

ita Karlova v Praze

Léka ská fakulta UK v Plzni

1. Interní klinika FN Plze



Studijní obor: Vnit ní lékařství

Mikrocirkulace u syndromu diabetické nohy

Autoreferát dizerta ní práce

MUDr. Jitka Tomeová

Plze 2013

Uchaze : MUDr. Jitka Tomešová
Diabetologické centrum I. IK FN a LF UK v Plzni
Alej svobody 80
323 00 Plze

Tržkolitel: Doc. MUDr. Silvie Lacigová, PhD.
Diabetologické centrum I. IK FN a LF UK v Plzni
Alej svobody 80
323 00 Plze

Oponenti: Doc. MUDr. Rudolf Chlup, CSc.
Ústav fyziologie, LF UP v Olomouci
Hn votínská 3, 779 00 Olomouc

Doc. MUDr. Martin Prázný PhD.
III.interní klinika VFN
U nemocnice 1, Praha 2, 128 08

Prof. MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc.
Diabetologické centrum IKEM
Václavská 1958/9, Praha 4, 140 21

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba disertační práce před komisí pro obhajobu disertačních prací v oboru vnitřní lékařství se koná dne:

Místo obhajoby:

S disertační prací je možno se seznámit na děkanát Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni, Husova 3, Plze .



PDF
Complete

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

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

	5
2. Teoretická část	6
3.1. Metody vyšetření mikrocirkulace kůže.....	6
2.1.1 Měření transkutánního tlaku kyslíku - transkutánní oxymetrie (tcpO ₂)	6
2.1.2 Měření kožního perfúzního tlaku - Skin perfusion pressure, SPP.....	7
2.1.3 Kapilaroskopie	7
2.1.4 Orthogonal Polarization Spectral (OPS) imaging.....	8
2.1.5 Sidestream Dark Field (SDF) imaging.....	8
2.1.6 Laser Doppler Flowmetrie (LDF)	9
2.1.7 Laser Doppler Imaging (LDI) nebo také Laser Doppler Perfusion Imaging (LDPI) 13	
2.1.8 Laser Speckle Contrast Imaging (LSCI)	13
3.2. Shrnutí teoretické části:.....	14
3. Praktická část	15
Reaktivita mikrocirkulace kůže u pacientů s diabetes mellitus 2 typu.....	15
3.1. Hypotéza a cíle práce:	15
3.2. Metodika a statistické zpracování.....	15
3.3. Výsledky:.....	17
3.4. Diskuze:.....	22
3.5. Shrnutí praktické části.....	25
Seznam použitých zkratk í ..	26
Literatura í ..	27
Abstrakt (CZ) í ..	31
Abstrakt (EN) í ..	32
Publikace í ..	34

e v posledních letech p edm tem zájmu pro její

potenciální patogenní roli ve vzniku diabetických komplikací, p edev-ím syndromu diabetické nohy.

Z mnoha studií víme, že metabolické zm ny u pacient s diabetes mellitus zp sobují jak funk ní, tak strukturální zm ny v oblasti mikrocirkulace (1,2)

P edm tem této diserta ní práce je uvést nápl a výsledky postgraduálního doktorského studia, jeho cílem je sledování mikrocirkulace k fle u pacient s diabetes mellitus (DM). Jedním z cíl této práce je podat ucelený p ehled dosud vyufflivaných metod vy-et ení mikrocirkulace, jejich teoretické i praktické vyuffití a porovnat výhody a nevýhody jednotlivých metod.

V pr b hu postgraduálního studia byla provedena praktická ást práce se zam ením na reaktivitu mikrocirkulace k fle u pacient s diabetes mellitus 2 typu. Zam ili jsme se na porovnání reaktivity na horní a dolní kon etin . Sledovali jsme také rozdíly v reaktivit mikrocirkulace k fle u pacient s p itomností diabetické neuropatie a bez ní, a zji-ovali jsme vztah mezi mikrocirkulací k fle a ostatními chronickými komplikacemi a kardiovaskulárními rizikovými faktory.

Funkce mikrocirkulace byla hodnocena pomocí Laser Doppler iontoforezy, nové metody dosud v R tém nepoufflivané.

