

Sanna-Maria Karppinen, Ritva Heljasvaara, Taina Pihlajaniemi, Heli Lagus ja Hannu Järveläinen

Haavan paraneminen – diabetes sekä muut esteet ja hidasteet

Krooniset haavat ja haavan paranemisen pitkittyminen ovat merkittäviä kliinisiä ongelmia. Haavan paraneminen on monimutkainen biologinen prosessi, joka voidaan jakaa neljään vaiheeseen: verenvuodon tyrehtymiseen sekä sitä seuraaviin tulehdus-, korjaus- ja kypsymisvaiheisiin, joita säätelevät paikalliset olosuhteet. Haavan paranemiseen vaikuttaa myös yksilön yleistila kaikkine sairauksineen ja lääkityksineen. Paikallisista tekijöistä muun muassa tulehdusreaktiovaiheen pitkittyminen ja huono verenkierto edistävät haavojen kroonistumista. Diabetekseen liittyy huonontunut haavojen paranemistaipumus. Hyperglykemia heikentää haavan paranemista useilla eri mekanismeilla, joista yksi keskeinen perustuu hyperglykemian seurauksena kudoksiin ylimäärin kertyneiden, ei-entsymaattisesti liikaglykosyloitu-
neiden molekyylien (advanced glycosylation end-products, AGE) käynnistämiin solubiologisiin häiriöihin. Paras keino estää hyperglykemian haitallinen vaikutus on tavoitella suositusten mukaista verenglu-
koositaisuutta.

Haavat paranevat vaiheittain. Kudovaurion seurauksena alkava ihohaavan paraneminen on tarkoin ohjautuva prosessi, joka sisältää neljä osittain päällekkäistä vaihetta: hemostaasin eli verenvuodon tyrehtymisen, inflammaation eli tulehdusreaktiovaiheen, proliferaation eli korjausvaiheen ja maturaation eli kypsymisvaiheen (1,2). Kirurgisten ja traumaperäisten haavojen paraneminen alkaa heti niiden synnyttyä, kun taas paine- ja iskeemisten haavojen paraneminen käynnistyy vasta vaurioalueen verenkierron normalisoiduttua. Aikuiselle muodostuu haavan paranemisen seurauksena arpikudosta, joka vastaa melko hyvin vaurioitumattoman ihon vetolujuutta ja toimintaa sekä suojaa elimistöä kuivumiselta, pieneliöiltä, UV-säteilyltä ja mekaaniselta rasitukselta (3).

Verenvuodon tyrehtyminen alkaa välittömästi vaurion jälkeen verisuonten supistumisella ja primaarisella hemostaasilla, jonka aikana verihiiutaleet muodostavat tulpan vaurio-kohtaan (1). Vaurioituneen verisuonen seinämän kollageenisäikeet aktivoivat verihiiutaleita, jolloin ne tarttuvat verisuonten seinämiin ja

toisiinsa sekä alkavat erittää muita verihiiutaleita aktivoivia molekyyliä. Ehjässä verisuonessa näin ei tapahdu (4). Sekundaarisen hemostaasin aikana aktivoituu useista tekijöistä, kuten seriiniproteaaseista, fibrinogeenista, transglutaminaasista ja kofaktoreista koostuva hyttymisjärjestelmä, jonka toiminnan seurauksena fibriiniverkosta ja siihen tarttuneista verihiiutaleista ja punasoluista muodostuu verihyytymä (5). Se varastoi kasvutekijöitä ja toimii tarttu-

TIETOLAATIKKO. Artikkelissa käytettyjä lyhenteitä.

AGE	= liikaglykosyloituneet molekyyli, advanced glycation end-products
bFGF	= emäksinen fibroblastikasvutekijä
CX3CL	= kemokiiniligandi, joka sitoutuu proteiinisissa C-X3-C (Cys-X-X-X-Cys) -yksikköön (C-X3-C motif chemokine ligand) (fraktalkiini, FKN), sitoutuu muun muassa integriineihin
EGF	= epidermaalinen kasvutekijä
IL	= interleukiini
MMP	= matriksin metalloproteiinaasi
PDGF	= verihiiutalekasvutekijä
TGF	= transformoiva kasvutekijä
TIMP	= metalloproteiinaasin kudosestäjä
VEGF	= verisuonikasvutekijä



KUVA 1. Granulaatiokudosta ja epitelisaatiota. Vasemmalla puolella haavoissa punaista granulaatiokudosta. Oikealla ylimmässä kuvassa ihon palasiirto on epitelisoitumassa, alemmissä haavoissa vaaleanpunainen kudos on uutta epitelisaatiota. Kuvat: Sirpa Nurminen ja Aino Kivelä.

mispintana haava-alueelle vaeltaville endoteelisoluille, leukosyyteille ja sidekudossoluille eli fibroblasteille. Hyytymä myös suojaa haavaa mikrobeilta (1,6).

Tulehdusreaktiovaihe käynnistyy verihuitaleiden ja vaurioituneiden keratinosyyttien vapauttamien paikallisten välittäjäaineiden, kuten kasvutekijöiden (etenkin TGF β), sytokiinien (IL-1, IL-6) ja kemokiinien (CX3CL1), vaikutuksesta (6). Verenkierrosta haavaan siirtyvät tulehdussolut tuhoavat mikrobeja sekä tuottavat happiradikaaleja ja proteinaaseja patogeenien torjumiseksi. Tulehdussoluista ensimmäisenä haava-alueelle vaeltavat neutrofiilit ja hieman myöhemmin monosyytit, jotka erilaistuvat makrofageiksi.

