fizjologii, co potwierdza brak supresji genów prozapalnych, którą obserwowano w wyspach ekspozycyjnych na duże stężenia egzogenego kortykosteronu [88].

Podsumowanie

Glikokortykosteroidy odgrywają istotną rolę w równowadze węglowodanowej, działając poprzez różnorodne mechanizmy, włączając także bezpośredni wpływ na czynność wydzielniczą komórek beta. Pełniejsze zrozumienie ich działania oraz lepszy wgląd we wczesne początki zaburzeń metabolicznych indukowanych GKS może dostarczyć ważnych klinicznych wskazówek do badań nad rozwojem cukrzycy. Byłoby to szczególnie cenne w jej zapobieganiu i rozwoju nowych metod terapeutycznych, ale również pod względem postępu w zakresie zachowywania komórek beta i procedur transplantacyjnych.

Podziękowania

Praca została wsparta grantem naukowym Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego im. Prof. Artura Czyżyka (2013–2016). Podziękowania dla Profesora Nicholasa Mortona za cenną inspirację.