

Małgorzata Mackiewicz-Wysocka¹, Aleksandra Araszkiwicz², Bogna Wierusz-Wysocka²

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Zaburzenia czynności skóry w cukrzycy. Część 1 — czynność komórek skóry

Skin dysfunction in diabetes. Part 1 — function of skin cells

STRESZCZENIE

Skóra jest jednym z największych narządów w ustroju. Zbudowana jest z naskórka, skóry właściwej i tkanki podskórnej. Zmiany skórne w cukrzycy przypominają przyspieszony proces jej starzenia. W pracy przedstawiono zmiany funkcji poszczególnych komórek skóry w warunkach hiperglikemii. Opisano również mechanizmy glikacji białek skóry, a także ich wpływ na jej właściwości. Różnorodność komórek skóry, uzależnienie ich czynności od stężeń glukozy we krwi oraz łatwa dostępność do przeprowadzania badań powinny czynić zmiany czynności skóry w cukrzycy wczesnym ekwiwalentem powikłań choroby. (Diabet. Klin. 2014; 3, 3: 108–116)

Słowa kluczowe: cukrzyca, skóra, funkcja komórek skóry, proces zapalny

ABSTRACT

Skin is one of the largest organs in the body. It is composed of epidermis, dermis and subcutaneous tissue. Skin changes in diabetes are similar to accelerated aging process. This paper presents the changes in the

skin cells functions in the presence of hyperglycemia. We also describe the mechanisms of assessment of glycation of skin proteins, and the impact of the formation of advanced glycation end products on the properties of the skin. The variety of skin cells, glucose dependence, and their easy availability should make changes in the skin an equivalent of late diabetic complications. (Diabet. Klin. 2014; 3, 3: 108–116)

Key words: diabetes, skin, skin cells function, inflammatory process

Wstęp

Skóra jest jednym z największych narządów w ustroju. Jej powierzchnia wynosi 1,5–2,0 m², a waga około 4 kg. Stanowi barierę pomiędzy środowiskiem zewnętrznym a wewnętrznym ustroju. Dzięki swoim właściwościom utrzymuje prawidłową homeostazę i równowagę immunologiczną. Pełni również funkcję kompleksowego narządu czuciowego. Zbudowana jest z naskórka, skóry właściwej i tkanki podskórnej. 95% komórek naskórka stanowią keratynocyty. Oprócz nich w tej warstwie skóry znajdują się melanocyty, komórki dendrytyczne, w tym komórki Langerhansa, oraz komórki Merkla związane z czuciem dotyku. Skóra właściwa natomiast zbudowana jest z wielu rodzajów komórek (fibroblasty, komórki zapalenia), białek błony podstawnej (kolagen, elastyna, fibronektyna, wimentyna), naczyń mikrokrążenia, zakończeń włókien nerwowych, a także mieszków włosowych oraz gruczołów łojowych i potowych. Istnieje więc wiele podobieństw do budowy innych tkanek, w tym ściany dużych naczyń.

Skóra traci swoje własności w miarę starzenia się organizmu oraz pod wpływem promieni ultrafioleto-

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Aleksandra Araszkiwicz

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii

UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Szpital Miejski im. Franciszka Raszei

ul. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań

Tel./faks: +48 (61) 847 45 79

e-mail: olaaraszkiewicz@interia.pl

Diabetologia Kliniczna 2014, tom 3, 3, 108–116

Copyright © 2014 Via Medica

Nadesłano: 9.01.2014

Przyjęto do druku: 13.05.2014

wych. Podobne zmiany obserwowane są także u osób z cukrzycą. Na początku lat 90. XX w. Jelinek określił je mianem „dermatopatia cukrzycowa” [1]. Pojęcie to obejmuje atrofię i stwardnienie skóry, obecność wybroczyn, spontaniczne powstawanie owrzodzenia, tworzenie pęcherzy i rozwój stopy cukrzycowej. Sugerowano, że zmiany skórne mogą stanowić ekwiwalent dla czynnościowych zmian naczyniowych o charakterze mikroangiopatii [2]. Pomimo tych obserwacji i faktu, że skóra u chorych na cukrzycę jest łatwo dostępnym narządem pozwalającym na ocenę zarówno naczyń mikrokrążenia, jak i stanu nerwów obwodowych, to jednak badania w tym zakresie były nieliczne. Wymienia się jedynie zmiany skórne związane z bardzo złym stanem wyrównania metabolicznego cukrzycy, takie jak *necrobiosis lipoidica* (tłuszczakowate obumieranie skóry), *granuloma annulare* (ziarniniak pierścieniowy), *bullosis diabeticorum* (pęcherzyca cukrzycowa), *vasculitis necrotica* (plamica cukrzycowa), rogowacenie ciemne (*acantosis nigricans*), czy zwiększoną skłonność do infekcji skórnych. Powyższe zmiany są następstwem głębokich zaburzeń metabolicznych przebiegających pod postacią długotrwałej hiperglikemii, znacznej dyslipidemii i/lub zaawansowanej insulinooporności. Obserwowany w ostatnich latach postęp techniczny w zakresie insulinoterapii, nowe preparaty insuliny oraz coraz lepsze możliwości samokontroli przyczyniły się do poprawy wyrównania metabolicznego osób z cukrzycą i praktycznie historycznego już znaczenia wielu dermatologicznych powikłań. Nadal jednak istotnym klinicznie problemem pozostaje dermatopatia prowadząca do rozwoju stopy cukrzycowej z trudno gojącymi się owrzodzeniami oraz przyspieszone „starzenie się” skóry, objawiające się jej suchością, pogrubieniem i utratą jej elastyczności (twardzina obrzękowa).

Wzrastające w ostatnim okresie zainteresowanie skórą w cukrzycy wiąże się przede wszystkim z możliwością nieinwazyjnej oceny zawartości końcowych produktów glikacji (AGEs, *advanced glycation end products*) na podstawie autofluorescencji (AF) skóry, z nieinwazyjnymi możliwościami oceny przepływu krwi w obrębie mikrokrążenia skóry, a także z poznaniem roli neuropatii włókien cienkich w patogenezie cukrzycowych powikłań.