Tulehdussolut aktivoivat tuottamiensa välittäjäaineiden (muun muassa FGF, TGF β , PDGF, EGF) vaikutuksella proliferaatiovai-

heen, johon kuuluvat verisuonten uudelleenmuodostuminen, väliaikaisen sidekudoksen eli granulaatiokudoksen muodostuminen ja epitelisaatio eli haava-alueen peittyminen (**KUVA 1**) (1,7). Pitkittynyt tulehdusreaktiovaihe johtaa haavan kroonistumiseen, kuten usein tapahtuu diabeettisten jalkahaavojen, painehaavojen ja laskimoperäisten haavojen yhteydessä (8).

Proliferaatiovaiheessa verisuonten muodostuminen ohjautuu tarkasti. Haava-alueen happivajeen seurauksena tulehdussolut alkavat tuottaa verisuonikasvutekijöitä (tärkeimpinä VEGF, PDGF ja bFGF), jotka aktivoivat endoteelisolujen lisääntymistä ja vaeltamista (1,9). Endoteelisolujen muodostamat uudet hiussuonet turvaavat uudistuvan kudoksen hapen- ja ravinnonsaantia ja ovat siten tärkeitä sekä granulaatiokudoksen muodostumisen että epitelisaation kannalta.

Granulaatio- eli jyväiskudoksella tarkoitetaan pienijyväistä, supistumiskykyistä väli-aikaista uudiskudosta, joka on välttämätön haavan paranemiselle ja siten elintärkeä sidekudoksen muoto. Sen muodostuminen alkaa, kun ihon fibroblastit proliferoituvat, vaeltavat vaurioalueelle ja alkavat tuottaa suuria määriä soluväliaineen (matriksin) komponentteja, kuten säikeisiä kollageeneja (pääosin tyyppi III kollageeni), proteoglykaaneja, fibronectiinia ja hyaluronihappoa (9). Tällä tavoin haavan ympäristö muuttuu tulehduksellisesta kudoksen kasvua edistäväan tilaan.

Granulaatiokudos sisältää lisäksi paljon makrofageja ja verisuonia ja onkin väriltään kirkaanpunainen (KUVA 1). Sen supistumiskyvyn kannalta erityisen tärkeitä ovat myofibroblastit, jotka voivat erilaistua useista eri solutyypeistä, mukaan lukien fibroblasteista, rasvasoluista eli adiposyyteistä, perisytyteistä ja mesenkymaalista kantasoluista (10). Näiden muodostumista aktivoi granulaatiokudoksen lisääntyvän soluväliaineen aiheuttama mekaaninen rasitus yhdessä solujen erittämien välittäjäaineiden (lähinnä TGF β 1 ja PDGF) kanssa (10,11).

Tämä heterogeeninen solupopulaatio jakautuu aktiivisesti ja erittää hyvin runsaasti sidekudoksen säikeisiä proteiineja, mikä edistää verinahan korjaantumista. Lisäksi myofibroblastit järjestäytyvät granulaatiokudoksen reunoille, tarttuvat soluväliaineen fibronectiiniin muun muassa integriinien α 5 β 1, α v β 3 ja α v β 5 sekä kollageeniin muun muassa integriinien α 2 β 1 ja α 11 β 1 välityksellä ja supistuvat α SMA-proteiinia runsaasti sisältävien säikeiden avulla, mikä kaventaa tehokkaasti haava-aluetta (10,12). Mikäli granulaatiokudoksen muodostuminen häiriytyy, tuloksena voi olla sidekudoksen liikakasvu ja fibroottisten arpien muodostuminen, joita on hiljattain tarkasteltu yksityiskohtaisemmin Aikakauskirjassakin (2).

Epitelisaatio käynnistyy, kun haavan reuna-alueiden keratinosyytit ja epidermiksen (orvaskesi) kantasolut jakautuvat ja erilaistuvat. Ne vaeltavat granulaatiokudosta pitkin, peittävät sen ja muodostavat haavan pintaa suojaavan kerroksen (1,13). Kudoksen uudistumisen kannalta on tärkeää, että paranemisprosessin aikana myös sidekudosta hajotetaan. Tästä huolehtivat

Ydinasiat

- ▶ Haavan paranemisen neljä osittain päällekkäisesti etenevää vaihetta ovat verenvuodon tyrehtyminen, tulehdusreaktio-vaihe, korjausvaihe ja kypsymisvaihe.
- ▶ Tulehdusreaktiovaiheen pitkittyminen hidastaa haavan paranemista ja johtaa usein haavojen kroonistumiseen.
- ▶ Diabetekseen liittyy huonontunut haavojen paranemistaipumus, mutta hyperglykemian indusoimat solutason mekanismit tunnetaan puutteellisesti.
- ▶ Hyperglykemian seurauksena syntyvien liikaglykosyloituneiden molekyylien (AGE) kertyminen häiritsee haavan paranemisprosessia useilla mekanismeilla.
- ▶ Haavapotilaan yleistilan huomiointi ja sairauksien hyvä hoitotasapaino, kuten diabeetikon verengluukoosipitoisuuden hallinta, ovat olennaisia haavojen paranemisenkin kannalta.

haavan reuna-alueiden keratinosyyttien tuottamat matriksin metalloproteiinaasit (MMP) (14,15). Ne paitsi hajottavat solunulkoista materiaalia myös vähentävät keratinosyyttien kiinnittymistä ja edistävät siten niiden vaeltamista. Toisaalta paranemisen edetessä syntyy metalloproteiinaasin kudosestajia (TIMP), jotka hillitsevät metalloproteiinaasin toimintaa. Epätasapaino näiden soluväliaineen tuotannosta ja hajotuksesta vastaavien proteiinien välillä voi johtaa haavan kroonistumiseen (15).

