

Narušená reparácia tkanív je sprievodným znakom diabetu mellitu (patofyziologický pohľad a prípadová štúdia)

Andrea Janegová^{1,3}, Pavol Janega^{1,2,4}

¹Ústav patologickej anatómie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave

²MEDIREX GROUP ACADEMY n. o., Nitra

³Patologickoanatomické oddelenie, Fakultná nemocnica, Trnava

⁴Centrum experimentálnej medicíny, Slovenská akadémia vied, Bratislava

Diabetes mellitus so svojimi komplikáciami patrí k vážnym chronickým chorobám s rastúcim výskytom v populácii. K častým komplikáciám zle kompenzovaného diabetu patrí aj diabetická noha. Veľmi dobre je opísaný podiel neuropatie a vaskulopatie na vzniku diabetickej nohy. Súčasné výskumy však poukazujú na skutočnosť, že diabetes mellitus vstupuje do regulácie procesov hojenia, ovplyvňuje vlastnosti ciev a ich funkčnosť, dochádza k zníženej biodostupnosti NO a k zvýšenej tvorbe ROS. Narušená tvorba rastových faktorov ovplyvňuje zloženie extracelulárnej hmoty, čo spomaľuje procesy reparácie a regenerácie. Lepšie chápanie patofyziologických dejov v procese hojenia rán pri diabete mellite môže v budúcnosti pomôcť efektívne ovplyvniť liečbu.

Kľúčové slová: diabetes mellitus, diabetická noha, regenerácia, reparácia

Impaired tissue repair is a concomitant feature of diabetes mellitus (pathophysiological study and case report)

Diabetes mellitus, with its complications, is one of the serious chronic diseases with an increasing prevalence in the population. Common complications of poorly compensated diabetes include diabetic foot. The contribution of neuropathy and vasculopathy to the development of diabetic foot is well described. However, current research points to the fact that diabetes mellitus enters into the regulation of healing processes, affecting vascular properties and functionality, resulting in decreased NO bioavailability and increased ROS generation. Disturbed production of growth factors affects the composition of the extracellular matrix, which slows down repair and regeneration processes. A better understanding of the pathophysiological events in the wound healing processes in diabetes mellitus may help to influence treatment more effectively in the future.

Keywords: Diabetes mellitus – diabetic foot – regeneration – repair

NewsLab, 2022; roč. 13 (1): 14 – 18

Úvod

Diabetes mellitus so svojimi komplikáciami patrí k vážnym chronickým chorobám, ktoré zaťažujú pacientov. Jeho výskyt v populácii stále rastie. Za posledných 30 rokov prevalencia diabetu mellitu (bez ohľadu na typ) stúpila dvojnásobne. Jeho závažnosť zdôrazňuje aj vyššia prevalencia v Slovenskej republike v porovnaní s priemerom v Európskej únii a rast počtu nových prípadov⁽¹⁾. Problémové sú práve komplikácie diabetu mellitu súvisiace s cievnyimi zmenami, neuropatiou a celkovými zmenami metabolizmu. Vhodná diagnóza a liečba môžu zabrániť rozsiahlemu poškodeniu dolnej končatiny s vysokými nákladmi na liečbu (**obrázok 1 a 2**).

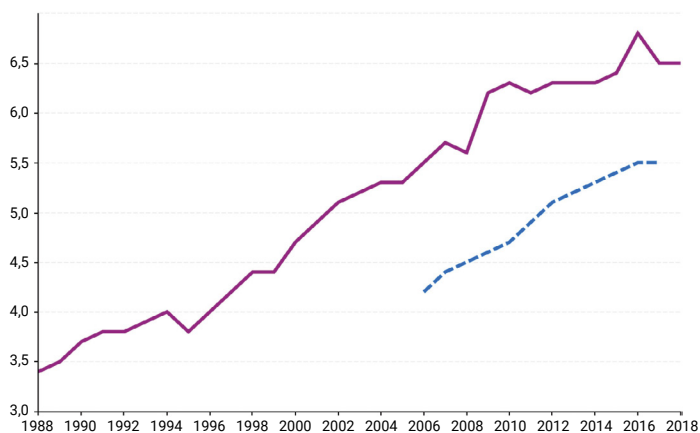
Diabetická noha, ako aj iné ťažko sa hojace vtedy asociované s diabetom mellitom, ktoré nezriedka progredujú do gangrény, patria k častým komplikáciám zle kompenzovaného diabetu mellitu a vážnym spôsobom zdravotne zaťažujú pacienta a jeho rodinu. Môžu viesť k stratám postihnutých končatín a invalidizovať pacienta.

