

Aleksandra Araszkiwicz<sup>1</sup>, Małgorzata Mackiewicz-Wysocka<sup>2</sup>, Bogna Wierusz-Wysocka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

# Zaburzenia czynności skóry w cukrzycy. Część 2 — czynność mikrokrążenia i nerwów obwodowych

Skin dysfunction in diabetes. Part 2 — microangiopathy and neuropathy

## STRESZCZENIE

Znalezienie wiarygodnych metod oceniających wczesne zmiany w mikrokrążeniu oraz wczesne wykładniki neuropatii cukrzycowej ma istotne znaczenie kliniczne. W pracy przedstawiono patogenezę zaburzeń funkcji skóry w cukrzycy jako obrazu zmian zarówno mikroangiopatycznych, jak i w obrębie nerwów obwodowych. Opisano również aktualnie dostępne metody badania skóry. (Diabet. Klin. 2014; 3, 3: 117–124)

Słowa kluczowe: czynność skóry, cukrzyca, mikroangiopatia, neuropatia

## ABSTRACT

Searching for reliable methods for evaluating early changes in the microcirculation and early markers of diabetic neuropathy has important clinical significance. The paper presents the pathogenesis of skin changes in diabetes as a result of microangiopathy and pathology in the peripheral nerves. We also describe currently available methods to evaluate skin dysfunction. (Diabet. Klin. 2014; 3, 3: 117–124)

Key words: skin function, diabetes, microangiopathy, neuropathy

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, 117–124  
Copyright © 2014 Via Medica  
Nadesłano: 6.02.2014      Przyjęto do druku: 30.04.2014

## Wstęp

Od dawna sugeruje się, że skóra może stanowić lustro dla powikłań mikronaczyniowych w cukrzycy [1, 2]. Demirseren i wsp. na podstawie oceny 750 osób z cukrzycą stwierdzili ostatnio, że dermatopatia cukrzycowa jest ściśle związana z neuropatią, a skórne zmiany u osób z hemoglobina glikowaną (HbA<sub>1c</sub>) przekraczającą 8% są skojarzone z zaburzeniami przepływu mikronaczyniowego [3].

## Hiperglikemia a mikroangiopatia

W skład mikrokrążenia wchodzi tętniczki przedwłosowate, sieć naczyń włosowatych i żyłki pozawłosowate. Naczynia te różnią się od naczyń o większym kalibrze brakiem typowej dla tętnic budowy warstwowej. Ściana naczyń mikrokrążenia składa się ze śródbłonna, błony podstawnej, pojedynczych komórek mięśni gładkich i pericytów. Pericyty, pełniące w małych naczyniach funkcję komórek podporowych, są bardzo wrażliwe na wszelkie zmiany hemodynamiczne i niedotlenienie. W następstwie uszkodzenia ściany naczyniowej migrują do otaczających tkanek, przyczyniając się do utraty naczyń i pogłębienia miejscowej hipoksji.

Sprawność mikrokrążenia skóry warunkuje prawidłowe jej odżywianie i utlenowanie [4]. Odżywianie skóry, podobnie jak innych tkanek, odbywa się za pomocą wymiany substancji odżywczych w obrębie sieci naczyń kapilarnych na drodze dyfuzji. Dzięki temu możliwe jest dostarczanie do tkanek produktów energetycznych i tlenu, a usuwanie dwutlenku węgla i substancji resztkowych. Wielkość powierzchni wymiany dyfuzyjnej w znacznym stopniu zależy od stanu czynnościowego naczyń przedwłośniczkowych, a także

od przepuszczalności naczyń mikrokrążenia. Dyfuzja wody i substancji w niej rozpuszczonych (m.in. glukozy) odbywa się w obydwu kierunkach, a o kierunku przesunięcia decyduje ciśnienie filtracyjne, to znaczy różnica ciśnień pomiędzy światłem naczyń a przestrzenią pozakomórkową. Tak więc wzrost stężenia glukozy we krwi powoduje jej filtrację do przestrzeni pozanaczyniowej, a tym samym przyczynia się do zwiększenia jej stężenia w płynie pozakomórkowym. Na tej drodze glukoza staje się materiałem energetycznym dla znajdujących się w pobliżu komórek. Transport glukozy do komórek odbywa się za pośrednictwem układu białek transportujących (GLUT). W niektórych rodzajach komórek, np. w komórkach śródbłonna, nie podlega on ujemnej regulacji zwrotnej [5]. Z tego powodu nawet niewielkie, ponadfizjologiczne stężenia glukozy we krwi są odpowiedzialne bezpośrednio za nasilenie jej wewnątrzkomórkowego metabolizmu, nie tylko szlakiem glikolizy, lecz również alternatywnymi torami przemian. W następstwie prowadzą one do zaburzenia czynności mitochondriów i rozwoju stresu oksydacyjnego. Również wahania glikemii powodują głębokie zaburzenia czynności komórek śródbłonna z nasileniem ich apoptozy [6, 7]. Ye X. i wsp. wykazali ostatnio w badaniach eksperymentalnych prowadzonych u myszy, że wahania glikemii powodują większe zaburzenia czynności i struktury komórek skóry niż hiperglikemia [8]. Obserwowali oni w tych warunkach zmniejszenie elastyczności skóry i jej uwodnienia, a także redukcję zawartości hydroksyproliny i aktywności dysmutazy ponadtlenkowej, jednego z podstawowych antyutleniających w ustroju.