P ínosem práce jsou nové poznatky v oblasti detekce poruch mikrovaskulární reaktivity a jejich t sného vztahu k diabetické neuropatii. P enesení této metody do praxe by zvý-ilo v asnou diagnostiku nemocných v riziku vzniku diabetických komplikací a SDN.

Metody vyšetření mikrocirkulace kůže

Mikrovaskulární dysfunkce je v dnešní době, na základě mnoha studií, spojována s řadou cévních onemocnění (3). Jako reprezentativní cévní oblast k vyhodnocení a pochopení mechanismu mikrovaskulární funkce a jejích poruch se považuje mikrocirkulace kůže (4). Koflní mikrocirkulace se v posledních letech stala ukazatelem systémové mikrovaskulární funkce u řady nemocí. Patří sem hlavně hypertenze, dále ostatní kardiovaskulární rizikové faktory (5), diabetes mellitus (6), chronické selhání ledvin (7). Vyuffívá se k sledování mikrocirkulace různých orgánových systémů během chirurgického výkonu, k sledování funkce tkáňové, u popálenin. Koflní mikrocirkulace se také vyuffívá jako model mikrovaskulární funkce u experimentálního modelu (8).

Metody měření se rozdělují na techniky umožňující sledování morfologie cév (například kapilaroskopie a od ní odvozené metody) nebo techniky, které nám dávají informaci o funkci mikrocirkulace (laser doppler metody při použití provokačních testů). Dále na metody, které umožňují měření mikrocirkulace (laser systémy) nebo nepřímé měření (transkutánní tlak kyslíku, místní kapnometrie apod.).

2.1.1 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 kůže. Metoda poskytuje bezprostřední informaci o schopnosti tkáň uvolnit kyslík. Pro zvýšení permeability kůže je doporučená zahřátí senzoru na teplotu 44°C, při této teplotě je dosaženo maximální vasodilatace a tím i maximální hyperémie.

Jedná se o metodu levnou, umožňující kontinuální monitoraci transkutánního tlaku kyslíku.

Zachycuje i hlubší vrstvy pokožky, není tomu například u Laser Doppler Flowmetrie.

Metoda je dnes již poměrně rozšířená i v klinické praxi, data jsou dobře porovnatelná a vyhodnotitelná. Technika je založená na nepřímém měření mikrocirkulace. Měření je nutné provádět pouze za standardních vnějších podmínek. Nevýhodou metody je relativní časová náročnost. Před každým měřením je nutná kalibrace sond a vyžadují se přibližně 20 minut k ustálení hladiny O₂ v kontaktní kapalině. Celkové měření trvá 45-60 minut. Proto není tato metoda vhodná pro emergentní situace. Jakékoliv podráždění kůže (vyrážka, krápnutí, zánět, recentní oholení kůže a jiné) ovlivňuje měření a může být zdrojem chybných dat.

Dále je metoda ovlivněna také systémovými faktory (plicní onemocnění, anémie, chronická ischemická choroba srdce). TcpO₂ je v dnešní době rutinně vyuffívána a je schválena úhradou

tupn ischemické choroby dolních kon etin (9).

aflují za fyziologické. TcpO₂ pod 30mmHg je hranicí pro kritickou kon etinovou ischemií s nízkou prognostickou hodnotou hojení (10). M ení je výhodné zejména u diabetik s mediokalcinozou, kde je diagnostika ischemie kon etin pomocí nap . dopplerovského ultrazvukového vy-et ení nespolehlivá. TcpO₂ se také používá k posouzení viability a možnosti zhojení defekt p ed amputa ními výkony, kdy p i hodnot pod 30mmHg je hojení defektu bez cévní intervence nepravd podobné. Své využití má i v hyperbarické medicín ke zji-t ní reaktivity tkání a p edpokládané efektivity hyperbarické oxygenoterapie (11), p i výzkumu syndromu spánkové apnoe (využití m ení tká ového CO₂ na stejném principu), v intenzivní medicín jako alternativa ke sledování saturace.

