

UNIVERSITA KARLOVA V PRAZE
LÉKAŘSKÁ FAKULTA UK V PLZNI

1. Interní klinika FN Plze

studijní obor: Vnitřní nemoci



MUDr. Jitka Tomešová

MIKROCIRKULACE U SYNDROMU DIABETICKÉ NOHY

Microcirculation in the diabetic foot syndrome

Disertační práce

Titulitel: Doc. MUDr. Silvie Lacigová, PhD.

Plzeň 2013

Seznam použitých zkratk	..3
Abstrakt (CZ)	...5
Abstrakt (EN)	...6
1. Úvod	8
2. Teoretická část	9
2.1. Mikrocirkulace	9
2.1.1 Historie diagnostiky cévního systému a mikrocirkulace	9
2.1.2 Fyziologie mikrocirkulace	9
2.1.3 Regulace mikrocirkulace a změny u pacientů s DM	10
2.2. Metody vyšetření mikrocirkulace kůže	13
2.2.1 Měření transkutánního tlaku kyslíku - transkutánní oxymetrie (tcpO ₂)	13
2.2.2 Měření kožního perfúzního tlaku - Skin perfusion pressure, SPP	15
2.2.3 Kapilaroskopie	15
2.2.4 Orthogonal Polarization Spectral (OPS) imaging	17
2.2.5 Sidestream Dark Field (SDF) imaging	17
2.2.6 Laser Doppler Flowmetrie (LDF)	18
2.2.7 Laser Doppler Imaging (LDI) nebo také Laser Doppler Perfusion Imaging (LDPI)	24
2.2.8 Laser Speckle Contrast Imaging (LSCI)	25
2.3. Shrnutí teoretické části:	26
3. Praktická část	27
Reaktivita mikrocirkulace kůže u pacientů s diabetes mellitus 2 typu.	27
3.1. Hypotéza a cíle práce:	27
3.2. Metodika a statistické zpracování	28
3.3. Vlastní studie	30
3.4. Shrnutí praktické části	39
4. Literatura	40
5. Přílohy	50
5.1. Prohlášení autora	50
5.2. Identifikační záznam	51
5.3. Seznam publikací autora	52
5.4. Separáty publikací	56



*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

Poděkování patří v první řadě mému komukce doc. MUDr. Silvii Lacigové, PhD. za odborné vedení v průběhu studia, v-estrannou pomoc a podporu při tvorbě doktorské disertační práce. Také bych chtěla poděkovat prof. MUDr. Martinu Matějovi, PhD., který jako přednosta I.interní kliniky LF UK v Plzni vytvořil optimální podmínky k mému postgraduálnímu studiu. Zvláště poděkování zasluhuje prof. MUDr. Zdeněk Ručavý, PhD. za v-estrannou podporu, odbornou supervizi a morální vzor.

ducts, pokročilé produkty glykace

ACH	acetylcholinomimetika
ATP	adenosin trifosfát
AVS	arteriovenózní spojky
BKCa	kalciem aktivované draselné kanály
BMI	body mass index
cGRP	calcitonin generelated peptide
DDI	denní dávka inzulínu
DK	dolní končetiny
DM	diabetes mellitus
DN	diabetická neuropatie
EDHF	endothelium-derived hyperpolarizing factor
HbA1c	glykovaný hemoglobin
HK	horní končetiny
LDF	laser doppler flowmetrie
LDI	laser doppler imaging
LDPI	laser doppler perfusion imaging
LSCI	laser speckle contrast imaging
LTH	local thermal hyperemia
MF	monofilamenta
MRI	magnetic resonance imaging
NIRS	near infrared spectroscopy
NK1	neurokinin 1
NO	oxid dusnatý
NPS	nitroprusid sodný
OPS	orthogonal polarization spectral
PORH	postocclusive hyperemia
PU	perfúzní jednotky, perfusion unit
SDF	sidestream dark field
SDN	syndrom diabetické nohy
tcpO ₂	transkutánní tlak O ₂
VAR	venoarteriální reflex
VPT	vibration perception threshold

Diabetická neuropatie (DN) není okrajovou komplikací nemocných s diabetem, prevalence a incidence neklesá. I zde platí, že časná diagnostika a léčba, nebo dokonce prevence vzniku defektů se projeví snížením zdravotnických nákladů a hlavně snížením strádání nemocných. Dizertační práce vznikla v Diabetologickém centru I. interní kliniky LF a FN Plzeň, které se přes 20 let zabývá diagnostickými a léčebnými postupy u nemocných se syndromem diabetické nohy. Vyšetření k prokázání hlavních etiologických faktorů, periferní neuropatie nebo porušené perfuze, patří již k rutinním klinickým postupům. Mým úkolem bylo předsunout diagnostiku této komplikace do časných stádií, jež před vznikem defektů, k diagnostice porušené mikrocirkulace křečím.

Cílem práce bylo sledování mikrocirkulární reaktivity v křečích u pacientů s diabetes mellitus pomocí laser doppler flowmetrie a zavedení nové metody - iontoforezy.

Sledování mikrocirkulace křečím se v posledních letech stalo středem zájmu mnoha studií pro její významnou roli v patofyziologii i závažných onemocnění. Předkládaná práce zahrnuje ve své teoretické části přehled metod, kterými je v dnešní době možné mikrocirkulaci křečím hodnotit. V druhé, praktické části, sleduje reaktivitu mikrocirkulace u pacientů s diabetes mellitus 2 typu. U těchto pacientů porovnává rozdíly v reaktivitě mikrocirkulace na horní a dolní končetině. Tyto rozdíly hodnotí u pacientů s přítomností diabetické neuropatie (DN) a bez ní. Zjištěné změny v reaktivitě pak vztahuje zvláště k jednotlivým testům rutinně používaným pro stanovení diabetické neuropatie (Semmes-Weinsteinova monofilamenta, Biothesiometrie a Neuropad). Posledním cílem praktické části bylo, zjistit vztah mezi mikrocirkulací křečím a ostatními chronickými komplikacemi a kardiovaskulárními rizikovými faktory.

Výsledky ukázaly snížení reaktivity mikrocirkulace křečím na dolní končetině oproti horní končetině. Studie potvrdila úzký vztah mezi porušenou mikrocirkulací křečím a přítomností diabetické neuropatie. Nejvíce byla porušená na endotelu závislá vazodilatace. Z výsledků studie se zdá, že autonomní neuropatie (stanovená pomocí Neuropadu) předchází manifestaci somatosenzitivní neuropatie (stanovené pomocí Biothesiometrie i Semmes-Weinsteinových monofilament). Nemocní s diabetickou neuropatií jsou ohroženi vznikem SDN sníženou citlivostí, ale i poruchou mikrocirkulace křečím. Chceme-li redukovat počet nemocných se SDN je nutné včas, rychle a levně vytipovat rizikovou skupinu s přítomnou incipientní neuropatií a s porušenou mikrocirkulací. Tento požadavek splňuje test s použitím Neuropadu.

In spite of the fact that the diabetic foot syndrome is not considered a marginal complication of the patients with diabetes mellitus any more, its prevalence and incidence is not decreasing. The fact that early diagnosis and treatment or even prevention of foot ulcers is associated with a decrease in healthcare costs and, more importantly, with reducing patients' suffering, applies also in this case. The dissertation work originated in the Diabetologic Center of the Medical department I., University Hospital and Medical Faculty in Pilsen, Charles University in Prague, which has been dealing with diagnostic and therapeutic procedures in patients with diabetic foot syndrome for over 20 years. The examinations for diagnosis of the main etiologic factors, i.e. peripheral neuropathy and impaired perfusion, belong to already routine ordinary procedures here. My task was to move the diagnostics of this complication to earlier stages, even before the development of the ulcers, through diagnosing an impairment in skin microcirculation.

The aim of the work was to evaluate reactivity of the skin microcirculation in patients with diabetes mellitus using laser doppler flowmetry and to introduce a new method - iontophoresis.

Skin microcirculation assessment has become a center of interest of many studies for its significant role in the pathogenesis of a number of severe diseases. The methods, which are available for microcirculation assessment to date are summarized in the theoretical part of the presented work. In the practical part, the reactivity of the microcirculation in patients with diabetes mellitus type 2 is studied. Differences in microcirculation reactivity between the upper and lower extremities in these patients were compared. The differences were evaluated in patients with and without diabetic neuropathy separately. The observed changes in the reactivity were then separately related to individual tests, routinely used for the diagnosis of diabetic neuropathy (Semmes-Weinstein Monofilaments, Biothesiometer and Neuropad). The last objective of the practical part was to find a relationship between the skin microcirculation and other chronic complications and cardiovascular risk factors.

The results showed a reduction in skin microcirculation reactivity in the lower extremity when compared to the upper extremity.

The study demonstrated a tight association between impaired function of the skin microcirculation and the presence of diabetic neuropathy. The endothelium dependant vasodilatation showed the most significant impairment. The results suggest that autonomic neuropathy (assessed using Neuropad) precedes somatosensory neuropathy (assessed using Biothesiometer or Semmes-Weinstein monofilaments).



PDF Complete

*Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)

...k of diabetic foot syndrome development by reduced
...circulation. Early, fast and inexpensive identification of
the risk group, that is presenting incipient neuropathy and impaired microcirculation, is essential, if
we want to reduce the number of patients with a diabetic foot syndrome. The Neuropad test fulfills
these requirements.

ípl a výsledky postgraduálního doktorského studia,

jenou cíem je sledování mikrocirkulace kře u pacientů s diabetes mellitus (DM). Mikrocirkulace (a její funkční změny) je v posledních letech předmětem zájmu pro její potenciální patogenní roli ve vzniku diabetických komplikací, především syndromu diabetické nohy.

Z mnoha studií víme, že metabolické změny u pacientů s diabetes mellitus způsobují jak funkční, tak strukturální změny v oblasti mikrocirkulace (1,2)

V první, teoretické části disertační práce se budeme novat základním informacím o patofyziologii mikrocirkulace, její regulaci a změnách, které jsou popsány u pacientů s diabetes mellitus.

Průtok, morfologii a funkční změny v oblasti mikrocirkulace kře je možno sledovat různými technikami.

Jedním z cílů této práce je podat ucelený pohled dosud využívaných metod vyšetření mikrocirkulace, jejich teoretické i praktické využití a porovnat výhody a nevýhody jednotlivých metod.

V průběhu postgraduálního studia byla provedena praktická část práce se zaměřením na reaktivitu mikrocirkulace kře u pacientů s diabetes mellitus 2 typu. Zaměřili jsme se na porovnání reaktivity na horní a dolní končetině. Sledovali jsme také rozdíly v reaktivitě mikrocirkulace kře u pacientů s přítomností diabetické neuropatie a bez ní, a zjišťovali jsme vztah mezi mikrocirkulací kře a ostatními chronickými komplikacemi a kardiovaskulárními rizikovými faktory.

Funkce mikrocirkulace byla hodnocena pomocí Laser Doppler iontoforezy, nové metody dosud v ČR téměř nepoužívané. Výzkum probíhal u ambulantních pacientů Diabetologického centra I.interní kliniky FN Plzeň.

Získaná data byla prezentována na domácích i zahraničních kongresech a publikována v odborném časopise nebo jsou v současné době k publikaci připravována.

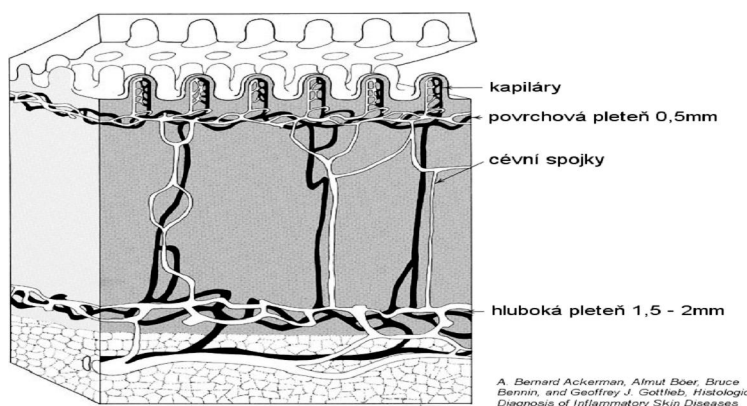
Přínosem práce jsou nové poznatky v oblasti detekce poruch mikrovaskulární reaktivity a jejich těsného vztahu k diabetické neuropatii. Přenesení této metody do praxe by zvýšilo včasnou diagnostiku nemocných v riziku vzniku diabetických komplikací a SDN.

2.1.1 Historie diagnostiky cévního systému a mikrocirkulace

Již v 17. století objevil William Harvey krevní oběh. 30 let poté byly objeveny malé cévy spojující arterie a žíly (Marcello Malpighi). Visualizace krevního toku v malých cévách byla poprvé provedena Anthony van Leeuwenhoekem u žab. V roce 1922 H.J. Müller publikoval knihu, ve které byly výsledky z jeho pozorování kapilár lidské kůže pomocí mikroskopu vyobrazeny pomocí barev. Již tehdy poukázal na pohyb červených krevních elementů v lidském nehtovém lůžku, ale také popsal morfologické změny kapilár u některých chorob. Zobrazení mikrocirkulace pomocí televizního systému se datuje do roku 1964. Metoda byla později vylepšena Fagrellem, který vyvíjel videofotometrickou korelaci ke kontinuálnímu monitorování kapilárního proudu. V dnešní době existuje řada metod, hodnotících mikrocirkulaci a její funkci. Snaha o její vizualizaci a ovlivnění funkce je v popředí zájmu mnoha světových autorů.

2.1.2 Fyziologie mikrocirkulace

Mikrocirkulace je část cévního systému, do které patří drobné arterioly, prekapilární sítě, kapiláry a žíly. Systém je uspořádán do dvou pletení (obr. 1.). Povrchová, subkapilární pletě je uložena cca 0,5 mm pod povrchem kůže a plní funkci výživnou. Hluboká, kožní pletě je v hloubce cca 1,5-2 mm. Obě části jsou propojeny spojkami neboli arteriovenózními shuntů (AVS), které mají funkci termoregulační. Plocha kapilár 5.10⁵ mm² a rychlost proudění krve přibližně 0,4 mm/s byly po dlouhou dobu problémem, znemožňujícím zkoumání této části cévního systému.



Obrázek 1. Schéma uspořádání mikrocirkulace kůže

at í:

- termoregulace (p edevím pomoci arteriovenózních spojek);
- nutrice (p ísun flivin do tkání) a odsun odpadních produkt metabolismu;
- vasomotorická reakce (regulace krevního tlaku);

Kapilární endotel leží na bazální membrán (í e cca 250nm). Krev se do kapilárního systému dostává nejmenšími arterioly (velikost 10 ó 15um). V ústí těchto arterioly je endotel ten í a hladká svalovina ve st n arterioly je nahrazena 2 nebo více bu kmi reprezentujícími prekapilární sfinktery. Arterioly jsou zásobeny eferentními nemyelinizovanými vasokonstrikt ními nervovými vlákny. Arteriovenózní anastomózy, zaji- ující zejména termoregulaci, jsou ve velkém po tu p ítomny zejména v terminálních ástech t la (b í-cích prst , nehtovém l flku, dlani, plant apod.). Jejich lokalizace je cca 1-1,5mm pod povrchem pokožky. V t-ina krevního toku u tohoto typu k fle (kapilární) probíhá práv v AVS spojkách (3). Naproti tomu minimum AVS má tzv. nepapilární typ k fle a funkce mikrocirkulace je zde p eváfn nutritivní (dorsum nohy) (4).