Vznik diabetickej nohy súvisí s kombináciou zmien vyvolaných diabetom mellitom, primárne s neuropatiou a s ňou súvisiacim vyšším rizikom vzniku drobných rán, so zmeneným mikrobiómom kože⁽²⁾ so sekundárnou infekciou rán, s narušenou imunitnou reakciou organizmu a celkovým ischemic-

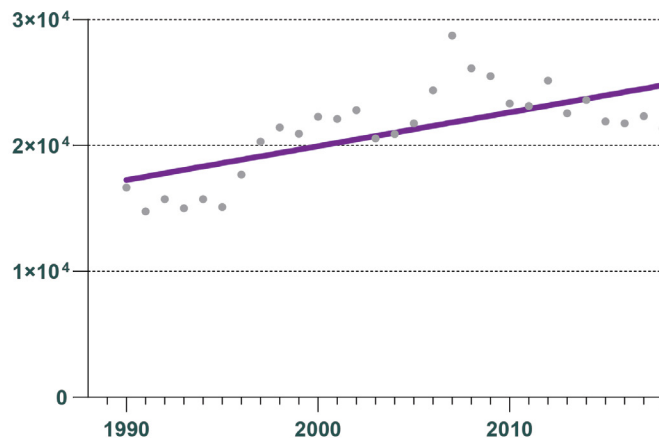
kým prostredím v dôsledku arteriálnej okluzívnej choroby. Práve opakované traumy pri chôdzi spolu so zníženou citlivosťou pri neuropatii predisponujú na poranenie kože a spôsobujú úbytok a dislokáciu ochranných tukových vankúšikov. To pri nedostatočnej ochrane kože alebo nevhodnej obuvi vedie k vzniku vredov a k infekciám^(3,4).

Veľmi dobre je opísaný podiel neuropatie a vaskulopatie na vzniku diabetickej nohy. Diabetická neuropatia vedie k postihnutiu motorických, sensorických aj autonómnych nervových vlákien. Často bývajú primárne postihnuté najdlhšie periférne nervy. Strata reflexu Achillovej šľachy je najskorším príznakom týchto zmien. Denervácia, resp. poškodená inervácia spôsobuje atrofiu interoseálnych svalov nohy, čo sa podieľa na anatomických zmenách klenby nohy, vzniku osteoartropatie (Charcotova noha) a deformáciách prstov. Neuropatické zmeny na chodidle sú bežné, diagnóza je často oneskorená. Kritické je aj narušenie sensorických nervových vlákien so stratou propriocepcie, zmenou schopnosti vnímania tlaku, vibrácií aj bolestivých podnetov^(3,5). Metabolické zmeny pri diabete, sprevádzané hyperglykémiou a oxidačným voľnoradikálovým preťažením organizmu vedú k endotelovej dysfunkcii. Tá v kombinácii s hyperlipidémiou a so zmenami aktivácie trombocytov⁽⁶⁾ akceleruje aterosklerotické

Obrázok 1. Prevalencia diabetu mellitu. Prevalencia diabetu mellitu (bez ohľadu na typ) stúpala za posledných 30 rokov dvojnásobne a v SR (fialová farba) je výrazne vyššia ako je priemer v EÚ (modrá prerušovaná čiara)⁽¹⁾.



Obrázok 2. Počet nových prípadov diabetu mellitu v SR. Diabetes mellitus (bez ohľadu na typ) predstavuje závažný zdravotný problém v populácii s neustále rastúcim počtom nových diagnostikovaných prípadov⁽¹⁾.



