РОЛЬ ПЕЧІНКОВИХ ГЛЮКОКОРТИКОЇДНИХ РЕЦЕПТОРІВ У ПОРУШЕННІ ГОМЕОСТАЗУ ГЛЮКОЗИ ПРИ ТЕРАПІЇ ГЛЮКОКОРТИКОЇДАМИ

Підготувала Ганна Гаврюшенко

Глюкокортикоїди (ГК) відіграють ключову роль у підтриманні рівня глюкози в крові під час стресу, забезпечуючи енергетичні потреби мозку. Завдяки потужній протизапальній та імуномодулювальній дії ГК широко застосовуються для лікування запальних і автоімунних захворювань. За оцінками, системну терапію ГК отримують 2-4% населення.

Однак їхня клінічна користь обмежується передбачуваними метаболічними ускладненнями, зокрема гіперглікемією та стероїд-індукованим діабетом. Ці ефекти виникають унаслідок змін у метаболізмі глюкози, передусім через посилення глюконеогенезу в печінці та зниження периферичного поглинання глюкози, що призводять до системної інсулінорезистентності. Останні досягнення в галузі молекулярної ендокринології прояснюють, як сигналізація ГК через глюкокортикоїдний рецептор (ГР) перепрограмовує експресію генів у печінці на користь вироблення глюкози. Розуміння цих механізмів стає дедалі актуальнішим для клініцистів, оскільки вони лежать в основі індивідуальної варіабельності порушень глікемії при терапії ГК і слугують основою для нових стратегій зменшення метаболічної токсичності цих препаратів без погіршення їхньої протизапальної ефективності.

ГК ТА ПЕЧІНКОВИЙ МЕТАБОЛІЗМ ГЛЮКОЗИ

ГК є ключовими регуляторами метаболічної адаптації до стресу, зокрема голодування та хвороб. Однією з основних їхніх функцій є підтримання рівня глюкози в крові, головним чином шляхом підвищення печінкового синтезу глюкози. Цей ефект важливий для виживання в умовах стресу, але також лежить в основі розвитку гіперглікемії під час фармакотерапії ГК [1].

ГК підвищують печінкове вироблення глюкози за допомогою кількох механізмів. По-перше, вони модулюють гормональне середовище, що регулює глюконеогенез: дефіцит ГК знижує рівень глюкагону й порушує стимульований ним синтез глюкози, тоді як уведення синтетичних ГК, наприклад дексаметазону, підвищує концентрацію глюкагону в плазмі [2, 3]. По-друге, ГК збільшують доступність субстратів для глюконеогенезу: стимуляція ліполізу в жировій тканині та протеолізу в скелетних м'язах підвищує рівні гліцеролу й амінокислот у крові, які печінка використовує для синтезу глюкози [3-6]. По-третє, в гепатоцитах ГК безпосередньо стимулюють глюконеогенез, індукуючи транскрипцію генів ключових ферментів і протидіючи інсуліну, який зазвичай пригнічує глюконеогенез. Разом ці механізми збільшують печінковий синтез глюкози та спричиняють системну інсулінорезистентність.

Окрім глюконеогенезу, важливу роль відіграє метаболізм глікогену. Під час голодування глікогеноліз є першим джерелом глюкози, а після вичерпання запасів глікогену починає домінувати глюконеогенез. На відміну від глюкагону, що стимулює розпад глікогену, ГК сприяють накопиченню глікогену в печінці. Експериментальне введення ГК збільшує печінковий уміст глікогену, тоді як їхній дефіцит порушує активацію глікогенсинтази [8-10]. Імовірно, такий ефект є адаптацією до стресу, що забезпечує резерв глюкози для мобілізації в разі потреби.