Chilleli i wsp. sugerują, że za rozwój powikłań mikronaczyniowych w cukrzycy odpowiada dwuetapowa kaskada zjawisk, zapoczątkowana nasiloną glikacją białek [9]. Według nich przemawia za tym obserwowana liniowa zależność pomiędzy hiperglikemią, intensywnością stresu oksydacyjnego i tworzeniem końcowych produktów glikacji (AGEs, *advanced glycation end products*). Związanie AGEs ze swoistym receptorem (RAGE, *receptor for advanced glycation end products*) na powierzchni komórek ściany naczyniowej stanowi początek złożonych mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój typowych powikłań cukrzycy [10]. W drugim natomiast etapie ich rozwoju powstają nieodwracalne zmiany strukturalne. Są one następstwem przetrwałej glikacji białek wewnątrzkomórkowego łańcucha oddechowego i uszkodzenia DNA, co może być równoznaczne ze zjawiskiem „pamięci metabolicznej”. Sugeruje się również, że do uruchomienia i podtrzymywania kaskady następujących po sobie zjawisk patogenetycznych, niezbędnych dla rozwoju mikroangiopatii, konieczne są zaburzenia równowagi pomiędzy nasileniem stresu

oksydacyjnego a pojemnością antyoksydacyjną ustroju. Donoszono już uprzednio, że chorzy na cukrzycę, zarówno z obecnością, jak i bez powikłań, mają różne potencjały antyoksydacyjne i różną kinetykę procesów oksydacyjnych, uzależnioną od czynników środowiskowych i behawioralnych [11]. Zwracano także uwagę, że za rozwój mikronaczyniowych powikłań cukrzycy odpowiada przede wszystkim genetycznie uwarunkowana sprawność endogennych układów antyoksydacyjnych ustroju, o czym świadczą mogą protekcyjne dla rozwoju zmian naczyniowych właściwości wysokich stężeń cholesterolu frakcji HDL [12]. Nie bez znaczenia wydaje się również stopniowe wyczerpywanie w warunkach hiperglikemii innych układów antyoksydacyjnych, a zwłaszcza układu glutationu.

Rozwijające się w warunkach zaburzeń gospodarki węglowodanowej molekularne zmiany biologii komórek ściany naczyń mikrokrążenia warunkują z jednej strony zmianę ich czynności, z drugiej natomiast odpowiedzialne są za zjawisko określane mianem „pamięci hiperglikemii” lub „pamięci metabolicznej” [13–15]. Powstające wówczas uszkodzenia struktur wewnątrzkomórkowych, a zwłaszcza mitochondriów, przyczyniają się do utrzymywania zmian w zakresie struktury molekularnej komórek nawet przez kilka lat. Typowe dla hiperglikemii zaburzenia metaboliczne wywołuje również hipoglikemia (hipoksja metaboliczna), a także duże wahania stężenia glukozy we krwi. W komórkach ściany naczyniowej, a także krążących komórkach zapalenia (granulocyty, monocyty) w tych warunkach dochodzi do zaburzeń wewnątrzkomórkowego metabolizmu, w którym zasadniczą rolę odgrywa oksydaza zredukowanego fosforanu dinukleotydu nikotynamido-adeninowego (NADPH) z rodziny Nox [16]. Odpowiada ona za zmniejszenie stosunku utlenionego do zredukowanego dwunukleotydu nikotynamido-adeninowego (NAD(P):NAD(P)H) i rozwoju stanu określanego jako „metaboliczna hipoksja” lub „pseudohipoksja”. Dochodzi wówczas do nasilonej produkcji wolnych rodników tlenowych i rozwoju stresu oksydacyjnego. Pośredniczy ona także w zwiększonej syntezie diacylglicerolu i aktywacji wielu układów kinaz szlaków sygnałowych (m.in. PKC, p70SK, SAPK, JNK, p38 MAPK). W następstwie zwiększa się aktywność czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B, co prowadzi do rozwoju procesu zapalnego, do zmniejszenia biodostępności tlenku azotu (NO) i zwiększenia uwalniania naczyniokurczącej endoteliny 1. Zachwianie równowagi pomiędzy produkowanymi w obrębie ściany naczyń czynnikami wazokonstrykcyjnymi i wazorelaksacyjnymi prowadzi do utraty reaktywności ściany naczyniowej, pogorszenia przepływu, niedotlenienia zaopatrywanych tkanek i dalszego nasilania stresu oksydacyjnego z jego molekularnymi

konsekwencjami. Dalszej modyfikacji ulega wówczas wiele struktur związków biologicznych, w tym kwasów nukleinowych, lipidów i białek [17, 18]. Zaburzeniom równowagi oksydacyjno-redukcyjnej przypisuje się również istotną rolę w nasilaniu apoptozy komórek śródbłonna [19].