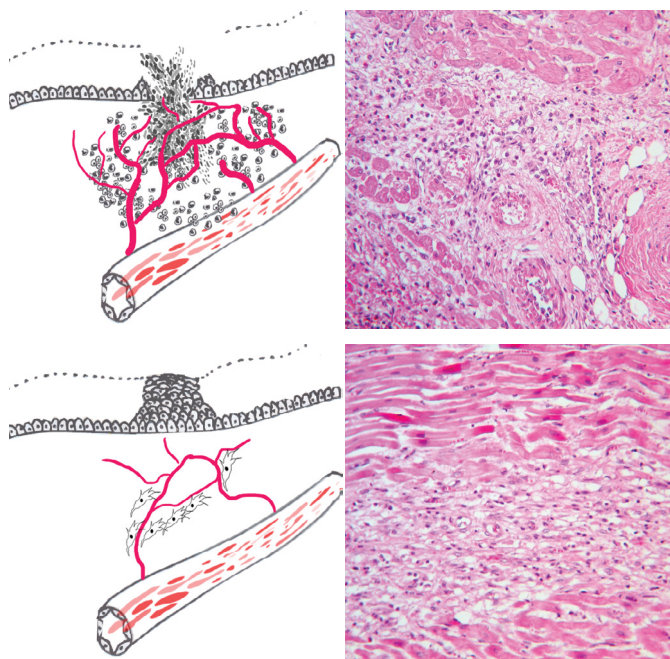
ké zmeny u pacientov. Distribúcia aterosklerotického ochorenia dolných končatín u diabetikov sa líši od tej nediabetikov. Prednostne postihuje distálne artérie dolných končatín (tibiálne artérie) s menej častým postihnutím femoropopliteálneho systému. Ischemizácia nohy sa podieľa na vzniku ischemického vredu a v prípade závažných komplikácií aj gangréne^(3,7,8).

Napriek adekvátnej liečbe je hojenie diabetického vredu pomerne komplikované a nie vždy úspešné. Nie vždy to možno vysvetliť pretrvávajúcou ischemizáciou, veľká skupina neuropatických diabetických vredov nezriedka progreduje aj v prípadoch, keď sú zachované dostatočné prietoky cievami a napriek adekvátnej terapii.

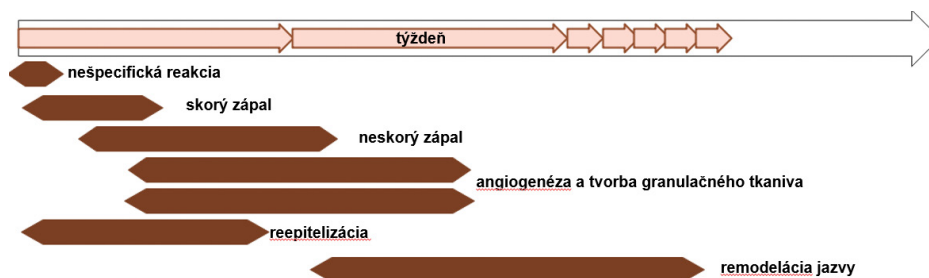
Hojenie je za fyziologických okolností pomerne presne definovaný konzervatívny proces. Poškodenie vedie k nekróze tkaniva a bakteriálnej kolonizácii sprevádzanej akútnym zápalom. Práve zápalová reakcia je dôležitá nielen na potlačenie bakteriálneho rastu, vedie však aj k aktivácii tvorby cytokínov, ktoré sa podieľajú na neoangiogenéze, tvorbe nových ciev a ich rekanalizácii, migrácii myofibroblastov a tvorbe väzivovej jazvy.

Celý tento dej je pod kontrolou lokálnych cytokínov a rastových faktorov, ktoré ovplyvňujú aktivitu fibroblastov, schopnosť regenerácie epitelu aj endotelových buniek (IGF1), ovplyvňujú chemotaxiu zápalových buniek, ale aj myofibroblastov.