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ГК ТА ПЕЧІНКОВИЙ ГОМЕОСТАЗ ГЛЮКОЗИ

ГК широко застосовуються в клінічній практиці завдяки потужним протизапальним та імуномодулювальним властивостям. У 2013 році

близько 1% населення США приймали пероральні ГК; в інших країнах, як-от Велика Британія, Данія й Ісландія, цей відсоток становить від 2 до 4 [20-23]. Хронічний надлишок ГК, наприклад у разі системної терапії або в умовах тривалого стресу, призводить до серйозних метаболічних побічних ефектів, як-от посилення глюконеогенезу в печінці, гіперглікемія й інсулінорезистентність. Порівняно з короткостроковим циклічним призначенням ГК частота розвитку гіперглікемії в пацієнтів, які приймають ГК безперервно протягом 6 тижнів, є на 50% вищою [24]. Аналіз пацієнтів, госпіталізованих до клінік Оксфордського університету в період із 2013 до 2023 року, показав, що в 1,8% пацієнтів, які отримували ГК, розвинулася гіперглікемія [25]. Дослідження серед пацієнтів, що отримували терапію ГК після трансплантації органів, продемонструвало розвиток гіперглікемії у 87% пацієнтів, які раніше не страждали на діабет; 66% пацієнтів потребували інсулінотерапії внаслідок лікування ГК після трансплантації нирки [26].

ГР ЯК РЕГУЛЯТОР ТРАНСКРИПЦІЇ

ГК здійснюють свої фізіологічні ефекти переважно через внутрішньоклітинний ГР, який є ліганд-активованим транскрипційним фактором. Після зв'язування з ГК ГР переміщається до ядра, де регулює експресію генів через взаємодію з геномними елементами відповіді на глюкокортикоїди (GRE) та співрегуляторами транскрипції. Крім прямого зв'язування з ДНК, ГР може опосередковано модулювати транскрипцію через взаємодію з іншими транскрипційними факторами, підсилюючи або пригнічуючи експресію генів [29-39]. Така гнучкість дає ГК змогу координувати складні метаболічні програми, включно з регуляцією печінкового синтезу глюкози (див. рис. 1).

Генетична варіація в гені NR3C1, який кодує ГР, пояснює індивідуальні відмінності в чутливості до ГК та метаболічних наслідках. Деякі поліморфізми, як-от N363S (rs6195) і BclI (rs41423247), асоціюються з підвищеною чутливістю до ГК та несприятливими метаболічними фенотипами, зокрема підвищеним індексом маси тіла, посиленою інсуліновою відповіддю й центральним ожирінням [40-42]. Клінічно це проявляється підвищеною схильністю до ГК-індукованої гіперглікемії. Навпаки, варіант ER22/23EK (rs6189/rs6190) пов'язаний з відносною резистентністю до ГК і сприятливішим метаболічним профілем, включно з нижчим рівнем інсуліну натще та покращеною чутливістю до інсуліну [44, 45]. Інші варіанти NR3C1 змінюють експресію ГР і баланс його ізоформ. Наприклад, підвищена експресія ізоформи GRβ, яка не зв'язується з лігандами ГР і діє як домінантний негативний регулятор GRα, пов'язана зі зниженою чутливістю до ГК та підвищеним ризиком запальних і метаболічних розладів [48-51].

Загалом дія ГК демонструє індивідуальну варіабельність. Генетична мінливість ГР і контекстозалежна активність його сигнальних шляхів частково пояснюють відмінності в терапевтичній ефективності та ризику розвитку метаболічних ускладнень, зокрема ГК-індукованої дисглікемії.

МЕХАНІЗМИ ГР-АСОЦІЙОВАНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ГЕНІВ МЕТАБОЛІЗМУ ГЛЮКОЗИ

Активація ГР стимулює синтез глюкози в печінці переважно через транскрипційну регуляцію генів,