Zjawisko glikacji białek skóry

Fizjologicznie, enzymatyczna glikozylacja białek w ustroju jest procesem celowym, zachodzącym w określonym miejscu. Natomiast glikacja (nieenzymatyczna glikozylacja) ma charakter spontaniczny, a jej nasilenie zależy od zawartości w organizmie cukrów prostych, w tym glukozy. W latach 80. XX w. Cerami i wsp. zwrócili uwagę, że zjawisko nasilonej glikacji wiąże się

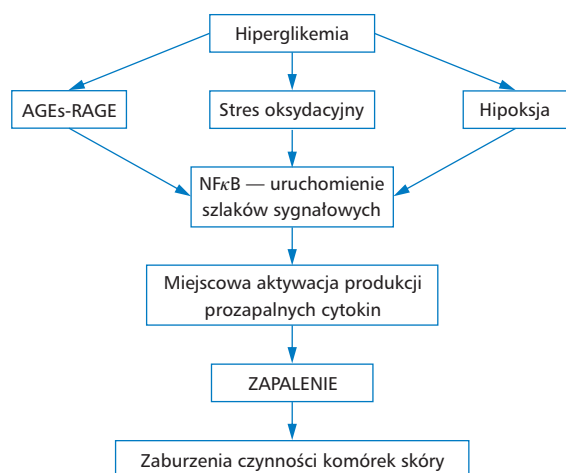
nierozłącznie z procesem starzenia się komórek i tkanek [3]. Ponieważ wpływ cukrzycy na stan ustroju określano jako „przyspieszony proces starzenia”, wiele badań skupiających uwagę na procesach glikacji dotyczyło tej grupy osób. Pozwoliły one ustalić, że reakcje glikacji prowadzą w następstwie do powstawania nieodwracalnej sieci powiązań białkowych nazwanych końcowymi produktami glikacji — AGEs. Badania ujawniły również obecność powiązań pomiędzy zjawiskami nasilonej glikacji białek w warunkach hiperglikemii a rozwojem uszkodzeń narządowych, zwłaszcza ściany naczyniowej i nerwów [4, 5].

W skład podścieliska skóry wchodzi białka w postaci włókien kolagenu typu I i IV, elastyny, fibronektyny i wimentyny. Najistotniejszą rolę spośród nich odgrywa kolagen typu I. Spełnia on bowiem nie tylko funkcję podporową dla struktur skóry, lecz również uczestniczy w międzykomórkowej interakcji i oddziałuje na migrację, różnicowanie i proliferację znajdujących się w niej komórek. Białka podścieliska skóry są cząsteczkami długożyjącymi. W warunkach hiperglikemii dochodzi do ich nasilonej glikacji. W następstwie stają się one odporne na działanie metaloproteinaz i innych detoksyfikacyjnych enzymów [6]. Prowadzi to do gromadzenia się glikowanych białek w podścielisku skóry, a także do zmian ich własności czynnościowych. Skóra staje się wówczas sztywna, mało elastyczna, o wzmożonej wrażliwości na bodźce mechaniczne [7]. Z niepublikowanych badań własnych wynika, że im wyższa zawartość AGEs skóry, tym mniejsza jej elastyczność.

Monnier i wsp. jako pierwsi ujawnili istnienie ścisłej korelacji pomiędzy zawartością glikowanych białek w skórze a stopniem zaawansowania przewlekłych powikłań mikronaczyniowych cukrzycy [8]. Podobne zależności notowali też inni autorzy [9, 10]. Conway i wsp. stwierdzili z kolei istnienie ścisłego związku pomiędzy obecnością białek glikowanych w skórze a obwodową i autonomiczną neuropatią [11]. Hiperglikemia wywiera swój negatywny wpływ nie tylko na czynność mikrokrążenia oraz obwodowego i autonomicznego układu nerwowego, zmienia także biologię molekularną komórek skóry. Powoduje też zwiększone przechodzenie komórek zapalnych z mikrokrążenia do otaczających tkanek [12].

Zaburzenia czynności komórek skóry w warunkach hiperglikemii

Poprzez związanie się AGEs ze swoistym receptorem RAGE (*receptor for advanced glycation end products*) na powierzchni komórek skóry ich czynność ulega zaburzeniu (ryc. 1). Dochodzi do rozwoju stresu oksydacyjnego, nasilonej produkcji cytokin i czynników wzrostu [13]. Na powierzchni wielu z nich nasila się



Rycina 1. Rola hiperglikemii w rozwoju powikłań w skórze. AGEs (*advanced glycation end products*) — zaawansowane produkty glikacji białek; RAGE — receptor dla AGEs

w tych warunkach ekspresja molekuł adhezyjnych, co zaburza integrację pomiędzy komórkami i podścieliskiem. Obecność RAGE wykazano na powierzchni komórek śródbłonna, komórek mięśni gładkich, monocytach/makrofagach, limfocytach T, podocytach kłębków nerkowych, kardiomiocytach, komórkach dendrytycznych, neuronach centralnego i obwodowego układu nerwowego oraz komórek transformujących [14].

Stres oksydacyjny zaburza przede wszystkim czynność mitochondriów komórkowych. W warunkach hiperglikemii uruchamiane zostają alternatywne do glikolizy szlaki przemian glukozy, takie jak np. szlak glikacji białek, szlak heksozaminowy czy polioliowy. Prowadzą one do aktywacji oksydazy NAD(P)H i do zmniejszenia stosunku utlenionego do zredukowanego dwunukleotydu nikotynamidoadeninowego ($\text{NAD}^+:\text{NADH}$), wywołując stan określany jako „metaboliczna hipoksja” lub „pseudohipoksja”. Nasila się wówczas dodatkowo produkcja wolnych rodników tlenowych, pogłębiając tym samym wewnątrzkomórkowe zaburzenia równowagi oksydacyjno-redukcyjnej. Stres oksydacyjny pośredniczy w zwiększonej syntezie diacyloglicerolu i aktywacji kaskady kinaz, w tym kinazy białkowej C, kluczowego enzymu przekąźnikowego [15]. Aktywacja szlaku polioliowego prowadzi z kolei do indukowanego sorbitolem „stresu osmotycznego”, do spadku aktywności Na^+/K^+ ATP-azy z zaburzeniami transportu jonów oraz do zmniejszenia stosunku $\text{NADPH}:\text{NADP}$. Biologiczną konsekwencją tych zaburzeń jest m.in. zmniejszona wydolność antyoksydacyjna układu glutationu, jednego z najważniejszych układów antyutleniających w ustroju. Stres oksydacyjny oraz aktywacja w tych warunkach niektórych izoform kinazy białkowej C (PKC, *protein kinase C*) prowadzi do

zmniejszenia biodostępności tlenu azotu (NO). Aktywacja PKC odpowiada także w sposób pośredni za stymulację kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*), odgrywającej istotną rolę m.in. w procesach proliferacji komórek (ryc. 1) [16].