2.1.2 M ení kořního perfúzního tlaku - Skin perfusion pressure, SPP

Jedná se o neinvazivní metodu , která je založena na m ení perfúzního tlaku. Po uvoln ní ízené okluze kon etiny manfletou dojde k obnovení perfúze v mikrocirkulaci. Laserový senzor je umíst n p ímo v okluzní manflet a snímá obnovený pr tok. Metoda nám íká informaci o reaktivit mikrocirkulace. Stejn jako tcpO₂ se využívá k ur ení pravd podobnosti hojení rány (12), k diagnostice chronické kon etinové ischemie a sledování efektu endovaskulární intervence (13). Za fyziologickou se považuje hodnota perfúzního tlaku nad 50mmHg. Hodnota pod 30mmHg koreluje se zho-enou prognózou hojení defekt a odpovídá kritické kon etinové ischemií. Jedná se o asov enáro nou, neinvazivní metodu vy-et ení mikrovaskulární reaktivity. Není ovlivn na lokálními faktory (otokem, otlakem, lokalizací defektu, anemií apod.).

2.1.3 Kapilaroskopie

Kapilaroskopie je mikroskopická metoda, umofl ující p ímé, in vivo, pozorování kořních kapilár. Jako jediná metoda umofl uje sledovat pouze nutritivní kapilární e i-t v hloubce p íblífln 50-200um. Vyuřívá mikroskopu s osv tlením pozorované plochy intenzivním zeleným sv tlem, ímfl je dosažnuto maximálního kontrastu s krevními elementy. V dne-ní dob je b flné propojení mikroskopu s videem a po íta ové zpracování obrazu, cofl umofl uje podrobn j-í zhodnocení a porovnání nález - videokapilaroskopie. Vy-et ovat lze pouze kapiláry, které jsou umíst ny rovnob fln s kořním povrchem (nehtové l flko). P i základní (nativní) kapilaroskopii se hodnotí po et a morfologie kapilár, stupe stázy, po et otev ených kapilár a dal-í. Dynamickou kapilaroskopií hodnotíme pr toky kapilárním e i-t m (blood flow velocity). Mezi výhody pat í relativn nízká cena. Umofl n í pozorování kapilárního systému v reálném ase, sledování morfologie kapilárního systému, denzity

Změny v uvedených parametrech jsou
metodou metody je také možnost zpětného

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 uložení povrchová a rovnoběžná s povrchem kůže (nehtové lůžko). Metoda je relativně pracná, časová náročnost se odvíjí od zkušeností vyšetřujícího. Pigment pokožky silně absorbuje viditelné světlo, které je využito jako zdroj světla, což může být vyšetření problematickým zejména u pacientů s vyšetřovací pigmentací pokožky. Tato metoda je rutinně využívána v klinické praxi: v angiologii, revmatologii, diferenciální diagnostika primárního a sekundárního Raynaudova syndromu (14) a dalších systémových onemocnění pojiva (15). V diabetologii k posouzení mikrocirkulace u pacientů s defekty dolních končetin, ke stanovení závažnosti ischemie a rizika vzniku defektu (například klasifikace podle Fagrella), dále jako doplňující vyšetření v různých oborech pediatrie s možným vztahem k porušením mikrocirkulace.

2.1.4 Orthogonal Polarization Spectral (OPS) imaging

Metoda nabízí semikvantitativní analýzu mikrocirkulace. Lineárně polarizované světlo prochází přes dle paprsků a dopadá na povrch tkáně. Světlo, které prochází do hloubky tkáně, kde dochází k vícečetnému 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.

2.1.5 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 zpět tkání. Poskytuje zobrazení mikrocirkulace s větším rozlišením a kontrastem (16). Je možné zřetelně pozorovat pohybující se erytrocyty (jako tmavé skvrny pohybující se oproti světelnému záření pozadí) a obraz analytickým softwarem vyhodnotit. Se sondou je možno vyšetřovat přímo držením v ruce nebo lépe prostřednictvím nastavitelného fixátoru s flexibilním ramenem. Nejčastěji je měření sublinguální sliznice.

			faktory, BKCa kanály
P echodná hyperemie	Na endotelu nezávislá	vazodilatace	Myogenní odpov

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

LDF je metoda relativn cenov dostupná. P i vytvo ení skript na po íta í pomocí softwaru se snifluje uflivatelská náro nost metody. Vyzna uje se dobrým asovým rozli-ením. Vzhledem k vysoké variabilit m ení a velké citlivosti je metoda technicky náro ná. Je nutné omezit ru-ivé vlivy, jako jsou vibrace, zm ny teploty, pohybové artefakty. Nevýhodou m fle být také hloubka m ení, n kolik mm, cofl limituje pouflití LDF pro povrchové struktury jako koflní a mukózní povrchy (26).