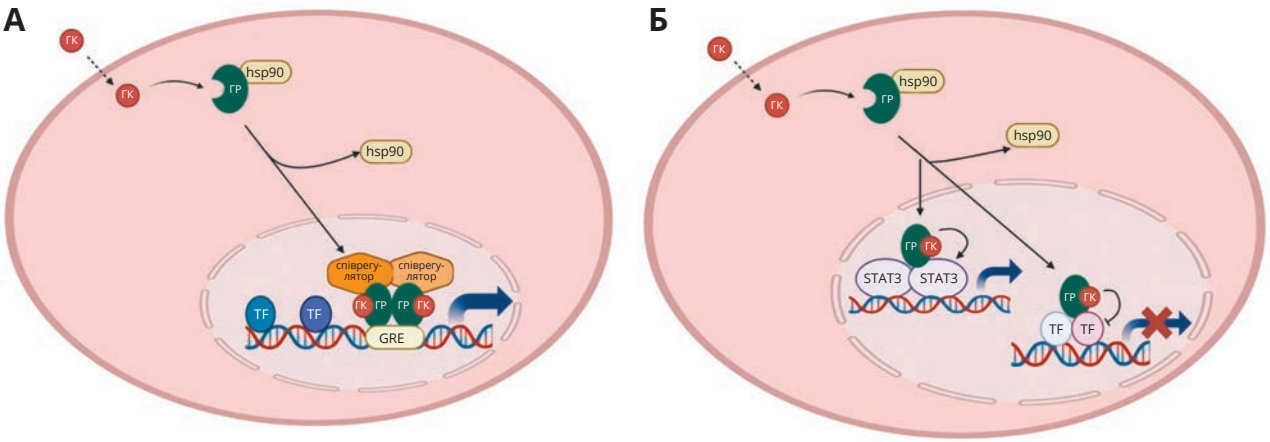

Рис. 1. Механізми сигналізації ГР

Примітка. ГР є транскрипційним фактором, що в комбінації з додатковими факторами та транскрипційними співрегуляторами зв'язується з GRE промоторів генів мішеней і підсилює їхню транскрипцію (А). ГР може діяти через зв'язувальний механізм, що знижує чи підсилює транскрипцію (Б).

залучених до глюконеогенезу та суміжних метаболічних шляхів (рис. 2). Ці гени функціонально згруповані за своїм впливом на синтез глюкози, утилізацію субстратів і підтримання балансу між глюконеогенезом і гліколізом.

ГР безпосередньо індукує ключові ферменти глюконеогенезу, до яких належать фосфоенолпіруваткарбоксикіназа (PCK1) та глюкозо-6-фосфатаза (G6PC1). PCK1 каталізує перетворення оксалоацетату на фосфоенолпіруват, а G6PC1 завершує синтез глюкози, перетворюючи глюкозо-6-фосфат на вільну глюкозу. Активація цих генів ГР визначає збільшення печінкового вироблення глюкози під впливом ГК [59-72]. Додаткові ферменти, як-от піруваткарбоксилаза (PCX) і фруктозо-1,6-бісфосфатаза (FBP1), підтримують глюконеогенез. Скоординована регуляція цих ферментів забезпечує стабільне вироблення глюкози під впливом ГК.

ГР також контролює гени, що впливають на напрямок метаболічних потоків. Наприклад, піруватдегідрогеназкіназа-4 (PDK4) інгібує перетворення пірувату на ацетил-КоА, спрямовуючи піруват на глюконеогенез, що підсилює ГК-індуковану інсулінорезистентність [88-92]. Ферменти сімейства 6-фосфофрукто-2-кінази/фруктозо-2,6-бісфосфатази (PFKFB) регулюють внутрішньоклітинні рівні фруктозо-2,6-бісфосфату, критичного модулятора гліколізу та глюконеогенезу, що дає ГК змогу впливати на баланс між виробленням і використанням глюкози [78-87].

ГК підвищують здатність гепатоцитів використовувати субстрати глюконеогенезу. Тирозинамінотрансфераза (TAT) перетворює амінокислоти на проміжні сполуки для глюконеогенезу, а транспортер SLC37A4 забезпечує доставлення глюкозо-6-фосфату в ендоплазматичний ретикулум, де G6PC1 виробляє глюкозу для вивільнення в кров [93-100]. Ці процеси доповнюють активацію основних ферментів глюконеогенезу.

Крім синтезу глюкози, ГР регулює її поглинання та накопичення в печінці. Глюкокіназа (GCK), ключовий фермент у фосфорилюванні глюкози, є геном-мішенню ГР, що забезпечує метаболізм глюкози після їди й синтез глікогену. Порушення сигналізації ГР у печінці знижує експресію GCK, поглинання та накопичення глюкози після їди [15, 107, 108].

ГР-АСОЦІЙОВАНА РЕГУЛЯЦІЯ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ФАКТОРІВ ПЕЧІНКОВОГО ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗУ

Крім прямого контролю ферментів глюкозного обміну, ГР координує мережу транскрипційних факторів і сигнальних молекул, що підсилюють і підтримують печінковий глюконеогенез. Основним механізмом, за допомогою якого ГР стимулює глюконеогенез, є індукція транскрипційних регуляторів ключових глюконеогенних генів. Члени родини FOXO, особливо FOXO1, безпосередньо активують PCK1 та G6PC1 і взаємодіють з ГР для максимальної індукції цих генів [119-129]. ГР також індукує регулятори осі FOXO – PGC-1α, включно з фактором 9-го типу Krüppel (KLF9) і GADD45β, які підсилюють експресію й активність PGC-1α – ключового співактиватора транскрипційних програм глюконеогенезу [113-115, 180, 181].