Niewiele jest danych z piśmiennictwa dotyczących zaburzeń czynności komórek naskórka i skóry właściwej w cukrzycy ujawniających się w warunkach hiperglikemii. Wiadomo jednak, że skóra jest narażona na ciągłą ekspozycję na antygeny i czynniki zewnętrzne, co wymaga sprawnej obrony immunologicznej. Rolę tę odgrywa układ odpornościowy skóry (SIS, *skin immune system*) [17]. W jego skład wchodzi keratynocyty, limfocyty T, komórki Langerhansa, należące do komórek dendrytycznych, komórki śródbłonna naczyń, makrofagi, neutrofile i komórki tłuszczne, a także melanocyty (naskórek). W obrębie skóry znajdują się też fibroblasty i komórki macierzyste.

Keratynocyty posiadają zdolność do produkcji immunomodulujących cytokin. Produkują one również czynniki wzrostu. Obserwowano nasilenie ekspresji ich receptorów w warunkach ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe. Ze względu na podobieństwo komórkowych reakcji można przyjąć, że zjawiska te występują również w warunkach hiperglikemii. Wiadomo bowiem, że podwyższone stężenia glukozy we krwi w sposób bezpośredni lub za pośrednictwem AGEs aktywują komórki odpowiedzi zapalnej, do których zalicza się również keratynocyty. Wykazano także ostatnio, że stres oksydacyjny, poprzez aktywację szlaków sygnałowych kinaz (ERK, *extracellular signal-regulated kinases*), hamuje na powierzchni keratynocytów ekspresję białek [18]. W warunkach zaburzonej równowagi oksydacyjno-redukcyjnej tych komórek nasila się również produkcja cytokin oraz czynników wzrostu, zwłaszcza interleukiny 8 (IL-8), cytokiny odgrywającej istotną rolę w przebiegu reakcji zapalnej [19, 20]. Spravchikov i wsp. zaobserwowali ponadto, że w warunkach hiperglikemii hamowana jest proliferacja keratynocytów [21]. Zmniejsza się też ich żywotność i zdolność do migracji [22].

Melanocyty, komórki barwnikowe zawierające melaninę, uczestniczą nie tylko w fotoprotekcji, lecz również w skład SIS. Są one bowiem komórkami prezentującymi antygen limfocytom T oraz posiadają własności komórek fagocytujących. Podobnie jak makrofagi czy granulocyty obojętnochłonne są one zdolne do niszczenia pochłoniętych cząstek. W degradacji pośredniczą enzymy lizosomalne zawarte, obok melaniny, w melanosomach. W następstwie aktywacji tych komórek nasila się ekspresja molekuł adhezyjnych (VCAM i ICAM-1) na powierzchni melano-

cytów, przez co zwiększa się ich integracja pomiędzy komórkami oraz z białkami podścieliska. Wzrasta też produkcja melanokortyny α MSH (*melanocyte stimulating hormone*), neuropeptydu o działaniu melanotropowym. Kontroluje on również produkcję melaniny. W warunkach pobudzenia melanocyty zdolne są do produkcji wielu cytokin, czynników chemotaktycznych i czynnika transformującego tkankowy czynnik wzrostu β 1 (TGF- β 1, *transforming growth factor β 1*), a także do produkcji katecholamin, prostanoidów, serotoniny i NO [23]. Zwiększona produkcja NO jest wynikiem aktywacji konstytutywnej syntazy tlenu azotu (śródbłonkowej i neuronalnej) przez pobudzone melanocyty. Uwalniany w tych warunkach w nadmiarze NO zaburza czynność melanocytów, z nasileniem ich apoptozy i utratą produkcji melaniny włącznie [24, 25]. W badaniach własnych wykazano zmniejszoną, w porównaniu z grupą osób zdrowych, zawartość melaniny w skórze stóp osób chorych na cukrzycę typu 1. Oceniany wskaźnik melaniny w skórze korelował ujemnie z wartością glikowanej hemoglobiny (HbA_{1c}), a także z innymi czynnikami ryzyka rozwoju powikłań. Najniższe jego wartości występowały w obecności retinopatii i neuropatii cukrzycowej (*Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, w druku). Może to potwierdzać obecność przewlekłego procesu zapalnego toczącego się w skórze u osób z cukrzycą.

Produkty sekrecji melanocytów oddziałują na inne komórki obecne w skórze, takie jak keratynocyty, limfocyty, komórki dendrytyczne, fibroblasty, komórki tuczne oraz komórki śródbłonka. Można więc sugerować, że również w melanocytach, podobnie jak w granulocytach obojętnochłonnych (PMN, *polymorphonuclear leukocytes*) czy monocytach/makrofagach, w warunkach hiperglikemii rozwija się wewnątrzkomórkowo stres oksydacyjny ze wszystkimi jego biologicznymi następstwami. Zjawiska te inicjują rozwój kaskady zjawisk typowych dla przewlekłego procesu zapalnego. Zaliczanie niewyrównanej metabolicznie cukrzycy do grupy przewlekłych schorzeń zapalnych ma już dzisiaj mocne podstawy, na co wskazuje m.in. wyraźnie podwyższone w tych stanach stężenie białka C reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) oraz wykładniki biochemiczne stresu oksydacyjnego.

Komórki Langerhansa stanowią 3–8% komórek naskórka. Poza naskórkiem znajdują się w niewielkiej ilości w skórze właściwej. Należą do komórek dendrytycznych, zaliczanych do klasycznych komórek prezentujących antygen. Wśród komórek dendrytycznych wyróżnia się dwie subpopulacje: limfoidalną lub mieloidalną. Komórki Langerhansa pochodzą ze szpiku i reprezentują populację dendrytycznych komórek mie-

loidalnych. W stanie spoczynku są komórkami niedojrzałymi. W stanie pobudzenia, zwłaszcza pod wpływem TGF- β 1, a także cytokin IL-1 β i czynnika martwicy guza α (TNF α , *tumor necrosis factor α*), ulegają dojrzewaniu w komórki o dużej zdolności do endocytozy i fagocytozy obcych antygenów po związaniu ich z swoistym receptorem, a także do pochłaniania ich bez pośrednictwa receptorów drogą makropinocytozy [26, 27]. Do swoistych receptorów znajdujących na powierzchni komórek Langerhansa należą m.in. RAGE. Związanie ich z AGEs może prowadzić do stymulacji tych komórek, zwiększonej produkcji cytokin, rozwoju stresu oksydacyjnego i indukowania kaskady zjawisk odpowiadających rozwojowi przewlekłego procesu zapalnego. Za pośrednictwem kadheryny E komórki Langerhansa pozostają w ścisłym związku z keratynocytami [28, 29]. Zrozumiałe więc jest, że zmiany czynnościowe jednego rodzaju komórek skóry prowadzą do pobudzenia także tych z nimi powiązanych.