W warunkach hiperglikemii glikacji ulegają długo żyjące białka pozakomórkowego matriks (podścieliska), stanowiące budulec błony podstawnej. Zjawiska te odpowiadają za sztywność i utratę elastyczności ściany naczyń mikrokrążenia. Równocześnie komórki przepływającej krwi (erytrocyty, granulocyty i monocyty) z powodu stresu oksydacyjnego i glikacji lipoprotein błony komórkowej tracą swoją plastyczność. Fizjologicznie ich cechą charakterystyczną jest zdolność do odkształcania. Dzięki tym własnościom możliwy jest bowiem ich swobodny pasaż przez mikrokrążenie, pomimo że światło tych naczyń jest mniejsze niż wielkość przepływających granulocytów i monocytów (< 1 mm). W warunkach hiperglikemii komórki te tracą swoją zdolność do odkształcania, co przy zmniejszeniu elastyczności ściany naczyniowej łatwo prowadzi do zaczerwienia światła naczyń małego kalibru przez agregaty granulocytarne lub monocyty [20]. Zjawisko to określa się mianem leukostazy. Zaburzenia reologiczne w obrębie mikrokrążenia pogłębia jeszcze sztywność błony komórkowej erytrocytów w następstwie jej glikacji. Zmienione w tych warunkach krwinki wraz z nasiloną produkcją fibrynogenu przez komórki śródbłonna zwiększają lepkość krwi, pogarszając jeszcze jej przepływ w obrębie mikrokrążenia [21, 22]. W następstwie tych zaburzeń dochodzi do pogorszenia wymiany gazowej w tkankach i ich niedotlenienia. Pomimo kompensacyjnego otwarcia w tych warunkach anastomoz tętniczo-żylnych, prawidłowe utlenowanie tkanek nie zostaje w pełni przywrócone.

W warunkach hipoksji z komórek śródbłonna zostaje uwalniany czynnik indukowany hipoksją-1 (HIF-1, *hypoxia-inducible factor-1*) należący do grupy angiopoetyn oraz śródbłonnkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). Odpowiadają one za nasiloną przepuszczalność ściany naczyniowej, różnicowanie i proliferację komórek śródbłonna oraz tworzenie nowych naczyń mikrokrążenia (angiogeneza). Kolejnym indukowanym przez niedotlenienie czynnikiem wzrostu nasilającym w tych warunkach neoangiogenezę jest erythropoetyna [23, 24].

Zjawisko zaburzeń przepływu krwi przez mikrokrążenie w cukrzycy znane jest od dawna. Wskazuje na to wiele dowodów hemodynamicznych, biochemicznych i badań klinicznych, m.in. nad rozwojem stopy cukrzycowej [25–27]. Uważa się jednak, że u osób z niewyrównaną metabolicznie cukrzycą zaburzenia

w obrębie mikrokrążenia poprzedzone są lub przebiegają równocześnie z dysfunkcją nerwów obwodowych i autonomicznych, ujawniającą się już w subklinicznej postaci neuropatii cukrzycowej.

## Hiperglikemia a neuropatia

Napięcie ściany mikrokrążenia, a tym samym przepływ krwi, regulowane są przez obwodowy autonomiczny układ nerwowy. Z kolei skórny układ nerwowo-immunologiczny odpowiedzialny jest za czucie dotyku, ucisku, temperatury i bólu. Wszystkie komórki naskórka ujawniają ekspresję białek czuciowych i neuropeptydów regulujących współgranie systemu neuroimmunologicznego. Biorą też udział w odczuwaniu bólu i powstawaniu bólu neurogenicznego [28]. Przekazywanie bodźców na aferentne włókna czuciowe jest następstwem przekazywania sygnału pomiędzy nieneuronalnymi i neuronalnymi komórkami skóry. Wykazano, że keratynocyty mają ścisły związek z obwodowym układem nerwowym poprzez receptory czucia bólu. Ich stymulacja powoduje wypływ sodu i wapnia z komórki, jej depolaryzację i transmisję sygnału do centralnego układu nerwowego. Równocześnie stymulowane komórki, takie jak np. keratynocyty czy makrofagi, uwalniają neuronalny czynnik wzrostu (NGF, *nerve growth factor*), prostaglandyny, opioidy, prozapalne cytokiny i chemokiny, a więc czynniki uwrażliwiające nerwy obwodowe [29–31].

W cukrzycy dochodzi do zaburzeń czynnościowych, a następnie strukturalnych wszystkich typów obwodowych włókien nerwowych. Może to dotyczyć włókien grubych (posiadających osłonkę mielinową), włókien cienkich i włókien autonomicznych, włókien czuciowych i ruchowych. Wrażliwe na niedotlenienie są szczególnie włókna cienkie (typu C), do których należą również włókna układu autonomicznego (tab. 1) [32, 33]. Niezależnie od rodzaju włókien nerwy obwodowe stanowią wiązkę aksonów (wypustki neuronu), połączoną obficie unaczynioną tkanką łączną. Dlatego też, podobnie jak w rozwoju mikroangiopatii, również w neuropatii zasadniczą rolę odgrywa niedostateczna