Haavan paraneminen ei pääty haavan sulkeutumiseen vaan jatkuu sen jälkeen vielä kuukausien tai jopa vuosien ajan. Haavan paranemisen viimeisen vaiheen eli kypsymisen aikana granulaatiokudos korvautuu lopulta tiiviillä arpirakenteella. Tälle vaiheelle on tyyppistä myofibroblastien ja endoteelisolujen ohjelmoitunut solukuolema eli apoptoosi sekä sidekudoksen uudismuodostuminen ja järjestäytyminen (6,11). Uudisverisuonitus häviää ja korvautuu kestävämmillä suonilla, joissa on

TAULUKKO 1. Ravintoaineiden vaikutus haavan paranemiseen (8).

Ravintoaineet	Mihin tarvitaan?	Puutteen vaikutus haavan paranemiseen
Makroravinteet		
Proteiinit ja aminohapot	Uuden kudoksen rakennusaineiksi, solujen proliferaatioon, DNA-synteesiin, hiussuonten muodostumiseen, fagosytoosiin	Vähentää fagosytoosia, lisää infektioriskiä ja kudosturvotusta, häiritsee angiogeneesiä, fibroblastien proliferaatiota, kollageenin synteesiä, haavan kontraktiota ja kollageenin muokkautumista
Hiilihydraatit	Energian lähteenä, etenkin fibroblastit herkkiä glukoosivajeelle	Ei tietoa
Rasvat ja rasvahapot	Energian lähteenä, solukalvojen ja soluväliaineen valmistukseen, osallisena tulehdusreaktioon	Yksittäisten rasvahappojen tarpeen määrästä ja laadusta ei riittävää tietoa
Mikroravinteet		
Vitamiinit		
A-vitamiini	Keratinosyyttien proliferaatioon ja re-epitelisaatioon, tarvitaan tulehdusreaktiovaiheessa, estää kollageenaasia, stimuloi fibroblastien kollageenisynteesiä, pystyy vaikuttamaan käänteisesti kortisonin haavan parantamista hidastaviin vaikutuksiin	Häiritsee haavan paranemista, lisää infektioriskiä
B-vitamiini	Vitamiinikompleksi edistää solujen proliferaatiota ja immuunijärjestelmän toimintaa	Haittaa epäsuorasti vasta-ainetuotantoa ja valkosolujen toimintaa, lisää siten infektioriskiä
C-vitamiini	Auttaa raudan imeytymisessä, tarvitaan kollageenin synteesiin lysiinin ja proliinin hydroksylaatioon ja fibroblastien proliferaatioon	Kollageenin puutteellinen ristiinlinkittyminen, vähentää haavan vetolujuutta, lisää hiussuonten haurautta, vähentää angiogeneesiä
E-vitamiini	Antioksidantti, kirjallisuudessa ristiriitaisia tuloksia vaikutuksesta haavan paranemiseen	Ei riittävää tietoa
K-vitamiini	Hyytymistekijöihin, vaikuttaa sitä kautta hemostaasiin	Lisää verenvuotoriskiä, altistaa infektiolle
Hivenaineet		
Sinkki	Esimerkiksi proteiinisynteesiin, etenkin kollageenisynteesiin, useiden entsyymien kofaktori, osana matriksin metalloproteiinaaseja	Vähentää fibroblastien proliferaatiota ja kollageenisynteesiä, hidastaa epitelisaatiota, heikentää puolustuskykyä
Kupari	Useiden entsyymien kofaktori, tärkeä muun muassa kollageenin ristsidosten muodostamisessa, stimuloi VEGF-tuotantoa ja angiogeneesiä	Voi johtaa anemiaan ja punasolutuotannon vähentymiseen
Rauta	Osana hemoglobiinia ja hapen kuljetusta, osallistuu kollageenin esiasteen hydroksylaatioon	Haittaa hapen kuljetuksen lisäksi kollageenisynteesiä ja vähentää haavan vetolujuutta
Seleen	Osana antioksidantti glutationiperoksidaasia, vahvistaa immunitettia, lisää solujen motiliteettia	Kriittisesti sairaiden potilaiden pienentynyt seerumin seleenipitoisuus liittyy voimakkaaseen tulehdukseen

Tietoa haavapotilaiden ravitsemuksesta löytyy osoitteesta

<https://www.terveyskyla.fi/haavatalo/omahoito/ravitsemus-osana-haavanhoitoa/yleistä-ravitsemuksesta-osana-haavanhoitoa>

tiivimmät soluväliliitokset (9). Ristsidosten muodostuminen kollageenisäikeiden välille lyysoyksiidaasin katalysoimana antaa arpi-kudokselle mekaanista kestävyyttä.

Lisäksi granulaatiokudokselle tyypillisiä proteiineja, erityisesti tyypin III kollageenia, korvautuu tyypin I kollageenilla ja elastiinilla. Matriksin komponentit taas järjestäytyvät uudelleen muun muassa kollageenisäikeiden liityessä yhdensuuntaisiksi kimpuiksi, mikä edelleen lisää kudoksen vetolujuutta (7,15).