Fibroblasty skóry odgrywają podstawową rolę w procesach naprawczych. Stanowią zasadnicze źródło włókien kolagenu, proteoglikanów, elastyny i kwasu hialuronowego. Związki te warunkują odpowiednie fizyczne i mechaniczne właściwości skóry. Włókna kolagenu i elastyny stanowią bowiem w skórze swoiste rusztowanie, które sprawia, że jest ona elastyczna, zwarta i odporna na rozciągnięcia. Z kolei kwas hialuronowy, który pełni funkcję substancji spajającej włókna, dzięki zdolności wiązania dużej ilości wody zapewnia skórze odpowiednie nawilżenie. Z wiekiem aktywność fibroblastów ulega spowolnieniu. Następuje zmniejszenie ich zdolności metabolicznych i replikacyjnych, przez co proces odnowy komórek ulega osłabieniu. Zmniejsza się także ilość i jakość kwasu hialuronowego. Zanikanie z wiekiem elementów podporowych powoduje, że skóra traci sprężystość, staje się cieńsza, sucha i pomarszczona. Wykazano, że w warunkach hiperglikemii fizjologiczna czynność fibroblastów ulega podobnym zaburzeniom. Zmniejsza się sekrecja składników pozakomórkowego matriksu, a także degradacja ulega ich struktura. Hamowana jest również proliferacja i migracja fibroblastów [30, 31]. W warunkach hiperglikemii, w których dochodzi do aktywacji alternatywnych szlaków przemiany glukozy, w fibroblastach dochodzi do aktywacji szlaku heksozaminowego [32]. Prowadzi on, podobnie jak inne alternatywne szlaki glikolizy, do aktywacji oksydazy NAD(P)H (oksydazy Nox-4) i rozwoju stresu oksydacyjnego [33]. Fibroblasty posiadają na powierzchni błon komórkowych receptory dla RAGE, dlatego też ich związanie z AGEs również indukuje lub nasila zaburzenia równowagi oksydacyjno-redukcyjnej. Aktywacja szlaku heksozaminowego za pośrednictwem

fruktozo-6-fosforanu odpowiada za gromadzenie urydynodwufosfo-N-acetyloglukozaminy (UDP-GlcNAc), a zwłaszcza jej tlenowych pochodnych. Może się ona kowalentnie łączyć z seryną oraz treoniną białek cytozolu i jądra komórkowego, tworząc nowy system przekaźników. W ten sposób w komórkach dochodzi do trwałych zmian struktury molekularnej. W efekcie przemiana heksozaminowa, modyfikując czynniki transkrypcyjne, białka jądrowe, strukturalne i białka cytozolu, wpływa na ekspresję genów, wzrost i podział komórek, aktywność enzymów i strukturę cytoszkieletu [34]. W warunkach hiperglikemii notowano również nasiloną apoptozę tych komórek [35]. Zmniejsza się także produkcja NO, odgrywającego istotną rolę w procesach naprawczych skóry [36].

Limfocyty T. W obrębie zdrowego naskórka obecna jest niewielka liczba limfocytów. Znajdują się tam przede wszystkim limfocyty T. Powstają one w strefie przykorowej lokalnego węzła chłonnego, z którego przedostają się następnie do krwiobiegu. Z żyłek pozawłosowych, za pośrednictwem adresyn naczyniowych znajdujących się na powierzchni żylnego śródbłonka, wywędrowują do skóry właściwej. Pod wpływem molekuly adhezyjnej — selektyny E, obecnej na powierzchni keratynocytów, mogą wędrować do naskórka. Selektynowy napływ komórek T, a także w niewielkim stopniu limfocytów B, jest możliwy dzięki miejscowo wydzielanym chemokinom i obecności na powierzchni komórek molekuł adhezyjnych [37, 38]. Limfocyty mają zdolność rozpoznawania antygenów dzięki posiadaniu swoich receptorów na ich powierzchni. W odpowiedzi na komórki prezentujące antygen limfocyty T regulują odpowiedź immunologiczną. Typ odpowiedzi zależy od rodzaju cytokin produkowanych przez te komórki. Przy dużych dawkach antygeny może dochodzić do rozwoju tolerancji immunologicznej. W naskórku funkcję komórek prezentujących antygen limfocytom T pełnią melanocyty i komórki Langerhansa, natomiast w skórze właściwej makrofagi i komórki śródbłonka naczyń krwionośnych.

W warunkach hiperglikemii hamowany jest wzrost limfocytów i ich proliferacja. Sugeruje się, że zaburzenia czynnościowe tych komórek są następstwem rozwoju wewnątrzkomórkowego stresu oksydacyjnego i upośledzenia mechanizmów antyoksydacyjnych w obecności wysokich wartości glikemii w płynach pozakomórkowych [39, 40]. Rozwijający się stres mitochondrialny oraz fragmentacja łańcuchów DNA odpowiedzialne są za nasiloną apoptozę tych komórek, zmniejszenie populacji limfocytów T i zaburzenie sprawności działania układu immunologicznego [41].

Granulocyty obojętnochłonne (neutrofile) zaliczane są do komórek odpowiedzi zapalnej, ponieważ stanowią pierwszą linię obrony w stosunku do obcych dla organizmu cząsteczek. Od czasu ich odkrycia przez Mietchnikoffa uznawano je za komórki fagocytykujące posiadające zdolność pochłaniania i zabijania bakterii. Przypisywano im też własność uszkodzania otaczających tkanek w przebiegu ostrej infekcji. Granulocyty obojętnochłonne są komórkami krótko żyjącymi. W stanie spoczynku obecne są we krwi kilka godzin, pozostając w pełnej gotowości do przejścia w stan pobudzenia. Jeżeli nie pojawią się odpowiednie czynniki stymulujące, szybko ulegają one apoptozie. Pod wpływem działania prozapalnych cytokin część z nich opuszcza krążenie, a po kilku dniach ulega destrukcji w tkankach lub na powierzchni błon śluzowych [42]. W odpowiedzi na bodziec stymulujący PMN zmieniają swoje własności reologiczne, przystosowując się do ukierunkowanego ruchu (chemotaksji), do interakcji z innymi komórkami oraz do przechodzenia do przestrzeni pozanaczyniowej. Za przejście komórki w stan pobudzenia odpowiedzialna jest aktywacja kaskady kinaz. Po dotarciu do miejsca generowania czynników chemotaktycznych PMN rozpoznają i fagocytykują znajdujące się tam „obce” cząstki. Ich destrukcja zachodzi wewnątrzkomórkowo, w obrębie fagosomu. Proces niszczenia odbywa się pod wpływem toksycznych pochodnych tlenu i enzymów proteolitycznych, uwalnianych w tych warunkach do wnętrza fagosomu. Stan pełnej aktywacji PMN poprzedzony jest fazą preaktywacji, w czasie której dochodzi do ekspresji receptorów powierzchniowych.

