

STRESZCZENIE

U ponad 30% pacjentów z cukrzycą dochodzi do szeregu postępujących w czasie dermatopatii, a zmianom tym towarzyszy lokalny stan zapalny, który może prowadzić do zwiększonej przepuszczalności naczyń krwionośnych nasilającej wtórnie zmiany patologiczne. Biorąc pod uwagę związki między aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron a rozwojem narządowych powikłań w cukrzycy postawiono pytanie: Czy rozwój dermatopatii związanych z cukrzycą może zachodzić w mechanizmie zależnym od aldosteronu i receptora mineralokortykoidowego (MR)?

W tym celu zmierzono zmiany przepuszczalności naczyń krwionośnych skóry metodą Milesa z późniejszymi modyfikacjami u zwierząt zdrowych, normoglikemicznych oraz z cukrzycą typu 1-go wywołaną streptozotocyną. Ponadto, metodami PCR i immunohistochemiczną oznaczono ekspresję MR, dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej (HSD11 β 2) zapewniającej selektywność MR względem aldosteronu, czynników prozapalnych, tj. czynnika von Willebranda (vWF) i śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń (VEGF) oraz białka błon obwodowych (ZO-1) zapewniającego integralność naczyń.

Szczurom normoglikemicznym podano aldosteron (*i.d.*; 36 pg/0.1 ml), antagonistę receptora MR - eplerenon (*p.o.*; 100 mg/kg; ostro bądź chronicznie) oraz indometacynę (*p.o.*; 8 mg/kg). Szczurom z cukrzycą podawano eplerenon przez 10 dni.

Wykazano, iż aldosteron zwiększa przepuszczalność naczyń krwionośnych skóry szczura normoglikemicznego w mechanizmie zależnym od MR oraz nasilenia stanu zapalnego. W skórze zwierząt z cukrzycą wykazano zmiany atroficzne poszczególnych warstw skóry z degeneracją tkanki kolagenowej oraz znaczący wzrost stężenia aldosteronu w skórze, a także spadek ekspresji MR. Zauważono wzrost przepuszczalności naczyń skórnych redukowany istotnie w trakcie podawania eplerenonu. Ponadto stwierdzono nasiloną ekspresję VEGF oraz zwiększoną egzocytozę vWF z komórek śródbłonka. Zmiany te były ograniczane podaniem eplerenonu. Ponadto, po raz pierwszy wykazano w modelu szczura z cukrzycą dystrybucję i zmienioną pod wpływem hiperglikemii ekspresję MR, HSD11 β 2, VEGF, vWF oraz ZO-1 w takich strukturach skóry jak naczynia krwionośne, naskórek, mieszki włosowe i gruczoły łojowe.

Podsumowując, przepuszczalność naczyń krwionośnych skóry u szczurów zdrowych i z cukrzycą jest zależna od aldosteronu i jego receptora, i jest stymulowana wzrostem ekspresji markerów stanu zapalnego. Podanie antagonisty MR ogranicza niekorzystne efekty aldosteronu w skórze wskazując, że może on przynieść korzyści kliniczne w leczeniu skórnych powikłań cukrzycy. Widoczny spadek ekspresji HSD11 β 2 w skórze zwierząt z cukrzycą może prowadzić do spadku selektywności MR względem aldosteronu i wyeksponowaniem tego receptora na glukokortykoidy. Dołączenie, zatem antagonisty MR do glukokortykoidów stosowanych miejscowo w terapii dermatopatii w cukrzycy, może potencjalnie przynieść korzyści terapeutyczne. Wykonane eksperymenty potencjalnie stanowią wstęp do wszczęcia badań klinicznych.