2.1.3 Regulace mikrocirkulace a zm ny u pacient s DM

Kofní mikrocirkulace je kontrolována n kolika mechanismy:

- a) Kontrola autonomním nervovým systémem, který inervuje AVS a reguluje tak množství krve p ítekající do arterioly. P í neuropatii s postižením sympatického nervového systému dochází k otev ení těchto shunt a redistribuci pr toku krve (nedostate né zásobení koncových arterioly).
- b) Nerve-axon reflex zprost edkovaná vazodilatace. Reakce skrze C nociceptivní vlákna, kdy p í stimulaci dochází k antidromní stimulaci sousedních C vláken a to vede k uvoln ní vazodilata ních substancí jako je substance P, bradykinin, adenosin analog ATP, kalcitonin generelated peptide (CGRP). Tato reakce je známá jako Lewis triple flare. Studie prokázala, fle tato neurovaskulární odpov zaujímá 1/3 z celkové - na endotelu závislé - vazodilatace u zdravých a diabetik bez DN (5). Tento mechanismus je poru-en p í p ítomnosti diabetické neuropatie (5-7).

vazokonstrikční reflex (venoarteriální reflex - VAR), který je aktivován vlivem gravitace. Při vzpřímeném postoji je na DK vyšší hydrostatický tlak v cévách a to by rychle vedlo k edému tkání. Zvýšení tlaku v žilách aktivuje nn.vlákná. Tento impuls vede antidromně podél postganglionového sympatického sudomotorického axonu do místa rozvětvení tepny a žíly a odtud ortodromně k arteriole, kde způsobí vazokonstrikci prekapilárního sfinkteru. Míra vazokonstrikce je přímo úměrná výšce hydrostatického tlaku. Snížení tohoto VAR lze pozorovat u diabetiků s autonomní neuropatií (8).

- d) Role endotelia je známa, že endotel hraje důležitou roli v kontrole mikrovaskulárního tonu (syntéza vazodilatorních NO , prostacyklin, endotelium derived hyperpolarizing faktor a vazokonstrikčních substancí a prostaglandiny, angiotensin, endothelin) (6). Při poruše endotelové funkce dochází k poruchám cévní relaxace, nedostatečné vazomotorické odpovědi na podněty závislé na endotelu a predispozici k vazokonstrikci (9). Endotelová dysfunkce hraje důležitou roli v patogenezi různých chorob, v neposlední řadě také v komplikacích diabetu (10).

V současné době je k dispozici řada studií zabývajících se mikrocirkulací také u pacientů s DM 1. i 2. typu.

Metabolické změny u pacientů s diabetes mellitus způsobují jak funkční, tak strukturální změny v oblasti mikrocirkulace. Mezi strukturální postižení patří především snížení porot kapilár, rigidita prekapilárních cév a ztlumění bazální membrány (1). Mezi funkční změny řadíme postižení endotelu, které má za následek mimo jiné nedostatečnou vazomotorickou odpověď na endotel dependentní podněty. Patofyziologickým podkladem je snížení dostupnosti NO v důsledku endotelové dysfunkce (11).

Abnormality v mikrocirkulaci jsou detekovatelné již brzy po diagnóze diabetu, ale také u osob s prozatím normálním metabolismem glukózy, ale s rizikem vzniku diabetu 2. typu (12). Předpokládá se, že mikrovaskulární dysfunkce je ovlivněna více inzulinovou rezistencí než pouze hyperglykemií (13).

U diabetiků, nezávisle na typu diabetu, ale bez makrovaskulárních komplikací, dochází k redistribuci krve v mikrocirkulaci. Ta se projevuje zvýšením celkového koeficientu průtoku za současného snížení průtoku nutritivními kapilárami. Tyto změny jsou nejvíce patrné na dolních končetinách, především bříčcích prstů, kde je vysoký počet AVS. Jorreskog et al. tento jev vysvětluje právě zvýšeným průtokem AV zkraty (14). K jejich otevření dochází při selhání sympatického nervového systému.

u autonomní neuropatií.

potvrzený řadou studií. Inzulin ovlivňuje endotel a hladkou svalovinu cév. Stimuluje tvorbu NO v endotelu (aktivace fosfatidylinositol-3-kinázy). Výsledkem je vazodilatace a zvýšení kapilární perfuze. Při inzulinové rezistenci je tento mechanismus porušen a převládá druhá signální cesta inzulinu (přes mitogen aktivovanou protein-kinázu), což vede k vazokonstrikci a zvýšenému riziku vzniku endotelové dysfunkce a poruše mikrovaskulární reaktivity (15).

Dalším patogenem, který hraje roli v poruše mikrocirkulace jsou pokročilé produkty glykace (AGE). Szabo potvrdil zhoršenou reaktivitu mikrocirkulace při zvýšených koncentracích AGE (16). Reaktivitu mikrocirkulace také ovlivňuje věk, pohlaví, fáze menstruačního cyklu a užívání kontraceptiv:

Holowatz et al. zjistil zhoršení odpovědi na tepelné podněty u starších lidí (17).

Hormonální výkyvy během menstruačního cyklu a užívání kontraceptiv ovlivňují endotel nezávislou vazodilataci různými cestami (18).

Mikrovaskulární dysfunkce je v dnešní době, na podklad mnoha studií, spojována s řadou cévních onemocnění (19). Jako reprezentativní cévní oblast k vyhodnocení a pochopení mechanismu mikrovaskulární funkce a jejích poruch se považuje mikrocirkulace k fle (20). Koflní mikrocirkulace se v posledních letech stala ukazatelem systémové mikrovaskulární funkce u řady nemocí. Patří sem hlavně hypertenze, dále ostatní kardiovaskulární rizikové faktory (21), diabetes mellitus (22), chronické selhání ledvin (23). Vyuffívá se k sledování mikrocirkulace r zných orgánových systémů u hem chirurgického výkonu, k sledování funkce řtu, u popálenin. Koflní mikrocirkulace se také vyuffívá jako model mikrovaskulární funkce u experimentálního řoku (24). Metody měření se rozdělují na techniky umožňující sledování morfologie cév (např. kapilaroskopie a od ní odvozené metody) nebo techniky, které nám dávají informaci o funkci mikrocirkulace (laser doppler metody a použití provokačních testů). Dále na metody, které umožňují měření mikrocirkulace (laser systémy) nebo nepřímé měření (transkutánní tlak kyslíku, místní kapnometrie apod.).

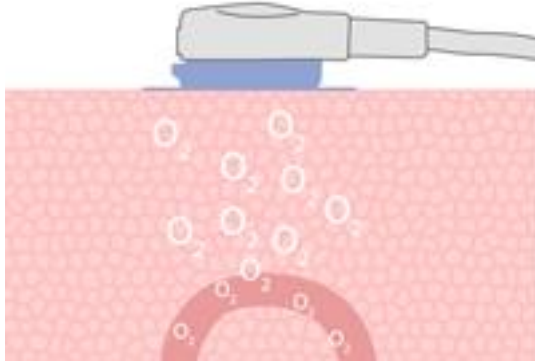
Při měření mikrocirkulace je nutné dodržení určitých podmínek. Mikrocirkulaci ovlivňuje teplota, proto je nutné udržování stálé teploty ve vyšetřovací místnosti. Zvýšení teploty v místnosti o 3°C signifikantně zvyšuje nejen bazální průtok, ale také výsledky provokačních testů, zejména jsou nejvíce vyjádřeny při měření na prstech. Při měření na předloktí není tento jev tak markantní (25). Další faktory ovlivňující měření jsou mentální stres a strach. Proto by měření mělo probíhat v místnosti se stálou teplotou, pacient by měl být v klidu a měření by mělo být zahájeno po přechodné aklimatizaci pacienta.

Je nutné vědět, že u všech metod hraje roli koflní rezistence (26). Je nutné počítat také s inter-individuální variabilitou, ale také s rozdíly v rezistenci na různých částech těla - ta závisí na hustotě potních žláz a vlasových folikul (27). Signál je dále významně ovlivněn pohybovými artefakty.

2.2.1 Měření transkutánního tlaku kyslíku - transkutánní oxymetrie (tcpO₂)

Jedná se o poměrně starou a v klinické praxi rozšířenou metodu, založenou na polarografickém principu, která sleduje obsah kyslíku difundujícího z kapilár skrze tkáň do povrchových vrstev k fle. Metoda poskytuje bezprostřední informaci o schopnosti tkáň uvolnit kyslík. Pro zvýšení permeability k fle je doporučeno zahřátí senzoru na teplotu 44°C, při této teplotě je dosaženo maximální vazodilatace a tím i maximální hyperémie. Vyšší teplota nevede k výraznější vazodilataci a navíc může být nepříjemná pro pacienta.

a se p es kontaktní roztok p ímo dotýká povrchu k fle. Pojde k vyrovnání parciálních tlak kyslíku na povrchu pokožky a ve tkáni bezprost ední pod ní, ehořl se p í tcpO₂ vyuffívá.



Obrázek 2. Princip metody transkutánní oxymetrie (p evzato z firemních materiál www.perimed-instruments.com)

Pouffívají se 2 sondy ó 1 umíst ná ve vy-et ované oblasti (p eváfln na dolních kon etinách) a 2 (referen ní sonda) umíst ná pod klí ek.

Jedná se metodu levnou, umořl ující kontinuální monitoraci transkutánního tlaku kyslíku.

Zachycuje i hlub-í vrstvy pokožky, neřl je tomu nap íklad u Lasser Doppler Flowmetrie. Metoda je dnes jiff pom rn roz-í ená i v klinické praxi, data jsou dob e porovnatelná a vyhodnotitelná.

Technika je zalořená na nep ímém m ení mikrocirkulace. M ení je nutné provád t pouze za standardních vn j-ích podmínek. Nevýhodou metody je relativní asová náro nost. P ed kařdým m ením je nutná kalibrace sond a vy kání p íblifln 20 minut k ustálení hladiny O₂ v kontaktní kapalin . Celkov m ení trvá 45-60 minut. Proto není tato metoda vhodná pro emergentní situace. Jakékoliv po-kození k fle (vyráflka, -krábnutí, zán t, recentní oholení k fle a jiné) ovliv uje m ení a m fle být zdrojem chybných dat. Dále je metoda ovlivn na také systémovými faktory (plicní onemocnění, anémie, chronická ischemická choroba srde ní).

Pouffití v klinické praxi:

TcpO₂ je v dne-ní dob rutinn vyuffívána a je schválena úhrada poji- ovnou.

Vyuffívá se p í stanovení stupn ischemické choroby dolních kon etin (28). Hodnoty v rozmezí 40-80mmHg se považují za fyziologické. TcpO₂ pod 30mmHg je hranicí pro kritickou kon etinovou ischemii s nízkou prognostickou hodnotou hojení (29).

M ení je výhodné zejména u diabetik s mediokalcinozou, kde je diagnostika ischemie kon etin pomocí nap . dopplerovského ultrazvukového vy-et ení nespolehlivá.

defekty ke zvážení indikace revaskularizace, ke
asnému rozpoznání možné restenozy.

tcpO₂ se také používá k posouzení viability a možnosti zhojení defekt před amputačními výkony, kdy při hodnotě pod 30mmHg je hojení defektu bez cévní intervence nepravděpodobné. Měření tcpO₂ lze určit optimální výši amputace končetiny.

Své využití má i v hyperbarické medicíně ke zjištění reaktivity tkání a předpokládané efektivity hyperbarické oxygenoterapie (30), při výzkumu syndromu spánkové apnoe (využití měření tkáňového CO₂ na stejném principu), v intenzivní medicíně jako alternativa ke sledování saturace.

2.2.2 Měření kožního perfúzního tlaku - Skin perfusion pressure, SPP

Jedná se o neinvazivní metodu, která je založena na měření perfúzního tlaku. Po uvolnění řízené okluze končetiny manžetou dojde k obnovení perfúze v mikrocirkulaci. Laserový senzor je umístěn přímo v okluzní manžetě a snímá obnovený průtok. Metoda nám říká informaci o reaktivitě mikrocirkulace.

Využití v klinické praxi: Stejně jako tcpO₂ se využívá k určení pravděpodobnosti hojení rány (31), k diagnostice chronické končetinové ischemie a sledování efektu endovaskulární intervence (32).

Za fyziologickou se považuje hodnota perfúzního tlaku nad 50mmHg. Hodnota pod 30mmHg koreluje se zhojenou prognózou hojení defektu a odpovídá kritické končetinové ischemii.

Jedná se o časově náročnou, neinvazivní metodu vyšetření mikrovaskulární reaktivity. Není ovlivněna lokálními faktory (otokem, otlakem, lokalizací defektu), anemií apod..

2.2.3 Kapilaroskopie

Kapilaroskopie je mikroskopická metoda, umožňující přímé, in vivo, pozorování kožních kapilár. Jako jediná metoda umožňuje sledovat pouze nutritivní kapilární řečiště v hloubce přibližně 50-200μm. Využívá mikroskopu s osvětlením pozorované plochy intenzivním zeleným světlem, čímž je dosaženo maximálního kontrastu s krevními elementy.

V dnešní době je běžné propojení mikroskopu s videem a počítačové zpracování obrazu, což umožňuje podrobnější zhodnocení a porovnání nálezů - videokapilaroskopie. Vyšetřovat lze pouze kapiláry, které jsou umístěny rovnoběžně s kožním povrchem (nehtové lůžko). Při základní (nativní) kapilaroskopii se hodnotí počet a morfologie kapilár, stupeň stázy, počet otevřených kapilár a další. Dynamickou kapilaroskopií hodnotíme průtoky kapilárním řečištěm (blood flow velocity).



Obrázek 3. Kapilaroskop (převzato z firemních materiálů Xuzhou Lihua Electronic Technology Development Co, <http://www.lhdz.org/lhdz/e-wx9.htm>)

Dříve se vyuffívávala injekce barviva (fluoresceinu) k vyhodnocení transkapilární a intersticiální difuze. Fluorescein zlepšuje kontrast a poskytuje informace o kapilární propustnosti. Tato technika byla vyuffívána ke studium vlivu vaku na mikrocirkulaci a u různých onemocnění, jako například diabetes, systémová skleroza, psoriáza.

Tyto techniky jsou ale v dnešní době nahrazeny Orthogonal Polarization Spectral (OPS) nebo Sidestream Dark Field (SDF) zobrazením, které jsou bezpečnější, neinvazivní a poskytují lepší kontrast.

Mezi výhody patří relativně nízká cena. Umožňují pozorování kapilárního systému v reálném čase, sledování morfologie kapilárního systému, denzity kapilár a průtoku kapilárním systémem. Zmínky v uvedených parametrech jsou charakteristické pro určité choroby. Výhodou metody je také možnost zpřesněného vyhodnocování a porovnávání záznamů. V neposlední řadě je třeba zmínit i relativně jednoduchou obsluhu přístroje.