Granulocyty obojętnochłonne posiadają unikalną zdolność uwalniania poza komórkę cząsteczek (NETs, *neutrophil extracellular traps* — sieć zewnątrzkomórkowa granulocytów obojętnochłonnych), nawet przy braku obecności patogenów, zdolnych do regulowania przebiegu procesu zapalnego [43]. Składają się one przede wszystkim z enzymów proteolitycznych i produktów stresu oksydacyjnego [44–46]. Aktywowane granulocyty obojętnochłonne uwalniają też różne chemotaktyczne czynniki przyciągające komórki układu monocytu/makrofagi i komórki dendrytyczne, np. komórki Langerhansa skóry. Do aktywacji makrofagów dochodzi m.in. pod wpływem uwalnianych z PMN różnych chemokin. Na drodze tych mechanizmów PMN wpływają na różnicowanie się tych komórek do pro- lub przeciwzapalnych podtypów [47–49]. Granulocyty obojętnochłonne, poprzez wzrost ekspresji i uwalniania swoich cząsteczek, wpływają na dojrzewanie komórek dendrytycznych i dostarczanie sygnału dla odpowiedzi immunologicznej ze strony komórek T. Okazują się zatem komórkami nie tylko inicjującymi

odpowieź zapalną, lecz również dostosowują ją do aktualnych potrzeb.

W warunkach hiperglikemii dochodzi do samostnej aktywacji PMN w następstwie uruchomienia alternatywnych szlaków metabolizmu glukozy, wzrostu aktywności NAD(P)H oksydaz i rozwoju wewnątrzkomórkowego stresu oksydacyjnego. Pobudzenie w tych warunkach PMN wiąże się z uwalnianiem mediatorów zapalenia. Jednak stała stymulacja PMN zmniejsza ich odpowiedź na działanie czynników bakteryjnych lub komplementarnych. U chorych na cukrzycę w warunkach przewlekłej hiperglikemii wykazywano osłabioną odpowiedź chemotaktyczną i zdolność bakteriofagującą granulocytów obojętnochłonnych, a także zwiększoną produkcję cytokin oraz wykładniki stresu oksydacyjnego. W warunkach *in vitro* ujawniono ponadto, że zaburzenia czynności tych komórek nasilają się w miarę wzrostu stężenia glukozy w środowisku [50, 51]. Może to warunkować zwiększoną skłonność do infekcji, obserwowaną u pacjentów z niedostatecznie wyrównaną metabolicznie cukrzycą.

Monocyty/makrofagi (fagocyty jednojądrzaste) są komórkami odgrywającymi podstawową rolę w odpowiedzi immunologicznej i utrzymaniu homeostazy tkanek. Zalicza się je do komórek fagocytujących. Komórki te charakteryzują się bardzo dużą zdolnością sekrecyjną. W wyniku pobudzenia uwalniają one proteazy, składniki dopełniacza, czynniki wzrostowe, toksyczne pochodne tlenu, cytokiny, inhibitory enzymów oraz eikozanoidy. Funkcje monocytów i makrofagów są precyzyjnie kontrolowane, a ich pobudzenie odbywa się za pośrednictwem swoistych receptorów powierzchniowych.

Wywodzą się z komórek macierzystych szpiku. Dojrzewające promielocyty przekształcają się w mielocyty na etapie ich przechodzenia do krwi obwodowej. Z krwiobiegu migrują do tkanek, ulegając przekształceniu w makrofagi. W ustroju obecne są dwa typy tych komórek: makrofagi fagocytujące i makrofagi prezentujące antygen. Makrofagi fagocytują nie tylko obce gatunkowo cząsteczki, lecz również usuwają pozostałości apoptotycznych lub martwych komórek. Druga z kolei ich subpopulacja, poprzez ekspresję cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej (MHC, *major histocompatibility complex*) oraz sekrecję pro- i przeciwzapalnych cytokin, aktywuje limfocyty T. Wykazano ostatnio, że makrofagi dostosowują swój fenotyp do środowiska, w którym się znajdują. Opisano dwa takie fenotypy. Pierwszy z nich, klasycznie aktywowane makrofagi (CAM, *classical activation macrophage*), zdolne są do sekrecji cytokin, toksycznych pochodnych tlenu oraz NO pod wpływem aktywacji tych komórek przez uwalniane z limfocytów Th1 interferon γ (IFN γ) lub

produkty bakteryjne, takie jak lipopolisacharydy (LPS). Również do ich aktywacji dochodzi w czasie fagocytozy w następstwie związania obcej cząsteczki z odpowiednim receptorem [52, 53]. Natomiast alternatywnie aktywowane makrofagi (AAM, *alternative activation macrophage*) są stymulowane w odpowiedzi na działanie IL-4/IL-13 poprzez odpowiedni receptor lub też czynnika transkrypcyjnego 6 (STAT6, *signal transducer and activator of transcription 6*). W tych warunkach AAM produkują cytokiny w ograniczonych ilościach lub nie produkują ich wcale. Zdolne są natomiast do produkcji mocznika, poliamidów i L-ornityny indukujących nasiloną ekspresję enzymu arginazy 1. Na tej drodze konkurują z indukowalną syntazą tlenu azotu (iNOS) o substrat L-argininę, co tym samym ogranicza sekrecję NO. Aktywowane AAM ponadto produkują czynniki PD-1 i PD-2 (*program death 1 i 2*) odpowiedzialne za hamowanie proliferacji w odpowiedzi na aktywację przez limfocyty T.

W warunkach hiperglikemii makrofagi nabierają własności komórek prozapalnych. W na ich powierzchni dochodzi do wzrostu ekspresji receptorów dla AGEs (RAGE). Połączenie AGEs ze specyficznym receptorem prowadzi do aktywacji makrofagów [54]. Dochodzi wówczas do zaburzenia ekspresji transporterów glukozy (GLUT), aktywacji szlaków sygnałowych prowadzących do wzrostu ekspresji prozapalnego czynnika transkrypcyjnego NF κ B, a następnie wzrostu produkcji prozapalnych cytokin, rozwoju wewnątrzkomórkowego stresu oksydacyjnego, glikacji białek, lipoprotein i kwasów nukleinowych [55].