Tabela 1. Objawy neuropatii włókien cienkich

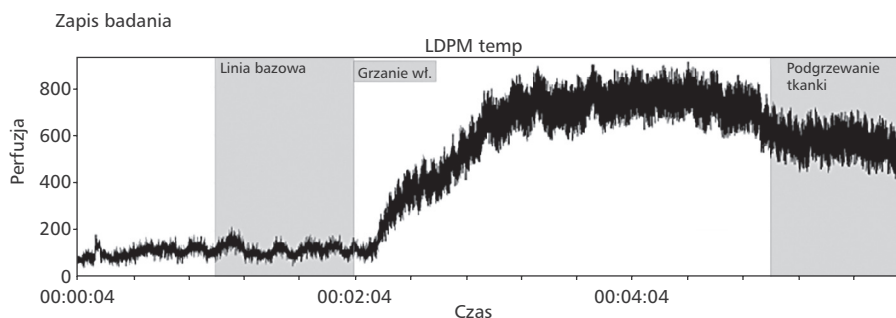
- Ból często o charakterze allodyni
- Upośledzenie odczuwania zmian temperatury
- Upośledzenie czynności autonomicznych (zmniejszenie potliwości, zaburzenia naczynioruchowe)
- Odruchy i siła mięśniowa prawidłowe
- W okresie późniejszym upośledzenie czucia dotyku
- Brak zmian w elektromiografii

kontrola cukrzycy [34]. Poza hiperglikemią, hipoglikemią i wahaniami stężenia glukozy we krwi, w jej rozwoju biorą udział także inne konwencjonalne czynniki ryzyka mikro- i makroangiopatii cukrzycowej [35]. Coraz częściej sugeruje się, że do degeneracji nerwów obwodowych prowadzi upośledzony przepływ w naczyniach odżywczych nerwów (mikroangiopatia) [36, 37]. Upośledzenie przepływu indukuje bowiem miejscowe niedotlenienie wewnątrz neuronu, co zapoczątkowuje proces neurodegeneracji [38, 39]. Z tego względu obserwowane w cukrzycy zaburzenia mikrokrążenia znajdują odzwierciedlenie w zaburzeniach czynności nerwów obwodowych [40]. Ustalono, że niedotlenienie z następującą degeneracją dotyczy nie tylko zwojów obwodowych włókien nerwowych, lecz również autonomicznych. Zmniejszenie wazodylatacji naczyń mikrokrążenia w cukrzycy przypisuje się zaburzeniom równowagi między biodostępnością NO i endoteliny 1, zwiększonej w cukrzycy produkcji angiotensyny II (ATII) oraz wzmożonemu napięciu układu sympatycznego [41, 42]. W patogenezie neuropatii cukrzycowej bierze się również pod uwagę mechanizmy takie jak: nasilona w warunkach hiperglikemii aktywność przemian glukozy szlakiem polioliowym, zwiększone tworzenie AGEs w warunkach hiperglikemii, zwiększona ekspresja jądrowego czynnika NF- $\kappa$ B oraz szlaku sygnałowego kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK, *mitogen activated protein kinase*). Wśród czynników powodujących destrukcję nerwów wymienia się także zwiększoną aktywność poli(ADP)ribozy (PARP), lipooksygenazy oraz nasilone działanie wymiennika jonowego 1 Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>. Większość z rozważanych mechanizmów neuropatii cukrzycowej prowadzi do rozwoju stresu oksydacyjnego [34, 43, 44]. W wyniku typowych dla cukrzycy zaburzeń równowagi pomiędzy nasiloną produkcją toksycznych pochodnych tlenu a możliwościami antyoksydacyjnymi ustroju tworzy się peroksynitryt. Związek powstający z połączenia uwalnianych w nadmiarze anionów ponadtlenkowych O<sub>2</sub><sup>-</sup> i NO posiada silne własności toksyczne. Peroksynitrytowi przypisuje się aktualnie kluczową rolę w rozwoju neuropatii, zwłaszcza że zmniejsza on również przepływ naczyniowy w obrębie mikrokrążenia [45, 46]. W tych warunkach w następstwie uszkodzeń DNA wzrasta aktywność PARP, dochodzi do zwiększonej ekspresji NF- $\kappa$ B, i p38MAPK, rozwoju procesu zapalnego, zaburzeń przepływu w mikrokrążeniu i uszkodzeń nerwów [47].

Jako następstwo dysfunkcji metabolicznej ujawniają się bardzo wczesnie zaburzenia czynnościowe nerwów obwodowych, które mają odwracalny charakter przy rozpoczęciu adekwatnego, przeciwhiperglikemicznego leczenia. Ich objawem może być nadwrażliwość na ciepło, a także zaburzenia potliwości i zaburzenia

naczynioruchowe, prowadzące stopniowo do rozwoju zmian troficznych skóry. W późniejszym okresie rozwijają się nieodwracalne zmiany strukturalne, u podłoża których leżą zarówno uszkodzenia i zanik neuronów, jak i utrata funkcji podporowej tkanki łącznej stanowiącej integralną część nerwów obwodowych. W strukturalnej fazie uszkodzeń nerwów obwodowych ujawniają się takie objawy, jak mechaniczna allodynia czy utrata czucia dotyku. Sugeruje się ostatnio, że jako pierwsze ulegają uszkodzeniu włókna cienkie znajdujące się w skórze nieowłosionej. Dochodzi wówczas do zaburzeń związanych z nimi funkcji gruczołów potowych, wyprzedzając spazmowane odczuwanie bólu czy upośledzenie czucia dotyku i temperatury. Sun i wsp. wykazali ponadto, że dysfunkcja sudomotoryczna ściśle koreluje z zaburzeniami przepływu w mikrokrążeniu, uzależnionymi od czynników pochodzenia śródbłonkowego i neurogenego [48]. Ich badania potwierdzają wcześniejsze doniesienia o istnieniu ścisłego związku pomiędzy obwodowym układem nerwowym a wazodylatacją mikrokrążenia. Wykazano, że jest to możliwe dzięki komunikacji pomiędzy nerwowymi włóknami autonomicznymi i czuciowymi za pośrednictwem neurotransmiterów nasilających odruch ze strony aksonów. W odpowiedzi z zakończeń obwodowego układu nerwowego uwalniane zostają wazoaktywne neuropeptydy wpływające na czynność mikrokrążenia [49]. Trwają intensywne poszukiwania, poza wyrównaniem zaburzeń gospodarki węglowodanowej, skutecznych metod ograniczających uszkodzenia mikrokrążenia i obwodowych włókien nerwowych. Na podstawie wielu badań wiadomo bowiem, że przynajmniej częściowo jest to zjawisko odwracalne. Wykazano korzystny efekt w tym zakresie kwasu liponowego i benfogammy. Sugeruje się również, że blokada układu renina-angiotensyna może wpływać na ograniczenie niekorzystnych następstw zjawiska glikacji.