Hlavní nevýhodou zůstává možnost zobrazení jen části cévního systému, který je ulofen povrchové a rovnoběžný s povrchem kůže (nehtové lůžko). Metoda je relativně pracná, časová náročnost se odvíjí od zkušeností vyšetřujícího. Pigment pokožky silně absorbuje viditelné světlo, které je uflito jako zdroj světla, což může být vyšetření problematickým zejména u pacientů s vyšší pigmentací pokožky. Avšak fluorescentní videomikroskopie umožňuje monitoraci kapilárního systému i v těchto případech. Při použití fluorescentní látky se mohou vyskytnout vedlejší účinky této látky jako například urtika, zefloutnutí pacienta, proto je použití této metody limitováno a v praxi se používá zřídka.

Tato metoda je rutinně využívána v klinické praxi: v angiologii, revmatologii, diferenciální diagnostika primárního a sekundárního Raynaudova syndromu (33) a dalších systémových onemocnění pojiva (34).

V diabetologii k posouzení mikrocirkulace u pacientů s defekty dolních končetin, ke stanovení závažnosti ischemie a rizika vzniku defektu (např. klasifikace podle Fagrella), dále jako doplňující vyšetření v různých oborech pediatrie s možným vztahem k porušením mikrocirkulace.

2.2.4 Orthogonal Polarization Spectral (OPS) imaging

Metoda nabízí semikvantitativní analýzu mikrocirkulace. Lineárně polarizované světlo prochází přes diody a dopadá na povrch tkáně. Světlo, které prochází do hloubky tkáně, kde dochází k víceetnému rozptylu, je depolarizováno, prochází druhým polarizátorem a následně vytváří obraz na pozadí. Používá se vlnová délka 548nm, při které je maximum absorpce rovnoměrně rozděleno mezi oxy a deoxyhemoglobin. Na vzniku obrazu se podílejí 2 fyzikální jevy: absorpce nezbytná pro dostatečný kontrast a rozptyl nezbytný k formování obrazu na pozadí (iluminaci). Dochází tak přímo k vizualizaci krevních cév mikrocirkulace.

2.2.5 Sidestream Dark Field (SDF) imaging

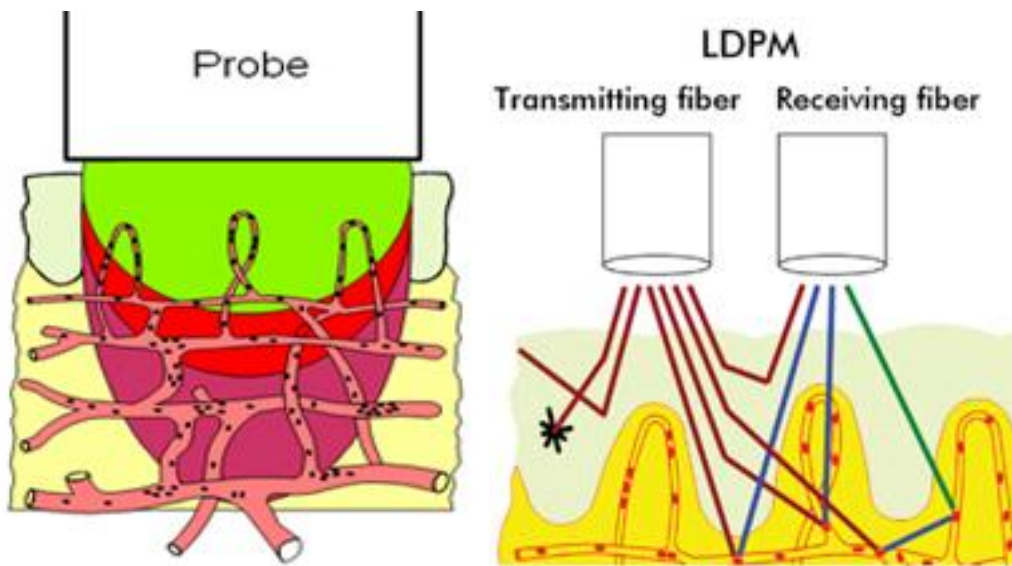
Jedná se o lehce odlišný princip citlivější metody. Diody (LEDs) emitující zelené světlo (540±50nm) jsou uspořádány do kruhu na konci optické sondy. Toto světlo přímo osvětluje tkáňovou mikrocirkulaci. Zdroj tohoto světla je opticky izolován od jádra sondy, kde prochází světlo emitované z tkáně. Poskytuje zobrazení mikrocirkulace s větším rozlišením a kontrastem (35). Je možné zetelně pozorovat pohybující se erytrocyty (jako tmavé skvrny pohybující se proti světelnému pozadí) a obraz analytickým softwarem vyhodnotit. Se sondou je možné vyšetřovat přímo držením v ruce nebo lépe prostřednictvím nastavitelného fixátoru s flexibilním ramenem. Nejčastěji je měření sublinguální sliznice.

Výhodou metod OPS/SDF je přesnost. Metoda umožňuje optimální rozlišení u orgánů, které mají pouze tenkou epitelální vrstvu a nevyžaduje aplikaci fluoresceinu k zajištění dobrého kontrastu. Nežádoucí je tlak sondy (OPS/SDF) při kontaktu s tkáně, laterální pohyb tkáně, který znesnadňuje fixaci obrazu (36). Metoda nemůže být použita u fototypů IV, V, VI, protože melanin absorbuje světlo podobně jako hemoglobin (37). OPS je celkem finančně náročná metoda.

é innosti. Nejv t-í zku-enosti jsou u kriticky nemocných se závažnou sepsi, v čim-črektu n kterých lé iv (38) nebo v asné postresuscitaci pé i (39). OPS i SDF jsou dále poufívány v chirurgii k vy-etení mikrocirkulace r zných orgán : mozek (40), ledviny (41), játra (42), p i sledování hojení popálenin (43) a u chronické flílní insuficience (44).

2.2.6 Laser Doppler Flowmetrie (LDF)

Tato metoda využívá Dopplerova principu, kdy je zaznamenáván odraz zá ení od jednotlivých pohybujících se krevních element . Sou ástí p ístroje je sv telný zdroj, fotodetektor k absorpci odraženého sv tla a p ístroj se softwarem k vyhodnocení údaj . Hloubka m ení je závislá na vlastnostech tkán (absorpce sv tla), vlnové délce poufítého sv tla (ím v t-í vlnová délka, tím v t-í dosah, ale men-í p esnost) a na vzdálenosti optických vláken vysíla e a p íjíma e. ím v t-í je tato vzdálenost, tím hlub-í je dosah sondy. B fná hloubka m ení je cca 1-2mm. LDF tedy m í lokální pr tok v celém cévním e i-ti (kapiláry, arterioly, venuly i arteriovenózní shunty).



Obrázek 4 a 5. Princip metody laser- Doppler (p evzato z firemních materiál www.perimed-instruments.com)

Absolutní velikost pr toku nelze p esn stanovit, nam ený frekven ní posun je závislý na vlastnostech tkán a na pohybu ostatních sou ástí tkán , které jsou u každého subjektu odli-né. Proto je pr tok tkání m en v perfuzních jednotkách (PU-perfusion unit), kde 1 PU je p edem definovaná hodnota elektrického signálu v mV. Vzhledem k t mto skute nostem se poufívá celá sada provoka ních test , kdy se m í zm ny perfúze v PU oproti bazálním hodnotám. Tyto provoka ní testy bychom mohli rozd ílit na testy s poufítím farmak a bez poufítí farmak.

emie (Transient Hyperemic Response Test), teplem indukovaná lokální hyperemie (Local Thermal Hyperemia Test, LTH), lokální chladiový test (Local Cooling Test) a postokluzivní reaktivní hyperemie (Postocclusive Hyperemia, PORH). Shrnutí nefarmakologických provokací testů v tabulce 1.

Tabulka 1. - Nefarmakologické provokací testy

Test	Typ reakce	Efekt	Mofný mechanismus
Lokální ochlazení	Na endotelu nezávislá	vazokonstrikce	Norepinefrin, senzorioké nervy, inhibice NO systému
Teplem indukovaná lokální hyperemie	Peováfln na endotelu závislá	vazodilatace	Axon zprost edkovaná reakce (substance P, CGRP), uvoln ní NO, norepinefrin, neuropeptid Y
Postokluzivní hyperemie	Na endotelu závislá i nezávislá	vazodilatace	Senzorioké nervy, metabolické faktory, BKCa kanály
Peochodná hyperemie	Na endotelu nezávislá	vazodilatace	Myogenní odpov

NO ó oxid dusnatý, CGRP ó calcitonin gene-related peptide, BKCa ó Kalciem aktivované draselné kanály

- Peochodná hyperemie (transiet hyperemic response)** ó jedná se o krátkou okluzi (20s). Po uvoln ní dojde ke zvý-ení perfuze (endotel nezávislé vazodilataci), která je dána myogenní reakcí (45).
- Lokální ochlazení (Local Cooling test)** ó d íve se poufíválo nap íklad pono ení prstu nebo ruky do studené vody (46), pouflití studených obklad , náplastí (47) nebo pouflití oxidu uhli íteho (48). Tyto metody m íly za následek vyvolání systémové sympatické aktivity, cofl m fle interferovat s místní mikrovaskulární odpov dí (49). Proto se poufívá LDF sonda, která umofl uje pouze minimální místní ochlazení a vyhne se tak systémovému jevu (50). Metoda se poufívá zejména u Raynaudova fenomenu (51). Dochází k iniciálnímu sníflení perfuze, poté nastane peochodná vazodilatace, a sekundární progresivní vazokonstrikce. Iniciální vazokonstrikce je mediovaná norepinephrinem a je zprost edkována ROCK cestou (translocating alfa 2c adrenoreceptory).

hrát roli senzorické nervy, ale patofyziologie zatím není

Prováděná vazokonstrikce je způsobena adrenergními nervy zahrnujícími norepinefrinem mediovanou vazokonstrikci (ROCK cestou), vliv zde má i inhibice NO systému (51-53).

Používají se teploty 15-24°C. Nejlepší reproducibilita 30 minutového ochlazení byla s teplotou 15°C (50).

- c) **Postokluzivní reaktivní hyperemie (PORH)** - při tomto testu dochází ke zvýšení průtoku po uvolnění arteriální okluze. Nevýhoda je, že není konsensus o optimálním trvání ischemie (54-56). Nejčastěji se používá okluze manžetou na suprasystolický tlak (30-50 mm Hg nad systolu) po dobu 3 minut (57). Na této endotel dependentní i endotel independentní reakci se podílí mnoho mediátorů. PORH je metoda, která nám dává informace o mikrovaskulární funkci a zahrnuje axon reflex, COX závislou odpověď, a nejspíše EDHF efekt.
- d) **Teplem indukovaná lokální hyperemie (Local Thermal Hyperemia Test)** - vyvolává zahřátí okruhu kůže k vyvolání maximální vazodilatace. Jedná se o dobrý test pro vyhodnocení neurovaskulární a NO dependentní vazodilatace (58). Pozorujeme bifázický vzestup perfuze. První iniciální peak (do 5 minut) je axon reflex zprostředkovaný, zahrnuje místní senzorické nervy ale také roli calcitonin generelated peptidů CGRP a substance P (59,60), následuje plateau fáze, která je NO dependentní (61). Podle některých autorů se zde uplatňuje i norepinephrine a neuropeptid Y (51). Zdá se, že teplota 42-43°C je dostatečná k vyvolání maximální vazodilatace (52).

LDF je metoda relativně cenově dostupná. Při vytvoření skriptu na počítači pomocí softwaru se snižuje užívatelská náročnost metody. Vyznačuje se dobrým časovým rozlišením.

Vzhledem k vysoké variabilitě měření a velké citlivosti je metoda technicky náročná. Je nutné omezit rušivé vlivy, jako jsou vibrace, změny teploty, pohybové artefakty. Nevýhodou může být také hloubka měření, několik mm, což limituje použití LDF pro povrchové struktury jako kůže a mukózní povrchy (62).

Testy s použitím farmak - sledování mikrocirkulace pod vlivem určité látky je možné pomocí mikrodialýzy a iontoforezy.

- a) **Mikrodialýza:** je semiinvasivní metoda používající ke vpravení nebo odstranění léků i molekul do intersticiálního prostoru v kůži (63). Tato metoda je v některých oblastech zájmu v podstatě nahrazena iontoforezou.

ont p es membránu. Vyuffívá elektrického náboje iont a umonni jejich rychlejší p ímk do tkán . Bez vlivu elektrického proudu by vst ebávání látek z povrchu k fle trvalo desítky hodin. Pouffívají se dv elektrody. První s nábojem stejné polarit y jako má pouffitý iont, který je touto elektrodou odpuzován a naopak p itahován k elektrod druhé opa né polarit y. Výsledkem je rychlejší a v ase konstantní vst ebávání zkoumané látky. Po aplikaci farmaka je pomocí LDF sledována perfuze tkán . V závislosti na vybrané látce m fle a nemusí dojít ke zm n perfuze. Velikost aplikovaného proudu se pohybuje mezi 100-150uA. Vy—í proud by p sobil p ímo na C ó vlákna, aktivoval je a mohl by zkreslit výsledky m ení (64,65).



Obrázek 6. Ukázka umíst ní elektrod a aplikátor proudu p í iontoforeze (materiály diabetologického centra I. IK FN Plze)

Metoda umofl uje bezpečné vpravení malého množství farmaka do cílové oblasti. Množství uvolněného farmaka závisí na intenzit e a délce pouffitého proudu. Existuje mnoho protokol vyuffívajících r znou dobu p sobení proudu, počet stimulací, dobu p ed zahájením stimulace, intenzitu stimulace a dobu mezi stimulacemi (64).

Pro zkoumání mikrocirkulace k fle se pouffívají následující látky p sobící na cévní e i-t : Nejvíce pouffíváný je acetylcholin chlorid (ACH) a nitroprusid sodný (NPS) k vyvolání na endotelu závislé a nezávislé odpov di (58, 65).

Acetylcholin chlorid (ACH) ó P sobí na endotelu závislou vazodilataci. Mechanismus, jakým vyvolává ACH vazodilataci není stále úpln jasný.

NO zprostředkované odpovědi a EDHF (65,70). jako dominantní faktor vazodilatace (66,67), ale data v této době je nejvíce zmiňovaná interakce prostaglandinu, NO zprostředkované odpovědi a EDHF (65,70).

Nitroprusid sodný (NPS) - působí na endotelu nezávislou vazodilataci (71). Další farmaka, která mohou být použita při iontoforeze jsou v tabulce 2.