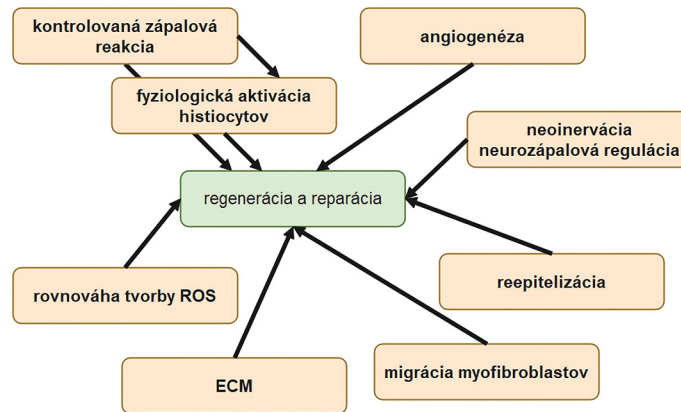
Obrázok 3. Hojenie rany. Proces hojenia nastupuje krátko po poškodení tkaniva, je sprevádzaný zápalovou obrannou reakciou, ktorá sa podieľa na aktivácii neoangiogenézy v poškodenom tkanive, tvorbe granulačného tkaniva a následnej jazvy.



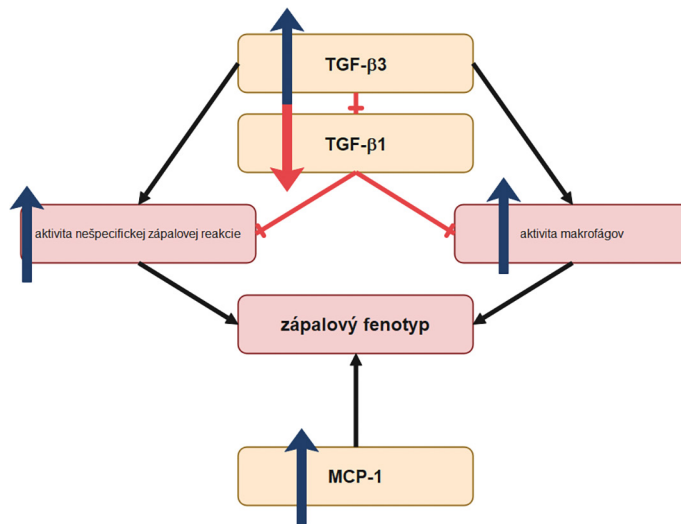
Obrázok 4. Reakcia organizmu na poškodenie. Hojenie rany je postupný proces, kde ako následok poškodenia a nekrózy tkaniva sa aktivuje obranná zápalová reakcia sprevádzaná neoangiogenézou, tvorbou granulačného tkaniva, povrchovou reepitelizáciou rany a vznikom väzivovej jazvy, ktorá je postupne remodelovaná so vzostupom obsahu kolagénu a poklesom prítomnosti ciev.



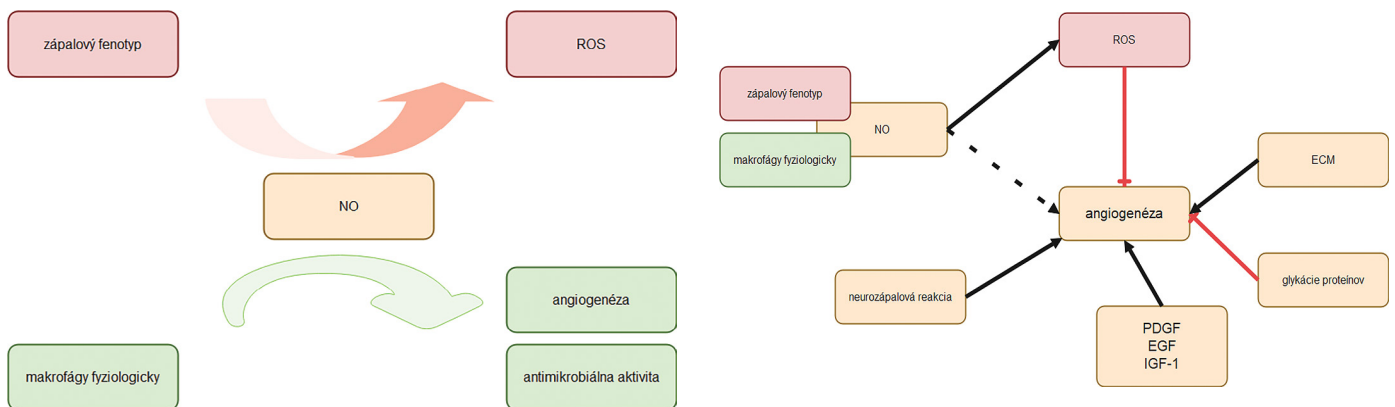
Obrázok 5. Diabetes mellitus zásadným spôsobom vstupuje do regulácie procesov hojenia.



