

Diabetes mellitus a hojení ran

MUDr. Vladimíra Fejfarová, Ph.D.

Centrum diabetologie, IKEM, Praha

Hojení ran může být ovlivněno celou řadou faktorů včetně přítomnosti diabetu a s tím souvisejících metabolických změn, které ovlivňují hojení ran na biochemické i celulární úrovni. K poruchám hojení ran u pacientů s diabetem dochází i vlivem vyšší incidence infekčních komplikací, cévních změn na úrovni mikroangiopatie a makroangiopatie a v některých případech i opakovaným tlakem na ránu zvyšujícím lokální ischemii. Problematika hojení ran je komplexní záležitostí, proto vždy dbáme na kontrolu řady parametrů. Léčba ran spadá podle etiologie do rukou řady odborníků – dermatologů, chirurgů, geriatrů apod., u syndromu diabetické nohy pak do rukou diabetologa či chirurga, kteří mají zkušenosti s podiatrickou péčí.

Klíčová slova: hojení ran, lokální faktory, systémové faktory, diabetes mellitus.

Diabetes mellitus and wound healing

Wound healing could be impaired by a range of factors including diabetes mellitus and relating metabolic changes influencing wound healing on biochemical and cell levels. Impaired wound healing in patients with diabetes mellitus is caused also by higher incidence of infectious complications, vascular changes at the level of microangiopathy and macroangiopathy and in several cases by repetitive pressure on wound amplifying local ischemia. The field of wound healing is a complex of concerns; therefore we always pay attention to the control of many parameters. The wound treatment comes based on wound etiology under the competence of many specialists – dermatologists, surgeons, geriatrists etc., the diabetic foot is mostly treated by diabetologists or surgeons experienced in podiatric care.

Key words: wound healing, local factors, systemic factors, diabetes mellitus.

Interní Med. 2010; 12(7 a 8): 351–354

Úvod

Hojení ran je poměrně komplexním procesem, který vyžaduje souhru řady faktorů a fyziologických procesů přítomných v organizmu. Diabetes mellitus může tyto faktory či procesy negativně ovlivnit, v některých případech i vážně narušit.

Hojení ran

Hojení ran je charakterizováno několika fázemi – hemostázou, zánětem, proliferací a maturací. Při poškození tkáně dochází k narušení cév a extravazaci krevních elementů. Reakcí na tento jev je vazokonstrikce, která spolu s koagulem zajišťuje **hemostázu** a poskytuje tak provizorní extracelulární matrix pro migraci buněk. Po vazokonstrikci dochází k lokální vazodilataci, jež napomáhá migraci zánětlivých buněk do poškozené oblasti a hojení se dostává do druhé fáze – **fáze časného zánětu**. Ta se projevuje lokálním zvýšením teploty, zarudnutím, otokem a bolestivostí v místě poranění. První dva symptomy jsou zapříčiněny vazodilatací, otok exsudátem a bolestivost uvolněním chemických působků. Hojení se během této fáze účastní endotelie a z imunitních buněk neutrofily, monocyty (v tkáni se mění na makrofágy) a T-lymfocyty. Zmíněné buňky produkují celou řadu růstových hormonů, chemokinů, proteolytických enzymů a cytokinů.

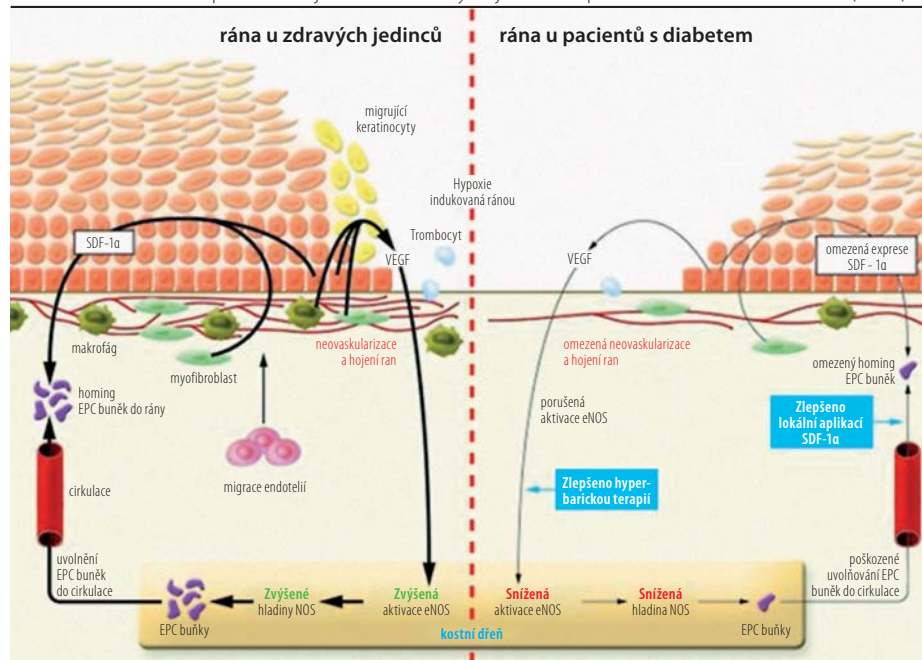
Během třetí fáze hojení dochází k **proliferaci** fibroblastů, jejich migraci a produkci extracelulární matrix včetně fibrinové matrix (tvorba granulační tkáně). Je započata **angiogeneze** (proliferace a migrace endotelií v ráně), která je stimulovaná růstovými faktory, hypoxií a zvýšenou hladinou laktátu v ráně. Posledními dvěmi fázemi jsou **reepitelizace a remodelace**. Keratinocyty z kožních papil vycestují tak, aby překryly krevní koagulum a poškozenou tkáň. Pokud je ovšem během poškození kůže porušena i dermis, k epitelizaci dochází pouze z okrajů

