

Molekularne czynniki warunkujące suchość skóry u chorych na cukrzycę

Molecular factors involved in skin dryness in diabetic patients

Joanna Narbutt, Igor A. Bednarski, Aleksandra Lesiak

Dermoklinika Centrum Medyczne s.c. w Łodzi

Przeł Dermatol 2016, 103, 222–226
DOI: 10.5114/dr.2016.60627

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:
cukrzyca, sucha skóra, emolienty.

KEY WORDS:
diabetes, dry skin, emollients.

Cukrzyca, która jest chorobą przewlekłą oraz układową, dotyka aż 8,3% populacji ogólnej i staje się poważnym problemem klinicznym i finansowym dla systemów opieki zdrowotnej na świecie. Powikłania cukrzycy obejmują zarówno uszkodzenia wielu narządów wewnętrznych, jak i zmiany skórne, które mogą wyprzedzać kliniczne objawy cukrzycy. Ponadto skóra diabetyków często jest podrażniona i przesuszona, co przyczynia się do zwiększonego ryzyka występowania infekcji skórnych. Niemniej niewiele dotychczas wiadomo na temat molekularnych podstaw zmian zachodzących w skórze w przebiegu cukrzycy. Wszystkie prowadzone do tej pory badania koncentrują się wokół uszkodzenia bariery naskórkowej, zaburzeń integralności naskórka oraz zaburzeń funkcjonowania gruczołów łojowych. Innym, złożonym problemem jest sama pielęgnacja skóry osób chorujących na cukrzycę. Kompleksowe zrozumienie procesów zachodzących na poziomie komórkowym mogłoby pozwolić na odkrycie nowych markerów monitorujących skuteczność stosowanego leczenia zmian skórnych oraz nowych preparatów pielęgnacyjnych.

ABSTRACT

Diabetes is a chronic systemic disease affecting 8.3% of the general population, thus constituting an important clinical and financial problem for healthcare systems throughout the world. Complications of diabetes damage both many internal organs and skin. Skin complications of diabetes can anticipate its clinical symptoms. Diabetic skin, irritated and dry in many cases, is susceptible to skin infections. However, there is little known about molecular changes in skin in diabetes. Many studies are concentrated on epidermal barrier damage, dysfunction of epidermis integrity and dysfunction of sebaceous glands. Another complex problem is skin care in diabetic patients. A profound understanding of cellular-level processes in diabetes could lead to the discovery of new therapy efficacy markers and new skin care products.

ADRES DO KORESPONDENCJI:
Igor A. Bednarski
Dermoklinika Centrum
Medyczne s.c.
al. Kościuszki 93, Łódź
tel.: +48 666 379 108
e-mail:
igorbednarskiv@gmail.com

WPROWADZENIE

Cukrzyca (ang. *diabetes mellitus* – DM) jest grupą chorób o przewlekłym przebiegu, dotyczących wielu narządów i układów. Istotą cukrzycy jest przewlekłe zwiększenie stężenia cukru we krwi (hiperglikemia), które może wynikać z uszkodzenia wysp β trzustki produkujących insulinę (cukrzyca typu 1 – DM1), osłabienia odpowiedzi organizmu na insulinę (cukrzyca typu 2 – DM2) lub czynników hormonalnych (cukrzyca ciężarnych) i genetycznych (cukrzyca MODY). Szacuje się, że cukrzyca jako grupa chorób może dotyczyć aż 8,3% populacji ogólnej [1]. Przewlekła hiperglikemia jest czynnikiem uszkadzającym i zaburzającym funkcjonowanie przede wszystkim naczyń krwionośnych, nerek, nerwów, oczu i skóry [2]. Powikłania skórne występujące aż u 1/3 pacjentów z cukrzycą mogą się pojawić na podłożu waskulopatii, zaburzonej homeostazy skóry oraz na podłożu infekcyjnym [2]. Częstym problemem klinicznym u diabetyków jest zlokalizowany świąd, sucha skóra, skłonność do podrażnień lub częste infekcje bakteryjno-grzybicze. Dane z piśmiennictwa koncentrują się głównie wokół zagadnień związanych z takimi jednostkami klinicznymi, jak stopa cukrzycowa, rogowacenie ciemne (*acanthosis nigricans*), obumieranie tłuszczowate (*necrobiosis lipoidica*), choroba Buschkego (*scleredema*) lub ziarniniak obrączkowaty (*granuloma annulare*) [3]. Rola hiperglikemii w powstawaniu powyższych zmian nie została jednak dotychczas jednoznacznie wykazana, dlatego konieczne jest zwrócenie uwagi na procesy zachodzące na poziomie komórkowym w cukrzycy.