Komórki śródbłonna stanowią podstawową warstwę ściany mikrokrążenia. Oprócz nich w skład ściany tętniczek, żyłek i naczyń kapilarnych wchodzi błona podstawna (kolagen, elastyna, proteoglikany, fibronektyna) oraz pojedyncze komórki mięśni gładkich i pericyty. Pericyty, pełniące w małych naczyniach funkcję komórek odżywczych, są bardzo wrażliwe na wszelkie zmiany hemodynamiczne. Fizjologicznie śródbłonek jest nie tylko barierą oddzielającą ścianę naczyniową od strumienia krwi. Posiada on także własną aktywność metaboliczną i wydzielniczą. Syntetyzuje cały szereg czynników, które zwrotnie mogą pobudzać komórki śródbłonna, utrzymując stan ich przewlekłej aktywacji (dysfunkcja śródbłonna). Śródbłonek wywiera regulujący wpływ na proliferację mięśni gładkich ściany naczyniowej oraz na adhezję leukocytów (granulocyty, monocyty) i płytek krwi. Moduluje przepuszczalność naczyń i odpowiedź zapalną. Posiada również własności przeciwzakrzepowe i fibrynolityczne. Metaboliczne własności śródbłonna mogą wpływać na oksydację odczynników lipidów, tworzenie angiotensyny II, wa-

Tabela 1. Zaburzenia czynności komórek skóry pod wpływem łączenia końcowych produktów glikacji (AGEs) z receptorem (RAGE)

Rodzaj komórek	Aktywowane mechanizmy	Zmiana funkcji
Keratynocyty	↓ proliferacja ↑ apoptoza ↑ ROS ↑ MMP1 ↑ starzenie ↑ NFκB ↓ α2β1-integryna	↓ odnowa komórek ↓ homeostaza naskórka
Fibroblasty	↓ proliferacja ↑ apoptoza ↑ ROS ↓ synteza ECM ↑ MMP1 ↑ starzenie ↑ NFκB	↓ odnowa komórek ↓ homeostaza skóry ↓ sprężystość skóry
Melanocyty	↑ cytokiny ↑ TGFβ ↑ katecholaminy ↑ NO	Rozwój zapalenia
Komórki zapalenia	↓ proliferacja ↑ chemotaksja ↑ NFκB, TNFα, IL-1, IL-6	Rozwój zapalenia
Białka pozakomórkowego matriks	Poprzeczne wiązania Oporność na degradację przez MMP Zaburzenia gromadzenia makromolekuł Defekt powiązań międzykomórkowych	↓ elastyczność ↑ sztywność ↑ przepuszczalność Oporność na działanie mechanizmów naprawczych
Komórki śródbłonna	↑ VCAM ↑ E-selektyna ↑ TNFα, IL-6, MCP-1 ↑ przepuszczalność	Indukcja zapalenia

ROS (*reactive oxygen species*) — reaktywne formy tlenu; MMP1 (*matrix metalloproteinase 1*) — metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej 1; ECM (*extracellular matrix*) — istota międzykomórkowa; TGFβ (*transforming growth factor β*) — tkankowy czynnik wzrostu β; NO — tlenek azotu; TNFα (*tumor necrosis factor α*) — czynnik martwicy guza α; VCAM (*vascular cell adhesion molecule*) — cząstki adhezyjne komórek mięśniowych; MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein 1*) — białko chemotaktyczne dla monocytów

runkują też degradację krążących katecholamin i kinin. Jednym z najistotniejszych regulacyjnych mechanizmów działania śródbłonna jest utrzymywanie prawidłowego napięcia ściany naczyniowej. Umożliwia to synteza i uwalnianie czynników zarówno wazodylatacyjnych, jak i wazokonstrykcyjnych. Głównym mechanizmem powodującym uwalnianie czynników wazodylatacyjnych jest tarcie przepływającej krwi (*shear stress*) o powierzchnię śródbłonna.

Hiperglikemia wywołuje niekorzystny wpływ na komórki śródbłonna. Obecny w tych komórkach układ białek transportujących (GLUT 2) powoduje, że transport glukozy do wnętrza komórki nie podlega ujemnej

regulacji zwrotnej [56]. Dlatego też nawet niewielkie ponadfizjologiczne stężenia glukozy we krwi odpowiedzialne są bezpośrednio za nasilenie jej wewnątrzkomórkowego metabolizmu z zaburzeniem czynności mitochondriów. W tych warunkach uruchamiane zostają dodatkowe, alternatywne szlaki metaboliczne, prowadząc do aktywacji oksydazy NAD(P)H z jej biochemicznymi następstwami [57]. Zachwianie równowagi pomiędzy produkowanymi w obrębie ściany naczynia czynnikami wazokonstrykcyjnymi i wazorelaksacyjnymi powoduje ograniczenie przepływu krwi w obrębie mikrokrążenia, prowadząc do niedotlenienia. Aktywacja kinazy białkowej C wpływa z kolei na uwalnianie

naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) odpowiedzialnego za nasiloną przepuszczalność ściany naczyniowej i tworzenie nowych naczyń mikrokrążenia (angiogeneza). Zwiększona przepuszczalność naczyń odpowiada m.in. za tworzenie wysięków wysokobiałkowych. Aktywacja kinazy białkowej C, indukując ekspresję tkankowego czynnika wzrostu β (TGF β), fibronektyny i kolagenu IV, wpływa również na zwiększenie produkcji macierzy pozakomórkowej. Ponadto odpowiada ona za nasilenie ekspresji prozapalnego inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1, *plasma activator inhibitor 1*) oraz prozapalnego jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF κ B [58]. Zwiększona ekspresja czynnika NF κ B inicjuje w obrębie ściany naczyniowej kaskadę następujących po sobie zjawisk typowych dla przewlekłej reakcji zapalnej [59].

Komórki Merkla umiejscowione w warstwie podstawnej skóry są mechanoreceptorami. Kontaktując się z wolnymi zakończeniami nerwowymi, odbierają bodźce w postaci delikatnego dotyku, ucisku i temperatury. Zawierają w swojej cytoplazmie ziarenka będące źródłem neuropeptydów.

