



## Glikokortykosteroidy a czynność komórek beta

Marta Fichna<sup>1</sup>, Piotr Fichna<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Klinika 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 przeciwnie 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 glukozą 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 zwane *glucose cycling*, zmniejszenie transkrypcji genu insuliny, zaburzenie jej egzocytozy, nasilenie przekąźnictwa 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, *adrenocorticotropic 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 endokrynnej 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 glukozą 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 $\alpha$ , *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 alfa<sub>2</sub>-adrenergicznego, które hamuje wydzielanie insuliny [76]. Glikokortykosteroidy odgrywają modulującą rolę we współczulnym układzie nerwowym. W komórkach beta wydają się wzmacniać ekspresję receptorów alfa<sub>2</sub>-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 alfa<sub>2</sub>-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  $\mu$ 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  $\mu$ 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 Ca<sup>2+</sup> 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 eksponowanych 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.