Tabulka 2.- Farmaka používaná při iontoforeze

Farmakum	Typ reakce	Receptory	Efekt	Molekulární mechanismus
Acetylcholin	Endotel závislá	M3 muskarinové	Vazodilatace	NO, Prostaglandiny, EDHF
Adrenalin, noradrenalin, epinefrin, norepinefrin	Endotel nezávislá	Alfa receptory hladkých buněk cév	Vazokonstrikce	Rozdílné intracelulární cesty závislé na typu alfareceptoru
Bradykinin	Endotel závislá	B2	vazodilatace	NO a produkce eikosanoidů, prostaglandiny,
Bretylum	Endotel nezávislá		Vazodilatace	Blokace uvolňování transmitterů ze zakončení noradrenergických nervů
C-peptid	Nejspíše endotel závislá		vazodilatace	Aktivita NA/K-ATPázy a NO
CGRP	Nejspíše endotel nezávislá		vazodilatace	Přímo nebo nepřímo na hladkou svalovinu buněk, stimulace sympatických vláken
Deionizovaná voda	Endotel závislá i nezávislá		vazodilatace	C vlákna a prostaglandiny
Histamin	Endotel závislá i nezávislá	H1 a H2	vazodilatace	H1: endotelialní buňky, H2: přímý efekt na hladkou svalovinu buněk

	nezavisia		nové	vazodilatace	NO, NA/K ATPáza
Metacholin	Endotel závislá	Muskarinové		vazodilatace	NO, prostaglandiny, EDHF
Nitroprusid sodný	Endotel nezávislá			vazodilatace	Donor NO
Substance P	Endotel závislá	NK1		vazodilatace	Nejspí-e produkce NO

NK1 ó neurokinin 1, NO ó oxid dusnatý, CGRP ó calcitonin gene-related peptide, EDHF ó endotel - derived hyperpolarizing faktor.

Nespornou výhodou iontoforezy je rozli-ení vasodilatace na endotelu závislé a na endotelu nezávislé. Metoda je bezpečná a pro vy-et ované nenáro ná. Na rozdíl od injek ní aplikace není iontoforetická aplikace látky a vy-et ení bolestivé, což zvyšuje compliance vy-et ovaných pacient . Z t chto d vod lze vy-et ení opakovat a porovnávat výsledky. Metoda je prozatím vyuffívána pouze pro výzkumné ú ely. Ale vazodilata ní efekt p i iontoforeze se zvafluje jako nová terapie u nemocí postihující mikrocirkulaci prst , jako je systémová skleroza (72).

Vy-et ení je del-í a pro vy-et ující náro n-í. Metoda vyfluje aplikaci látky v přesn ur ených asových intervalech. Nedodržení asových odstup bývá astým zdrojem chyb. Aplikace farmaka m fle u n kterých pacient zp sobit lokální iritaci pokožky, která sama vede k vazodilataci cestou nociceptivních vláken epidermis a tento jev m fle zkreslit výsledky m ení. Tato komplikace závisí p eváfn na délce m ení a množství aplikované látky. Mezi dal-í faktory ovliv ující iontoforezu pat í pH (kationty prostupují lépe než anionty), zp sob aplikace látky (pulzní podání je více efektivní než aplikace kontinuální) a jako u v-ech metod biologické faktory (v k, pohlaví, tlou- ka pokožky, hydratace pokožky, teplota pokožky).

Mezi kontraindikace metody pat í p ítomnost po-kození k fle v míst m ení (dermatitida, ulcerace), p ítomnost implantát citlivých na elektrické impulsy (kardiostimulátor, kardioverter) a alergická reakce na pouffívané látky v anamneze.

Pouffítí LDF/iontoforezy v klinické praxi: Tato metoda má i díky mnoha provoka ním test m -íroké uplatn ní ve výzkumné innosti. Byla pouffita ke sledování mikrocirkula ních zm n u chronické filní insuficience a chronických bércoých v edech (73).

stanovení závažnosti končetinové ischemie (74). Další studie u těchto pacientů prokázala zhoršení reaktivity oproti zdravým kontrolám (75). Tato studie využívá LDF při vyšetřování koflní a svalové mikrocirkulace a reaktivity u kriticky nemocných (76). Další využití v oborech: angiologie (Raynaudův fenomén), v diabetologii (stanovení stupně kapilární ischemie a predikce rizika vzniku syndromu diabetické nohy (77,78).

Metody odvozené od LDF

2.2.7 Laser Doppler Imaging (LDI) nebo také Laser Doppler Perfusion Imaging (LDPI)

Je bezkontaktní metoda, která zobrazuje průtok pokožkou. Zobrazuje perfuzi pokožky v určité oblasti na rozdíl od LDF. Výsledkem je obrázek perfuze. Součástí přístroje je světelný zdroj (helium-neonový laser o vlnové délce 670nm), skener, optický detektor a počítač obsahující software k vyhodnocení výsledků. Doba potřebná k vyšetření je závislá na velikosti oblasti zájmu (například vyšetření perfuze pokožky dlaně a prstu trvá cca 2 minuty).

Metoda je užívaná v širokém spektru oborů. V praxi se s ní můžeme setkat při hodnocení koflních iritací, při sledování procesu hojení koflních ráků u pacientů po popáleninách, při vyšetření stupně poškození pokožky při popáleninách.



Obrázek 7. Přístroj Laser Doppler Perfusion Imaging (Převzato z firemních materiálů www.perimed-instruments.com)

Metoda je uživatelsky jednoduchá, neinvazivní, bezkontaktní. Díky možnostem dodaného softwaru nejsou na uživatele kladeny žádné nároky ohledně analýzy výstupních dat. Velkou výhodou je možnost získání kvalitního, vysoce kontrastního barevného vyobrazení perfuze vyšetřované oblasti. Díky výpočetní technice je možné získané výsledky ukládat a zpětně porovnávat. Oproti LDF snižuje prostorovou variabilitu.

umožňuje kontinuální monitoraci změny perfuze, nezachytí poměrně moderní, která najde v budoucnosti své místo.

2.2.8 Laser Speckle Contrast Imaging (LSCI)

Jedná se o novější techniku, která umožňuje nekontaktní, real time a neinvazivní monitoraci koeficientu mikrocirkulace (79). Snímání je založené na změně zrnitých obrazců při použití laserového zdroje světla. Zrnitost je způsobena interferencí koherentního světla (světlo z laseru), ke kterému dochází po odrazu světla od nerovného povrchu. Tím jak se světlo odráží od pohyblivých částic dochází ke změně zrnitého obrazu v čase. LSCI zobrazuje mapu perfuze jako 2D obraz. Měření je ovlivněno vzdáleností mezi detektorem a vyšetřovanou oblastí. Zvýšením podmínek je to proudění vzduchu a osvětlení o proudění vzduchu v těle není 2,8m/s může zvyšovat hodnoty získané perfuze. Je nutné normální okolní osvětlení a stálost během měření.

LSCI je poměrně nová technika a k použití v každodenní praxi budou nutné další studie.

Jedná se o nekontaktní a real time techniku, která dramaticky snižuje variabilitu klinických měření při srovnání s LDF. Oproti LDF a LDPI zobrazuje LSCI pouze povrchové nutritivní kapiláry (LDF a LDPI zobrazuje i hlubší cévy). Závisí na vlnové délce a vlastnostech tkáně. Při použití vlnové délce 780nm je hloubka měření u LDF cca 1 mm, a u LSCI 300um (43).

Mezi další metody, kterými lze vyšetřovat mikrocirkulaci, patří blízko infračervená spektroskopie (Near infrared spectroscopy, NIRS) a zobrazení magnetickou rezonancí (magnetic resonance imaging, MRI). Obě metody jsou využívány pro sledování mikrocirkulace pouze v experimentální medicíně a využití pro sledování koeficientu mikrocirkulace je velmi omezené.

neinvasivních metod používaných k vyšetření

mikrocirkulace. Není možné říci, které vyšetření slouží ke zhodnocení mikrocirkulace lépe a které hře. Důležitější je, co je cílem vyšetření.

Při zavádění nových metod je nutné brát zřetel na personální a finanční možnosti pracoviště a na skutečnost, zda bude metoda užívána pro vědecké účely, či pro klinickou praxi.

Mikrocirkulace hraje bezpochyby významnou roli v patofyziologii řady závažných onemocnění. V posledním desetiletí se techniky k jejímu sledování zlepšily a rozšířily, přesto jsou možnosti vizualizace a kvantitativního vyhodnocení mikrocirkulace, zejména v klinické praxi, stále velmi omezené.

V klinické praxi se využívá jen 2 metod: transkutánní oxymetrie a kapilaroskopie. Ostatní metody jsou omezeny stále jen pro výzkumnou činnost.

Největší limitací spatřujeme v absenci vysoce standardizovaných postupů a protokolů měření.

Tento standard je potřeba, aby bylo možné získaná data z různých pracovišť porovnat a dobře interpretovat. Jen tak lze v budoucnu tyto metody zařadit do rutinní klinické praxe.

Velice slibné výsledky při sledování mikrocirkulace přináší využití Laser Doppler Flowmetrie (a metod od ní odvozených), především pro možnost využití řady provokačních testů. Umohl by nám sledovat funkční rezervu a reaktivitu mikrocirkulace kře. Při použití iontoforezy s vazoaktivními substancemi jsme schopni odlišit jednotlivé patofyziologické cesty porušené mikrocirkulace.

3.1. Hypotéza a cíle práce:

Porušená mikrocirkulace kůže je v posledních letech zvažována jako jeden z patofyziologických inzultů při vzniku diabetických komplikací a to především syndromu diabetické nohy. Cílem práce je porovnat reaktivitu mikrocirkulace na horní a dolní končetině a zjistit souvislost porušené mikrocirkulace kůže a diabetické neuropatie. Změny v mikrocirkulaci kůže jsme posuzovali zvláště na jednotlivé testy pro případ periferní diabetické neuropatie.

Specifické cíle naší práce byly následující:

- porovnat reaktivitu mikrocirkulace kůže hodnocenou pomocí LDF iontoforezy u diabetických pacientů na HK a DK
- porovnat reaktivitu mikrocirkulace kůže hodnocené pomocí LDF iontoforezy u nemocných s a bez diabetické neuropatie
- zhodnotit výsledky LDF iontoforezy ve skupinách pacientů rozdělených podle použitého testu na stanovení diagnózy DN (monofilamenta, biotesiometr, neuropad)
- zhodnotit vztah mezi mikrocirkulací kůže a ostatními chronickými mikrovaskulárními komplikacemi a kardiovaskulárními rizikovými faktory

Sledovali jsme p ítomnost mikrovaskulárních komplikací (retinopatie, nefropatie , neuropatie) a kardiovaskulárních rizikových faktor (lé ená hypertenze, hyperlipidemie, kou ení).

Reaktivita kofní mikrocirkulace byla m ena pomocí iontoforezy. P ítomnost diabetické neuropatie jsme stanovali pomocí 3 test : Monofilament, Biotesiometru a Neuropadu.

Laser Doppler Iontoforeza: Každý pacient byl vy-eten po 20 minutové aklimatizaci ve vy-etovací místnosti (teplota 22°C). M ení prob hlo vlefle, DK i HK ve stejné úrovni.

K hodnocení mikrocirkulace jsme poufili p ístroj (PeriFlux Systém 5000), software (PeriSoft for Windows 2.5, PSW). Pro na-e m ení jsme zvolili tyto dv látky: 1% Acetylcholin chlorid (ACH) a 1% nitroprusid sodný (NPS), viz vý-e. Na DK byla elektroda na nártu mezi 1 a 2 prstem. Na HK jsme elektrodu umístily na distální ást flexorové strany p edloktí (na ulnární stran) (80). Poufity protokol (81). Zm nu perfuze hodnotíme jako procentuální zm nu od bazálního stavu.


U v-ech pacient jsme provedli standardní vy-etení na p ítomnost periferní diabetické neuropatie ó vy-etení pomocí monofilament (Semmes-Weinstein 5.07/10g), biotesiometru a neuropadu (neuropad[®] TRIGOCare International GmbH, Germany).

Monofilamenta (MF), testují povrchové ítí -silná myelinizovaná vlákna (A). Testujeme na palci, 3. a 5 metatarsu a na pat na obou DK. Jako pozitivní hodnotíme test p í necitlivosti 1 a více míst (82-84).

Biotesiometr, testuje hluboké vibra ní ítí. Pozitivita testu p í vibration perception threshold (VPT) nad 25V (83,85). Testujeme na metatarsophalangeálním skloubení palce obou DK.

A **Neuropad**, který sloufí k vy-etení sudomotorické funkce - autonomní neuropatie. Hodnotí pocení a cholinergní inervaci nohy (86-90). Náplast lepíme na plantu obou DK.

Na základ t chto metod byli pacienti rozd leni do 2 skupin. Pacienti bez diabetické neuropatie (negativita ve v-ech 3 testech) ó DN⁻ (No -20). Pacienti s p ítomností diabetické neuropatie (p í pozitivit alespo jednoho ze t í popsáných test) - DN⁺ (No -32). Zm ny v mikrocirkulaci k fle jsme posuzovali zvlá- na jednotlivé testy pro pr kaz periferní DN.



PDF Complete

Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.

[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)

byla stanovena p $p < 0,05$.

ity neparametrické testy: Wilcoxon v test párový a
ova korelace, regresní analýza. Hladina významnosti

a dolní končetin a pacient s diabetes mellitus.

vztah diabetické neuropatie a kožní mikrocirkulace.

Výsledky této studie jsou publikovány v práci: Tomesova J, Gruberova J, Lacigova S, Cechurova D, Jankovec Z, Rusavy Z: *Differences in skin microcirculation on the upper and lower extremity in patients with diabetes mellitus. Relationship of diabetic neuropathy and skin microcirculation.* Diabetes Technology and Therapeutics, Volume 15, Number 11, 2013 © Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/dia.2013.0083

Úvod:

Mikrocirkulace a její funkční změny jsou v posledních letech předmětem zájmu pro její potenciální patogenní roli ve vzniku diabetických komplikací, především syndromu diabetické nohy (SDN). Hlavními rizikovými faktory SDN jsou diabetická neuropatie (DN) a porucha cévního zásobení (91). Obě tyto jednotky se vyskytují více na dolních končetinách (DK). Na horních končetinách (HK) se defekty u pacientů s diabetes mellitus vyskytují jen zcela výjimečně. Stanovení diagnózy makroangiopatie a DN je na základě anamnézy a dostupných vyšetření v podstatě jednoduché. Na druhé straně vyšetření mikrocirkulace a přesná detekce mikroangiopatie je mnohem více komplikovaná a stále nedořešená. Vyšetření mikrocirkulace nepatří mezi rutinní klinické testy. Mezi změnami v oblasti mikrocirkulace a přítomností DN existuje vzájemné spojení. Mikrovaskulární tón je regulováno autonomním nervovým systémem periferním i centrálním. Na druhé straně změny v oblasti mikrocirkulace se mohou podílet na ischemické etiologii diabetické neuropatie (92).