lulární matrix včetně fibrinové matrix (tvorba granulační tkáně). Je započata **angiogeneze** (proliferace a migrace endotelií v ráně), která je stimulovaná růstovými faktory, hypoxií a zvýšenou hladinou laktátu v ráně. Posledními dvěmi fázemi jsou **reepitelizace a remodelace**. Keratinocyty z kožních papil vycestují tak, aby překryly krevní koagulum a poškozenou tkáň. Pokud je ovšem během poškození kůže porušena i dermis, k epitelizaci dochází pouze z okrajů

rány. Migrace keratinocytů skrze kolagenní matrix a fibrinový strup na povrch rány je fyziologicky usnadněna degradací matrix pomocí proteáz (kolagenáz, metaloproteáz). Následně se snižuje celulóza tkáně, klesá počet kapilár a snižuje se metabolická aktivita v místě rány.

Všechny fáze procesu hojení mohou probíhat prakticky paralelně a mohou být ovlivněny celou řadou faktorů. Lze je rozdělit na **lokální a systémové**. Mezi lokální faktory řadíme tkáňovou

Obrázek 1. Srovnání procesu hojení ran u zdravých jedinců a pacientů s diabetes mellitus (dle 8)



perfuzi a oxygenaci, bolestivost, infekci, plantární tlak apod. Do systémových faktorů patří kouření, věk, stav výživy, apod., dále různé přidružené onemocnění, např. renální, kardiovaskulární, malignity a v neposlední řadě **diabetes mellitus** (1).

Diabetes mellitus

Působením jak akutních hyperglykemií, tak i chronicky působících hyperglykemií u dlouhodobě dekompenzovaných diabetiků a různých sérových koncentrací inzulínu může u nemocných s diabetem docházet k poruše procesu hojení ran. Řada faktorů, které ovlivňují hojení ran (bylo jich popsáno více než 100; obrázek 1) (2), je u pacientů s diabetes mellitus určitým způsobem modifikována (3).

Chronická dekompenzace napomáhá rozvoji ischemické choroby dolních končetin (ICHDK), neuropatie a dalších abnormalit, které nejen na systémové, ale i lokální úrovni mění jednotlivé fáze procesu hojení ran. Na podkladě chronické dekompenzace diabetu dochází dále k poruše funkcí imunitních buněk podílejících se na reparačních procesech a k tvorbě pozdních produktů glykace (AGE), které ovlivňují hojení ran přímo reakcí s některými komponentami procesu hojení nebo nepřímo přes diabetickou neuropatii nebo angiopatii (4).

Na lokální úrovni byly u diabetiků popsány abnormality funkcí některých buněk (např. fibroblastů a keratinocytů; 5), lokálních působků včetně růstových faktorů a proteolytických enzymů (1). Dále byly prokázány poruchy uspořádání kolagenu, abnormality epidermální bariéry, abnormální množství granulační tkáně, snížení počtu epidermálních nervů a porucha hojení kostí (2).

Níže bude uvedeno několik vybraných faktorů, které mohou přispět k poruše hojení ran u pacientů s diabetes mellitus.

Lokální faktory

Lokální působky – růstové faktory, extracelulární matrix, enzymy

U pacientů s diabetem v některých případech dochází k abnormální odpovědi růstových faktorů (2) a cytokinů (6).