ГК підвищують надходження субстратів глюконеогенезу шляхом контролю метаболізму

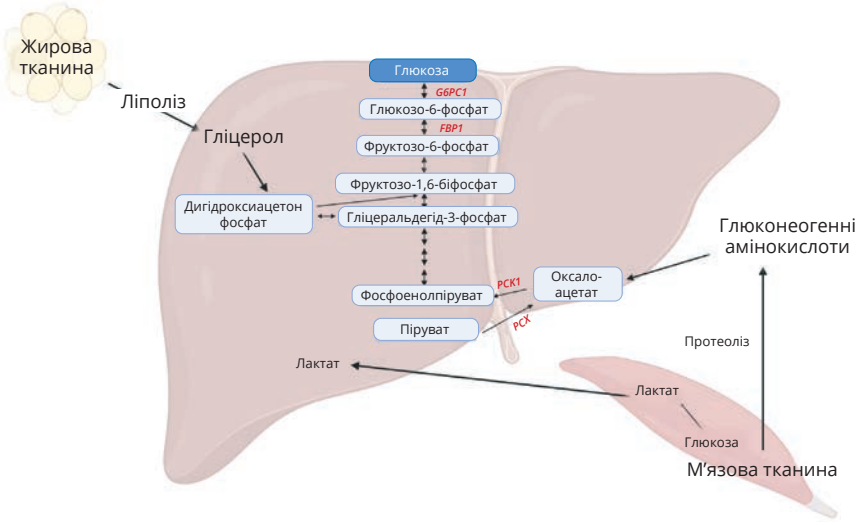

Рис. 2. Субстрати та ключові ферментативні шляхи печінкового глюконеогенезу

амінокислот. KLF15, мішень ГР, індукована під час голодування, сприяє перетворенню амінокислот, особливо аланіну, на проміжні сполуки для глюконеогенезу [154-159]. Втрата KLF15 призводить до гіпоглікемії під час голодування.

Сигналізація ГР взаємодіє з ліпідними шляхами, зокрема з PPARα, ключовим медіатором реакції на голодування. PPARα індукується ГК і має спільні мішені з ГР, як-от гени глюконеогенезу [138-142]. Інший регулятор, ANGPTL4, пов'язує ліпідний обмін з гомеостазом глюкози. ANGPTL4 стимулює ліполіз і надходження жирних кислот до печінки, що підсилює ліпід-опосередковану інсулінорезистентність і глюконеогенез під час хронічного впливу ГК [145-153].

Загалом такий багаторівневий вплив ГР на печінковий синтез глюкози пояснює, чому індукована ГК гіперглікемія часто є стійкою та лише частково реагує на інсулін.

ХРОНІЧНА ГЛЮКОКОРТИКОЇДНА СИГНАЛІЗАЦІЯ ТА ПЕЧІНКОВИЙ ГОМЕОСТАЗ ГЛЮКОЗИ

Метаболічні ефекти ГК істотно відрізняються залежно від тривалості їхнього впливу. Гостра дія (наприклад, у разі голодування) пригнічує ліпогенез у печінці та стимулює ліполіз, тоді як хронічна – поєднує ліполіз із посиленим ліпогенезом у печінці й жировій тканині, що спричиняє центральне ожиріння та стеатоз. Хронічна дія ГК через стимуляцію ліполізу в жировій тканині збільшує надходження жирних кислот до печінки, де вони використовуються для синтезу церамідів і сфінгозин-1-фосфату. Накопичення ліпідів у печінці тісно пов'язане з інсулінорезистентністю та стійкою гіперглікемією.