Haavan paranemiseen vaikuttavia tekijöitä

Haavan paranemiseen vaikuttavat edellä mainittujen varsinaisten paranemisprosessiin osallistuvien tekijöiden lisäksi lukuisat muut paikalliset (haavaan liittyvät) ja yleiset (potilaan yleistilaan liittyvät) muuttujat. Haavan paranemisprosessiin osallistuvien solujen energiantarve kasvaa. Useat eri tekijät jarruttavat haavan paranemista heikentämällä haava-alueen ha-

pen- ja ravinnonsaantia, jotka ovat olennaisia tehokkaan energiantuotannon kannalta. Lisäksi monet ravintoaineet osallistuvat joko suoraan tai välillisesti itse paranemisprosessiin (**TAULUKKO 1**) (8).

Verenkierto vaikuttaa paitsi hapen- ja ravinnonsaantiin, myös kuona-aineiden poistumiseen (8). Paikallisesti haava-alueen hiussuonten verenkiertoon vaikuttavat niitä mekaanisesti kasaan painavat tekijät, kuten ulkoinen paine esimerkiksi luu-ulokkeen kohdalla painehaavoissa, verihyytymä, serooma, paise tai turvotus (Kallio ym. tässä numerossa). Vastaavasti kaikki verisuonia sisältäpäin ahtaavat tai tukkivat tilat (suuria ja keskisuuria suonia tukkivien tautien kuten ateroskleroosin lisäksi esimerkiksi vaskuliitit ja arterioloskleroosi) haava-alueella tai sen välittömässä läheisyydessä heikentävät kudoksen verenkiertoa (Isoherranen ym. tässä numerossa). Myös kipu voi supistaa verisuonia ja siten hidastaa haavan paranemista.

Kuten edellä tulehdusreaktiiovaihetta kuvattaessa mainittiin, kaikki tekijät, jotka pitkittävät ja ylläpitävät tulehdusreaktiiovaihetta, lisäävät haavan kroonistumisen riskiä. Tulehdusreaktiota tukevat sytokiinit estävät haavan siirtymistä korjautuvaan vaiheeseen ja lisäävät haavan proteinaaseja, jotka hajottavat sekä kasvutekijöitä että haurasta uudiskudosta.

Haavainfektiossa bakteerien aiheuttama biokuormitus lisää tulehdussolujen määrää ja saa ne tuottamaan tulehdusreaktiota tukevia sytokiineja ja kasvutekijöitä. Bakteerien kolonisaatio haavassa ei välttämättä hidasta sen paranemista, mutta bakteerien runsas määrä ($> 10^5$ /g kudosta tai mm^3 märkää) ja niiden tunkeutuminen syvemmälle kudokseen herättää puolustusvasteen. Bakteerien tuottamat endotoksiinit vaurioittavat haavan soluja ja houkuttelevat paikalle lisää tulehdussoluja. Nämä yhdessä pitkittävät tulehdusreaktiiovaihetta, mikä hidastaa haavan paranemista (8). Infektion lisäksi tulehdusreaktiota voivat ylläpitää vierasesineet haavassa sekä nekroottinen kudos, joka voi toimia biofilmbakteerien varastona (16).

Muita haavan paranemista hidastavia paikallisia tekijöitä ovat mekaaninen tai kemiallinen ärsytys sekä haavan liiallinen kosteus tai kuivuus. Kemiallinen ärsytys voi johtua uloste- ja

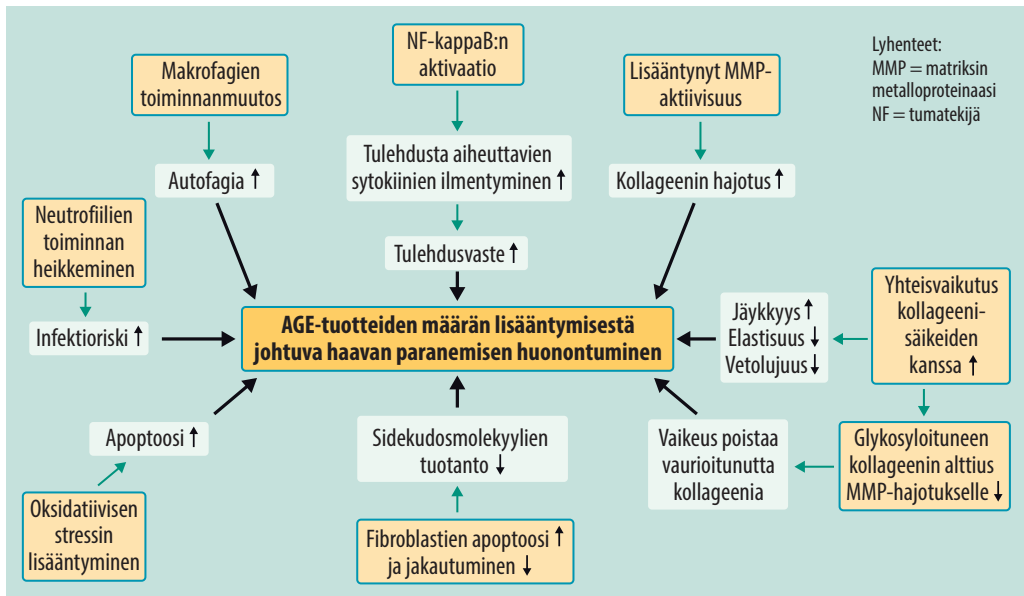
TAULUKKO 2. Esimerkkejä sairauksista ja niiden hoitoon käytetyistä lääkeryhmistä, joihin liittyy huonontunut haavan paraneminen tai kroonisen haavan kehittyminen.