Wnioski

Hiperglikemia, wywierając swój negatywny wpływ na biologię molekularną komórek i białek podścieliska, zmienia ich czynność. Powoduje to głębokie zaburzenia przepływu w mikrokrążeniu, a także w zakresie obwodowego układu nerwowego i unerwienia autonomicznego (tab. 1). W tych warunkach zwiększa się przechodzenie komórek zapalnych do otaczających tkanek [60]. Zmiany w obrębie komórek skóry, w następstwie których dochodzi do zaburzeń funkcji mikrokrążenia i czynności nerwów obwodowych, są typowe dla przewlekłej reakcji zapalnej. Zmiany kolagenu pod wpływem hiperglikemii wpływają na pogrubienie oraz zmniejszenie elastyczności skóry.

Różnorodność komórek skóry, uzależnienie ich czynności od stężeń glukozy we krwi oraz łatwa ich dostępność do przeprowadzania badań powinny czynić zmiany czynności skóry w cukrzycy wczesnym ekwiwalentem powikłań choroby.

Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Jelinek J.E. Cutaneous manifestation of diabetes mellitus. *Int. J. Dermatol.* 1994; 33: 605–617.
2. Shemer A., Bergman R., Linn S., Kantor D.Y., Friedman-Birnbaum R. Diabetic dermopathy and internal complications in diabetes mellitus. *Int. J. Dermatol.* 1998; 37: 113–115.

3. Cerami A., Vlassara H., Brownlee M. Glucose and aging. *Spectrum der Wissenschaft* 1987; 17: 44–51.
4. Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care* 1992; 15: 1835–1843.
5. Lyons T.J. Glycation, carbonyl stress, EAGLES, and the vascular complications of diabetes. *Semin. Vasc. Med.* 2002; 2: 175–189.
6. Berner A.K., Brouwers O., Pringle R. i wsp. Protection against methylglyoxal-derived AGEs by regulation of glyoxalase 1 prevents retinal neuroglial and vasodegenerative pathology. *Diabetologia* 2012; 55: 845–854.
7. Gkogkolou P., Böhm M. Advanced glycation end products. Key players in skin aging. *Dermatoendocrinol.* 2012; 4: 259–270.
8. Monnier V.M., Bautista O., Kenny D. i wsp. Skin collagen glycation, glycooxidation, and crosslinking are lower in subjects with long-term intensive versus conventional therapy of type 1 diabetes: relevance of glycated collagen products versus HbA1c as markers of diabetic complications. DCCT Skin Collagen Ancillary Study Group. *Diabetes Control and Complications Trial.* *Diabetes* 1999; 48: 870–880.
9. Samborski P., Naskręt D., Araszkievicz A., Niedzwiecki P., Zozulińska-Ziółkiewicz D., Wierusz-Wysocka B. Assessment of skin autofluorescence as a marker of advanced glycation end product accumulation in type 1 diabetes. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2011; 121: 67–72.
10. Araszkievicz A., Naskręt D., Niedzwiecki P., Samborski P., Wierusz-Wysocka B., Zozulińska-Ziółkiewicz D. Increased accumulation of skin advanced glycation end products is associated with microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2011; 13: 837–842.
11. Conway B.N., Aroda V.R., Maynard J.D. i wsp. Skin intrinsic fluorescence correlates with autonomic and distal symmetrical polyneuropathy in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1000–1005.
12. Dinh T., Tecilazich F., Kefanas A. i wsp. Mechanism involved in the development and healing of diabetic foot ulceration. *Diabetes* 2012; 61: 2937–2947.
13. Wierusz-Wysocka B., Araszkievicz A., Schlawke J. Końcowe produkty glikacji — nowy biomarker cukrzycy i jej powikłań? *Diabet. Klin.* 2013; 2: 96–103.
14. Brett J., Schmidt A.M., Yan S.D. i wsp. Survey of the distribution of a new characterized receptor for advanced glycation end products in tissues. *Am. J. Pathol.* 1993; 143: 1699–1712.
15. Nishikawa T., Edelstein D., Du X.L. i wsp. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000; 404: 787–790.
16. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ. Res.* 2010; 107: 1058–1070.
17. Heath W.R., Carbone F.R. The skin-resident and migratory immune system in steady state and memory: innate lymphocytes, dendritic cells and T cells. *Nat. Immunol.* 2013; 14: 978–985.
18. Huang H.C., Chang T.M., Chang Y.J., Wen H.Y. UVB irradiation regulates ERK 1/2- and p53-dependent thrombomodulin expression in human keratinocytes. *PLOS* 2013; 8: e67632.
19. Li Poon P.B., Muphy M.P. Pathological significance of mitochondrial glycation. *Int. J. Cell Biol.* 2012; doi: 10.1155/2012/843505.
20. Lan C.C., Wu C.S., Huang S.M., Wu I.H., Chen G.S. High-glucose environment enhanced oxidative stress and increased interleukin-8 secretion from keratinocytes: new insights into impaired diabetic wound healing. *Diabetes* 2013; 62: 2530–2538.
21. Spravchikov N., Sizyakov G., Garsbein M., Accili D., Tennenbaum T., Wertheimer E. Glucose effects on skin keratinocytes: implications for diabetes skin complications. *Diabetes* 2001; 50: 1627–1635.
22. Berge U., Behrens J., Rattan S.I. Sugar-induced premature aging and altered differentiation in human epidermal keratinocytes. *Ann. NY Acad. Sci.* 2007; 1100: 524–529.
23. Tan I., Stępień K. Melanocyty — immunokompetentne komórki barwnikowe. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2007; 24: 188–193.