Kožní mikrocirkulace je kontrolována několika mechanismy: A) Kontrola autonomním nervovým systémem, který inervuje arterio-venózní shuntů a reguluje tak množství krve přitékající do arteriol. B) Nerve-axon reflex zprostředkovaná vazodilatace. Reakce skrze C nociceptivní vlákna, kdy při stimulaci dochází k antidromní stimulaci sousedních C vláken a to vede k uvolnění vazodilatačních substancí (substance P, bradykinin, adenosin analog ATP, kalcitonin generelated peptide CGRP). Tato reakce je známá jako Lewis triple flare. C) Sympaticky zprostředkovaný vazokonstrikční reflex (venoarteriální reflex - VAR), který je aktivován vlivem gravitace. Při vzpřímeném postoji je na DK vyšší hydrostatický tlak v cévách a to by rychle vedlo k edému tkáně. Zvýšení tlaku v žilách aktivuje nervová vlákna. Tento impuls nakonec způsobí vazokonstrikci prekapilárního sfinkteru arterioly (8). Míra vazokonstrikce je přímo úměrná výšce hydrostatického tlaku. D) Role endotelia a je známo, že endotel hraje důležitou roli v kontrole mikrovaskulárního tonu (syntéza vazodilatačních a oxid dusnatý, prostacyclin, endothelium derived hyperpolarizing faktor a vazokonstrikčních substancí a prostaglandiny, angiotensin, endothelin) (6).

na dále ovlivňována metabolickými vlivy. Jde o změny v postivení patří především snížení porů kapilár, rigidita překapnání cév a zduření bazální membrány (1). Mezi funkční změny řadíme postivení endotelu, které má za následek mimo jiné nedostatečnou vazomotorickou odpověď na endotel dependentní podněty. Patofyziologickým podkladem je snížení dostupnosti NO v důsledku endotelové dysfunkce (2).

Podle některého zájmu je studování mikrocirkulace kůže u pacientů s diabetes mellitus. V těchto studiích hodnotí reaktivitu mikrocirkulace kůže pomocí LDF s použitím provokacích testů jako je teplem indukovaná maximální hyperemie a postokluzivní reaktivní hyperemie. Méně studií je provedeno s metodou iontoforezy. Tato metoda vyvolává různých látek k vyvolání změny v oblasti mikrocirkulace. Nejčastěji používané jsou: 1% Acetylcholin chlorid (ACH), který vyvolá neurovaskulární odpověď a na endotelu závislou vazodilataci. 1% nitroprusid sodný (NPS), který způsobí na endotelu nezávislou vazodilataci, působí přímo na buňky hladké svaloviny cév a nestimuluje specificky C nociceptivní vlákna (5). Funkční změny v oblasti mikrocirkulace se projeví při použití výše jmenovaných testů a to snížením odpovědi při použití vazodilatačních substancí.

Studie měla 3 cíle:

1. Liší se reaktivita mikrocirkulace kůže hodnocená pomocí LDF iontoforezy u diabetických pacientů na HK a DK?
2. Existuje rozdíl v mikrocirkulaci kůže hodnocené pomocí LDF iontoforezy u nemocných s a bez diabetické neuropatie? Liší se výsledky LDF iontoforezy ve skupinách pacientů rozdělených podle použitého testu na stanovení diagnózy DN (monofilamenta, biotesiometr, neuropad)?
3. Existuje vztah mezi mikrocirkulací kůže a ostatními chronickými mikrovaskulárními komplikacemi a kardiovaskulárními rizikovými faktory?

Tabulka 3. 6 Charakteristika pacient

	<i>Median (1; 3 kvartil)</i>
Počet pacient	52
Muži/ženy	27/25
Věk (roky)	60 (42; 68)
Trvání DM (roky)	13 (9; 19)
DDI (jednotky)	46.3 (32; 70)
BMI (kg/m ²)	28.7 (25.8; 32.6)
HbA _{1c} (mmol/mol)	78 (66; 94)
Hypertenze (ó/+)	14/38
Hyperlipoproteinemie (ó/+)	29/23
Kouření (ó/+)	48/4
Retinopatie (ó/+)	28/24
Nefropatie (ó/+)	18/34

DDI-denní dávka inzulínu, BMI-body mass index, HbA_{1c}-glykovaný hemoglobin.

Pacienti podepsali informovaný souhlas před začleněním do studie a protokol schválila lokální etická komise. Vyřazeni byli pacienti s přítomností nebo předchozím defektem na DK, dále pacienti s Charcotovou osteoartropatií, dermatitidou, alergickou reakcí na podávané látky v anamnéze. Exclusion kriteriem byla také přítomnost ICHS (prokázaná koronární insuficience, arytmie, srdeční selhání) a ICHDK (nehmatné periferní pulzace, klaudikace), CMP, TIA, závažné renálního onemocnění (klasifikováno jako GF pod 0,5ml/s), užívání glukokortikoidů, psychoaktivních látek, antineoplastických léků, bronchodilatancií.

4. Bylo nalezeno statisticky významné snížení reaktivity

mikrocirkulace kře na DK oproti HK při aplikaci ACH. Stejný trend, i když statisticky nevýznamný byl pozorován při reakci s NPS. Tabulka 4

Tabulka 4. 6 Reaktivita kořní mikrocirkulace, rozdíly mezi DK a HK (n=52)

	DK	HK	P (DK vs.HK)
ACH			
Baseline	10.6 (7.9; 11.9)	11.1 (8.7; 14.7)	NS ($P = 0.507$)
% zm na	276.1 (184.7; 558.2)	509.3 (316.1; 788.6)	$P = 0.002$
NPS			
Baseline	11.0 (8.5; 13,9)	12.9 (9.6; 16.7)	NS ($P = 0.139$)
% zm na	373.6 (237.7; 539.9)	405.4 (314.2; 821.3)	NS ($P = 0.122$)

ACH-acetylcholin chlorid, NPS-nitroprusid sodný, DK 6 dolní kon etina, HK 6 horní kon etina

Data: Median (1; 3 kvartil), hladina významnosti $p < 0,01$

2. Na základě testu na přítomnost diabetické neuropatie byli pacienti rozděleni na skupinu bez diabetické neuropatie (DN^-) a pacienty s přítomnou diabetickou neuropatií (DN^+). Pacienti bez diabetické neuropatie měli statisticky významně kratší trvání DM, byli mladší a měli významně nižší denní dávku inzulínu oproti skupině pacientů s diabetickou neuropatií. Blíží charakteristika skupin v tabulce 5.

Tabulka 5. 6 Charakteristika pacientů DN^- a DN^+ .

	DN^- (n = 20)	DN^+ (n=32)	P
Muži/ženy	10/10	17/15	6
Věk (roky)	41.5 (34; 52.2)	61 (55; 68)	$P = 0.047$
Trvání DM (roky)	7 (2; 12.25)	15 (10; 21)	$P = 0.028$
DDI (jednotky)	32 (10; 62)	50 (37; 72)	$p = 0.049$
BMI (kg/m^2)	26.75 (24.3; 31.4)	29 (26.5; 32.6)	NS ($P = 0.285$)
HbA _{1c} (mmol/mol)	8.3 (6.7; 9.1)	7.4 (6.6; 9.5)	NS ($P = 0.897$)

DN^- -bez diabetické neuropatie, DN^+ -přítomnost diabetické neuropatie, DDI-denní dávka inzulínu,

BMI-body mass index, HbA_{1c}-glykovaný hemoglobin.

Data: Median (1; 3 kvartil), hladina významnosti $p < 0,05$

Prokázali jsme statisticky významné snížení reaktivity mikrocirkulace kře na DK i HK u pacientů s DN^+ oproti skupině DN^- při použití ACH. U pacientů s DN^+ byl statisticky významný rozdíl v reaktivitě na DK oproti HK. Při použití NPS nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly.

Tabulka 6.

DN⁻ a DN⁺.

				DN ⁺		P (DK vs. HK)	P (DN ⁻ vs. DN ⁺)	
	DK	HK	HK	DK	HK		DK	HK
ACH								
Baseline	11.3 (10.8; 13.1)	12.8 (10.2; 16.4)	NS (P = 0.889)	10.2 (7.8; 11.6)	10.9 (7.7; 14.2)	NS (P = 0.381)	NS (P = 0.184)	NS (P = 0.223)
%	603.7	706.3	NS (P = 0.748)	240.8	462.9 (52.5; 788.6)	P = 0.0	P = 0.001	P = 0.013
zm na	(318.3; 864.0)	(469.5; 798.6)		(165.6; 337.5)				
NPS								
Baseline	9.9 (7.3; 11.8)	9.8 (8.8; 15.6)	NS (P = 0.327)	11.5 (8.7; 14.9)	12.9 (10.5; 17.3)	NS (P = 0.289)	NS (P = 0.386)	NS (P = 0.184)
%	380.8	514.5	NS (P = 0.674)	366.0	398.3	NS (P = 0.157)	NS (P = 0.507)	NS (P = 0.238)
zm na	(451.8; 566.5)	(396.7; 773.3)		(206.6; 470.7)	(308.6; 821.3)			

ACH-acetylcholin chlorid, NPS-nitroprusid sodný, DN⁻-bez diabetické neuropatie, DN⁺-p ťtomnost diabetické neuropatie, DK-dolní kon etina, HK ó horní kon etina

Data: Median (1; 3 kvartil), hladina významnosti p<0,05

Rozd lení pacient podle jednotlivých test na pr kaz DN je v tabulce 7.

Tabulka 7. Rozd lení pacient podle jednotlivých test na pr kaz DN.

	+ patologický test	- fyziologický test
Po et	ó	ó
Monofilamenta	ó	ó
Biotesiometr	ó	ó
Neuropad	ó	ó
20	ó	ó
12	ó	ó
1	ó	ó
13	ó	ó
6	ó	ó

Zm ny mikrocirkulace k fle vztafené k jednotlivým test m na pr kaz diabetické neuropatie a základní charakteristika skupin je v tabulce 8 a 9.

Tabulka 8. ó Rozd lení pacient podle jednotlivých test na pr kaz DN (Monofilamenta, Biotesiometr and Neuropad)

	Monofilamenta (n = 6)	Biotesiometr (n = 20)	Neuropad (n = 31)
Mufflí/fleeny	4/2	11/9	16/15
V k (roky)	60 (57; 60.8)	61.5 (58.5; 67)	60.5 (55; 68)
Trvání DM (roky)	18 (13.8; 20.8)	15.5 (10.5; 20.8)	15 (10; 21.8)
DDI (jednotky)	67 (50.1; 71.5)	51.4 (37.3; 76.5)	53.2 (36.8; 72.3)
BMI (kg/m ²)	31.2 (29.9; 33.6)	30.5 (28.7; 33.7)	28.9 (26.3; 32.9)
HbA _{1c} (mmol/mol)	6.85 (6.2; 8.5)	7.7 (6.7; 9.7)	7.7 (6.6; 9.6)

DDI-denní dávka inzulínu, BMI-body mass index, HbA_{1c}-glykovaný hemoglobin

Data: Median (1; 3 kvartil)

rozdílné pacient podle jednotlivých test pro pr kaz (případ).

	Monofilamenta ⁺			Biotesiometr ⁺			Neuropad ⁺			P (M ⁺ vs. DN ⁻) ^a		P (B ⁺ vs. DN ⁻) ^a		P (N ⁺ vs. DN ⁻) ^a	
	DK	HK	P	DK	HK	P	DK	HK	P	DK	HK	DK	HK	DK	HK
ACH	9.3	8.9	NS (P	9.8	12.4	NS (P	10.1	11	NS (P	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Baseline	(7.8; 16.1)	(7.9; 13.8)	= 0.969)	(7.7; 11.8)	(8.9; 15.3)	= 0.117)	(7.8; 11.5)	(8.6; 14.3)	= 0.374)						
% change	237.8 (174.1; 280.5)	397 (206.2; 730.8)	P= 0.049)	224.1 (170.3; 289.3)	430 (206.2; 606.6)	P= 0.041)	244.5 (164.4; 355)	510.2 (320.9; 803.1)	P= 0.004)	P= 0.043	NS	P= 0.014	NS	P= 0.048)	NS
NPS	16.3	11.5	NS (P	12.9	15.1	NS (P	11.3	12.9	NS (P	NS	NS	NS	NS	Ns	NS
Baseline	(11.1; 19.7)	(9.6; 12.8)	= 0.094)	(9.9; 16.7)	(11.9; 17.7)	= 0.117)	(8.7; 14.1)	(10.4; 16.9)	= 0.131)						
% change	370.2 (359; 394.6)	322 (308.6; 419.9)	NS (P = 0.531)	366.4 (261.1; 413.6)	319.9 (271.2; 736.7)	NS (P = 0.530)	364.4 (204.2; 474.4)	401.9 (311.9; 828.2)	NS (P = 0.286)	NS	NS	NS	NS	NS	NS

ACH-acetylcholin chlorid, NPS-nitroprusid sodný, DK ó dolní kon etina, HK ó horní kon etina, M⁺-patologický test p i vy-et ení monofilamenty, B⁺-patologický test p i vy-et ení Biotesiometrem, N⁺-patologický test p i vy-et ení neuropadem, DN⁻-bez diabetické neuropatie (negativita ve v-ech 3 testech

Data: Median (1; 3 kvartil), hladina významnosti p<0,05

3. Nebyla nalezena korelace mezi zm namí reaktivity mikrocirkulace s p ítomností diabetické retinopatie, diabetické nefropatie ani s kardiovaskulárními rizikovými faktory. Tabulka 10.

Tabulka 10. ó Reaktivita mikrocirkulace p i p ítomnosti ostatních chronických mikrovaskulárních komplikací a kardiovaskulárních rizikových faktor

	% zm na						P (DK)	P (HK)
	Pozitivní		Negativní		P (DK)	P (HK)		
	DK	HK	DK	HK				
Retinopatie								
N		24		28				
ACH	228.7 (178.8; 520.6)	565.7 (388.9; 832.1)	281.9 (224.4; 569.2)	462.9 (241.9; 736.9)	NS	NS		
NPS	395.9 (179.1; 497.1)	409.1 (284.4; 842.1)	366 (257.7; 565.8)	405.4 (319.9; 657.4)	NS	NS		
Nefropatie								
N		34		18				
ACH	269.5 (174; 517)	431.5 (311.5; 793.4)	281.9 (200.6; 558.2)	319.1 (172; 574.1)	NS	NS		
NPS	364.4 (203.5; 507.9)	393.4 (320.8; 772.1)	401.6 (356.4; 539.9)	356.4 (269.5; 526.6)	NS	NS		
Hypertenze								
N		38		14				
ACH	267.4 (178.8; 454.2)	400.2 (232.6; 647.6)	334.9 (208.1; 673.6)	591.9 (357.3; 874.9)	NS	NS		
NPS	364 (199.3; 473.9)	347.9 (309.7; 468.3)	470.7 (315.9; 1,083)	521.3 (386.5; 729.2)	NS	NS		
Hyperlipidemie								
N		23		29				
ACH	245 (168.4; 354.8)	442.3 (206.2; 687.9)	337.4 (212.1; 650.7)	574 (331.4; 994.8)	NS	NS		
NPS	369.8 (214.4; 433.5)	377.3 (284.4; 530.7)	380.8 (262.8; 690)	526.6 (330.8; 942.1)	NS	NS		

ACH-acetylcholin chlorid, NPS-nitroprusid sodný, DK ó dolní kon etina, HK- horní kon etina

Data: Median (1; 3 kvartil), hladina významnosti p<0,05

rá mikrocirkulaci na DK oproti HK. Podobné výsledky p m esy 1 n k t e r e p e d e n o z i s t u d i e (3,75, 94). Tento rozdíl se vysv tluje posturálním drf ením t la a tedy p sobením fyzikálních faktor jako je gravitace, mechanické namáhání, zvý ení kapilárního tlaku a st ifných sil. Tyto faktory vedou ke zm nám mikrocirkulace na DK oproti jiným ástem t la ulofeným blífle srdci a tudífl s nífl-ím hydrostatickým tlakem. Toto podtrhuje i nález kompromitované mikrocirkulace k fle na DK dokonce u zdravých jedinc bez diabetu (94,95). Samy popsané fyzikální faktory vedou k mechanickému po-kození endotelu i bez p ítomnosti jiných patologických faktor , jako je ateroskleróza, hypertenze, hyperlipidémie. Dle n kterých autor se nejvíce uplat uje sníflená syntéza NO (2). Hamdy et al. (5) popsali tém o 50% nífl-í odpov na DK oproti HK, podobné výsledky p inesla i na-e studie. Sníflení odpov di jsme pozorovali p i pouflití ACH, testujícího na endotelu dependentní a neurovaskulární odpov mikrocirkulace. Na Endotelu nezávislá odpov (s NPS) byla v na-í studii na DK také mírn sníflena, oproti reaktivit na HK, nicmén e statisticky významn . Tento výsledek byl v kontrastu s výsledky n kterých jiných studií, které popsaly sníflení vazodilatace mikrocirkulace jak na endotel dependentní, tak i na endotel nezávislý podn t (96-99). NPS stimuluje p ímo bb. hladké svaloviny cév, k jejich po-kození dochází nej ast ji p i ateroskleroze nebo p i p ítomnosti jífl strukturálních zm n cév (sníflená elasticita cévy, rigidita prekapilárních cév, ztlu-t ní bazální membrány). V na-í studii bylo v-ak jedním z Exclusion kriterií p ítomnost ICHDK a závaflných komplikací diabetu. Domníváme se, fle práv tato skute nost zp sobila, fle reaktivita mikrocirkulace na DK a HK se p i pouflití NPS statisticky významn nelí-ila.