Sairauksia
Ääreisvaltimotauti
Cushingin oireyhtymä
Diabetes
Krooninen munuaissairaus
Lihavuus
Vaskuliitit ja muut autoimmuunisairaudet, esimerkiksi pyoderma gangraenosum
Lääkeryhmiä
Angiogeneesin estäjät, esimerkiksi bevasitsumabi
Glukokortikoidit
Immunosuppressiiviset lääkkeet, esimerkiksi siklosporiini, takrolimuusi ja everolimuusi
Solunsalpaajat, esimerkiksi adriamysiini ja syklofosfamidi
Tulehduskipulääkkeet

virtsa- ja virtsainkontinenssista, mutta myös antiseptisista aineista, jotka tappavat hyvin mikrobeja mutta ovat usein sytotoksisia haavapohjan soluillekin. Antiseptisten aineiden lyhytaikaista käyttöä paikallisissa haavainfektioissa on suositeltu harkinnan mukaan (17).

Kroonisista haavoista tavallisimpia ovat laskimo- ja valtimoperäiset säärihaavat, painehaavat ja diabeettiset jalkahaavat. Valtimoperäiset haavat sijaitsevat usein jalkaterän, varpaiden tai kantapään alueella, kun taas laskimo- tai turvotuseräiset haavat sijaitsevat tyypillisesti säären alueella. Epätyypillisiä haavoja voi näiden alueiden lisäksi ilmaantua myös muualle kehoon (Isoherranen ym. tässä numerossa).

Painehaavat syntyvät yleensä luu-ulokkeiden kohdalle, ja niille on tyypillistä, että suoran paineen ja sen aiheuttaman iskemian lisäksi kudokseen kohdistuu venytystä ja kitkaa. Yhtenä merkittävänä tekijänä pidetään solun muodon muuttumista paineen tai venymisen seurauksena niin, että solukalvoon ja sen tukirankaan syntyy vaurioita, jotka johtavat solukuolemaan. Paineen poistuessa verenkierto palautuu ja saattaa aiheuttaa reperfuusiovauriota, jossa vapautuu reaktiivisia happiradikaaleja. Alueen imunestekierto häiriintyy ja alueelle kertyy ylimääräistä nestettä. Edellä mainitut tekijät indusoivat tulehdusreaktiota (18).



KUVA 2. Hyperglykemian seurauksena ylimäärin muodostuneiden liikaglykosyloituneiden (AGE) molekyylien haitalliset vaikutukset haavan solutason paranemiseen (31).

↑ = lisääntyy, ↓ = vähenee

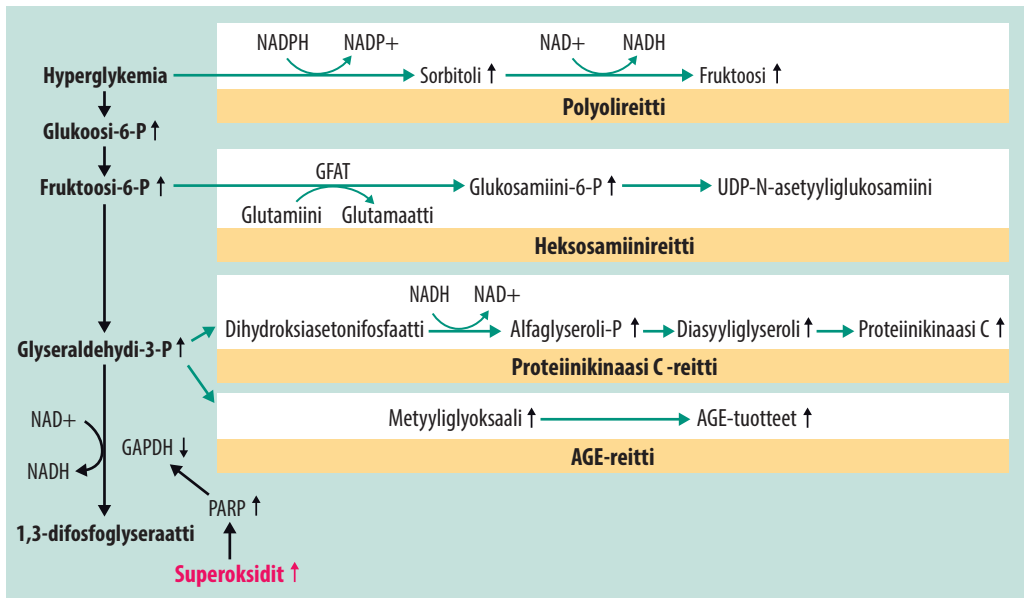
Monien sairauksien ja niiden hoitoon käytettyjen lääkkeiden (**TAULUKKO 2**) sekä sädehoidon tiedetään huonontavan haavan paranemista. Merkittävimpana näistä haavan paranemiseen haitallisesti vaikuttavista sairauksista voidaan pitää diabetesta, johon ei liity ainoastaan huonontunut haavan paranemistaipumus, vaan usein myös edellä mainittu kroonisen haavan kehittyminen lähinnä jalkojen alueelle (19–21).

Miksi diabeetikoiden haavat paranevat tavanomaista huonommin?

Diabetekseen liittyy merkittävästi suurentunut erilaisten akuuttien ja pitkäaikaisten komplikaatioiden riski (22). Komplikaatiot ovat ensisijaisesti seurausta hyperglykemian haitallisista vaikutuksista soluille, ja niihin voidaan lukea myös huonontunut haavan paranemistaipumus ja kroonisen haavan kehittyminen (23,24). Hyperglykemiasta aiheutuvaa elinkomplikaatioiden muodostumista kutsutaan glukoosihypotesiksi, jonka paikkansa pitävyys on kiistatta todistettu oikeaksi sekä tyyppin 1 että tyyppin 2 diabeetikoiden osalta (25–27).