Dominującą cechą cukrzycowej neuropatii jest utrata aksonów, dlatego też zmiany w badaniu elektrofizjologicznym w okresie początkowym dotyczą jedynie zmniejszenia amplitudy, a nie zwolnienia przewodnictwa nerwowego. Trwają zatem poszukiwania metod pozwalających na wczesne wykrywanie uszkodzeń nerwów, jeszcze w przedklinicznym okresie choroby. Metodą referencyjną oceny subklinicznych stadiów neuropatii jest ocena morfologiczna cienkich włókien nerwowych. Materiał uzyskany z biopsji skóry pozwala na określenie ilości włókien cienkich znajdujących się na określonej powierzchni [50]. Ujemną stroną tej metody jest inwazyjność badania oraz jej koszt. Na podobnych zasadach opiera się nieinwazyjna ocena włókien cienkich w rogówce oka w mikroskopie konfokalnym. Techniki te wykorzystywane są do rozpoznawania uszkodzenia nerwów w przypadku bardziej zaawan-



Rycina 1. Przykładowy wynik reakcji na podgrzanie w badaniu laserowej przepływometrii dopplerowskiej (materiał własny)

sowanej neuropatii, nie wykazują natomiast zmian czynnościowych nerwów obwodowych.

### Możliwości oceny stopnia zaawansowania powikłań cukrzycy w skórze

W praktyce klinicznej do oceny zaburzeń czynności włókien nerwowych wykorzystuje się badanie czucia dotyku za pomocą monofilamentu, czucia wibracji z użyciem kamertonu, czucia bólu oraz temperatury, a także przeprowadza się badanie odruchów ścięgniastych. Choć badania te są proste do wykonania i nie wymagają skomplikowanych urządzeń, to jednak uzyskane wyniki są mało precyzyjne i nie pozwalają na ocenę ilościową, ani też na monitorowanie przebiegu neuropatii. Aktualnie dostępne są już urządzenia umożliwiające bardziej precyzyjną ocenę właściwości biofizycznych skóry oraz wczesnych zmian czynnościowych włókien nerwowych.

Ocenę właściwości biofizycznych skóry można przeprowadzić przy użyciu aparatu MPA (Modular Skin Testing System). W zależności od zastosowanych czujników można ocenić nawilżenie skóry (korneometr), zawartość łoju (sebumetr), przesnaskórkową utratę wody (tewametr), elastyczność skóry (rewiskometr), pigmentację (meksametr) oraz pH skóry.

Do metod oceny mikrokrążenia należy niewątpliwie kapilaroskopia, pozwalająca na morfologiczną ocenę pętli włosniczkowych w obrębie skóry. Umożliwia ona ocenę strukturalno-morfologiczną badanego fragmentu naczyń. Najczęściej obserwowanym miejscem są wały paznokciowe palców dłoni. W celu zwiększenia przejerności warstwy rogowej i lepszego uwidocznienia kapilar naczyńniowych wykorzystuje się olejek immersyjny. W badaniu należy ocenić stan płytki paznokciowej, tło obrazu, liczbę, jakość i rozmieszczenie pętli włosniczkowych. Poza tym należy określić typy morfologiczne pętli włosniczkowych, ich napięcie oraz przepływ krwi przez pętle. W badaniu kapilaroskopowym ocenia się również obecność pól beznacyniowych. Kapilaroskopia wydaje się metodą subiektywną,

jednak w połączeniu z komputerową analizą ilościową kapilar może dostarczyć bardziej wiarygodnych informacji o strukturze naczyń u pacjentów z cukrzycą [18].

Pewnych informacji dotyczących mikrokrążenia może dostarczyć fotopletyzmozografia, w której analizuje się kontur fali tętna na podstawie zmian objętości krwi w opuszcze palca. Następnie można wyliczyć wskaźnik sztywności (SI, *stiffness index*) [51].