Zmiany molekularne skóry wywołane hiperglikemią obejmują przede wszystkim powstawanie zaawansowanych produktów glikacji (ang. *advanced glycation end products* – AGEs) w obrębie włókien kolagenowych skóry właściwej. Glikacja (inaczej nieenzymatyczna glikozylacja) jest procesem spontanicznym, zależnym od ilości glukozy. Glikacja kolagenu upośledza zarówno jego strukturę, jak i funkcję, przyspieszając tym samym proces starzenia się skóry [4, 5]. Utworzone AGEs łączą się następnie ze specyficznymi dla siebie receptorami (ang. *receptor for AGE* – RAGE). Interakcja AGEs z RAGE aktywuje oksydazę NAPDH, jeden z enzymów produkujących reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species* – ROS), co prowadzi do powstania stresu oksydacyjnego. Stres oksydacyjny wywołany interakcją AGEs z RAGE skutkuje reakcjami proliferacyjnymi, zapalnymi i zakrzepowymi w śródbłonku naczyń, co przyczynia się do rozwoju zmian o charakterze mikroangiopatii i miażdżycy [6–8]. Ponadto w skórze dochodzi do rozkładu glukozy. Keratynocyty na powierzchni mają m.in. transporter glukozy GLUT1, którego ekspresja obniża się w odpowiedzi na hiperglike-

mię [9]. Powoduje to powstanie swoistego błędnego koła – mniej glukozy przechodzi do keratynocytów, wzrasta natomiast jej stężenie pozakomórkowe i obniża się ekspresja GLUT1. Podobna zależność została opisana także dla komórek łożyska, mięśni gładkich i szkieletowych oraz endotelium [9–12]. W kilku badaniach stwierdzono, że insulina i insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor-1* – IGF-1) stymuluje migrację, proliferację i różnicowanie się keratynocytów [9, 13]. Wykazano również, że hiperglikemia może hamować autofosforylację IGF-1 [9]. Sugeruje to, że insulina i IGF-1 mogą odgrywać rolę w homeostazie naskórka.

U chorych na cukrzycę nie zawsze występują wymienione wyżej choroby skóry, jednak prawie u wszystkich pacjentów obserwuje się jej nadmierną suchość i nadwrażliwość z towarzyszącym uczuciem świądu i dyskomfortu.

BUDOWA BARIERY NASKÓRKOWEJ

Skóra zbudowana jest z dwóch warstw strukturalnych, tj. naskórka i skóry właściwej. Za funkcję bariery naskórkowej w największym stopniu odpowiada położona najbardziej zewnętrznie warstwa rogowa. Warstwa rogowa zapobiega utracie wody oraz chroni organizm przed czynnikami uszkadzającymi i drażniącymi, w tym przenikaniem patogenów i alergenów.

Podatność skóry na infekcje

Istnieje wiele doniesień na temat podatności osób chorujących na cukrzycę na infekcje skóry. Badania przeprowadzone w Australii i Stanach Zjednoczonych sugerują, że diabetycy są zagrożeni wyższym ryzykiem infekcji i powikłań spowodowanych infekcją [14, 15]. Potwierdzeniem tych obserwacji są doświadczenia z praktyki lekarskiej. U diabetyków udowodniona jest także większa skłonność do zakażeń skóry i tkanek miękkich (ang. *skin and soft tissue infections* – SSTI) gronkowcem złocistym i rzadkich chorób infekcyjnych, takich jak zgorzel Fourniera lub zgorzel paciorkowcowa [16]. Gronkowiec złocisty odpowiada za więcej przypadków SSTI niż jakikolwiek inny patogen. Badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wykazały, że w 2004 roku spowodował około 1/2 SSTI w Ameryce Północnej i 1/3 w Ameryce Łacińskiej i Europie [17]. Jako przyczynę zwiększonej liczby SSTI w przypadku cukrzycy wskazuje się uszkodzenie mechaniczne bariery naskórkowej [18] lub nadmierną kolonizację powierzchni skóry przez bakterie [19]. Kolejnym problemem w przypadku zakażenia skóry gronkowcem złocistym jest upośledzona odpowiedź na antybiotykoterapię. Badania kliniczne wykazują, że pacjenci z cukrzycą gorzej odpowiadają na leczenie linezolidem i wankomycyną