НАПРЯМИ МІНІМІЗАЦІЇ ПОБІЧНИХ МЕТАБОЛІЧНИХ ЕФЕКТІВ ГК

Одним із ключових напрямів поліпшення фармакотерапії ГК є розроблення селективних модуляторів ГР (СМГР), які зберігають протизапальну дію, мінімізуючи метаболічні ефекти. Декілька таких препаратів уже проходять або завершили стадію клінічних досліджень. Ваморолон – це стероїдний препарат, що був схвалений для лікування м'язової дистрофії Дюшенна [259, 260]. У клінічних дослідженнях ваморолон демонструє знижену активацію метаболічних мішеней і сприятливіший глікемічний профіль порівняно з класичними ГК, хоча пригнічення надниркових залоз залишається проблемою. Релакорилант (CORT125134) вивчається при синдромі Кушинга для пригнічення кортизолової активності та зменшення гіперглікемії й гіпертензії [263]. Препарат AZD9567 – це нестероїдний СМГР, який у ранніх фазах досліджень показав кращий контроль постпрандіальної глікемії та меншу вираженість терапевтично-індукованої гіперглікемії порівняно з преднізолоном [264-266]. Іще один СМГР, препарат GRM-01, наразі перебуває в I фазі клінічних випробувань і демонструє розмежування протизапальних і метаболічних ефектів ГК [267].

Імовірно, жоден препарат із групи СМГР не зможе усунути всі метаболічні побічні ефекти ГК та бути ефективним за всіх захворювань, що потребують терапії ГК. Тому потрібні комбіновані підходи до усунення небажаних метаболічних наслідків терапії ГК. На цьому етапі може застосовуватися поєднання ГК з уже відомими гіпоглікемічними препаратами (метформін, сульфонілсечовина, тіазолідиндіони, інкретинові препарати).

Новітніми мішенями впливу можуть бути ключові цільові гени, співрегулятори та сигнальні шляхи ГР, а також печінкові активатори глюконеогенезу й супресори інсуліну. Водночас потребують подальшого вивчення транскрипційні співрегулятори, які селективно опосередковують метаболічні або протизапальні ефекти ГР, а також сигнальні шляхи, специфічні для хронічного впливу ГК (див. рис. 3). Перспективним підходом є оптимізація режимів дозування, зокрема циркадних та інтермітивних схем приймання ГК, які можуть впливати на метаболічні наслідки.

Загалом удосконалення глюкокортикоїдної терапії, ймовірно, потребуватиме поєднання селективних рецепторних модулювальних препаратів, впливу на ключові метаболічні шляхи й індивідуалізованих підходів до лікування.

КЛЮЧОВІ ТЕЗИ

- ГК реалізують свою дію через ГР – транскрипційний регулятор, який модулює транскрипцію генів, залучених до гомеостазу глюкози.
- ГР і його співрегулятори та додаткові фактори транскрипції зв'язуються з ДНК геномних елементів відповіді на глюкокортикоїди (GRE) на промоторі або енхансері генів-мішеней.