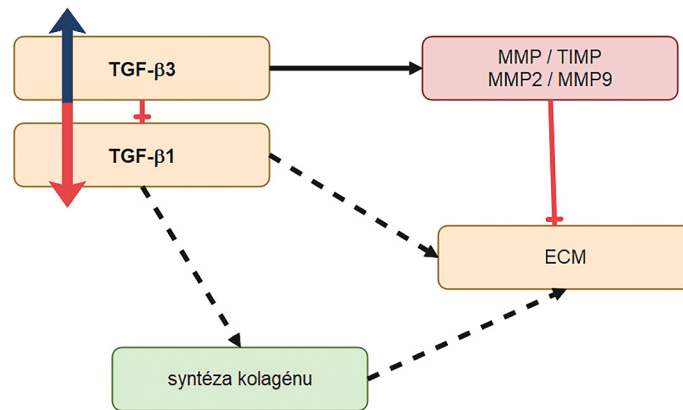
Obrázok 6. Diabetes mellitus ovplyvňuje tvorbu rastových faktorov. Diabetes mellitus ovplyvňuje rovnováhu medzi TGF-β1 a TGF-β3 v prospech prozápalovej aktivity s vytvorením zápalového fenotypu v hojacej sa rane.



Obrázok 7. Význam NO v procesoch hojenia. Zápalová aktivácia za fyziologických okolností vedie k aktivácii NOS2 a k tvorbe NO, ktorý má význam pre angiogenézu. U pacientov s diabetom mellitom dochádza k zníženej biodostupnosti NO, ktorá narušuje rovnováhu, zvýšená tvorba ROS spomaľuje procesy reparácie a regenerácie.



Obrázok 8. Remodelácia tkaniva ovplyvnená diabetom mellitom. Narušená tvorba rastových faktorov ovplyvňuje zloženie extracelulárnej hmoty znížením syntézy kolagénu, ako aj ovplyvnením syntézy matrixových metaloproteináz.



lastov, ich aktiváciu a diferenciaciu i zloženie extracelulárneho matrixu (TGF-b1, PDGF, zložky aktivovaného komplementu). Kontrolovaná zápalová reakcia je kľúčová pre správnu reparáciu poškodeného tkaniva, tvorbu granulačného tkaniva aj pre regeneráciu povrchového epitelu a reepitelizáciu rany (**obrázok 3 až 5**)^(9,10).

Diabetes mellitus ovplyvňuje expresiu a aktivitu rastových faktorov. Je známe, že u pacientov s diabetom dochádza k zníženej aktivácii TGF-b1 a, naopak, zvýšenej aktivácii TGF-b3. V dôsledku toho rastie aktivita nešpecifickej zápalovej reakcie a aktivita makrofágov. Diabetes mellitus je charakteristický nápadným zápalovým fenotypom odpovede (**obrázok 6**)⁽¹¹⁾.