w przebiegu zakażeń skóry wywołanych metycylinoopornym gronkowcem złocistym (ang. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – MRSA) niż pacjenci zdrowi, ponadto zgłaszają więcej działań niepożądanych po antybiotykoterapii. Osłabienie działania tych antybiotyków w stosunku do MRSA wiąże się z ryzykiem lekooporności i wymaga opracowania nowych standardów postępowania [20].

Przyczyn zwiększonej częstości występowania infekcji skóry u diabetyków upatruje się także w zmienionych mechanizmach odpowiedzi humoralnej, m.in. zmniejszeniu stężenia składnika C4 dopełniacza oraz odpowiedzi komórkowej – upośledzonej chemotaksji neutrofilów i obniżonej odpowiedzi proliferacyjnej limfocytów w stosunku do patogenów z uwzględnieniem gronkowca złocistego [21]. Niemożliwe jest jednak precyzyjne określenie czynników odpowiedzialnych za zwiększoną podatność skóry na infekcje w przebiegu cukrzycy – temat ten wymaga dalszych badań.

Zmiany biofizycznych parametrów skóry w cukrzycy

Uszkodzenie bariery naskórkowej może się objawiać zmianą parametrów biofizycznych skóry, takich jak przeznaskórkowa utrata wody (ang. *trans-epidermal water loss* – TEWL) lub poziom *sebum*. Dotychczas przeprowadzono niewiele badań na ten temat, niemniej istniejące doniesienia naukowe sugerują, że stan hiperglikemii i obniżona wrażliwość na insulinę mogą zaburzać homeostazę naskórka poprzez obniżenie jego nawodnienia i osłabienie czynności gruczołów łojowych.

Jednym ze wskaźników uszkodzenia bariery naskórkowej może być podwyższenie TEWL [22], choć wyniki badań na temat jego przydatności są niejednoznaczne. Po pierwsze, nieprawidłowa wartość TEWL może wskazywać na zaburzenie funkcji bariery naskórkowej, choć prawidłowa wartość nie wyklucza uszkodzenia tej warstwy [23]. Po drugie, wartość TEWL zależy nie tylko od ewentualnego uszkodzenia bariery naskórkowej, lecz także od czynników środowiskowych, osobniczych lub naczyniowych, takich jak wiek badanego, lokalny klimat, wilgotność powietrza, pora roku lub regionalny przepływ krwi, który jest zaburzony w przypadku istnienia zmian na podłożu mikroangiopatii [24–26].

Nie zostało dotychczas jednoznacznie wykazane, czy wartość TEWL zmienia się w przebiegu cukrzycy [27, 28]. Podejrzewa się, że zmniejszenie nawilżenia skóry, a w rezultacie jej suchość, mogą być wywołane przez hiperglikemię lub hiperosmolarność osocza, a nie utratę wody z naskórka w wyniku parowania [27, 28]. Niezmieniony parametr TEWL w cukrzycy nie wyklucza innych defektów bariery naskórkowej i jak wskazują pojedyncze badania, korelacja między

TEWL i prawidłową funkcją bariery naskórkowej jest kontrowersyjna i wymaga dalszych badań [29].