24. Ivanova K., Le Poole I.C., Gerzer R., Westerhof W., Das P.K. Effect of nitric oxide on the adhesion of human melanocytes to extracellular matrix components. *J. Pathol.* 1997; 183: 469–476.
25. Bowen A.R., Hanks A.M., Allen S.M., Alexander A., Dietrich M.J., Grossman D. Apoptosis regulators and responses in human melanocytic and keratinocytic cells. *J. Invest. Dermatol.* 2003; 120: 48–55.
26. Kleindients P., Wieth C., Lutz M.B., Brocker T. Simultaneous induction of CD4 T cell tolerance and CD8 T cell immunity by semimature dendritic cells. *J. Immunol.* 2005; 174: 3941–3947.
27. Chomiczewska D., Trznadel-Budźko E., Koczorowska A., Rotsztein H. *Pol. Merkur. Lekarski* 2009; 26: 173–177.
28. Kissenpennig A., Henri S., Dubois B. i wsp. Dynamics and function of Langerhans cells in vivo: dermal dendritic cells colonize lymph node areas distinct from slower migrating Langerhans cells. *Immunity* 2005; 22: 643–654.
29. Kissenpennig A., Malissen B. Langerhans cells — revisiting the paradigm using genetically engineered mice. *Trends Immunol.* 2006; 27: 132–139.
30. Rowe D.W., Starman B.J., Fujimoto W.Y., Williams R.H. Abnormalities in proliferation and protein synthesis in skin fibroblast cultures from patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 1977; 26: 284–290.
31. Yevdokimova N.Y. High glucose-induced alterations of extracellular matrix of human skin fibroblasts are not dependent on TSP-1-TGFbeta1 pathway. *J. Diabetes Complications* 2003; 17: 355–364.
32. Ferris S.P., Jaber N.S., Molinari M., Arvan P., Kaufman R.J. UDP-glucose:glycoprotein glucosyltransferase (UGGT1) promotes substrate solubility in the endoplasmic reticulum. *Mol. Biol. Cell* 2013; 24: 2597–2608.
33. Berlanga-Acosta J., Schultz GS., Lopez-Mola E., Guillen-Nieto G., García-Siverio M., Herrera-Martínez L. Glucose toxic effects on granulation tissue productive cells: the diabetics' impaired healing. *BioMed Res. Int.* 2013; 256043. doi: 10.1155/2013/256043.
34. McClain D.A. Hexosamines as mediators of nutrient sensing and regulation in diabetes. *J. Diabetes Complications* 2002; 16: 72–80.
35. Liu J., Jiang Y., Mao J., Gu B., Liu H., Fang B. High levels of glucose induces a dose-dependent apoptosis in human periodontal ligament fibroblasts by activating caspase-3 signaling pathway. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2013; 170: 1458–1471.
36. Burrow W., Koch J.A., Chuang H.H., Zhong W., Dean D.D., Sylvia V.L. Nitric oxide donors selectively reduce the expression of matrix metalloproteinases-8 and -9 by human diabetic skin fibroblasts. *J. Surg. Res.* 2007; 140: 90–98.
37. Kunkel E.J., Butcher E.C. Chemokines and the tissue-specific migration of lymphocytes. *Immunity* 2002; 16: 1–4.
38. Fornalczyk-Wachowska E., Kuliński W. Wpływ promieniowania nadfioletowego na zjawiska odpornościowe zachodzące w skórze. *Balneologia Pol.* 2013; 1: 11–16.
39. Whitacre C.M., Cathcart M.K. Oxygen free radical generation and regulation of proliferative activity of human mononuclear cells responding to different mitogens. *Cell. Immunol.* 1992; 144: 287–295.
40. Rubinstein R., Genaro A.M., Motta A., Cremaschi G., Wald M.R. Impaired immune responses in streptozotocin-induced type 1 diabetes in mice. Involvement of high glucose. *Clin. Exper. Immunol.* 2008; 154: 235–246.
41. Otton R., Soriano F.G., Verlengia R., Curi R. Diabetes induced apoptosis in lymphocytes. *J. Endocrinol.* 2004; 182: 145–156.
42. Zeman K. Rola neutrofilów w procesach zapalnych. W: Tchórzewski H. red. *Zapalenie, patofizjologia i klinika.* Med. Press, Warszawa 1998: 76–99.
43. Papayannopoulos V., Zychlinsky A. NETs: a new strategy for using old weapons. *Trends Immunol.* 2009; 30: 513–521.
44. Cassatella M.A. The production of cytokines by polymorphonuclear neutrophils. *Immunol. Today* 1995; 16: 21–26.
45. Larson R.S., Springer T.A. Structure and function of leukocyte integrins. *Immunol. Rev.* 1990; 114: 181–217.
46. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C. i wsp. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004; 303: 1532–1535.
47. Mócsai A. Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond. *J. Exp. Med.* 2013; 210: 1283–1299.
48. Wierusz-Wysocka B., Wysocki H., Siekierka H., Wykretowicz A., Szczepanik A., Klimas R. Evidence of polymorphonuclear neutrophils (PMN) activation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Leukoc. Biol.* 1987; 42: 519–523.
49. Kumar V., Sharma A. Neutrophils: Cinderella of innate immune system. *Int. Immunopharmacol.* 2010; 10: 1325–1334.
50. Wierusz-Wysocka B., Wysocki H., Wykretowicz A., Klimas R. The influence of increasing glucose concentrations on selected functions of polymorphonuclear neutrophils. *Acta Diabetol.* 1988; 25: 283–288.
51. Morigi M., Angioletti S., Imberti B. i wsp. Leukocyte-endothelial interaction is augmented by high glucose concentrations and hyperglycaemia in a NF- κ B-dependent fashion. *J. Clin. Invest.* 1998; 101: 1905–1915.
52. Stout R.D., Jiang C., Matta B., Tietzel I., Watkins S.K., Suttles J. Macrophages sequentially change their functional phenotype in response to changes in microenvironmental influences. *J. Immunol.* 2005; 175: 342–349.
53. Espinoza-Jimenez A., Peon A.N., Terrazas L.I. Alternative activated macrophages in type 1 and 2 diabetes. *Mediators Inflamm.* 2012; 815953 doi: 10.1155/2012/815953.
54. Radoff S., Vlassara H., Cerami A. Isolation of macrophage receptor for proteins modified by advanced glycosylation end products AGE. *Fed. Proc.* 1987; 46: 216–221.
55. Sisino G., Bockenooghe T., Arientis S., Fontaine P., Storme L., Vambergue A. Diabetes during pregnancy influences Hofbauer cells, a subtype of placental macrophages, to acquire a pro-inflammatory phenotype. *Biochim. Biophys. Acta* 2013; 1832: 1959–1968.
56. Gaudreault N., Scriven D.R., Moore E.D. Characterization of glucose transporters in the intact coronary artery endothelium in rats: GLUT-2 up-regulated by the long-term hyperglycaemia. *Diabetologia* 2004; 47: 2081–2088.
57. Nishikawa T., Edelstein D., Du X-L. i wsp. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathway of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000; 404: 787–790.
58. Brownlee M. Biochemistry molecular cell biology of diabetic complication. *Nature* 2001; 414: 813–820.
59. Zozulińska D., Wierusz-Wysocka B. Type 2 diabetes mellitus as inflammatory disease. *Diabet. Res. Clin. Pract.* 2006; 74S: S12–S16.
60. Dinh T., Tecilazich F., Kefanas A. i wsp. Mechanism involved in the development and healing of diabetic food ulceration. *Diabetes* 2012; 61: 2937–2947.