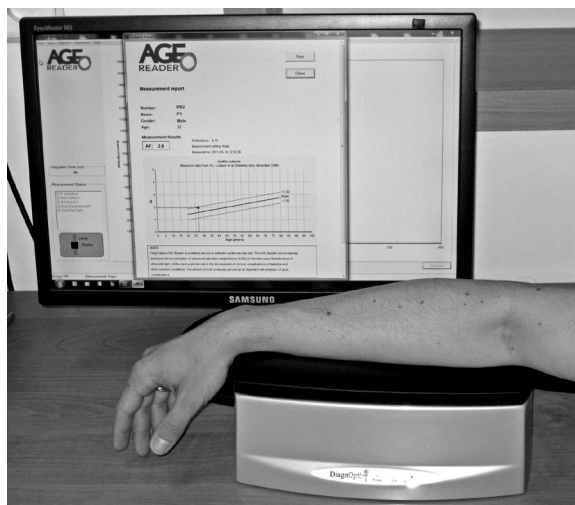
Nieinwazyjną metodą oceny mikrokrążenia oraz zaburzeń czynnościowych włókien cienkich C jest laserowa przepływometria dopplerowska [52]. Monochromatyczne światło lasera generowane w aparacie jest kierowane światłowodem do miejsca pomiaru, gdzie penetrując powierzchowne warstwy skóry, ulega rozproszeniu na poruszających się elementach w obrębie mikrokrążenia (głównie krwinkach czerwonych), a następnie zmienia swą częstotliwość. Pomiaru przepływów w obrębie mikrokrążenia dokonuje się w spoczynku oraz w trakcie testów czynnościowych (prowokacyjnych), takich jak test pookluzyjnej (za pomocą mankieta ciśnieniowego) hiperemii oraz reakcji na podgrzanie (automatyczna elektroda termiczna) (ryc. 1). Uważa się, że najbardziej przydatnymi parametrami do oceny reaktywności mikrokrążenia są zarówno wartość maksymalnego przepływu, jak i czas do maksymalnego przekrwienia, a także stosunek obu tych wartości [53]. Stymulacja przez ogrzewanie receptorów nocycyptywnych (receptorów bólowych), poprzez odruch ze strony aksonów, wpływa na bezmielinowe włókna C, powodując rozszerzenie naczyń. Wydaje się zatem, że ocena laserowo-dopplerowska reakcji naczyń na podgrzanie wskazuje również na funkcję włókien cienkich C. W nowszych wersjach laserowej przepływometrii (mLDIflare, *modified laser Doppler imaging flare*) wprowadzonych przez Krishnana i wsp. dokonuje się pomiaru pola powierzchni rumienia powstającego po podgrzaniu skóry do temperatury 44°C. Vas i Rayman sugerują, że jeszcze bardziej powtarzalne wyniki uzyskuje się po miejscowym ogrzaniu skóry do 47°C [54]. Aktualnie przyjmuje się, że stopień zaburzeń neurogennej



Rycina 2. Ocena wydzielania potu z zastosowaniem urządzenia Sudoskan

wazodylatacji w odpowiedzi na ogrzewanie może służyć jako biomarker wczesnego stadium neuropatii [55].

W ostatnim czasie powstała jeszcze inna możliwość oceny czynności włókien cienkich na podstawie badania potliwości skóry za pomocą urządzenia zwanego Sudoskan (ryc. 2). U podstaw tej metody leży reakcja elektrochemiczna jonów chloru wydzielanych w pocie pod wpływem prądu o niskim napięciu (< 4 V). Badanie przeprowadza się na dłoniach i stopach, czyli na obszarach o największej gęstości gruczołów potowych. Gruczoły potowe unerwione są przez cienkie bezmielinowe włókna C układu współczulnego. Degeneracja włókien cienkich zmniejsza unerwienie gruczołów potowych i upośledza ich funkcję. Urządzenie zapisuje reakcję elektrochemiczną pomiędzy jonami chloru a anodą w jednostkach przewodnictwa. U osób z cukrzycą i neuropatią obwodową obserwowano niższe wartości przewodnictwa skóry (zmniejszone wydzielanie potu) w porównaniu z pacjentami z cukrzycą, ale bez rozpoznawanej neuropatii [56].



Rycina 3. Ocena zawartości zaawansowanych produktów glikacji w skórze z użyciem urządzenia AGE-Reader

Wzrastające w ostatnim okresie zainteresowanie skórą w cukrzycy wiąże się również z możliwością nieinwazyjnej oceny zawartości końcowych produktów glikacji na podstawie autofluorescencji (AF) skóry (ryc. 3). Pomiar wykonuje się z zastosowaniem urządzenia AGE-Reader, które posiada źródło światła promieniowania ultrafioletowego w zakresie fali 300–420 nm. Urządzenie to wykorzystuje właściwości fluorescencyjne niektórych zaawansowanych produktów glikacji białek, głównie pentozydyny, które korelują z ich zawartością w skórze. Wskaźnik AF jest ilorazem średniego natężenia światła emitowanego w zakresie fali 420–600 nm do średniego natężenia światła w zakresie fali 300–420 nm.

## Podsumowanie

Wymienione powyżej urządzenia wykorzystuje się na razie w ramach badań naukowych. Ich zastosowanie kliniczne być może przyczyni się do rozpoznawania neuropatii na wcześniejszych etapach. Znalezienie wiarygodnych metod oceniających wczesne zmiany w mikrokrążeniu oraz wczesne wykładniki neuropatii cukrzycowej ma istotne znaczenie kliniczne. Rozpoznanie tych zaburzeń w okresie zmian funkcjonalnych stwarza bowiem możliwość podejmowania jeszcze skutecznej terapii.

## Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PÍSMIENICTWO

1. 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.
2. Vahora R., Thakkar S., Marfatia Y. Skin, a mirror reflecting diabetes mellitus: A longitudinal study in a tertiary care hospital in Gujarat. *Indian. J. Endocrinol. Metab.* 2013; 17: 659–664.