2. Po rozd lení souboru na skupinu bez a s neuropatií jsme p i pouflití ACH našli statisticky významn zhor-enou reaktivitu mikrocirkulace u nemocných s neuropatií. P i emfl nález byl hor-í na DK oproti HK. Tento rozdíl mezi kon etinami byl zachován i u nemocných bez neuropatie, ale byl mén významný. P i pouflití NPS byla rovn fl nalezena sníflená reaktivita u nemocných s neuropatií, oproti ve skupin bez neuropatie, ale tento rozdíl nebyl statisticky významný, stejn tak nebyla významná zm na na DK oproti HK. Sníflení reaktivity mikrocirkulace u diabetik s neuropatií popisují i jiné studie (5-7, 94, 95, 100). Za p í inu se považuje tzv. porucha Lewis triple flare reakce, popsaná v úvodu na-í studie. Podíl neurovaskulární odpov di na celkové vazodilataci p i ACH u zdravých je 1/3. P i p ítomnosti neuropatie je tento podíl sníflen (5,7). Postíflení sympatiku u p ítomné neuropatie zp sobí otev ení AV shunt a tím dochází k hypoperfuzi mikrocirkulace (6). Dal-í p í inou je sníflení venoarteriálního reflexu (8). V neposlední ad se uplat uje i p ímé p sobení diabetu na funkci endotelu a bb hladké svaloviny cév (5).

–eli korelovat s n kterými vybranými faktory. Skupina s u mikrocirkulace byla star–í, a m la del–í trvání diabetu, ale nebyla n e kompenzována, nen skupina bez neuropatie. Rozdílnou zku–enost m l Forst et al. (101), který ve své studii popsal zm ny v mikrocirkulaci jifl v asných stádiích DM. Ve studii Karnafela (80) je uvedeno, fe pokud u nemocných s diabetem nebyly p ítomny závažné orgánové komplikace, nem lo trvání diabetu fládný vliv na reaktivitu mikrocirkulace. Dal–í faktor, který zasahuje do funkce mikrocirkulace je inzulin (102). Fysekidis et al.(103) vysv tluje ú inek inzulinu na mikrocirkulaci zlep–ením endotelové i p ímo myogenní aktivity cév. Lep–í reaktivitu mikrocirkulace u pacient ňa IIR p i pouflití ACH popsala i studie (104). Z výsledk recentní studie (105) se zdá, fe i sama striktní glykemická kontrola vede k zlep–ení mikrocirkulace k fe. Tedy nezáleží jen na samotném efektu inzulinu. P estofe diabetici s neuropatií v na–í studii, m li lep–í kompenzací nefl skupina bez neuropatie, po–kození jejich mikrocirkulace bylo hor–í. Pozitivn se neuplatnila ani jejich vy–í dávka inzulinu/den.

P i porovnání reaktivity mikrocirkulace k fe separátn s jednotlivými testy pro pr kaz periferní neuropatie (MF, VPT i Neuropad) jsme pro kaflý test na–li statisticky významnou korelaci. Poru–ená reaktivita mikrocirkulace k fe p i ACH (s p evahou na DK) byla v na–í studii prokázána u v–ech pacient , kte í m li alespo jeden z provedených test pro pr kaz DN pozitivní. Dohromady 11 pacient m lo pozitivní pouze neuropad (VPT i monofilamenta negativní). I u této skupiny jsme prokázali jifl p ítomnou poruchu mikrocirkulace. Stejný výsledek m la i studie korelující poru–enou mikrocirkulaci k fe a sudomotorickou dysfunkci (106,107). V souladu s t mito výsledky je i práce Zimny et al., který tvrdí, fe poru–ená mikrocirkulace k fe je p ítomna jifl p i p ítomnosti lehké neuropatie (100).

Z t chto výsledk bychom mohli usuzovat, fe autonomní neuropatie (stanovená pomocí neuropadu), p edchází manifestaci somatosenzitivní neuropatie (stanovené pomocí VPT i MF). Zda se tedy, fe jifl sama autonomní neuropatie dokáffe negativn ovlivnit mikrocirkulaci.(108). Neuropad je test s vysokou senzitivitou pro diagnózu diabetické periferní neuropatie (87). Je to vy–et ení technicky nenáro né, rychlé, dostupné, interpretace výsledk je jednoduchá a pacient si ho m fe ud lat sám doma. Monofilamenta zachytí afl t fl–í stupe neuropatie a jsou vhodným vy–et ením pro identifikaci pacient s vysokým rizikem vzniku syndromu diabetické nohy (83). U nemocných se závažnou neuropatií (s pozitivním testem s MF a VPT; 12 pacient) bylo i významn j–í snížení reaktivity (ACH) na HK oproti skupin , která m la pozitivní jen Neuropad nebo oproti skupin , která byla bez neuropatie. M fleme se domnívat, fe p i t flké periferní neuropatii je z etelné postiflení mikrocirkulace i na HK. Jde o systémový d j, který p epokládáme v celém t le. Stále je ale nejhor–í postiflení mikrocirkulace na DK, na které se uplat uje sou asn i posturální teorie.

je s přítomností kardiovaskulárních rizikových faktorů je hypertenze, hyperlipoproteinemie i kouření jsou rizikovými faktory pro vznik endotelové dysfunkce (2) a logicky bychom očekávali zhoršení reaktivity mikrocirkulace při přítomnosti těchto rizikových faktorů. Stejně tak přítomnost diabetických komplikací, jako je nefropatie (stanovená pomocí MIA) a retinopatie, je spojenou mikrocirkulací křídle vzájemně spjatá (112, 113). Rovněž studie Thanh T. Nguyen popisuje snížení na endotelu závislé i na endotelu nezávislé vazodilatace u pacientů s diabetickou retinopatií (114). Některé jsme výše popsaly vztahy mezi mikrocirkulací a ostatními chronickými komplikacemi (jako je retinopatie a nefropatie) a kardiovaskulárními rizikovými faktory (hypertenze a hyperlipidemie) v naší studii neprokázali. Příčinou odlišného výsledku ve zmíněných studiích může být použití jiné metodiky hodnocení mikrocirkulace než v naší studii. Většina uvedených studií používala k hodnocení mikrocirkulace LDF postokluzivní reakci, což je metoda používaná k rychlé detekci dysfunkce mikrocirkulace. Považuje se za citlivý indikátor mikroangiopatie u pacientů s DM (111-113). Reakce zprostředkovaná pomocí této metody je však trochu odlišná od té získané při iontoforeze, kterou jsme používali my. U postokluzivní reaktivní hyperemie se vyvíjí mechanický vliv krevní vlny a uvolnění NO. Při iontoforeze jde o mechanismus jiný (viz metodika studie), a proto můžeme mít jiné výsledky. Dalším zkrácením našich výsledků byl určitě nízký počet pacientů ve skupinách. Roli může hrát i skutečnost, že pacienti v naší studii byli dlouhodobě tlakově kompenzováni, v době měření mikrocirkulace byli normotenzní. Hladina jejich lipidémie byla v posledních 6 měsících v normální hodnotě MIA byla jen 110mg/den. Proliferativní retinopatie byla přítomna pouze u 1 pacienta, u ostatních byla přítomná jen simplexní forma. Dalším exkluzivním kritériem naší studie byly závažné formy makroangiopatických a mikroangiopatických komplikací. Nenašli jsme rovněž rozdíly v mikrocirkulaci ve vztahu k pohlaví. Studie (115) prokazuje protektivní vliv estrogenů na mikrocirkulaci. V naší studii byla ale většina žen postmenopauzálních, proto jsme rozdíly neočekávali. Vztah s kouřením nebyl hodnocen, neboť z celého souboru kouřili jen 4 nemocní.

ivity mikrocirkulace k fle na dolní kon etin oproti horní kon etin . Reaktivita mikrocirkulace se významn zhor-í a rozdíl mezi rukou a nohou se více prohloubí za p ítomnosti diabetické neuropatie, kdy se krom gravitace uplat ují rizika dané samotnou neuropatií. Studie potvrdila úzký vztah mezi poru-ěnou funkcí mikrocirkulace k fle a p ítomností diabetické neuropatie. Nejvíce byla poru-ěna na endotelu závislá vazodilatace. Z výsledk studie se zdá, fle autonomní neuropatie (stanovená pomocí Neuropadu) p edchází manifestaci somatosenzitivní neuropatie (stanovené pomocí Biotesiometru i Semmes-Weinsteinových monofilament). Nemocní s diabetickou neuropatií jsou ohrofeni vznikem SDN sníženou citlivostí, ale i pro poru-ěnou mikrocirkulaci k fle. Chceme-li redukovat počet nemocných se SDN je nutné v as, rychle a levn vytipovat rizikovou skupinu s p ítomnou incipientní neuropatií a s poru-ěnou mikrocirkulací. Iontoforeza je metoda, která umofl uje asnou detekci poru-ěné mikrocirkulace k fle. P enesení této metody do praxe by mohlo zvý-it asnou diagnostiku nemocných v riziku vzniku diabetických komplikací a SDN. K tomu je ale pot eba dal-ích studií. Dal-í metoda, která je schopna vytipovat rizikovou skupinu pacient je Neuropad.

esis of diabetic macro- and microangiopathy. Clin

- Nephrol. 2008 Jul;70(1):1-9.
2. Horova E, Prazny M.: Endothelial dysfunction, causes, consequences and methods of assessment. DMEV 2009;12(3):139-147.
 3. Freccero C, Holmlund F, Bornmyr S, Castenfors J, Johansson AM, Sundkvist G, Svensson H, Wollmer P.: Laser Doppler perfusion monitoring of skin blood flow at different depths in finger and arm upon local heating. Microvasc Res. 2003 Nov;66(3):183-9.
 4. Flynn M.D., Tooke J.E.: Microcirculation and the diabetic foot, Vascular Medicine Review 1990;1: 121-138.
 5. Hamdy O, Abou-Elenin K, LoGerfo FW, Horton ES, Veves A. Contribution of nerve-axon reflex-related vasodilation to the total skin vasodilation in diabetic patients with and without neuropathy. Diabetes Care. 2001 Feb;24(2):344-9.
 6. Chao CY, Cheing GL.: Microvascular dysfunction in diabetic foot disease and ulceration. Diabetes Metab Res Rev. 2009 Oct;25(7):604-14. Review
 7. Caselli A, Rich J, Hanane T, Uccioli L, Veves A.: Role of C-nociceptive fibers in the nerve axon reflex-related vasodilation in diabetes. Neurology. 2003 Jan 28;60(2):297-300.
 8. Iwase M, Imoto H, Murata A, Nakamura U, Nohara S, Uchizono Y, Iino K, Iida M.: Altered postural regulation of foot skin oxygenation and blood flow in patients with type 2 diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2007 Jul; 115(7):444-7.
 9. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. Circulation. 2003 Oct 28;108(17):2054-9.
 10. Funk SD, Yurdagul A Jr, Orr AW..Hyperglycemia and endothelial dysfunction in atherosclerosis: lessons from type 1 diabetes. Int J Vasc Med. 2012;2012:569654.
 11. Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. Cardiovasc Diabetol. 2006 Feb 23;5:4.
 12. Caballero AE, Arora S, Saouaf R, Lim SC, Smakowski P, Park JY, King GL, LoGerfo FW, Horton ES, Veves A. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. Diabetes. 1999 Sep;48(9):1856-62.
 13. Matsumoto Y, Ohno H, Noguchi I, Kikuchi Y, Kurihara T. Disturbance of microcirculation due to unhealthy lifestyle: Cause of type 2 diabetes. Med Hypotheses. 2006;66(3):550-3.
 14. Jörneskog G, Brismar K, Fagrell B. Skin capillary circulation severely impaired in toes of patients with IDDM, with and without late diabetic complications. Diabetologia. 1995 Apr;38(4):474-80.
 15. Doronzo G, Viretto M, Russo I, Mattiello L, Di Martino L, Cavalot F, Anfossi G, Trovati

MAPK signalling pathways in human and rat vascular insulin resistance and oxidative stress. *Atherosclerosis*.