ZABURZENIA INTEGRALNOŚCI NASKÓRKA

Utrzymanie integralności naskórka jest kolejnym ważnym zagadnieniem w kontekście uszkodzeń bariery naskórkowej. Integralność i szczelność naskórka są osiągnane dzięki połączeniom zwierającym i hemidesmosomom. Połączenia zwierające łączą keratynocyty ze sobą i z błoną podstawną, hemidesmosomy natomiast tylko z błoną podstawną. Połączenia zwierające zapobiegają nadmiernemu parowaniu wody z naskórka, utrzymując jego prawidłowe nawodnienie. Wyniki badań na temat integralności naskórka w cukrzycy pozostają jednak kontrowersyjne. Odkryto, że w przebiegu cukrzycy dochodzi do obniżenia ekspresji genów dla kolagenu IV (będącego budulcem błony podstawnej) i kolagenu XVII (składnika hemidesmosomów) [30, 31], co sugeruje możliwą dysfunkcję naskórka. Nie wykazano jednak dotychczas wzrostu TEWL w przebiegu cukrzycy. Z klinicznego punktu widzenia argumentem przemawiającym za zaburzeniem funkcjonowania połączeń zwierających i hemidesmosomów u diabetyków jest występowanie tzw. pęcherzycy cukrzycowej (*bullosis diabeticorum* – BD) [32]. Pęcherze w BD mogą powstawać podnaskórkowo lub śródskórkowo, zazwyczaj zlokalizowane są na kończynach dolnych [33–35]. Pęcherzyca cukrzycowa występuje rzadko, u około 0,5% pacjentów, a same pęcherze mają tendencję do zanikania [35, 36], ale istnieją doniesienia na temat tworzenia się na ich podłożu zmian martwiczo-wrzodziejących [33, 37]. Świadczy to o możliwej roli zaburzeń połączeń międzykomórkowych w powstawaniu suchej i wrażliwej skóry u diabetyków.

ZABURZENIE FUNKCJONOWANIA GRUCZOŁÓW ŁOJOWYCH

Sucha skóra u cukrzyków jest problemem złożonym i oprócz zaburzeń naczyniowych, integralności naskórka i uszkodzeń bariery naskórkowej, pewną rolę w jej powstawaniu mogą odgrywać także gruczoły łojowe (ang. *sebaceous glands* – SG). Gruczoły produkują łój (*sebum*), składający się z triacyloglicerydów, skwalenu i estrów wosku. Łój, tworząc warstwę hydrofobową, chroni powierzchnię skóry, jest bakteriostatkiem i grzybobiatkiem. W przebiegu cukrzycy może jednak dojść do zaburzeń syntezy łożu. W badaniach przeprowadzonych na myszach z cukrzycą streptozocynową wykazano jego obniżoną produkcję w porównaniu ze zdrowymi osobnikami; podobną zależność stwierdzono w badaniach prowadzonych u chorych na cukrzycę [28]. W SG, podobnie

jak w naskórku, może dochodzić do glikolizy. Możliwość rozkładu glukozy przez SG ma olbrzymie znaczenie funkcjonalne. Powstający w wyniku rozpadu glukozy mleczan odgrywa zasadniczą rolę w procesie lipogenezy, jednak w przypadku cukrzycy produkcja mleczanu, a więc i lipogeneza, może maleć. W badaniach z wykorzystaniem insuliny znakowanej jodem 125 stwierdzono, że zdolność do wiązania insuliny przez SG maleje w przypadku ekspozycji na duże stężenie glukozy [38]. Insulina, oprócz zapewnienia stałego dopływu glukozy do SG, stymuluje także lipogenezę (podobnie jak IGF-1). W przypadku osłabienia odpowiedzi na insulinę lub też braku jej produkcji proces lipogenezy jest osłabiony, stąd też zaburzenia w obrębie gruczołów łojowych mogą odpowiadać za nadmiernie suchą skórę u cukrzyków.

PIELĘGNACJA SKÓRY CUKRZYCOWEJ

Pielęgnacja emolientami może być przydatna w leczeniu cukrzycowych powikłań skórnych ze względu na ograniczanie zmian związanych z przewlekłym podwyższonym stężeniem cukru we krwi [39].