Růstové faktory působí na všechna stadia hojení. V prvních fázích hojení dochází vlivem poranění k lokální trombóze a lokální vazokonstrikci působením serotoninu a tromboxanu. Taktéž je přítomna i lokální vazodilatace způsobená histaminem, která umožňuje přechod buněčných elementů z krevního řečiště do místa poranění. Vlivem chemoatraktantů do-

chází k aktivaci imunitního systému, zejména neutrofilních leukocytů, které ničí vstupující bakterie do organismu fagocytózou a oxidativním vzplanutím. Dále se aktivují monocyty, z kterých se stávají v tkáni makrofágy. Makrofágy zprostředkovávají fagocytózu a zároveň regulují produkci růstových faktorů, např. PDGF (Platelet Derived Growth Factor), TNF (tumor necrosis factor) a TGF- β (transforming growth factor).

Mezi růstové faktory ovlivňující hojení ran řadíme PDGF, který zvyšuje migraci makrofágů a syntézu kolagenu, podporuje tvorbu granulační tkáně a urychluje epitelizaci (7), FGF (fibroblast growth factor) podporující angiogenezi a proliferaci fibroblastů, IGF-1 (Insulin like growth factor) zvyšující proliferaci fibroblastů, syntézu kolagenu a epitelizaci. Ve studii Blakyného a spol. byla popsána u diabetických jedinců snížená exprese IGF-1, což ve svém důsledku zpomalilo proces hojení (8). Další tři faktory – TGF- β , TNF- α a IL-1 (interleukin-1) podporují angiogenezi a syntézu kolagenu (1). Posledními faktory ovlivňujícími hojení ran jsou GSF (granulocyte stimulating factor) a VEGF (vascular endothelial growth factor). Posledně jmenovaný byl v experimentu prováděném na diabetických potkaních výrazně redukován během hojení ran (o 50 %) oproti zdravým kontrolám (9).

Růstové faktory mohou být u diabetiků s diabetem méně exprimovány nebo mohou být proteázami ve zvýšené míře destruovány, což prokázala studie Burrowa, a spol. Ta u chronických nehojících se ran diabetiků našla patologicky zvýšenou aktivitu tkáňových metaloproteáz (MMP; 10).

Buněčná aktivita – keratinocyty, fibroblasty

Během granulace dochází k aktivaci fibroblastů a keratinocytů. Fibroblasty začnou produkovat extracelulární matrix bohatou na glykované proteiny kolagenu, elastinu a fibronektinu, které vytváří stavební struktury nutné k pohybu „stavebních“ buněk – fibroblastů.

Kvalitu hojení a jizvení ovlivňuje aktivita keratinocytů a produkce specifických enzymů – hyaluronidáz, kolagenáz a elastáz.

V chronických ranách diabetiků byla prokázána snížená migrace keratinocytů, jejich zvýšená proliferace a neúplná diferenciace. Fibroblasty vykazovaly fenotypické změny, sníženou migraci a proliferaci (2).

Granulační tkáň

Za normálních okolností se rány u jedinců bez diabetu hojí pomocí kontrakce a tvorby gra-

nulační tkáně. Kontrakce urychluje hojení, jelikož redukuje množství tkáně (apoptózou buněk), které se musí reparovat (11). U diabetiků převažuje tvorba granulační tkáně a reepitelizace nad kontrakcí (12), jelikož ta je vlivem poruchy apoptózy, která je způsobená hyperglykemiemi, narušena (13). Na druhé straně studie Yueho a spol. uvádí, že diabetes může zpomalit proces hojení nedostatečnou tvorbou granulační tkáně vlivem defektní funkce fibroblastů (14).

Zajímavou studií byla studie Singha, a spol.. Ta byla provedena na diabetických potkaních, u kterých se zjišťovala kvalita tvorby granulační tkáně. Granulační tkáň byla u zvířat více vaskularizovaná a tenčí oproti kontrolám; v prostřední vrstvě granulační tkáně byl zachycen nedostatek kapilár, zřejmě způsobený jejich zvýšenou apoptózou (9).

Dle výše uvedených studií lze konstatovat, že hojení povrchových ran pomocí epitelizace není u diabetiků zpomaleno, nicméně hojení hlubokých ran, vyžadující tvorbu kolagenu, je výrazně porušeno.

Infekce

Jednou z hlavních příčin zpomaleného hojení ran diabetiků může být přítomnost infekce. Infekční komplikace, zejména v rámci syndromu diabetické nohy (SDN), tvoří jednu z nejčastějších příčin dlouhodobé hospitalizace pacientů s diabetes mellitus a jsou často hlavní příčinou jejich amputací – a to u 25–50 % diabetiků (1, 15).

Infekce je definována jako invaze a multiplikace mikroorganismů v tkáni. Mikroorganismy indukují destrukci tkáně a její zánětlivou odpověď (16). Infekce v rámci SDN způsobuje poruchu průtoku krve cévami septickou mikrotrombotizací nebo edémem, a může proto vést k ischemii hlubších tkáňových struktur (17). Tkáňová nekróza může být ovšem způsobena i neutrofilní vaskulitidou, která se vyskytuje sekundárně u infekce měkkých tkání (1).