Mekanismit, joilla hyperglykemia heikentää haavan paranemista, ovat moninaisia ja vielä osittain selvittämättä (28,29). Eräs yleisesti hyväksytty mekanismi perustuu hyperglykemian seurauksena kudoksiin vuosien saatossa ylimäärin kertyneiden liikaglykosyloituneiden (AGE) molekyylien välityksellä ilmeneviin häiriöihin solujen toiminnossa (30,31) (**KUVA 2**). On muun muassa osoitettu, että AGE-tuotteiden kiinnittyessä haavan paranemiseen keskeisesti osallistuvien solujen, erityisesti monosyyttien ja makrofagien, ilmentämiin AGE-reseptoreihin (RAGE), soluissa aktivoituu transkriptiotekijä NF-kappaB -välitteinen sytokiinimyrsky (32). Tämän seurauksena tulehdusreaktiovaihe pitkittyy, mikä hidastaa siirtymistä proliferaatiovaiheeseen ja voi johtaa jopa kroonisen haavan kehittymiseen, kuten edellä on mainittu (33).

AGE-tuotteiden on osoitettu pitkittävän haava-alueen tulehdusreaktiota myös paikalle kertyneiden makrofagien autofagiaa eli ”itsesyöntiä” stimuloimalla, jolloin tulehdusta ylläpitävien M1-makrofagien muuntuminen tulehdusta rajoittaviksi M2-makrofageiksi estyy (34,35). Merkittävä AGE-tuotteisiin liitetty haavan paranemista jarruttava vaikutus on oksidatiivisen



KUVA 3. Hyperglykemian aktivoimat, diabeteksen komplikaatioihin johtavat vaihtoehtoiset aineenvaihduntareitit (44).

↑ = lisääntyy, ↓ = vähenee; AGE = liiaglykosyloituneet molekyylit; GAPDH = glyseraldehydi-3-fosfaattidehydrogenaasi; GFAT = glutamiini: fruktoosi-6-fosfaatti-amidotransferaasi; NAD+ = nikotiiniamidiadeniinidinukleotidi; NADP+ = nikotiiniamidiadeniinidinukleotidifosfaatti; NADPH = NADP:n pelkistynyt muoto; P = fosfaatti; PARP = poly(adenosiinidifostaattiriboosi)polymeraasi; UDP = uridiinidifosfaatti

stressin lisääntyminen, joka lisää muun muassa haava-alueen solujen, erityisesti sidekudossolujen ja neutrofiilien ohjautumista apoptoosiin samalla kun niiden proliferaatio estyy (36–38). Myös haavan paranemisen kannalta tärkeiden sidekudosmolekyyliden tuotanto vähenee ja hiusverisuonten uudismuodostus eli angiogeneesi häiriintyy, jolloin haavan umpeutuminen pitkittyy ja infektioriski suurenee (36,39).

AGE-tuotteiden on osoitettu aktivoivan myös sidekudosta hajottavia MMP-entsyymejä (40). Tämä altistaa kroonisen haavan kehittymiselle, kun haavan paranemiselle tärkeä kollageenipitoinen granulaatiokudos ei kypsytty normaalisti (14). Toisaalta kun AGE-tuotteet muodostavat poikkisidoksia kollageenisäikeiden kanssa, säikeiden pilkkoutuminen estyy (41). Tämä aiheuttaa haava-alueen jäykkyyden lisääntymistä, elastisuuden vähenemistä ja haavan muovautumisvaiheen häiriintymistä (24,42).

AGE-tuotteiden välityksellä tapahtuvia hyperglykemian haittavaikutuksia haavan paranemisprosessissa esitetään **KUVASSA 2** (31). Tois-

taiseksi AGE-tuotteiden merkitys kliinisessä lääketieteessä on olematon, mutta muuttuu, mikäli kehitteillä olevat AGE-tuotteiden vaikutuksia estävät lääkkeet osoittautuvat tehokkaiksi (43).

”Unifying-hypoteesin” perusteella hyperglykemiasta johtuvat haitat haavan paranemisprosessissa voivat välittyä muidenkin aineenvaihduntareittien kuin lisääntyneen AGE-tuotteiden muodostumisen kautta. Näitä vaihtoehtoisia aineenvaihduntareittejä ovat esimerkiksi polyoli- tai sorbitoli-, heksosamiini- ja proteiinikinaasi C -reitit (**KUVA 3**) (44). Yhteisenä nimittäjänä kyseisille reiteille on, että ne aktivoituvat hyperglykemian mitokondrioissa aikaansaaman happiradikaalien muodostumisen seurauksena (36). Myös lisääntyneen AGE-muodostuksen ajatellaan tapahtuvan samalla mekanismilla (36).

Hyvän verenglykositasapainon saavuttaminen heti diabeteksen toteamisvaiheessa (”legacy effect”) ja ylläpito ovat keskeisiä, kun pyritään estämään diabeteksen haitallinen vaikutus haavan paranemisprosessiin solutasolla.

Satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset asian varmistamiseksi kuitenkin vielä puuttuvat (45).