Dôležitú úlohu v týchto dejoch zohráva aj tvorba oxidu dusnatého. Kým za fyziologických okolností je NO tvorený prevažne indukčnou NO syntázou NOS2 v kontrolovanom množstve a má priamy účinok na angiogénu a antimikrobiálnu aktivitu, u pacientov s diabetom mellitom dochádza v dôsledku nekontrolovanej zápalovej reakcie k premene NO, jeho zníženej biodostupnosti a k zvýšeniu tvorby reaktívnych voľných radikálov (**obrázok 7**). Zvýšená tvorba ROS inhibuje angiogénu a spomaľuje procesy preparácie a regenerácie⁽¹²⁻¹⁵⁾.

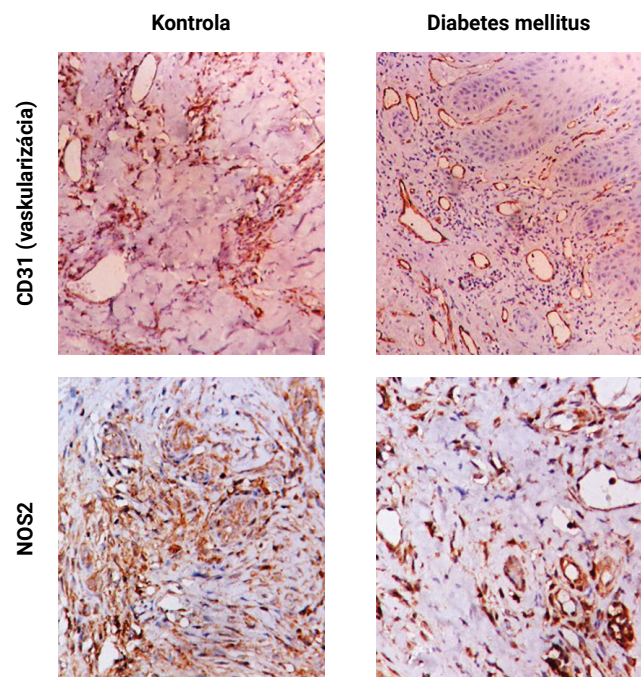
V dôsledku zníženej aktivácie TGF-β1 a zvýšenej aktivácie TGF-β3 dochádza aj k zmenám remodelácie extracelulárnej hmoty u pacientov s diabetom mellitom. Znížená produkcia kolagénu a, naopak, jeho zvýšené odbúravanie ako následok porušenej rovnováhy matrixových metaloproteináz spomaľuje tvorbu jazvy a spôsobuje zmenu jej funkčných charakteristík⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ (**obrázok 8**).

Prípadová štúdia

Prezentujeme prípadovú štúdiu 5 pacientov s diagnózou diabetes mellitus 2. typu a s diabetickou ulceráciou. U pacientov boli bioptické vzorky ulcerácie odobraté pred začiatkom liečby. Pacienti boli následne liečení štandardnými liečebnými postupmi používanými v terapii chronických vredov, a to odľahčením končatín, chirurgickým vyčistením rany a lokálnou a celkovou antibiotickou liečbou. Ako kontrolné boli analyzované vzorky ulcerácií dolných končatín u 2 pacientov s neuropatickými vredmi, bez diagnózy diabetes mellitus.

Vo všetkých vybraných prípadoch sme pozorovali vaskularizované granulačné tkanivo so zmiešanou zápalovou in-

Obrázok 9. Histologické zmeny pri hojení. V histologických vzorkách u pacientov s diabetickou nohou sme pozorovali menšiu denzitu ciev a zvýšenú pozitivitu NOS2 v porovnaní s pacientmi s neuropatickými vredmi bez diagnózy diabetes mellitus.



filtráciou. Vybraté boli prípady v podobnom štádiu hojenia, charakteristické zodpovedajúcim podielom kolagénu vo vyzrievajúcom granulačnom tkanive. V histologických vzorkách u pacientov s diabetickou nohou bola prítomná narušená angiogéza, charakteristická menšou denzitou ciev, a zvýšená expresia NOS2.