Ve většině případů se jedná o povrchové a méně závažné formy infekčních komplikací, ovšem někdy dochází k závažné progresi infekce, která postihuje hluboké tkáně a prostory (vznik abscesů, tendosynovitid, ostitid, osteomyelitid, flegmón; obrázek 2), nebo způsobuje vznik septické gangrény vedoucí k amputacím dolních končetin.

U pacientů s diabetem a chronicky infikovanými ranami často nebývají plně vyjádřeny ani lokální (flegmóna, otok, nekróza v ráně, absces, hnisavá a nadměrná sekrece z rány a zápach z rány; 1), ani celkové projevy infekce a sepse. Obvykle u zdravých osob reaguje tkáň na infekci

Obrázek 2. Flegmóna na dolní končetině u pacienta se SDN



dvacetinásobným zvýšením průtoku krve tkání, což způsobuje erytém. Ovšem u diabetiků vlivem neuropatie nedochází k lokální vazodilataci, a proto se erytém nerozvíjí, dokonce nejsou plně vyjádřeny ani bolestivé příznaky závažného infekčního nálezu (18). Také ve většině případů nedochází k elevaci zánětlivých markerů, např. leukocytů, FW, CRP apod. (1, 18).

Bakteriální infekce

Byla provedena celá řada studií zkoumajících výskyt infekčních agens v diabetických ulceracích. Řada z nich prokázala, že diabetické ulcerace bývají častěji infikovány větším počtem patogenů a rezistentnějšími patogeny nežli nediatetické rány (19). Vysvětlení by mohlo spočívat v imunologických abnormalitách a ve větším abúzu antibiotik u pacientů s diabetem oproti nediabetické populaci (20).

Většina diabetických ulcerací patří mezi povrchové defekty, které jsou obvykle kolonizovány aerobními grampozitivními mikroorganismy (21). Hlubší diabetické ulcerace, zejména ty, které ohrožují dolní končetinu, jsou často infikovány polymikrobiální flórou zahrnující grampozitivní a negativní bakterie a anaeroby (22).

Nejčastěji bývá z chronických ran u pacientů s diabetem vykultivován *Staphylococcus aureus* (23). Pokud se vyskytne jeho rezistentnější forma, methicillin-rezistentní *Staphylococcus aureus* (MRSA), může zkomplikovat průběh léčby a zhoršit prognózu SDN (20). Druhými a třetími nejčastějšími patogeny v diabetických ulceracích jsou Staphylokoky koaguláza negativní a Enterokoky. Prevalence klinicky závažných gramnegativních patogenů, zahrnujících především *Escherichii coli* a skupinu Klebsiely, nepřesahuje podle naší studie obvykle 10 % (23).

Infekci je obvykle nutno léčit rychle a radikálně, jelikož může rizikové skupiny nemocných (např. transplantované a dialyzované nemocné) ohrozit i na životě. Výběr antibiotické terapie je postaven na empirických zkušenostech a v poz-

Obrázek 3. Ischemický defekt u nemocného se SDN



dějších fázích léčby se řídí mikrobiální citlivostí nalezených patogenů.

Mykotické infekce

U pacientů s diabetes mellitus se poměrně často vyskytují vlivem hyperglykemií a poruch imunitních funkcí mykotické infekce dolních končetin, mezi něž řadíme onychomykózu a tinea pedis (24). Výskyt mykotických agens se zvyšuje i při chronickém užívání celé řady antibiotik, která brání růstu normální bakteriální flóry a usnadňují růst oportunních mikroorganismů.

Prevalence onychomykózy se u pacientů s diabetem pohybuje mezi 7–21 % (25). Tinea pedis byla popsána u 20–40 % diabetiků (26). Kožní infekce, která je způsobena mykotickými agens, může přispět k rozvoji a chronicitě kožních ran; např. onychomykóza může vést ke vzniku abrazí a ulcerací nevhodnou úpravou nehtů a nebo nehtovými změnami samotnými.

Výskyt mykotických infekcí je u diabetiků ovlivněn několika rizikovými faktory, mezi něž řadíme věk pacienta, dekompenzaci diabetu, pozdní komplikace diabetu, zejména diabetickou retinopatii a polyneuropatii, ICHDK, obezitu atd. (27).

Také chronické rány u diabetiků mohou být infikovány i mykotickými agens, což jsme v naší studii prokázali u 28 % diabetických ulcerací. Nejčastějšími mykotickými agens v diabetických ulceracích jsou kandidy a dermatofyty (28).

Ischemie

Ischemie vedoucí k tkáňové hypoxii negativně ovlivňuje proces hojení ran (obrázek 3). K tkáňové ischemii dochází vlivem poruchy periferního prokrvení a snížením lokální angiogeneze (2). Na druhé straně může ischemie dokonce stimulovat proliferaci fibroblastů a produkci růstových faktorů (29).