Lopuksi

Haavan paranemiseen vaikuttavat merkittävästi haava-alueen paikalliset tekijät paranemisprosessin eri vaiheissa. Näitä tekijöitä ovat tulehdus, verenkierto ja sen myötä ravintoaineiden ja hapen saanti sekä potilaan kokonaistilanteeseen liittyvät systeemiset tekijät kuten ravitsemus, sairaudet ja lääkitys. Haavapotilaan hoidossa on tärkeää huomioida kaikki haavan paranemista hidastavat ja estävät tekijät.

Diabetekseen liittyvä huonontunut haavojen paranemistaipumus on ensisijaisesti seuraus-

ta hyperglykemian aiheuttamista haitallisista, joskin vielä puutteellisesti tunnetuista vaikutuksista solujen toimintoihin. Eräs yleisesti hyväksytty mekanismi perustuu hyperglykemian seurauksena kudoksiin ylimäärin kertyvien AGE-tuotteiden rooliin. Nämä voivat johtaa tulehdusreaktiovaiheen pitkittymiseen, sidekudoksen muokkauksen ja angiogeneesin häiriöihin sekä haavan kroonistumiseen sytokiinituotannon kiihtymisen, makrofagien polarisaatiohäiriön ja oksidatiivisen stressin seurauksena. Jotta hyperglykemian aiheuttamat haitat haavan paranemiselle voidaan minimoida, diabetikon verengluukoosipitoisuus tulee pitää suositusten mukaisena. ■

SANNA-MARIA KARPPINEN, FT, tutkijatohtori

Oulu Center for Cell-Matrix Research
Biokemian ja molekyyliiläketieteen tiedekunta,
Oulun yliopisto

RITVA HELJASVAARA, dosentti, yliopistotutkija

Oulu Center for Cell-Matrix Research
Biokemian ja molekyyliiläketieteen tiedekunta,
Oulun yliopisto

Centre for Cancer Biomarkers (CCBio), Department of
Biomedicine, University of Bergen, Norway

TAINA PIHLAJANIEMI, professori, tutkimusrehtori

Oulu Center for Cell-Matrix Research
Biokemian ja molekyyliiläketieteen tiedekunta,
Oulun yliopisto
Twitter: @TainaPihlajanie

HELI LAGUS, LL, plastiikkakirurgian erikoislääkäri, osastonylilääkäri, vastuulääkäri

HUS, Haavakeskus, tukielin- ja plastiikkakirurgia

HANNU JÄRVELÄINEN, LKT, sisätautiopin professori

Turun yliopisto, sisätautioppi
Satasairaala, sisätautien klinikka

TEEMAN ERIKOISTOIMITTAJAT

Kirsi Isoherranen, Milla Kallio ja Heli Lagus

VASTUUTOIMITTAJA

Niina Matikainen

SIDONNAISUUDET

Sanna-Maria Karppinen: Ei sidonnaisuuksia

Ritva Heljasvaara: Apuraha (Orionin 100 ideaa -kilpailun palkinto 2018)

Taina Pihlajaniemi: Apuraha (Orionin 100 ideaa -kilpailun palkinto 2018), luento-/asiantuntijapalkkio (Paras Biopharmaceuticals Finland Oy:n advisory boardin jäsen), muut sidonnaisuudet (FibroGen Inc. osakkeita)

Heli Lagus: Apuraha (Instrumentarium, Maanpuolustuksen tieteellinen toimikunta MATINE, Vivoxid Oy, EVO-rahoitus/HUS), luento-/asiantuntijapalkkio (Professio, HUS Servis, Orion, Steripolar, UPM), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (UpViser, Steripolar), luottamustoimet (Nuorten Lääkärien Yhdistys, Suomen Lääkäriliitto), hankkeet (Kansallinen haavarekisteri, Nordic Diabetic Foot Task Force)

Hannu Järveläinen: Luento-/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi, Mehiläinen), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi), luottamustoimet (Suomen Diabetesliiton hallituksen, lääkarineuvoston ja työvaliokunnan jäsen, Varsinais-Suomen Syöpäyhdistyksen hallituksen jäsen, Lounais-Suomen Diabetes ry:n vastuulääkäri)

SUMMARY

Wound healing and its impairments – diabetes and other interfering factors

Chronic wounds and delayed wound healing constitute major clinical problems. Wound healing is a complex process progressing through four partly overlapping phases: hemostasis, inflammation, proliferation and remodeling. Many factors affect the healing process, including numerous chronic diseases and medications as well as local factors in the wound environment. For example, prolonged inflammation phase and poor blood flow interfere with wound healing. In diabetes, impaired wound healing is evident. The main factor causing this problem is hyperglycemia. The mechanisms whereby hyperglycemia leads to impaired wound healing are numerous. One of them is based on the deleterious effects of excess advanced glycation end product (AGE) formation in response to hyperglycemia. Today, the best way to prevent disturbances in wound healing in diabetics is to keep blood sugar level as close to normal as possible.