Testy s pouflitím farmak ó sledování mikrocirkulace pod vlivem ur íté látky je moflné pomocí mikrodialýzy a iontoforezy.

- Mikrodialýza:** je semiinvasivní metoda pouflívající ke vpravení nebo odstran ní lék í molekul do intersticiálního prostoru v k fli. (27). Tato metoda je v na-í oblasti zájmu v podstat nahrazena iontoforezou.
- Iontoforeza:** je facilitovaný pohyb iont p es membránu. Vyuffívá elektrického náboje iont a umoflní jejich rychlejší pr ník do tkán . Bez vlivu elektrického proudu by vst ebávání látek z povrchu k fle trvalo desítky hodin. Pouflívají se dv elektrody. První s nábojem stejné polarity jako má pouflitý iont, který je touto elektrodou odpuzován a naopak p itahován k elektrod druhé opa né polarity. 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 (28,29). Metoda umofl uje bezpečné vpravení malého mnoflství farmaka do cílové oblasti. Mnoflství uvoln ného farmaka závisí na intenzit a délce pouflitého proudu.

Pro zkoumání mikrocirkulace k fle se pouflívají následující látky p sobící na cévní e i-t : Nejvíce pouflívající je acetylcholin chlorid (ACH) a nitroprusid sodný (NPS) k

nezávislé odpovědi (29,30). Další farmaka používaná

Tabulka 2.- Farmaka používaná při iontoforeze

Farmakum	Typ reakce	Receptory	Efekt	Mofný mechanismus
Acetylcholin	Endotel závislá	M3 muskarinové	Vazodilatace	NO, Prostaglandiny, EDHF
Adrenalin, noradrenalin, epinefrine, norepinefrine	Endotel nezávislá	Alfa receptory hladkých bun k cév	Vazokonstrikce	Rozdílné intracelulární cesty závislé na typu alfareceptoru
Bradykinin	Endotel závislá	B2	vazodilatace	NO a produkce eikosanoid , prostaglandiny,
Bretylum	Endotel nezávislá		Vazodilatace	Blokace uvolní transmitter z e zakon ení noradrenergických nerv
C-peptid	Nejspí-e endotel závislá		vazodilatace	Aktivita NA/K-ATPázy a NO
CGRP	Nejspí-e endotel nezávislá		vazodilatace	P ímo nebo nep ímo na hladkou svalovinu bun k, stimulace sympatických vláken
Deionizovaná voda	Endotel závislá i nezávislá		vazodilatace	C vlákna a prostaglandiny
Histamine	Endotel závislá i nezávislá	H1 a H2	vazodilatace	H1: endoteliální bu ky, H2: p ímý efekt na hladkou svalovinu bu ek

	nezávislá		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 rozlišení vazodilatace na endotelu závislé a na endotelu nezávislé. Metoda je bezpečná a pro vyšetované nenáročná. Na rozdíl od injekční aplikace není iontoforetická aplikace látky a vyšetování bolestivé, což zvyšuje compliance vyšetovaných pacientů. Z těchto důvodů lze vyšetování opakovat a porovnávat výsledky. Metoda je zatím využívána pouze pro výzkumné účely. Ale vazodilatační efekt při iontoforeze se zvažuje jako nová terapie u nemocí postihující mikrocirkulaci prstů, jako je systémová skleróza (31). Vyšetování je delší a pro vyšetující náročnější. Metoda vyžaduje aplikaci látky v přesně určených časových intervalech. Nedodržení časových odstupů bývá častým zdrojem chyb. Aplikace farmak má fleu u kterých pacientů způsobit lokální iritaci pokožky, která sama vede k vazodilataci cestou nociceptivních vláken epidermis a tento jev může zkreslit výsledky měření. Tato komplikace závisí především na délce měření a množství aplikované látky. Mezi další faktory ovlivňující iontoforezu patří pH (kationty prostupují lépe než anionty), způsob aplikace látky (pulzní podání je více efektivní než aplikace kontinuální) a jako u všech metod biologické faktory (věk, pohlaví, tloušťka pokožky, hydratace pokožky, teplota pokožky). Mezi kontraindikace metody patří přítomnost poškození kůže v místě měření (dermatitida, ulcerace), přítomnost implantátů citlivých na elektrické impulsy (kardiostimulátor, kardioverter) a alergická reakce na používané látky v anamnéze. Tato metoda má i díky mnoha provokacím testům široké uplatnění ve výzkumné praxi. Byla použita ke sledování mikrocirkulačních změn u chronické ledvinové insuficience a chronických bérkových vředech (32). Ubbink et al zkoumal použití LDF při stanovení