16. Szabó C, Zanchi A, Komjáti K, Pacher P, Krolewski AS, Quist WC, LoGerfo FW, Horton ES, Veves A. Poly(ADP-Ribose) polymerase is activated in subjects at risk of developing type 2 diabetes and is associated with impaired vascular reactivity. *Circulation*. 2002 Nov 19;106(21):2680-6.
17. Holowatz LA, Kenney WL. Peripheral mechanisms of thermoregulatory control of skin blood flow in aged humans. *J Appl Physiol*. 2010 Nov;109(5):1538-44.
18. Hodges GJ, Sharp L, Clements RE, Goldspink DF, George KP, Cable NT. Influence of age, sex, and aerobic capacity on forearm and skin blood flow and vascular conductance. *Eur J Appl Physiol*. 2010 Aug;109(6):1009-15.
19. Roustit M, Cracowski JL. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. *Microcirculation*. 2012 Jan;19(1):47-64.
20. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol*. 2008 Jul;105(1):370-2.
21. Levy BI, Schiffrin EL, Mourad JJ, Agostini D, Vicaute E, Safar ME, Struijker-Boudier HA. Impaired tissue perfusion: a pathology common to hypertension, obesity, and diabetes mellitus. *Circulation*. 2008 Aug 26;118(9):968-76.
22. Yamamoto-Suganuma R, Aso Y. Relationship between post-occlusive forearm skin reactive hyperaemia and vascular disease in patients with Type 2 diabetes--a novel index for detecting micro- and macrovascular dysfunction using laser Doppler flowmetry. *Diabet Med*. 2009 Jan;26(1):83-8.
23. Kruger A, Stewart J, Sahityani R, O'Riordan E, Thompson C, Adler S, Garrick R, Vallance P, Goligorsky MS. Laser Doppler flowmetry detection of endothelial dysfunction in end-stage renal disease patients: correlation with cardiovascular risk. *Kidney Int*. 2006 Jul;70(1):157-64.
24. Engelberger RP, Pittet YK, Henry H, Delodder F, Hayoz D, Chioléro RL, Waeber B, Liaudet L, Berger MM, Feihl F. Acute endotoxemia inhibits microvascular nitric oxide-dependent vasodilation in humans. *Shock*. 2011 Jan;35(1):28-34.
25. Roustit M, Blaise S, Millet C, Cracowski JL. Reproducibility and methodological issues of skin post-occlusive and thermal hyperemia assessed by single-point laser Doppler flowmetry. *Microvasc Res*. 2010 Mar;79(2):102-8. doi: 10.1016/j.mvr.2010.01.001. Epub 2010 Jan 11.
26. Ramsay JE, Ferrell WR, Greer IA, Sattar N. Factors critical to iontophoretic assessment of

- clinical studies of endothelial dysfunction. *J Cardiovasc*
27. Palmer S, DeGroot J, Khan F. Current concepts in assessment of microvascular endothelial function using laser Doppler imaging and iontophoresis. *Trends Cardiovasc Med*. 2008 May;18(4):109-16.
 28. Urbanová R, Jirkovská A, Wosková V et al. Transcutaneous oximetry in the diagnosis of ischemic disease of the lower extremities in diabetics. [Article in Czech] *Vnitr Lek*. 2001 May;47(5):330-2.
 29. Schaper NC. Specific Guidelines for the diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in a patient with diabetes and ulceration of the foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012, 28 (Suppl 1), p.236-237.
 30. Cechurová D, Rusavý Z, Lacigová S et al. Transcutaneous oxygen tension in hyperbaric condition as a predictor of ischaemia in non-healing diabetic foot ulcers [Article in Czech] *Vnitr Lek*. 2002 Oct;48(10):971-5.
 31. Standards of medical care in diabetes 6 2012 (position statement). *Diabetes Care*, 2012, 35 (Suppl.1), p.11-63.
 32. Kawadara O. Assessment of macro- and microcirculation in contemporary critical limb ischaemia. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011, 78, p.1051-1058.
 33. Takáts A, Garai I, Papp G et al. Raynaud's syndrome, 2011. *Orv Hetil* 2012 Mar 18; 153(11): 403-9.
 34. Li LG, Zhang JL, Liu XH et al. The diagnostic significance of nailfold video-capillaroscopy in systemic sclerosis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2012 May;51():362-5. Chinese.
 35. Bezemer R, Dobbe JG, Bartels SA, Christiaan Boerma E, Elbers PW, Heger M, Ince C. Rapid automatic assessment of microvascular density in sidestream dark field images. *Med Biol Eng Comput*. 2011 Nov;49(11):1269-78.
 36. Lindert J, Werner J, Redlin M, Kuppe H, Habazettl H, Pries AR. OPS imaging of human microcirculation: a short technical report. *J Vasc Res*. 2002 Jul-Aug;39(4):368-72.
 37. Treu CM, Lupi O, Bottino DA, Bouskela E. Sidestream dark field imaging: the evolution of real-time visualization of cutaneous microcirculation and its potential application in dermatology. *Arch Dermatol Res*. 2011 Mar;303(2):69-78.
 38. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Koch M, Verdant C, Vincent JL. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med*. 2006 Feb;34(2):403-8.
 39. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory

40. Perez-Barceña J, Goedert P, Loane J, Brell M, García R, Llinás P, Jiménez C, Ince C. Direct observation of human microcirculation during decompressive craniectomy after stroke. *Crit Care Med*. 2011 May;39(5):1126-9.
41. Schmitz V, Schaser KD, Olschewski P, Neuhaus P, Puhl G. In vivo visualization of early microcirculatory changes following ischemia/reperfusion injury in human kidney transplantation. *Eur Surg Res*. 2008;40(1):19-25.
42. Puhl G, Schaser KD, Vollmar B, Menger MD, Settmacher U. Noninvasive in vivo analysis of the human hepatic microcirculation using orthogonal polarization spectral imaging. *Transplantation*. 2003 Mar 27;75(6):756-61.
43. Kaiser M, Yafi A, Cinat M, Choi B, Durkin AJ. Noninvasive assessment of burn wound severity using optical technology: a review of current and future modalities. *Burns*. 2011 May;37(3):377-86.
44. Virgini-Magalhães CE, Porto CL, Fernandes FF, Dorigo DM, Bottino DA, Bouskela E. Use of microcirculatory parameters to evaluate chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg*. 2006 May;43(5):1037-44.
45. Beed M, O'Connor MB, Kaur J, Mahajan RP, Moppett IK. Transient hyperaemic response to assess skin vascular reactivity: effects of heat and iontophoresed norepinephrine. *Br J Anaesth*. 2009 Feb;102(2):205-9.
46. Maver J, Struel M. Microvascular reactivity in normotensive subjects with a familial predisposition to hypertension. *Microvasc Res*. 2000 Nov;60(3):241-8.
47. Cankar K, FINDERLE Z. Gender differences in cutaneous vascular and autonomic nervous response to local cooling. *Clin Auton Res*. 2003 Jun;13(3):214-20.
48. Lütolf O, Chen D, Zehnder T, Mahler F. Influence of local finger cooling on laser Doppler flux and nailfold capillary blood flow velocity in normal subjects and in patients with Raynaud's phenomenon. *Microvasc Res*. 1993 Nov;46(3):374-82.
49. Victor RG, Leimbach WN Jr, Seals DR, Wallin BG, Mark AL. Effects of the cold pressor test on muscle sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension*. 1987 May;9(5):429-36.
50. Roustit M, Maggi F, Isnard S, Hellmann M, Bakken B, Cracowski JL. Reproducibility of a local cooling test to assess microvascular function in human skin. *Microvasc Res*. 2010 Jan;79(1):34-9.
51. Minson CT. Thermal provocation to evaluate microvascular reactivity in human skin. *J Appl Physiol*. 2010 Oct;109(4):1239-46.
52. Johnson JM, Kellogg DL Jr. Local thermal control of the human cutaneous circulation. *J Appl*

- z LA, Flavahan NA, Kenney WL. Rho kinase-mediated local cold-induced cutaneous vasoconstriction is augmented in aged human skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Jul;293(1):H30-6.
54. Yvonne-Tee GB, Rasool AH, Halim AS, Wong AR, Rahman AR. Method optimization on the use of postocclusive hyperemia model to assess microvascular function. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2008;38(2):119-33.
55. Wong BJ, Wilkins BW, Holowatz LA, Minson CT. Nitric oxide synthase inhibition does not alter the reactive hyperemic response in the cutaneous circulation. *J Appl Physiol*. 2003 Aug;95(2):504-10.
56. Keymel S, Sichwardt J, Balzer J, Stegemann E, Rassaf T, Kleinbongard P, Kelm M, Heiss C, Lauer T. Keymel S, Sichwardt J, Balzer J, Stegemann E, Rassaf T, Kleinbongard P, Kelm M, Heiss C, Lauer T. *Microcirculation*. 2010 Jul;17(5):358-66.
57. Tee GB, Rasool AH, Halim AS, Rahman AR. Dependence of human forearm skin postocclusive reactive hyperemia on occlusion time. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2004 Jul-Aug;50(1):73-8.
58. Cracowski JL, Minson CT, Salvat-Melis M, Halliwill JR. Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans. *Trends Pharmacol Sci*. 2006 Sep;27(9):503-8.
59. Wallengren J. Vasoactive peptides in the skin. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 1997 Aug;2(1):49-55.
60. Schmelz M, Luz O, Averbek B, Bickel A. Plasma extravasation and neuropeptide release in human skin as measured by intradermal microdialysis. *Neurosci Lett*. 1997 Jul 18;230(2):117-20.
61. Minson CT, Berry LT, Joyner MJ. Nitric oxide and neurally mediated regulation of skin blood flow during local heating. *J Appl Physiol*. 2001 Oct;91(4):1619-26.
62. Rajan V, Varghese B, van Leeuwen TG, Steenbergen W. Review of methodological developments in laser Doppler flowmetry. *Lasers Med Sci*. 2009 Mar;24(2):269-83.
63. Cracowski JL, Gaillard-Bigot F, Cracowski C, Roustit M, Millet C. Skin microdialysis coupled with laser speckle contrast imaging to assess microvascular reactivity. *Microvasc Res*. 2011 Nov;82(3):333-8.
64. Tesselaar E, Sjöberg F. Transdermal iontophoresis as an in-vivo technique for studying microvascular physiology. *Microvasc Res*. 2011 Jan;81(1):88-96.
65. Turner J, Belch JJ, Khan F. Current concepts in assessment of microvascular endothelial function using laser Doppler imaging and iontophoresis. *Trends Cardiovasc Med*. 2008

- ka A, Saumet JL, Abraham P. Prostaglandins participate in the late phase of the vascular response to acetylcholine iontophoresis in humans. *J Physiol*. 2004 Dec 15;561(Pt 3):811-9.
67. Holowatz LA, Thompson CS, Minson CT, Kenney WL. Mechanisms of acetylcholine-mediated vasodilatation in young and aged human skin. *J Physiol*. 2005 Mar 15;563(Pt 3):965-73.
68. Berghoff M, Kathpal M, Kilo S, Hilz MJ, Freeman R. Vascular and neural mechanisms of ACh-mediated vasodilation in the forearm cutaneous microcirculation. *J Appl Physiol*. 2002 Feb;92(2):780-8.
69. Dalle-Ave A, Kubli S, Golay S, Delachaux A, Liaudet L, Waeber B, Feihl F. Acetylcholine-induced vasodilation and reactive hyperemia are not affected by acute cyclo-oxygenase inhibition in human skin. *Microcirculation*. 2004 Jun;11(4):327-36.
70. Gaubert ML, Sigaucho-Roussel D, Tartas M, Berrut G, Saumet JL, Fromy B. Endothelium-derived hyperpolarizing factor as an in vivo back-up mechanism in the cutaneous microcirculation in old mice. *J Physiol*. 2007 Dec 1;585(Pt 2):617-26.
71. Newton DJ, Khan F, Belch JJ. Assessment of microvascular endothelial function in human skin. *Clin Sci (Lond)*. 2001 Dec;101(6):567-72.
72. Murray AK, Moore TL, King TA, Herrick AL. Vasodilator iontophoresis a possible new therapy for digital ischaemia in systemic sclerosis? *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jan;47(1):76-9.
73. Sárník S, Hofírek I, Panovský R. Monitoring functional disorders of microcirculation using laser doppler flowmetry in patients with chronic venous insufficiency class 2 according to CEAP classification before and after varicose veins surgery [Article in Czech] *Vnitr Lek*. 2007 Dec;53(12):1286-95.
74. Ubbink DT, Jacobs MJ, Tangelder GJ, Slaaf DW, Reneman RS. The usefulness of capillary microscopy, transcutaneous oximetry and laser Doppler fluxmetry in the assessment of the severity of lower limb ischaemia. *Int J Microcirc Clin Exp*. 1994 Jan-Apr;14(1-2):34-44.
75. Krsek M, Prázný M, Sucharda P et al. Changes in serum levels of IGF-I and its binding proteins and their relation to microcirculation in obese patients. [Article in Czech] *Vnitr Lek*. 2001 Dec;47(12):847-51.
76. Luckner G, Dünser MW, Stadlbauer KH, Mayr VD, Jochberger S, Wenzel V, Ulmer H, Pajk W, Hasibeder WR, Friesenecker B, Knotzer H. Cutaneous vascular reactivity and flow motion response to vasopressin in advanced vasodilatory shock and severe postoperative multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care*. 2006;10(2):R40.

assessment of changes in peripheral microcirculation in
lowmetry. [Article in Czech] Vnitr Lek. 2004

78. Jorneskog G., Why critical limb ischemia criteria are not applicable to diabetic foot and what the consequences are. *Scand J Surg.* 2012, 101(2):114-8.
79. Mahé G, Humeau-Heurtier A, Durand S, Leftheriotis G, Abraham P. Assessment of skin microvascular function and dysfunction with laser speckle contrast imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012 Jan;5(1):155-63.
80. Karnafel W, Juskowa J, Maniewski R, Liebert A, Jasik M, Zbie A.: Microcirculation in the diabetic foot as measured by a multichannel laser Doppler instrument. *Med Sci Monit.* 2002 Jul;8(7):MT137-44.
81. Droog EJ, Henricson J, Nilsson GE, Sjöberg F.: A protocol for iontophoresis of acetylcholine and sodium nitroprusside that minimises nonspecific vasodilatory effects. *Microvasc Res.* 2004 Mar;67(2):197-202.
82. Lee S, Kim H, Choi S, Park Y, Kim Y, Cho B.: Clinical usefulness of the two-site Semmes-Weinstein monofilament test for detecting diabetic peripheral neuropathy. *J Korean Med Sci.* 2003 Feb; 18(1):103-7.
83. Wu SC, Driver VR, Wrobel JS, Armstrong DG.: Foot ulcers in the diabetic patient, prevention and treatment. *Vasc Health Risk Manag.* 2007; 3(1):65-76.
84. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA.: Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA.* 2005 Jan 12; 293(2):217-28.
85. Jayaprakash P, Bhansali A, Bhansali S, Dutta P, Anantharaman R, Shanmugasundar G, Ravikiran M.: Validation of bedside methods in evaluation of diabetic peripheral neuropathy. *Indian J Med Res.* 2011 Jun; 133:645-9.
86. Tentolouris N, Voulgari C, Liatis S, Kokkinos A, Eleftheriadou I, Makrilakis K, Marinou K, Katsilambros N.: Moisture status of the skin of the feet assessed by the visual test neuropad correlates with foot ulceration in diabetes. *Diabetes Care.* 2010 May; 33(5):1112-4.
87. Papanas N, Paschos P, Papazoglou D, Papatheodorou K, Paletas K, Maltezos E, Tsapas A. Accuracy of the Neuropad test for the diagnosis of distal symmetric polyneuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011 Jun; 34(6):1378-82.
88. Liatis S, Marinou K, Tentolouris N, Pagoni S, Katsilambros N. Usefulness of a new indicator test for the diagnosis of peripheral and autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med* 2007;24:1375-1380.
89. Spallone V, Morganti R, Siampli M, Fedele T, D'Amato C, Cacciotti L, Maiello MR.