Zgodnie z rekomendacjami Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *American Diabetes Association* – ADA) stosowanie emolientów jest wskazane u diabetyków w profilaktyce suchej skóry i świądu [40]. Emolienty to preparaty miejscowo nawilżające i natłuszczające skórę. Wzmacniają barierę naskórkową, przywracają prawidłowy poziom lipidów w skórze, redukują złuszczenie, zmiany wypryskowe, nadkażenia bakteryjne i grzybicze, łagodzą także świąd skóry. Profilaktyka suchej skóry i świądu jest niezwykle prosta, wymaga jednak od pacjenta systematyczności w używaniu emolientów, których regularne stosowanie wzmacnia i odbudowuje barierę naskórkową, redukuje złuszczenie, zmiany wypryskowe, nadkażenia bakteryjne i grzybicze oraz świąd skóry [41–44]. Mimo że emolienty stanowią grupę dermokosmetyków szeroko stosowanych w leczeniu dermatologicznym, doniesień na temat ich skuteczności w terapii suchej skóry i zapobieganiu powikłaniom u diabetyków jest stosunkowo niewiele. Należy więc szerzyć tę wiedzę, mając świadomość, że profilaktyka powstawania modzelei zmniejsza ryzyko rozwoju owrzodzeń. Aby uzyskać efekt terapii emolientami, należy je stosować bardzo regularnie, przynajmniej 2 razy dziennie, niezależnie od poprawy klinicznej, również w okresie remisji. Emolienty są znane ze skuteczności w pielęgnacji suchej skóry i zalecane jako część rutynowej pielęgnacji stóp u osób z cukrzycą [45]. Nie wszystkie emolienty mają identyczne właściwości. W pielęgnacji stóp bardziej korzystne są cięższe formułacje zawierające mocznik i stosowane tuż przed snem. Część autorów uważa, że takie profilaktyczne działania mogą

znacznie zredukować koszty opieki podologicznej u chorych na cukrzycę [46].

W ostatnich latach ukazały się publikacje dotyczące zastosowania prebiotyków w dermokosmetykach. Manipulacja kompozycją i/lub funkcją mikroflory skóry przez dodatek do kosmetyków składników prebiotycznych (oligosacharydów), które w przeciwieństwie do antybiotyków mogą umożliwić selektywne hamowanie szkodliwych mikroorganizmów i równocześnie stymulację pożytecznych bakterii, jest przedmiotem dużego zainteresowania wśród lekarzy dermatologów [47].

WNIOSKI

Problem suchej skóry u diabetyków, której patogeneza nie została w pełni poznana, jest złożony. Takie czynniki, jak transepidermalna utrata wody, uszkodzenie struktur naskórka lub niedostatek produkcji łoju, mogą częściowo odpowiadać za suchą skórę lub świąd, jednak dokładna identyfikacja wszystkich powiązań między nimi jest obecnie niemożliwa ze względu na brak dostatecznej liczby badań w tej dziedzinie.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. **Shi Y., Hu F.B.:** The global implications of diabetes and cancer. *Lancet* 2014, 383, 1947-1948.
2. **American Diabetes Association:** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013, 36, 67-74.
3. **Ahmed I., Goldstein B.:** Diabetes mellitus. *Clin Dermatol* 2006, 24, 237-246.
4. **Yamagishi S., Matsui T.:** Advanced glycation end products, oxidative stress and diabetic nephropathy. *Oxid Med Cell Longev* 2010, 3, 101-108.
5. **Fukami K., Yamagishi S., Okuda S.:** Role of AGEs-RAGE system in cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 2014, 20, 2395-402.
6. **Yamagishi S., Nakamura K., Matsui T., Ueda S., Fukami K., Okuda S.:** Agents that block advanced glycation end product (AGE)-RAGE (receptor for AGEs)-oxidative stress system: a novel therapeutic strategy for diabetic vascular complications. *Expert Opin Invest Drugs* 2008, 17, 983-996.
7. **Stern D., Yan S.D., Yan S.F., Schmidt A.M.:** Receptor for advanced glycation endproducts: a multiligand receptor magnifying cell stress in diverse pathologic settings. *Adv Drug Deliv Rev* 2002, 54, 1615-1625.
8. **Bierhaus A., Hofmann M.A., Ziegler R., Nawroth P.P.:** AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. *Cardiovasc Res* 1998, 37, 586-600.
9. **Spravchikov N., Sizyakov G., Gartsbein M., Accili D., Tennenbaum T., Wertheimer E.:** Glucose effects on skin keratinocytes: implications for diabetes skin complications. *Diabetes* 2001, 50, 1627-1635.
10. **Ogura K., Sakata M., Yamaguchi M., Kurachi H., Murata Y.:** High concentration of glucose decreases glucose