Další studie sledovala reaktivitu mikrocirkulace u reaktivity oproti zdravým kontrolám (34). Většina studií využívá LDF při vyšetování koflní a svalové mikrocirkulace a reaktivity u kriticky nemocných (35). Další využití v oborech: angiologie (Raynaudův jev), v diabetologii (stanovení stupně kapilární ischemie a predikce rizika vzniku syndromu diabetické nohy (36,37).

Metody odvozené od LDF

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

Je bezkontaktní metoda, která zobrazuje průtok pokoflkou. Zobrazuje perfuzi pokoflky 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 (např. vyšetření perfuze pokoflky dlaně a prstu trvá cca 2 minuty). Metoda je využívána v širokém spektru oborů. V praxi se s ní můžeme setkat při hodnocení koflních iritací, při sledování procesu zhojování koflních ráků u pacientů po popáleninách, při vyšetření stupně poškození pokoflky při popáleninách. Metoda je užívatelsky 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. Metoda je časově náročnější než LDF, neumožňuje kontinuální monitoraci změny perfuze, nezachytí rychlé změny v perfuzi. Jedná se o metodu poměrně moderní, která najde v budoucnosti své místo.

2.1.8 Laser Speckle Contrast Imaging (LSCI)

Jedná se o novější techniku, která umožňuje nekontaktní, real time a neinvazivní monitoraci koflní mikrocirkulace (38). 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. LSCI je poměrně nová technika a k jejímu uplatnění v každodenní praxi budou nutné další studie. Jedná se o nekontaktní a real time techniku, která dramaticky snižuje variabilitu

Oproti LDF a LDPI zobrazuje LSCI pouze povrchové (je 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 (24). Mezi další metody, kterými lze vyšetřovat mikrocirkulaci, patří blízko infra-červená 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 kožní mikrocirkulace je velmi omezené.

3.2. Shrnutí teoretické části:

Právě uvedený souhrn slouží jako pohled neinvazivních metod používaných k vyšetření mikrocirkulace. Není možné říci, které vyšetření slouží ke zhodnocení mikrocirkulace lépe a které hůře. Důležitější je, co je cílem vyšetření. Při zavádění nové metody je nutné brát zřetel na personální a finanční možnosti pracoviště a na skutečnost, zda bude metoda užívána pro vdecké 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. Tímto 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 provokativních testů. Umocňuje nám sledovat funkční rezervu a reaktivitu mikrocirkulace kůže. Při použití iontoforezy s vazoaktivními substancemi jsme schopni odlišit jednotlivé patofyziologické cesty porušené mikrocirkulace.

Reaktivita mikrocirkulace křečel u pacientů s diabetes mellitus 2 typu.

3.1. Hypotéza a cíle práce:

Porušená mikrocirkulace křečel 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 křečel a diabetické neuropatie. Změny v mikrocirkulaci křečel jsme posuzovali zvláště na jednotlivé testy pro případ periferní diabetické neuropatie.

Specifické cíle naší práce byly následující:

- porovnat reaktivitu mikrocirkulace křečel hodnocenou pomocí LDF iontoforezy u diabetických pacientů na HK a DK
- porovnat reaktivitu mikrocirkulace křečel 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 křečel a ostatními chronickými mikrovaskulárními komplikacemi a kardiovaskulárními rizikovými faktory

3.2. Metodika a statistické zpracování

Do studie bylo zahrnuto 52 pacientů s diabetes mellitus z diabetologického centra FN Plzeň. Další charakteristika skupiny je uvedena v tabulce 3.

Počet pacientů	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.

Sledovali jsme přítomnost mikrovaskulárních komplikací (retinopatie, nefropatie, neuropatie) a kardiovaskulárních rizikových faktorů (léčená hypertenze, hyperlipidemie, kouření).