Cévní řečiště může být poškozeno jak na úrovni kapilár (**mikrovaskulární angiopatie**), tak na úrovni větších cév (**makrovaskulární angiopatie**). Vlivem diabetu je často funkčně změněna

mikrocirkulace. Vlivem mikroangiopatie nedochází k vazodilataci jako reakci na poškození tkáně. Tato porucha je způsobena dysfunkcí endoteliálních buněk a buněk hladké svaloviny cév (30), aktivací trombocytů a ovlivněním interakce leukocytů s cévní stěnou. Příčinou je porucha homeostázy oxidu dusnatého produkovaného endoteliem, jehož metabolismus je narušen hyperglykemií, inzulinovou rezistencí a zvýšenou produkcí neesterifikovaných mastných kyselin (18). Svoji roli v rozvoji mikrovaskulárních komplikací hraje i oxidační stres zprostředkovaný volnými kyslíkovými radikály (6).

Makrovaskulární angiopatie je způsobena aterosklerotickými změnami, které jsou u diabetiků rozmístěny multisegmentálně a postihují zejména bérce tepny (1).

U diabetiků může docházet nejen k poškození již stávajících cév, ale vlivem abnormalit růstových faktorů, cytokinů a PPAR (31) může být porušen i proces angiogeneze, který ovlivňuje hojení ran.

Systémové faktory

Kompenzace diabetu

Možný vliv kompenzace diabetu na funkci jednotlivých orgánů, specializovaných typů buněk a na metabolické reakce byl popsán již dříve (viz **diabetes mellitus**). Ovšem přímý vliv kompenzace diabetu na hojení ran je velmi obtížné na vědecké úrovni prokázat. V minulosti se pokusila britská skupina vědců sledovat vliv kompenzace diabetu na hojení diabetických ulcerací. Ovšem vzhledem k tomu, že do studie nebyly zařazeny závažnější diabetické ulcerace, gangrény dolních končetin, pacienti s kritickou ICHDK a nemocní se závažnými přidruženými komplikacemi včetně chronické renální insuficience, prošla vstupními kritérii pouze mízivá část populace nemocných se SDN (32) a studii nebylo možno dokončit.

Obecně je hyperglykemie rizikovým faktorem pro poruchu hojení ran, vyšší vnímavost k infekcím a rizikovým faktorem pro ztrátu nutrietů při glykosurii (33). Neuspokojivá kompenzace diabetu vede u pacientů s diabetem i k ischemii nervů, což přispívá k progresi diabetické neuropatie. Dokonce přechodně zvýšené hladiny glykemií mohou způsobit změny volumu, změny koncentrací elektrolytů a poruchy imunologických funkcí (**viz nutriční stav a imunita**). Pacienti se ocitají v začarovaném kruhu – dekompenzace diabetu vede často k poruše hojení ran a vzniku např. SDN, k progresi infekčních komplikací apod., což ovšem na druhé straně nutí nemocné

k omezení fyzických aktivit, způsobuje stresovou reakci na danou komplikaci a zhoršuje tak kompenzaci diabetu (34).

V literatuře se setkáváme pouze se studii sledujícími různé faktory vztahující se k hojení chronických diabetických ulcerací nebo se studii zkoumajícími výskyt amputací v souvislosti s úrovní metabolické kompenzace. Jednoznačně bylo prokázáno, že dekompenzace diabetu byla asociována s vyšším rizikem amputací dolních končetin (35). Kromě hyperglykemie má na hojení chronických ran u diabetiků pravděpodobně vliv i samotný inzulin (36). Hyperglykemie spolu s porušenou signalizací inzulinu narušují hojení ran cestou snížení utilizace glukózy v keratinocytech, zároveň porušují jejich proliferaci a diferenciaci (5).

U pacientů s diabetem dochází častěji k chirurgickým intervencím ve smyslu debridementu, k evakuacím abscesových ložisek nebo i amputacím částí končetin. Chirurgické výkony jsou u diabetiků spojeny s delší hospitalizací, náročnější zdravotní péčí a vyšší perioperační mortalitou. Několik observačních a intervenčních studií potvrdilo, že výše zmíněná problematika souvisí přímo s hyperglykemiemi přítomnými u nemocných s diabetes mellitus (37).

Imunita

Diabetes mellitus se řadí dle WHO mezi sekundární imunodeficitní onemocnění. Hojení ran u pacientů s diabetem může být zpomalené vlivem porušené funkční kapacity specifického i nespecifického imunitního systému. Byla provedena celá řada studií zkoumajících abnormality imunitního systému u pacientů s diabetem. Nicméně jejich výsledky byly často kontroverzní.