- diabetic autonomic and sensorimotor neuropathy. *Diabet*
90. Kamenov ZA, Petrova JS, Christov VG. Diagnosis of diabetic neuropathy using simple somatic and a new autonomic (neuropad) tests in the clinical practice. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010;118:2266233.
 91. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro J, Ribeiro I, Dinis-Ribeiro M.: Predictive factors for diabetic foot ulceration: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012 Oct;28(7):574-600.
 92. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R.: Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 2003 May;26(5):1553-79.
 93. Urbancic-Rovan V, Stefanovska A, Bernjak A, Azman-Juvan K, Kocijancic A.: Skin blood flow in the upper and lower extremities of diabetic patients with and without autonomic neuropathy. *J Vasc Res.* 2004 Nov-Dec;41(6):535-45.
 94. Hile C, Veves A.: Diabetic neuropathy and microcirculation. *Curr Diab Rep.* 2003 Dec;3(6):446-51.
 95. Arora S, Veves A, Caballero AE, Smakowski P, LoGerfo FW.: Estrogen improves endothelial function. *J Vasc Surg.* 1998 Jun;27(6):1141-6; discussion 1147.
 96. Doupis J, Rahangdale S, Gnardellis C, Pena SE, Malhotra A, Veves A.: Effects of diabetes and obesity on vascular reactivity, inflammatory cytokines, and growth factors. *Obesity (Silver Spring).* 2011 Apr;19(4):729-35.
 97. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Garrett LA, Keaney JF Jr, Creager MA. Oral antioxidant therapy improves endothelial function in Type 1 but not Type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003 Dec;285(6):H2392-8.
 98. Doupis J, Lyons TE, Wu S, Gnardellis C, Dinh T, Veves A.: Microvascular reactivity and inflammatory cytokines in painful and painless peripheral diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jun;94(6):2157-63.
 99. Yeh SY, Doupis J, Rahangdale S, Horr S, Malhotra A, Veves A.: Total serum bilirubin does not affect vascular reactivity in patients with diabetes. *Vasc Med.* 2009 May;14(2):129-36.
 100. Zimny S, Dessel F, Ehren M, Pfohl M, Schatz H.: Early detection of microcirculatory impairment in diabetic patients with foot at risk. *Diabetes Care.* 2001 Oct;24(10):1810-4.
 101. Forst T, Kunt T, Wilhelm B, Weber MM, Pfützner A.: Role of C-Peptide in the regulation of microvascular blood flow. *Exp Diabetes Res.* 2008;2008:176245.
 102. Horová E, Mazoch J, Hiigertová J, Kvasni ka J, Skrha J, Soupal J, Prázný M.: Acute hyperglycemia does not impair microvascular reactivity and endothelial function during

103. M.Fysekidis, K. Takbon, Y.Jaber, E.Cosson, P.Valensi.: Increase in microcirculatory perfusion after insulin treatment in poorly controlled type 2 diabetes patients. The INSULin regimen and VAScular functions (INSUVASC) study. 48th Annual Meeting of the EASD (European Association for the Study of Diabetes, 1-5.October 2012, Berlin.
104. B.Rathsman, T.Nystrom, K. Jensen.: Preserved microcirculation in the foot after intensified insulin treatment in patients with type 1 diabetes mellitus. 48th Annual Meeting of the EASD (European Association for the Study of Diabetes, 1-5.October 2012, Berlin.
105. Jarnert C, Kalani M, Rydén L, Böhm F.: Strict glycaemic control improves skin microcirculation in patients with type 2 diabetes: A report from the Diabetes mellitus And Diastolic Dysfunction (DADD) study. *Diab Vasc Dis Res.* 2012 Oct;9(4):287-95.
106. Sun PC, Chen CS, Kuo CD, Lin HD, Chan RC, Kao MJ, Wei SH.: Impaired microvascular flow motion in subclinical diabetic feet with sudomotor dysfunction. *Microvasc Res.* 2012 Mar;83(2):243-8.
107. Urban M, Peczyńska J, Kowalewski M, Głowińska-Olszewska B. Does autonomic diabetic neuropathy influence microcirculation reactivity in adolescents with diabetes type 1?. [Article in Polish]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2007;13(1):23-6.
108. Shamim-Uzzaman QA, Pfenninger D, Kehrer C, Chakrabarti A, Kacirotti N, Rubenfire M, Brook R, Rajagopalan S. Altered cutaneous microvascular responses to reactive hyperaemia in coronary artery disease: a comparative study with conduit vessel responses. *Clin Sci (Lond).* 2002 Sep; 103(3):267-73.
109. Vuilleumier P, Decosterd D, Maillard M, Burnier M, Hayoz D. Postischemic forearm skin reactive hyperemia is related to cardiovascular risk factors in a healthy female population. *J Hypertens* 2002;20: 1753-61757. 103 : 267-273.
110. Strain WD, Chaturvedi N, Hughes A, Nihoyannopoulos P, Bulpitt CJ, Rajkumar C, Shore AC.: Associations between cardiac target organ damage and microvascular dysfunction: the role of blood pressure. *J Hypertens.* 2010 May;28(5):952-8.
111. Strain WD, Chaturvedi N, Leggetter S, Nihoyannopoulos P, Rajkumar C, Bulpitt CJ, Shore AC.: Ethnic differences in skin microvascular function and their relation to cardiac target-organ damage. *J Hypertens.* 2005 Jan;23(1):133-40.
112. Strain WD, Chaturvedi N, Bulpitt CJ, Rajkumar C, Shore AC.: Albumin excretion rate and cardiovascular risk: could the association be explained by early microvascular dysfunction? *Diabetes.* 2005 Jun;54(6):1816-22.

113. So Y.: Relationship between post-occlusive forearm skin
 disease in patients with Type 2 diabetes--a novel index for
 detecting micro- and macrovascular dysfunction using laser Doppler flowmetry. *Diabet*
Med. 2009 Jan;26(1):83-8.
114. Nguyen TT, Shaw JE, Robinson C, Kawasaki R, Wang JJ, Kreis AJ, Wong TY.:
 Diabetic retinopathy is related to both endothelium-dependent and -independent responses
 of skin microvascular flow. *Diabetes Care.* 2011 Jun;34(6):1389-93.
115. Lim SC, Caballero AE, Arora S, Smakowski P, Bashoff EM, Brown FM, Logerfo
 FW, Horton ES, Veves A.: The effect of hormonal replacement therapy on the vascular
 reactivity and endothelial function of healthy individuals and individuals with type 2
 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Nov;84(11):4159-64.



5.1. Prohlášení autora

Prohláuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Souhlasím, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložení elektrické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Plzni

MUDr. Jitka Tomešová

Podpisí



PDF Complete

Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.

[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)

Tomáš Jitka. *Mikrocirkulace u syndromu diabetické nohy (Microcirculation in the diabetic foot syndrome)*. Plzeň, 2013. 56 stran, 5 příloh.

Dizertáční práce. Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta UK v Plzni, 1. Interní klinika FN Plzeň. Tiskovitel: Lacigová, Silvie.

a) s impakt faktorem

Tomesova J, Gruberova J, Lacigova S, Cechurova D, Jankovec Z, Rusavy Z *Differences in skin microcirculation on the upper and lower extremity in patients with diabetes mellitus. Relationship of diabetic neuropathy and skin microcirculation.* Diabetes Technol Ther. 2013 ó **IF 1,931**

b) bez impakt faktoru

Tome-ová J., Gruberová J., Brofl P., Lacigová S., Krma M., Ru-avý Z. *Metody vy-et ování mikrocirkulace k fle.* Vnit ní léka ství, 2013.

Tome-ová J, Lacigová S, echurová D, Gruberová J, Ru-avý Z. *Neobvyklá p í ina defektu nohy u nemocného s diabetes mellitus.* Vnit Léč. 2012 Nov;58(11):875-7

Publikace bez vztahu k tématu dizerta ní práce

a) s impakt faktorem

Jankovec Z, Krcma M, Gruberova J, Komorousova J, **Tomesova J**, Zourek M, Rusavy Z. *Influence of physical activity on metabolic state within a 3-h interruption of continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes.* Diabetes Technol Ther. 2011 Dec;13(12):1234-9. doi: 10.1089/dia.2011.0121. Epub 2011 Aug 30. **IF 1,931**

Lacigova S., **Tomesova J.**, Gruberova J., Rusavy Z., Rokyta R. *“Mesodiencephalic” modulation in the treatment of diabetes neuropathy.* Neuroendocrinol Lett 2013; 34(2): 101-108. **IF 1,296**

b) bez impakt faktoru

Lacigova S., **Meinlova J.**, Gruberova J. *Srdce nemocného s diabetem 1. typu.* Vnitř Lek. 2010 May;56(5):418-26.

echurová D, Lacigová S, fiourek M, Gruberová J, Haladová I, **Tome-ová J**, Ru-avý Z. *Spondylodiscitida, epidurální empyém jako komplikace syndromu diabetické nohy.* Vnitř Lek. 2013 May.

Meinlová J., Bláhová H., Hypertenzní krize. Seminář 1 IK FN Plzeň, 18.4.2009

Meinlová J., Jandová M, Kokořová M: *Vliv senzorové pumpy na zlepšení kompenzace diabetu, kasuistika. finkové dny aneb technologie v diabetologii 27.8.-29.8.2010*

Tomešová J., Lacigová S., Gruberová J.: *Možnosti neinvazivního vyšetření mikrocirkulace kůže u pacientů s diabetes mellitus v dnešní době*, Technologie v diabetologii 2010.

Meinlová J., Lacigová S, Haladová I, Kráma M, Gruberová J, Ružavý Z: *Využití iontoforézy ke sledování kožní mikrocirkulace u pacientů s DM s periferní neuropatií. XLVI. Diabetologické dny, Luhačovice 22.-24.4.2010, Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživiva (DMEV) 2010 (13) Suppl. 1, s. 31.*

Tomesova J., Lacigova S., Gruberova J. - *Up-to-date possibilities of non-invasive skin microcirculation examination with diabetes mellitus patient*, Advanced technologies and treatments of diabetes 16.-19.2.2011, sborník konference.

Meinlová, Mrázková, Paffin, Vlk., Těpaník, Legerský. *Iontoforéza a kožní mikrocirkulace u pacientů s diabetes mellitus*. Studentská vědecká konference 21.5.2010.

Meinlova J., Lacigová S.: *Diabetická ketoacidoza*, interaktivní kazuistika, web. portál www.euni.cz, 2011.

Tomešová J., Gruberová J., Šesák V., Kolářková H., Lacigová S., Ružavý Z. - *Reaktivita mikrocirkulace kůže při použití vazodilatačních látek u pacientů s diabetes mellitus. XLVII. Diabetologické dny, Luhačovice, 14.-16.4.2011*

Meinlová, Mrázková, Paffin, Vlk., Těpaník. *Měření mikrocirkulace kůže u diabetiků iontoforezou o rozdíl mezi horní a dolní končetinou*. Studentská vědecká konference 19.5.2011

Lacigová S, Šechurová D, **Meinlová J**, Gruberová J. *Atypické příznaky syndromu diabetické nohy*. Postgraduální lékařské dny, Plzeň 10.-12.2.2009

M. Krcma, D. Cechurova, J. Gruberova, S. Lacigova, **J. Meinlova**, Z. Rusavy, *Skin microvascular flow spectral analysis and its correlation to cardiovascular neuropathy in diabetic patients type 1* ATTD 2009, 25.2.-28.2., Athény.

echurová D, **Meinlová J**, Lacigová S. *Neobvyklá p í ina š syndromu diabetické nohyõ.*

Mezioborové sympozium s mezinárodní ú astí šSyndrom diabetické nohyõ. 27.11.2009 Praha

Jankovec Z, Cechurova D, Krcma M., Lacigova S., **Meinlova J.**, Zourek M, Rusavy Z.: *Effect of physical activity on metabolic state within a 3-hour stoppage of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) treatment in type 1 diabetes.* Abstract book. 3rd International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, February 10-13, 2010, Basel.

Krcma M., J. Gruberova, **J. Meinlova**, Z. Jankovec, Z. Rusavy: *Post-occlusion peak flow ó useful diagnostic test for laser doppler flowmetry in diabetic patients*, ATTD 2010, sborník konference.

Jankovec Z, **Meinlova J.**, Rusavy Z. *Physical activity and metabolic state within a 3-hour stoppage of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) treatment in type 1 diabetes..* Diabetes 2010, 59, Suppl. 1: 1196-P. 70th scientific session of American Diabetes Association, June 25-29, 2010, Orlando

Lacigová S, D. echurová, **J. Tome-ová**, D. Richterová, L. Loukotová. *Rehabilitace u syndromu diabetické nohy.* Mezioborové sympozium s mezinárodní ú astí, Praha 26.11.2010. Kazuistiky v diabetologii 2010 (8) Suppl. 2, s. 15-17.

Gruberova J., **Tome-ová J.**, Lacigová S., Ru-avý Z. ó *The pump treatment in type 2 diabetes compared to intensified insulin analog treatment: Study design and the first results.* Advanced technologies and treatments of diabetes 16.-19.2.2011, sborník konference.

Gruberová J., **Tome-ová J.**, esák V., Kolá ková H., Ru-avý Z. *Srovnání reaktivity mikrocirkulace u obézních pacient s diabetem a bez diabetu mellitu*, XLVII. Diabetologické dny, Luha ovce, 14.-16.4.2011.



PDF Complete
Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

20.4.2013, Luhačovice

Tomesová, J., Gruberová, Z., Rusavý: *První zkušenosti diabetické neuropatie*. 49.Diabetologické dny 18.-

Gruberova J., Lacigova S., **Tomesova J.**, Rusavy Z. Srovnání lé by inzulinovou pumpou a intenzifikovaným izulinovým režimem u diabetik 2.typu s neuspokojivou kompenzací.

49.Diabetologické dny 18.-20.4.2013, Luhačovice

Tomesova J, Gruberova J, Lacigova S, Cechurova D, Jankovec Z, Rusavy Z *Differences in skin microcirculation on the upper and lower extremity in patients with diabetes mellitus. Relationship of diabetic neuropathy and skin microcirculation.* Diabetes Technol Ther. 2013 6 **IF 1.931**

Tomeová J, Gruberová J., Brofl P., Lacigová S., Krma M., Ruavý Z. *Metody vyšetování mikrocirkulace k fle.* Vnitní lékařství, 2013.

Tomeová J, Lacigová S, Cechurová D, Gruberová J, Ruavý Z. *Neobvyklá porúcha defektu nohy u nemocného s diabetes mellitus.* Vnitřní Léč. 2012 Nov;58(11):875-7

Lacigova S., **Tomesova J.**, Gruberova J., Rusavy Z., Rokyta R. *“Mesodiencephalic” modulation in the treatment of diabetic neuropathy.* Neuroendocrinol Lett 2013; 34(2): 101-108 **IF 1,296**

Jankovec Z, Krcma M, Gruberova J, Komorousova J, **Tomesova J**, Zourek M, Rusavy Z. *Influence of physical activity on metabolic state within a 3-h interruption of continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes.* Diabetes Technol Ther. 2011 Dec;13(12):1234-9. doi: 10.1089/dia.2011.0121. Epub 2011 Aug 30. **IF 1,931**