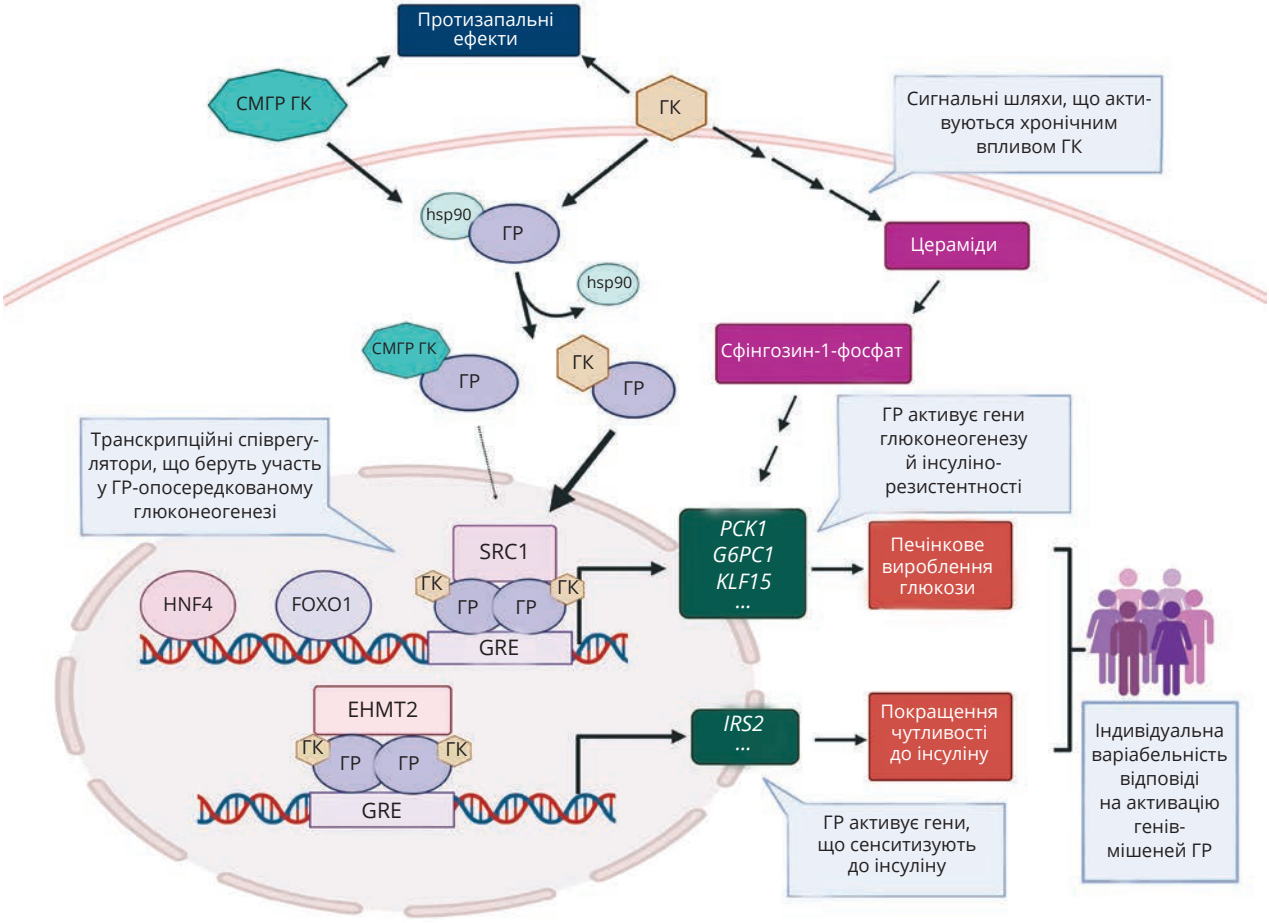

Рис. 3. Вплив на печінкові сигнальні шляхи ГК для вдосконалення глюкокортикоїдної терапії та зменшення впливу на гомеостаз глюкози

1) Класичні ГК активують ГР для індукції транскрипції як протизапальних генів, так і генів-мішеней гомеостазу глюкози; водночас СМГР активують ГР для вибіркової активації протизапальних генів і мінімізації активації метаболічних генів з метою зменшення побічних ефектів.

2) Вплив на конкретні гени-мішені ГР, що спричиняють глюконеогенез і розвиток інсулінорезистентності, може нормалізувати гомеостаз глюкози.

3) У регуляції різних підгруп генів-мішеней ГР беруть участь різні співрегулятори. Цільовий вплив на співрегулятори, що специфічно беруть участь у регуляції генів глюконеогенезу та впливають на розвиток інсулінорезистентності, може зменшити побічні ефекти й покращити метаболічне здоров'я.

4) Індивідуальна генетична варіабельність може спричиняти різні ступені реактивності та чутливості до ГК. Ця інформація є критично важливою для застосування терапії ГК.

5) Цільовий вплив на сигнальні шляхи, що специфічно індукуються при хронічному впливі ГК, може зменшити побічні ефекти.

- Існують дві категорії первинних генів-мішеней ГК, які регулюють гомеостаз глюкози: гени, що безпосередньо кодують ферменти глюконеогенезу, та гени, що кодують білки, які регулюють глюконеогенез у печінці.
- Хронічне вживання ГК, наприклад з терапевтичною метою, призводить до несприятливих метаболічних ефектів, як-от підвищене вироблення глюкози в печінці, гіперглікемія й інсулінорезистентність.
- Специфічні сигнальні шляхи, що посилюють несприятливі метаболічні ефекти, індукуються хронічним впливом ГК.
- Глибше розуміння генетичних варіантів, які впливають на функції ГР і визначають індивідуальну чутливість до ГК, є важливим для розроблення вдосконалених препаратів ГК, здатних чинити протизапальну дію з мінімальними метаболічними ефектами.

Література

Chang M., Wang J. Hepatic glucocorticoid receptor action and glucose homeostasis. Endocrine Reviews. 2026 Feb; 47 (1): 52-74. doi: 10.1210/endrev/bnaf030.