- transporter-1 expression in mouse placenta in vitro and in vivo. *J Endocrinol* 1999, 160, 443-452.
11. **Howard R.L.:** Down-regulation of glucose transport by elevated extracellular glucose concentrations in cultured rat aortic smooth muscle cells does not normalize intracellular glucose concentrations. *J Lab Clin Med* 1996, 127, 504-515.
 12. **Kaiser N., Sasson S., Feener E.P., Boukobza-Vardi N., Higaishi S., Moller D.E. i inni:** Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Diabetes* 1993, 42, 80-89.
 13. **Wertheimer E., Trebicz M., Eldar T., Gartsbein M., Nofeh-Moses S., Tennenbaum T.:** Differential roles of insulin receptor and insulin-like growth factor-1 receptor in differentiation of murine skin keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2000, 115, 24-29.
 14. **Hamilton E.J., Martin N., Makepeace A., Sillars B.A., Davis W.A., Davis T.M.E.:** Incidence and predictors of hospitalization for bacterial infection in community-based patients with type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *PLoS One* 2013, 3, e60502.
 15. **Suaya J.A., Eisenberg D.F., Fang C., Miller L.G.:** Skin and soft tissue infections and associated complications among commercially insured patients aged 0-64 years with and without diabetes in the U.S. *PLoS One* 2013, 4, e60057.
 16. **DiNubile M.J., Lipsky B.A.:** Complicated infections of skin and skin structures: when the infection is more than skin deep. *J Antimicrob Chemother* 2004, 53, 37-50.
 17. **Moet G.J., Jones R.N., Biedenbach D.J., Stilwell M.G., Fritsche T.R.:** Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007, 1, 7-13.
 18. **Wanke I., Skabytska Y., Kraft B., Peschel A., Bidermann T., Schittek B.:** Staphylococcus aureus skin colonization is promoted by barrier disruption and leads to local inflammation. *Exp Dermatol* 2013, 22, 153-155.
 19. **Redel H., Gao Z., Aleksyenko A.V., Zhou Y., Perez-Perez G.I., Weinstock G. i inni:** Quantitation and composition of cutaneous microbiota in diabetic and non-diabetic men. *J Infect Dis* 2013, 207, 1105-1114.
 20. **Lipsky B.A., Itani K.M., Weigelt J.A., Joseph W., Paap C.M., Reisman A. i inni:** The role of diabetes mellitus in the treatment of skin and skin structure infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus: results from three randomized controlled trials. *Int J Infect Dis* 2011, 15, 140-146.
 21. **Gallacher S.J., Thomson G., Fraser W.D., Fisher B.M., Gemmell C.G., MacCuish A.C.:** Neutrophil bactericidal function in diabetes mellitus: evidence for association with blood glucose control. *Diabet Med* 1995, 10, 916-920.
 22. **Pinnagoda J., Tupkek R.A., Agner T., Serup J.:** Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement. *Contact Dermatitis* 1990, 22, 164-178.
 23. **Proksch E., Brandner J.M., Jensen J.M.:** The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol* 2008, 17, 1063-1072.
 24. **Black D., Del Pozo A., Lagarde J.M., Gall Y.:** Seasonal variability in the biophysical properties of stratum corneum from different anatomical sites. *Skin Res Technol* 2000, 6, 70-76.
 25. **Ngo B.T., Hayes K.D., DiMiao D.J., Srinivasan S.K., Huertner C.J., Rendell M.S.:** Manifestations of cutaneous diabetic microangiopathy. *Am J Clin Dermatol* 2005, 6, 225-237.
 26. **Dinh T.L., Veves A.:** A review of the mechanisms implicated in the pathogenesis of the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds* 2005, 4, 154-159.