Reaktivita kožní mikrocirkulace byla měřena pomocí iontoforezy. Přítomnost diabetické neuropatie jsme stanovovali pomocí 3 testů: Monofilament, Biotesiometru a Neuropadu.

Laser Doppler Iontoforeza: Každý pacient byl vyšetřen po 20 minutové aklimatizaci ve vyšetřovací místnosti (teplota 22°C). Měření proběhlo vlečle, DK i HK ve stejné úrovni.

K hodnocení mikrocirkulace jsme použili přístroj (PeriFlux Systém 5000), software (PeriSoft for Windows 2.5, PSW). Pro naměření jsme zvolili tyto dvě látky: 1% Acetylcholin chlorid (ACH) a 1% nitroprusid sodný (NPS), viz výše. Na DK byla elektroda na nártu mezi 1 a 2 prstem. Na HK jsme elektrodu umístili na distální část flexorové strany předloktí (na ulnární straně) (39). Použitý protokol (40). Změnu perfuze hodnotíme jako procentuální změnu od bazálního stavu.

U všech pacientů jsme provedli standardní vyšetření na přítomnost periferní diabetické neuropatie pomocí vyšetření pomocí monofilament (Semmes-Weinstein 5.07/10g), biotesiometru a neuropadu (neuropad[®] TRIGOCare International GmbH, Germany).

Monofilamenta (MF), testují povrchové tlustá silná myelinizovaná vlákna (A). Testujeme na palci, 3. a 5 metatarsu a na patě na obou DK. Jako pozitivní hodnotíme test při necitlivosti 1 a více míst (41-43).

ití. Pozitivita testu p i vibration perception threshold metatarsophalangeálním skloubení palce obou DK.

A **Neuropad**, který slouží k vyšetění sudomotorické funkce - autonomní neuropatie. Hodnotí pocení a cholinergní inervaci nohy (45-49). Náplast lepíme na plantu obou DK.

Na základ těchto metod byli pacienti rozděleni do 2 skupin. Pacienti bez diabetické neuropatie (negativita ve všech 3 testech) - DN⁻ (No -20). Pacienti s přítomností diabetické neuropatie (p i pozitivit alespo jednoho ze tří popsaných test) - DN⁺ (No -32). Změny v mikrocirkulaci kře jsme posuzovali zvlá na jednotlivé testy pro prkaz periferní DN.

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

3.3.Výsledky:

1. Celkem bylo vyšetěno 52 pacientů s DM. Bylo nalezeno statisticky významné snížení reaktivity mikrocirkulace kře na DK oproti HK p i aplikaci ACH. Stejný trend, i když statisticky nevýznamný byl pozorován p i reakci s NPS. Tabulka 4

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

	<i>DK</i>	<i>HK</i>	<i>P (DK vs.HK)</i>
ACH			
Baseline	10.6 (7.9; 11.9)	11.1 (8.7; 14.7)	NS (<i>P</i> = 0.507)
% zm na	276.1 (184.7; 558.2)	509.3 (316.1; 788.6)	<i>P</i> = 0.002
NPS			
Baseline	11.0 (8.5; 13.9)	12.9 (9.6; 16.7)	NS (<i>P</i> = 0.139)
% zm na	373.6 (237.7; 539.9)	405.4 (314.2; 821.3)	NS (<i>P</i> = 0.122)

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

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

diabetické neuropatie byli pacienti rozděleni na skupinu bez diabetické neuropatie (DN⁻) a skupinu 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	0
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 křečle 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⁺.

	P (DK vs.			DN ⁺		P (DK vs. HK)	P (DN ⁻ vs. DN ⁺)	
	DK	HK	HK ^a	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)
% zm na	603.7 (318.3; 864.0)	706.3 (469.5; 798,6)	NS (P = 0.748))	240.8 (165.6; 337.5)	462.9 (52.5; 788.6)	P = 0.0	0.001	P = 0.013
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)
% zm na	380.8 (451.8; 566.5)	514.5 (396.7; 773.3)	NS (P = 0.674)	366.0 (206.6; 470.7)	398.3 (308.6; 821.3)	NS (P = 0.157)	0.507	NS (P = 0.238)

ACH-acetylcholin chlorid, NPS-nitroprusid sodný, DN⁻-bez diabetické neuropatie, DN⁺-p ítomnost 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	Monofilamenta	Biotesiometr	Neuropad
20	ó	ó	ó
12	ó	ó	+
1	ó	+	ó
13	ó	+	+
6	+	+	+

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.

ednotlivých testů na prkaz DN (Monofilamenta,

	Monofilamenta (n = 6)	Biotesiometr (n = 20)	Neuropad (n = 31)
Muffí/fleny	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)

Tabulka 9 ó Reaktivita mikrocirkulace p i rozd lení pacientů podle jednotlivých testů pro prkaz DN (Monofilamenta, Biotesiometr and Neuropad).