Některé studie prokázaly u diabetiků ve spojení s chronickou hyperglykemií funkční změny PMN buněk, jako např. poruchu chemotaxe (38), adherence (39) a ingesce (40). V literatuře byla popsána také redukce oxidativního vzplanutí PMN buněk jak u dekompenzovaných pacientů s diabetes mellitus 1. typu (41), tak i 2. typu (42), zejména s HbA_{1c} (dle DCCT) > 9 % (43). Navzdory těmto nálezům byla v jiných odborných státech popsána normální, nebo dokonce zvýšená funkční odpověď PMN buněk u diabetiků (44).

Také byly u diabetiků popsány změny spektra imunoglobulinů (45), změny hladin complementu (46) a subpopulací lymfocytů (47). Jiné literární zdroje ovšem uvádí normální hodnoty zmíněných parametrů (45).

Vyšší výskyt infekčních komplikací u pacientů s diabetem je ovlivněn celou řadou fakto-

rů – např. dekompenzací diabetu, diabetickými komplikacemi, genetickými faktory, oxidačním stresem, přidruženými chorobami, malnutricí a léky (38). Všechny vyjmenované faktory mohou přispět k poruše (redukci) imunitních funkcí, zejména pak PMN buněk (viz výše; 42). Na lokální úrovni se mohou funkce imunitních buněk měnit vlivem ischemie.

Nutriční stav

U pacientů s diabetem a chronickými ranami bývá problematika nutrice složitější vzhledem k přítomnosti chronické infekce a častým bakteriemi a septikémiemi a dále vzhledem k možné dekompenzaci diabetu, pozdním komplikacím ve smyslu diabetické nefropatie s proteinurií nebo terminálním renálním selháním, autonomní neuropatie postihující gastrointestinální ústrojí a pod. Všechny výše zmíněné abnormality související s diabetem často vedou k malnutrici nemocných.

Doposud nebylo provedeno mnoho studií zkoumajících stav nutrice a její vliv na hojení chronických ran u pacientů s diabetem. Studie Enerotha, a spol. (48) neprokázala statisticky významný vliv nutriční suplementace na hojení povrchových diabetických ulcerací, i když bylo nalezeno vyšší procento zhojených nemocných po nutriční intervenci oproti nemocným v placebo skupině. Ovšem podle této studie je efekt nutriční intervence sporný. Podle následné subanalýzy výsledků studie z roku 2004 může stav výživy jednotlivých pacientů působit na úspěšnost hojení ran u diabetiků, jelikož byly nalezeny výraznější rozdíly v hojení ran ve skupině pacientů v malnutrici oproti pacientům bez malnutrice (48).

Součástí přijímané potravy jsou i mikronutrienty včetně vitaminů a stopových prvků, jejichž porucha metabolismu může souviset s poruchami imunitních funkcí, oxidačním stresem a ostatními metabolickými procesy. Existuje také několik prací, které prokázaly změny sérových hladin zmíněných mikronutrientů u pacientů s diabetem (49), např. snížení sérových koncentrací vitamínu C (50), abnormality v koncentracích mědi, hořčíku (50, 51), zinku a železa (52).

Patříčná suplementace nalezených deficitů může následně ovlivnit metabolické pochody a funkce organismu, zejména na úrovni imunitního systému, a urychlit proces hojení ran.

Diabetická polyneuropatie

Diabetická polyneuropatie, jako jedna z pozdních komplikací, jednoznačně ovlivňuje hojení ran u pacientů s diabetem, jelikož je jed-

ním z patofyziologických faktorů podílejících se na vzniku SDN. Ovšem i v jiných lokalitách může dysfunkce nervů vést k poruše senzitivity a zvyšovat tak pravděpodobnost ulcerací a jejich rekurence (např. problematika dekubitů). Dle dostupné literatury jsou u denervovaných tkání porušeny všechny fáze hojení, což bylo doloženo celou řadou experimentů na zvířecích modelech. Např. u diabetických myši nebo potkanů bylo prokázáno, že po neurotomii se prodlužuje zánětlivá fáze hojení, dále je opožděná kontrakce rány a snížená neovaskularizace (53).

Závěr

Některé z uvedených faktorů je možné terapeuticky ovlivnit, zejména kompenzací diabetu, která působí na valnou většinu vyjmenovaných faktorů jak na lokální, tak systémové úrovni.

Samostatnou kapitolou chronických nehojících se ran u diabetiků je SDN, který sdružuje oproti ostatním typům chronických ran více patofyziologických abnormalit, na kterých se velkou měrou podílí diabetická neuropatie a ICHDK. Má také jiný mechanismus vzniku, protrahované hojení a odlišný terapeutický přístup oproti jiným typům ran u pacientů s diabetes mellitus.