 27. **Seirafi H., Farsinejad K., Firooz A., Davoudi S.M., Robati R.M., Hoseini M.S. i inni:** Biophysical characteristics of skin in diabetes: a controlled study. *J EADV* 2009, 23, 146-149.
 28. **Sakai S., Kikuchi K., Satoh J., Tagami H., Inoue S.:** Functional properties of stratum corneum in patients with diabetes mellitus: similarities to senile xerosis. *Br J Dermatol* 2005, 153, 319-323.
 29. **Chilcott R.P., Dalton C.H., Emmanuel A.J., Allen C.E., Bradley S.T.:** Transepidermal water loss does not correlate with skin barrier function in vitro. *J Invest Dermatol* 2002, 118, 871-875.
 30. **Gordon M.K., Hahn R.A.:** Collagens. *Cell Tissue Res* 2010, 339, 247-257.
 31. **Behrens D.T., Villone D., Koch M., Brunner G., Sorokin L., Robenek H. i inni:** The epidermal basement membrane is a composite of separate laminin- or collagen IV-containing networks connected by aggregated perlecan, but not by nidogens. *J Biol Chem* 2012, 287, 18700-18709.
 32. **Lopez P.R., Leicht S., Sigmon J.R., Stigall L.:** Bullous diabeticorum associated with a prediabetic state. *South Med J* 2009, 102, 643-644.
 33. **Larsen K., Jensen T., Karlsmark T., Holstein P.E.:** Incidence of bullous diabeticorum - a controversial cause of chronic foot ulceration. *Int Wound J* 2008, 5, 591-596.
 34. **Van Hattem S., Bootsma A.H., Thio B.T.:** Skin manifestations of diabetes. *Cleve Clin J Med* 2008, 75, 772-787.
 35. **Behm B., Schreml S., Landthaler M., Babilas P.:** Skin signs in diabetes mellitus. *J EADV* 2012, 26, 1203-1211.
 36. **Ragunatha S., Anitha B., Inamadar A.C., Palit A., Devarmani S.S.:** Cutaneous disorders in 500 diabetic patients attending diabetic clinic. *Indian J Dermatol* 2011, 56, 160-164.
 37. **Lipsky B.A., Baker P.D., Ahroni J.H.:** Diabetic bullae: 12 cases of purportedly rare cutaneous disorder. *Int J Dermatol* 2000, 39, 196-200.
 38. **Jo N., Watanabe M., Kiyokane K., Shimada M.:** In vivo microradioautographic study of insulin binding in the skin of normal and NIDDM mice: with special reference to acanthosis nigricans. *Cell Mol Biol* 1997, 43, 157-164.
 39. **Seité S., Khemis A., Rougier A., Ortonne J.:** Importance of treatment of skin xerosis in diabetes. *J EADV* 2011, 25, 607-609.
 40. **Proksch E.:** The role of emollients in the management of diseases with chronic dry skin. *Skin Pharmacol Physiol* 2008, 21, 75-80.
 41. **Pham H.T., Exelbert L., Segal-Owens A., Veves A.:** A prospective, randomized, controlled double-blind study of a moisturizer for xerosis of the feet in patients with diabetes. *Ostomy Wound Manage* 2002, 48, 30-36.
 42. **Lodén M.:** Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. *Am J Clin Dermatol* 2003, 4, 771-788.
 43. **Lodén M.:** The clinical benefit of moisturizers. *J EADV* 2005, 19, 672-688.
 44. **Quatresooz P., Piérard-Franchimont C., Szeptetiuk G., Devillers C., Piérard G.E.:** Fungal chitin-glucan scaffold for managing diabetic xerosis of the feet in menopausal women. *Expert Opin Pharmacother* 2009, 10, 2221-2229.
 45. **Bristow I.:** Emollients in the care of the diabetic foot. *Diabetic Foot J* 2013, 16, 63-66.
 46. **Shi V.Y., Tran K., Lio P.A.:** A comparison of physicochemical properties of a selection of modern moisturizers: hydrophilic index and pH. *J Drugs Dermatol* 2012, 11, 633-636.
 47. **Krutmann J.:** Pre- and probiotics for human skin. *J Dermatol Sci* 2009, 1, 1-5.

Otrzymano: 18 II 2016 r.

Zaakceptowano: 29 V 2016 r.