Záver

Diabetes mellitus je komplexná metabolická choroba majúca vplyv na regulácie procesov regenerácie a reparácie v tkanive. Diabetická noha predstavuje chorobu, ktorá vzniká v dôsledku poruchy regulácií, a to nielen v dôsledku diabetického neuropatie a vaskulopatie, ale aj v súvislosti s narušenou mikrobiálnou kožnou flórou a porušeným procesom

hojenia. Vedie k poruchám regulácie tvorby rastových faktorov spomaľujúcich rast granulačného tkaniva, jeho vyzrievania a reepitelizácie povrchového kožného krytu. Spôsobuje vznik nekontrolovaného zápalového fenotypu a uvoľňovanie enzýmov poškodzujúcich tkanivo, ako aj nekontrolovateľnú produkciu ROS. Podieľa sa na poruchách angiogenézy, zmenách neurozápalovej regulácie a poruchách tvorby a remodelácie extracelulárnej hmoty.

LITERATÚRA

1. European health for all database (HFA-DB). 2018; WHO Regional Office for Europe, Division of Information, Evidence, Research and Innovation: Copenhagen, Denmark.
2. Kajsik M, Janega P. Mikrobiálne spoločenstvá a ich vplyv na liečbu diabetickej nohy. *NewsLab* 2021; 12(2): 79-82.
3. Bandyk DF. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. *Semin Vasc Surg* 2018; 31(2-4): 43-48.
4. Boulton AJ, Kirsner RS, Vileikyte L. Clinical practice. Neuropathic diabetic foot ulcers. *N Engl J Med* 2004; 351(1): 48-55.
5. Trieb K. The Charcot foot: pathophysiology, diagnosis and classification. *Bone Joint J* 2016; 98-B (9): 1155-9.
6. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1): 121.
7. Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *J Diabetes* 2017; 9(5): 434-449.
8. Guzman RJ, Bian A, Shintani A, et al. Association of foot ulcer with tibial artery calcification is independent of peripheral occlusive disease in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 99(3): 281-6.
9. Bitar MS, Labbad ZN. Transforming growth factor-beta and insulin-like growth factor-I in relation to diabetes-induced impairment of wound healing. *J Surg Res* 1996; 61(1): 113-9.
10. Rosenberg CS. Wound healing in the patient with diabetes mellitus. *Nurs Clin North Am* 1990; 25(1): 247-61.
11. El Gzaerly H, Elbardisey DM, Eltokhy HM, et al. Effect of transforming growth factor Beta 1 on wound healing in induced diabetic rats. *Int J Health Sci (Qassim)* 2013; 7(2): 160-72.
12. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, et al. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol* 2019; 14(1): 50-59.
13. Honing ML, Morrison PJ, Banga JD, et al. Nitric oxide availability in diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1998; 14(3): 241-9.
14. Schaffer MR, Tantry U, Efron PA, et al. Diabetes-impaired healing and reduced wound nitric oxide synthesis: a possible pathophysiologic correlation. *Surgery* 1997; 121(5): 513-9.
15. M PK, Cook E, Hannon J, et al. Investigative Study on Nitric Oxide Production in Human Dermal Fibroblast Cells under Normal and High Glucose Conditions. *Med Sci (Basel)* 2018; 6(4).
16. Spanheimer RG, Umpierrez GE, Stumpf V. Decreased collagen production in diabetic rats. *Diabetes* 1988; 37(4): 371-6.
17. Black E, Vibe-Petersen J, Jorgensen LN, et al. Decrease of collagen deposition in wound repair in type 1 diabetes independent of glycemic control. *Arch Surg* 2003; 138(1): 34-40.
18. Tsioufis C, Bafakis I, Kasiakogias A, et al. The role of matrix metalloproteinases in diabetes mellitus. *Curr Top Med Chem* 2012; 12(10): 1159-65.

Podakovanie

Štúdia bola realizovaná s podporou projektu AP-VV-17-0526 „Využitie mezenchymálnych kmeňových buniek v kombinácii s ďalšími podpornými biologickými postupmi v liečbe chronického diabetickeho vredu“.

MUDr. Andrea Janegová, PhD.

Ústav patologickej anatómie
Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava
e-mail:andrea.janegova@fmed.uniba.sk