3. Demirseren D.D., Emre S., Akoglu G. i wsp. Relationship Between Skin Diseases and Extracutaneous Complications of Diabetes Mellitus: Clinical Analysis of 750 Patients. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2014; 15: 65–70.
4. Zozulińska-Ziółkiewicz D., Wierusz-Wysocka B. Ogólna patogeniza zmian tętnic w cukrzycy. W: Sieradzki J. (red.). *Cukrzyca. Via Medica*, Gdańsk 2006: 883–896.
5. 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.
6. Quagliaro L., Piconi L., Assaloni R. i wsp. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells. The role protein kinase C and NAD(P)H oxidase activation. *Diabetes* 2003; 52: 2795–2804.
7. El-Osta A., Brasacchio D., Yao D. i wsp. Transient high glucose cause of persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J. Exp. Med.* 2008; 205: 2409–2417.
8. Ye X., Cheng X., Liu L., Zhao D., Dang Y. Blood glucose fluctuation affects skin collagen metabolism in the diabetic mouse by inhibiting the mitogen-activated protein kinase and Smad pathways. *Clin. Exp. Dermatol.* 2013; 38: 530–537.
9. Chilelli N.C., Burlina S., Lapolla A. AGEs, rather than hyperglycemia, are responsible for microvascular complications in diabetes: A glycooxidation-centric point of view. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2013; 23: 913–919.
10. Manigrasso M.B., Juranek J., Ramasamy R., Schmidt A.M. Unlocking the biology of RAGE in diabetic microvascular complications. *Trends Endocrinol. Metab.* 2014; 25: 15–22.
11. Lapolla A., Tubaro M., Reitano R. i wsp. The complexity of non-enzymatic glycation product sets of human globins. *Diabetologia* 2004; 47: 1712–1715.
12. Wierusz-Wysocka B., Zozulińska D., Araszkiwicz A., Pisarczyk-Wiza D. Higher levels of HDL-cholesterol are associated with decreased likelihood of albuminuria in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1176–1177.
13. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615–1625.
14. Rosca M.G., Mustata T.G., Kinter M.T. i wsp. Glycation of mitochondrial proteins from diabetic rat kidney is associated with excess superoxide formation. *Am. J. Physiol.* 2005; 289: 1420–1430.
15. Ihnat M.A., Thorpe J.E., Ceriello A. Hypothesis: the metabolic memory, the new challenge of diabetes. *Diabet. Med.* 2007; 24: 582–586.
16. Gorin Y., Block K. Nox as a target for diabetic complications. *Clin. Sci. (Lond.)* 2013; 125: 361–382.
17. Suzuki E., Yoshimura T., Omura Y. i wsp. Higher arterial stiffness, greater peripheral vascular resistance and lower blood flow in lower-leg arteries are associated with long-term hyperglycaemia in type 2 diabetic patients with normal ankle-brachial index. *Diab. Metab. Res. Rev.* 2009; 25: 363–369.
18. Neubauer-Geryk J., Kozera G.M., Wolnik B., Szczyrba S., Nyka W.M., Bieniaszewski L. Decreased reactivity of skin microcirculation in response to L-arginine in late-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 950–956.
19. Hammes H.P., Feng Y., Pfister F., Brownlee M. Diabetic retinopathy: targeting vasoregression. *Diabetes* 2011; 60: 9–16.
20. Wierusz-Wysocka B., Wysocki H., Siekierka H., Wykretowicz A., Szczepanik A., Klimas R. Evidence of polymorphonuclear neutrophils (PMN) activation in patients with diabetes mellitus. *J. Leukoc. Biol.* 1987; 42: 519–523.
21. Hathcock J.J. Flow effects on coagulation and thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26: 1729–1737.
22. Golberg R.B. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in the development of diabetes and its complications. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 3171–3182.
23. Poulaki V., Qin W., Joussen A.M. i wsp. Acute intensive insulin therapy exacerbates diabetic blood-retinal barrier breakdown via hypoxia-inducible factor-1alpha and VEGF. *J. Clin. Invest.* 2002; 109: 805–815.
24. Wang X., Wang G., Wang Y. Intravitreal vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor 1a in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 2009; 148: 883–889.
25. Suzuki E., Yoshimura T., Omura Y. i wsp. Higher arterial stiffness, greater peripheral vascular resistance and lower blood flow in lower-leg arteries are associated with long-term hyperglycaemia in type 2 diabetic patients with normal ankle-brachial index. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2009; 25: 363–369.
26. Jax T.W. Metabolic memory: a vascular perspective. *Cardiovasc. Diabetol.* 2010; 14: 51–58.
27. Heimhalt-El Hamriti M., Schreiber C., Noerenberg A. i wsp. Impaired skin microcirculation in paediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc. Diabetol.* 2013; 12: 115–121.
28. Shipton E.A. Skin matters: identifying pain mechanisms and predicting treatment outcomes. *Neurol. Res. Intern.* 2013; doi: 10.1155/2013/329364.
29. Kieseier B.C., Hartung H.P., Wiendl H. Immune circuitry in the peripheral nervous system. *Curr. Opin. Neurol.* 2006; 19: 437–445.
30. Radtke C., Vogt P.M., Devor M., Kocsis J.D. Keratinocytes acting on injured afferents extreme neuron al hyperexcitability and chronic pain. *Pain* 2010; 148: 94–102.
31. Manjavachi M.N., Costa R., Quintão N.L., Calixto J.B. The role of keratinocytes-derived chemokine (KC) on hyperalgesia caused by peripheral nerve injury in mice. *Neuropharmacology* 2013; doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.10.026.
32. Sumner C.J., Sheth S., Griffin J.W., Cornblath D.R., Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003; 60: 108–111.
33. Smith A.G., Singleton J.R. Impaired glucose tolerance and neuropathy. *Neurologist* 2008; 14: 23–29.
34. Syze van Dam P., Cotter M.A., Bravenboer B., Cameron N.E. Pathogenesis of diabetic neuropathy: fokus on neurovascular mechanisms. *Eur. J. Pharmacol.* 2013; 719: 180–186.
35. Tesfeye S., Chaturvedi N., Eaton S.E. i wsp. EURODIAB Prospective Complications Study Group Vascular risk factor and diabetic neuropathy 2005; 352: 341–350.
36. Malik R.A., Tesfeye S., Thomson S.D., Veves A. Transepineural capillary abnormalities in the sural nerve of patients with diabetic neuropathy. *Microvasc. Res.* 1994; 48: 236–242.
37. Giannini C., Dyck P.J. Basement membrane reduplication and pericyte degeneration precede development of diabetic polyneuropathy and are associated with its severity. *Ann. Neurol.* 1995; 37: 498–504.
38. Ibrahim S., Harris N.D., Radatz M. i wsp. A new minimally invasive technique to show nerve ischaemia in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1999; 42: 737–742.
39. Himeno T., Kamiya H., Naruse K. i wsp. Beneficial effects of exendin-4 on experimental polyneuropathy in diabetic mice. *Diabetes* 2011; 60: 2397–2406.
40. Sun P.C., Chen C.S., Kuo C.D. i wsp. Impaired microvascular flow motion in subclinical diabetic feet with sudomotor dysfunction. *Microvasc. Res.* 2012; 83: 243–248.
41. Cameron N.E., Eaton S.E., Cotter M.A., Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001; 44: 1973–1988.
42. Manschot S.M., Biessels G.J., Cameron N.E., Cotter M.A. Angiotensin converting enzyme inhibition partially prevents deficits in water maze performance, hippocampal synaptic plasticity and cerebral blood flow in streptozotocin-diabetic rats. *Brain Res.* 2003; 966: 274–282.
43. Kumar A., Negi G., Sharma S.S., Kumar A., Negi G., Sharma S.S. Suppression of NF- $\kappa$ B and NF- $\kappa$ B regulated oxidative stress and neuroinflammation by BAY 11-7082 ( $\kappa$ B phosphorylation inhibitor) in experimental diabetic neuropathy *Biochimie* 2012; 94: 1158–1165.