	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	H		DK	H	DK	H
										DK	K				
ACH	9.3	8.9	NS	9.8	12.4	NS	10.1	11	NS	NS	N	NS	N	NS	N
Baseli	(7.8;	(7.9;	(P =	(7.7;	(8.9;	(P =	(7.8;	(8.6;	(P =	S		S		S	
ne	16.1)	13.8)	0.96	11.8)	15.3)	0.11	11.5)	14.3)	0.37						
%	237.	397	P =	224.	430	P =	244.	510.	P =	P =	N	P =	N	P =	N
chang	8	(206.	0.04	1	(206.	0.04	5	2	0.00	0.0	S	0.0	S	0.04	S
e	(174.	2;	9)	(170.	2;	1)	(164.	(320.	4	43		14		8)	
	1;	730.		3;	606.		4;	9;							
	280.	8)		289.	6)		355)	803.							
	5)			3)			1)								
NPS	16.3	11.5	NS	12.9	15.1	NS	11.3	12.9	NS	NS	N	NS	N	Ns	N
Baseli	(11.1	(9.6;	(P =	(9.9;	(11.9	(P =	(8.7;	(10.4	(P =	S		S		S	
ne	; 19.7)	12.8)	0.09	16.7)	; 17.7)	0.11	14.1)	; 16.9)	0.13						
%	370.	322	NS	366.	319.	NS	364.	401.	NS	NS	N	NS	N	NS	N
chang	2	(308.	(P =	4	9	(P =	4	9	(P =	S		S		S	
e	(359;	6;	0.53	(261.	(271.	0.53	(204.	(311.	0.28						
	394.	419.	1)	1;	2;	0)	2;	9;	6)						
	6)	9)		413.	736.		474.	828.							
				6)	7)		4)	2)							

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

ami reaktivity mikrocirkulace s p ítomností diabetické
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	
	Pozitivní		Negativní		(DK)	P (HK)
	DK	HK	DK	HK		
Retinopatie						
<i>N</i>	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						
<i>N</i>	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						
<i>N</i>	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						
<i>N</i>	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 ódolní kon etina, HK- horní kon etina

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

at hor-í mikrocirkulaci na DK oproti HK. Podobné výsledky p inesly i n které p edchozí studie (50-52). Tento rozdíl se vysv tljuje posturálním drfžením t la a tedy p sobením fyzikálních faktor jako je gravitace, mechanické namáhání, zvý-ení kapilárního tlaku a st iflných sil. Tyto faktory vedou ke zm nám mikrocirkulace na DK oproti jiným ástem t la ulofeným blíffe srdci a tudífl s nífl-ím hydrostatickým tlakem. Toto podtrhuje i nález kompromitované mikrocirkulace k fle na DK dokonce u zdravých jedinc bez diabetu (52,53). 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 synteza NO (2). Hamdy et al. (50) 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 ne 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 (54-57). NPS stimuluje p ímo bb. hladké svaloviny cév, k jejich po-kození dochází nej ast ji p i ateroskleroze nebo p i p ítomnosti jifl 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 nelila.

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 (50,52,53,58,59, 60). 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 (50,59). Postiflení sympatiku u p ítomné neuropatie zp sobí otev ení AV shunt a tím dochází k hypoperfuzi mikrocirkulace (58). Dal-í p í inou je sníflení venoarteriálního reflexu (61). V neposlední ad se uplat uje i p ímé p sobení diabetu na

év (50).