*Práce byla podporována
výzkumným záměrem MZO00023001*

Literatura

1. International Consensus on the Diabetic Foot by the International Working Group on the Diabetic Foot, 1999.
2. Brem H, Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *J Clin Invest* 2007; 117(5): 1249–1259.
3. Jeffcoate WJ, Price P, Harding KG. Wound healing and treatment for people with diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(Suppl 11): S78–S89.
4. Peppas M, Stavroulakis P, Raptis SA. Advanced glycoxidation products and impaired diabetic wound healing. *Wound Repair Regen* 2009; 17(4): 461–472.
5. Spravchikov N, Szyrakov G, Gartsbein M, et al. Glucose effects on skin keratinocytes: implications for diabetes skin complications. *Diabetes* 2001; 50: 1627–1635.
6. Laing T, Hanson R, Chan F, et al. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of impaired diabetic wound healing: A novel therapeutic target? *Med Hypotheses* 2007; 12.
7. Köveker GB. Growth factors in clinical practice. *Int J Clin Pract* 2000; 54(9): 590–593.
8. Blakytyn R, Jude EB, Martin Gibson J, et al. W. Lack of insulin-like growth factor 1 (IGF1) in the basal keratinocyte layer of diabetic skin and diabetic foot ulcers. *J Pathol* 2000; 190(5): 589–594.
9. Singh AK, Gudehithlu KP, Patri S, et al. Impaired integration of endothelial progenitor cells in capillaries of diabetic wounds is reversible with vascular endothelial growth factor infusion. *Transl Res* 2007; 149(5): 282–291.
10. Burrow JW, Koch JA, Chuang HH, et al. Nitric oxide donors selectively reduce the expression of matrix metalloproteinases-8 and -9 by human diabetic skin fibroblasts. *J Surg Res* 2007; 140(1): 90–98.
11. King, L. Impaired wound healing in patients with diabetes. *Nurs Stand* 2001; 15(38): 39–45.