44. Ge X., Shi Z., Yu N., Jiao Y., Jin L., Zhang J. The Role of EGFR/ERK/ELK-1 MAP Kinase Pathway in the Underlying Damage to Diabetic Rat Skin. *Indian. J. Dermatol.* 2013; 58: 101–106.
45. Nagle M.R., Cotter M.A., Cameron N.E. Effects of the peroxydinitrite decomposition catalyst, FeTMPyP, on function of corpus cavernosum from diabetic mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 502: 143–148.
46. Obrosova I.G., Drel V.R., Oltman C.L. i wsp. Role of nitrosative stress in early neuropathy and vascular dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007; 293: E1645–E1655.
47. Lupachyk S., Shevalye H., Maksimchuk Y., Drel V.R., Obrosova I.G. PARP inhibition alleviates diabetes-induced systemic oxidative stress and neural tissue 4-hydroxynonenal adduct accumulation: correlation with peripheral nerve function. *Free Radic. Biol. Med.* 2011; 50: 1400–1409.
48. Sun P.C., Kuo C.D., Chi L.Y., Lin H.D., Wei S.H., Chen C.S. Microcirculatory vasomotor changes are associated with severity of peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabet. Vasc. Dis. Res.* 2013; 10: 270–276.
49. Drummond P.D. Sensory-autonomic interactions in health and disease. *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 117: 309–319.
50. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2010; 15: 79–92.
51. Rogowicz-Frontczak A., Araszkiewicz A., Pilacinski S., Zozulinska-Ziolkiewicz D., Wykretowicz A., Wierusz-Wysocka B. Carotid Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness in Type 1 Diabetic Patients are Dependent on Age and Mean Blood Pressure. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2011; 119: 281–285.
52. Krishnan S.T., Rayman G. The LDIflare: a novel test of C-fiber function demonstrates early neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2930–2935.
53. Yvonne-Tee G.B., Rasool A.H., Halim A.S., Rahman A.R. Reproducibility of different laser Doppler fluximetry parameters of postocclusive reactive hyperemia in human forearm skin. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 2005; 52: 286–292.
54. Vas P.R., Rayman G. Validation of the modified LDIFlare technique: a simple and quick method to assess C-fiber function. *Muscle Nerve* 2013; 47: 351–356.
55. Nabavi Nouri M., Ahmed A., Bril V. i wsp. Diabetic neuropathy and axon reflex-mediated neurogenic vasodilatation in type 1 diabetes. *PLoS One* 2012; 7:e34807. doi: 10.1371.
56. Casellini C.M., Parson H.K., Richardson M.S., Nevoret M.L., Vinik A.I. Sudoscan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. *Diabetes Technol. Ther.* 2013; 15: 948–953.