KIRJALLISUUTTA

1. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and re-generation. *Eur Surg Res* 2012;49:35–43.
2. Heljasvaara R, Karppinen SM, Kubin M, ym. Haavan paraneminen ja arpeutumisen häiriöt. *Duodecim* 2018;134:1707–14.
3. Verhaegen PD, van Zuijlen PP, Pennings NM, ym. Differences in collagen architecture between keloid, hypertrophic scar, normotrophic scar, and normal skin: an objective histopathological analysis. *Wound Repair Regen* 2009;17:649–56.
4. Tomaiuolo M, Brass LF, Stalker TJ. Regulation of platelet activation and coagulation and its role in vascular injury and arterial thrombosis. *Interv Cardiol Clin* 2017;6:1–12.
5. O'Donnell JS, O'Sullivan JM, Preston RJS. Advances in understanding the molecular mechanisms that maintain normal haemostasis. *Br J Haematol* 2019;186:24–36.
6. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 2003;83:835–70.
7. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, ym. Wound repair and regeneration. *Nature* 2008;453:314–21.
8. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 2010;89:219–29.
9. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, ym. Wound Healing: a cellular perspective. *Physiol Rev* 2019;99:665–706.
10. Hinz B. The role of myofibroblasts in wound healing. *Curr Res Transl Med* 2016; 64:171–7.
11. Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, ym. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3:349–63.
12. Koivisto L, Heino J, Häkkinen L. Integrins in wound healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2014;3:762–83.
13. Vagnozzi AN, Reiter JF, Wong SY. Hair follicle and interfollicular epidermal stem cells make varying contributions to wound regeneration. *Cell Cycle* 2015;14: 3408–17.
14. Caley MP, Martins VL, O'Toole EA. Metalloproteinases and wound healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2015;4:225–34.
15. Xue M, Jackson CJ. Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2015;4:119–36.
16. Das Ghatk P, Mathew-Steiner SS, Pandey P, ym. A surfactant polymer dressing potentiates antimicrobial efficacy in biofilm disruption. *Sci Rep, julkaistu verkossa* 17.1.2018. DOI:10.1038/s41598-018-19175-7.
17. Lipsky BA, Dryden M, Gottrup F, ym. Antimicrobial stewardship in wound care: a position paper from the British Society for Antimicrobial Chemotherapy and European Wound Management Association. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71:3026–35.
18. Van Damme N, Van Hecke A, Remue E, ym. Physiological processes of inflammation and edema initiated by sustained mechanical loading in subcutaneous tissues: a scoping review. *Wound Repair Regen* 2020;28:242–65.
19. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, ym. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005;366:1719–24.
20. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med* 2017;376:2367–75.
21. Davis FM, Kimball A, Boniakowski A, ym. Dysfunctional wound healing in diabetic foot ulcers: new crossroads. *Curr Diab Rep* 2018;18:2.
22. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev* 2013; 93:137–88.
23. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet* 2005; 366:1736–43.
24. Baltzis D, Eleftheriadou I, Veves A. Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: new insights. *Adv Ther* 2014;31:817–36.
25. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, ym. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
26. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352: 837–53.
27. Nathan DM. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014;37:9–16.
28. Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, ym. Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts. *Eur Surg Res* 2017;58:81–94.
29. Patel S, Srivastava S, Singh MR, ym. Mechanistic insight into diabetic wounds: pathogenesis, molecular targets and treatment strategies to pace wound healing. *Biomed Pharmacother* 2019;112: 108615.
30. Vistoli G, De Maddis D, Cipak A, ym. Advanced glycooxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation. *Free Radic Res* 2013;47:3–27.
31. Shaikh-Kader A, Hourel NN, Rajendran NK, ym. The link between advanced glycation end products and apoptosis in delayed wound healing. *Cell Biochem Funct* 2019;37:432–42.
32. Ott C, Jacobs K, Hauke E, ym. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biol* 2014;2:411–29.
33. Ridiandries A, Tan JTM, Bursill CA. The role of chemokines in wound healing. *Int J Mol Sci* 2018;19:3217.
34. Khanna S, Biswas S, Shang Y, ym. Macrophage dysfunction impairs resolution of inflammation in the wounds of diabetic mice. *PLoS One* 2010;5:e9539.
35. Guo Y, Lin C, Xu P, ym. AGEs induced autophagy impairs cutaneous wound healing via stimulating macrophage polarization to M1 in diabetes. *Sci Rep* 2016; 6:36416.
36. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010; 107:1058–70.
37. Alikhani Z, Alikhani M, Boyd CM, ym. Advanced glycation end products enhance expression of pro-apoptotic genes and stimulate fibroblast apoptosis through cytoplasmic and mitochondrial pathways. *J Biol Chem* 2005;280:12087–95.
38. Tian M, Qing C, Niu Y, ym. The relationship between inflammation and impaired wound healing in a diabetic rat burn model. *J Burn Care Res* 2016;37:e115–24.
39. Kunkemoeller B, Kyriakides TR. Redox signaling in diabetic wound healing regulates extracellular matrix deposition. *Antioxid Redox Signal* 2017;27:823–38.
40. Goova MT, Li J, Kislinger T, ym. Blockade of receptor for advanced glycation end-products restores effective wound healing in diabetic mice. *Am J Pathol* 2001; 159:513–25.
41. Van Putte L, De Schrijver S, Moortgat P. The effects of advanced glycation end products (AGEs) on dermal wound healing and scar formation: a systematic review. *Scars Burn Heal* 2016;2: 2059513116676828.
42. Verzijl N, DeGroot J, Ben ZC, ym. Crosslinking by advanced glycation end products increases the stiffness of the collagen network in human articular cartilage: a possible mechanism through which age is a risk factor for osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:114–23.
43. Nenna A, Nappi F, Avtaar Singh SS, ym. pharmacologic approaches against advanced glycation end products (AGEs) in diabetic cardiovascular disease. *Res Cardiovasc Med* 2015;4:e26949.
44. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54:1615–25.
45. Fernando ME, Seneviratne RM, Tan YM, ym. Intensive versus conventional glycaemic control for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev, julkaistu verkossa* 13.1.2016. DOI: 10.1002/14651858.CD010764.pub2.