12. Albertson S, Hummel RP, Breeden M, et al. PDGF and FGF reverse the healing impairment in protein-malnourished diabetic mice. *Surgery* 1993; 114(2): 368–372.
13. Rai NK, Tripathi K, Sharma D, et al. Apoptosis: a basic physiological process in wound healing. *Int J Low Extrem Wounds* 2005; 4(3): 138–144.
14. Yue D, Swanson B, McLennan S, et al. Abnormalities of granulation tissue and collagen formation in experimental uraemia and malnutrition. *Diabet Med* 1986; 3(3): 221–225.
15. Criado E, De Stefano AA, Keagy BA, et al. The course of severe foot infection in patients with diabetes. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1992; 175(2): 135–140.
16. Schaper NC. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(Suppl 1): 90–95.
17. Jirkovská, A. Diabetická noha. In Bartoš V, Pelikánová T. (ed). *Praktická diabetologie*, 2nd edit., Praha: Maxdorf, 2000; 305–325.
18. Jirkovská A. *Syndrom diabetické nohy*. 1st edit., Praha: Jsenius Maxdorf, 2006.
19. Lavery LA, Walker SC, Harkless LB, et al. Infected Puncture Wounds in Diabetic and Nondiabetic Adults. *Diabetes Care* 1995; 18(12): 1588–1591.
20. Armstrong DG, Lipsky BA. Diabetic foot infection: stepwise medical and surgical management. *Int Wound J* 2004; 1(2): 123–132.
21. Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, et al. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 1994; 331: 854–860.
22. Lipsky BA, Berendt AR. Principles and practice of antibiotic therapy of diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16(Suppl 1): S42–46.
23. Fejfarová V, Jirkovská A, Petkov V, et al. Comparison of microbial findings and resistance to antibiotics between transplant patients, patients on hemodialysis, and other patients with the diabetic foot. *J Diabetes Complications* 2004; 18(2): 108–112.
24. Gupta AK, Konnikov N, McDonald P, et al. Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicenter survey. *British Journal of Dermatology* 1998; 139: 665–671.
25. Chincholikar DA, Pal RB. Study of fungal and bacterial infections of the diabetic foot. *Indian J Pathol Microbiol* 2002; 45(1): 15–22.
26. Buxton PK, Milne LJ, Prescott RJ, et al. The prevalence of dermatophyte infection in well-controlled diabetics and the response to *Trichophyton* antigen. *Br J Dermatol* 1996; 134(5): 900–903.
27. Robbins JM. Treatment of onychomycosis in the diabetic patient population. *J Diab Compl* 2003; 17: 98–104.
28. Fejfarová V, Skořepová M, Jirkovská A. Diagnostika a léčba mykotických infekcí. *HPB Bulletin* 2006; 14(4): 147–150.
29. Falanga V, Olan SV, Danielpour D, et al. Hypoxia upregulates synthesis of TGF beta 1 by human fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 634–637.
30. Schramm JC, Dinh T, Veves A. Microvascular changes in the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds* 2006; 5(3): 149–159.
31. Biscetti F, Straface G, Pitocco D, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors and angiogenesis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(11): 751–759.
32. Idris I, Game F, Jeffcoate W. Does close glycaemic control promote healing in diabetic foot ulcers? Report of feasibility study. *Diabet Med* 2005; 22: 1060–1063.
33. Hoogwerf BJ. Postoperative management of the diabetic patient. *Med Clin North Am* 2001; 85(5): 1213–1228.
34. Lilley SH, Levine GL. Management of hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 1998; 57(5): 1079–1088.
35. Reiber GE. Epidemiology and health care cost of diabetic foot problems. In Veves A, Giurini JM, LoGerfo FW. *The diabetic foot*. Boston: Munana Press, 2002: 35–58.
36. Weringer EJ, Kelso JM, Tamai IY, et al. The effect of antisera to insulin, 2-deoxyglucose-induced hyperglycaemia, and starvation on wound healing in normal mice. *Diabetes* 1981; 30: 407–410.
37. Smiley DD, Umpierrez GE. Perioperative glucose control in the diabetic or nondiabetic patient. *South Med J* 2006; 99(6): 580–589.
38. Pozzilli P, Leslie RDG. Infections and Diabetes: Mechanisms and Prospects for Prevention. *Diabetic Medicine* 1994; 11: 935–941.
39. Bessman AN, Sapico FL. Infections in Diabetic Patients: The Role of Immune Dysfunction and Pathogen Virulence Factors. *J Diab Compl* 1992; 6: 258–262.
40. Marhoffer W, Stein M, Maeser E, et al. Impairment of Polymorphonuclear Leukocyte Function and Metabolic Control of Diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15: 256–260.
41. Boland OM, Blackwell CC, Clarke BF, et al. Effects of ponalrestat, an aldose reductase inhibitor, on neutrophil killing of *Escherichia coli* and autonomic function in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 1993; 42(2): 336–340.
42. Llorente L, De La Fuente H, Richaud-Patin Y, et al. Innate immune response mechanisms in non-insulin dependent diabetes mellitus patients assessed by flow cytometry. *Immunol Lett* 2000; 74(3): 239–244.
43. Delamaire M, Magendre D, Moreno M, et al. Impaired leukocytes functions in diabetic patients. *Diabetic Medicine* 1997; 14: 29–34.
44. Wierusz-Wysocka B, Wysocki H, Siekierka H, et al. Evidence of polymorphonuclear neutrophils (PMN) activation in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *J Leukoc Biol* 1987; 42: 519–523.
45. Grzybowski J, Janiak MK, Oidak E, et al. New cytokine dressings: II. Stimulation of oxidative burst in leukocytes in vitro and reduction of viable bacteria within an infected wound. *Int J Pharm* 1999; 184: 179–184.
46. Shalekoff S, Tiemessen CT, Gray CM, Martin DJ. Depressed phagocytosis and oxidative burst in polymorphonuclear leukocytes from individuals with pulmonary tuberculosis with or without human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998; 5: 41–44.
47. Koarada S, Wu Y, Olshansky G, Ridgway WM. Increased nonobese diabetic Th1:Th2 (IFN- γ :IL-4) ratio is CD4+ T cell intrinsic and independent of APC genetic background. *J Immunol* 2002; 169(11): 6580–6587.
48. Eneroth M, Larsson J, Oscarsson C, et al. Nutritional supplementation for diabetic foot ulcers: the first RCT. *J Wound Care* 2004; 13(6): 230–234.
49. Rohn RD, Pleba P, Jenkins LL. Magnesium, zinc and copper in plasma and blood cellular components in children with IDDM. *Clin Chim Acta* 1993; 215(1): 21–28.
50. Fejfarová V, Jirkovská A, Kazdová L, et al. Certain vitamins and elements with a relation to immune system in patients with diabetes mellitus (in czech). *DMEV* 2003; 6(1): 23–29.
51. Djurhuus MS, Klitgaard NA, Pedersen KK, et al. Magnesium reduces insulin-stimulated glucose uptake and serum lipid concentrations in type 1 diabetes. *Metabolism* 2001; 50: 1409–1417.
52. Karahan SC, Deger O, Orem A, et al. The effects of impaired trace elements status on polymorphonuclear leukocyte activation in the development of vascular complication in type 2 diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 109–115.
53. Barker AR, Rosson GD, Delon AL. Wound healing in Denervated Tissue. *Ann Plast Surg* 2006; 57(3): 339–342.

MUDr. Vladimíra Fejfarová
Centrum diabetologie IKEM
Videňská 1958, 140 21 Praha 4
vlfe@medicon.cz