okou-eli korelovat s n kterými vybranými faktory. Skupina s diabetickou neuropatií a s hor-í reaktivitou mikrocirkulace byla star-í, a m la del-í trvání diabetu, ale nebyla h e kompenzovaná, nefl skupina bez neuropatie. Rozdílnou zku-enost m l Forst et al. (62), který ve své studii popsal zm ny v mikrocirkulaci jifl v asných stádiích DM. Ve studii Karnafela (39) je uvedeno, fle 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 inzulín (63). Fysekidis et al.(64) vysv tluje ú inek inzulinu na mikrocirkulaci zlep-ením endotelové i p ímo myogenní aktivity cév. Lep-í reaktivitu mikrocirkulace u pacient na IIR p í poufítí ACH popsala i studie (65). Z výsledk recentní studie (66) se zdá, fle i sama striktní glykemická kontrola vede k zlep-ení mikrocirkulace k fle. Tedy nezáleflí jen na samotném efektu inzulinu. P estofle diabetici s neuropatií v na-í studii, m li lep-í kompenzaci nefl skupina bez neuropatie, po-kození jejich mikrocirkulace bylo hor-í. Pozitivn se neuplatnila ani jejich vy-í dávka inzulinu/den.

P í porovnání reaktivity mikrocirkulace k fle 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 fle p í 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 fle a sudomotorickou dysfunkci (67,68). V souladu s t mito výsledky je i práce Zimny et al., který tvrdí, fle poru-ená mikrocirkulace k fle je p ítomna jifl p ítomnosti lehké neuropatie (60).

Z t chto výsledk bychom mohli usuzovat, fle autonomní neuropatie (stanovená pomocí neuropadu), p edchází manifestaci somatosenzitivní neuropatie (stanovené pomocí VPT i MF). Zda se tedy, fle jifl sama autonomní neuropatie dokáfle negativn ovlivnit mikrocirkulaci.(69).

Neuropad je test s vysokou senzitivitou pro diagnózu diabetické periferní neuropatie (46). Je to vy-et ení technicky nenáro né, rychlé, dostupné, interpretace výsledk je jednoduchá a pacient si ho m fle 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 (42). U nemocných se závažnou neuropatií (s pozitivním testem s MF a VPT; 12 pacient) bylo i významn j-í sníflení reaktivity (ACH) na HK oproti skupin , která m la

bin , která byla bez neuropatie. M ěme se domnívat, že systémové postífení mikrocirkulace i na HK. Jde o systémový d ěj, který p ěpokládáme v celém t ěle. Stále je ale nejhorší postífení mikrocirkulace na DK, na které se uplat ůje sou ěasn ě i posturální teorie.

3. Souvislost poru ěné mikrocirkulace k ěle s p ěítomností kardiovaskulárních rizikových faktor ů je známá z ěady studií (70-72). Arteriální hypertenze, hyperlipoproteinemie i kou ění jsou rizikovými faktory pro vznik endotelové dysfunkce (2) a logicky bychom o ěkávali zhor ění reaktivity mikrocirkulace p ě i p ěítomnosti t ěchto rizikových faktor ů. Stejn ě tak p ěítomnost diabetických komplikací, jako je nefropatie (stanovená pomocí MIA) a retinopatie, je s poru ěnou mikrocirkulací k ěle vzájemn ě spjatá (73,74). Rovn ě studie Thanh T. Nguyen popisuje snížení na endotelu závislé i na endotelu nezávislé vazodilatace u pacient ů s diabetickou retinopatií (75). Ne ěkan ě jsme vý ěe popsané vztahy mezi mikrocirkulací a ostatními chronickými komplikacemi (jako je retinopatie a nefropatie) a kardiovaskulárními rizikovými faktory (hypertenze a hyperlipidemie) v na ěí studii neprokázali. P ě í inou odli ěného výsledku ve zmín ěných studiích m ěle být použití jiné metodiky hodnocení mikrocirkulace neěl v na ěí studii. V t ěina uvedených studií pouělvala k hodnocení mikrocirkulace LDF postokluzivní reakci, coěl je metoda pouělvaná k ěasné detekci dysfunkce mikrocirkulace. Povaěluje se za sensitivní indikátor mikroangiopatie u pacient ů s DM (72-74). Reakce zprost edkovaná pomocí této metody je v ěak trochu odli ěná od t ě získané p ě i iontoforéze, kterou jsme pouělvali my. U postokluzivní reaktivní hyperemie se vyělívá mechanický vliv krevní vlny a uvoln ění NO. P ě i iontoforeze jde o mechanismus jiný (ad metodika studie), a proto m ěme mít jiné výsledky. Dal ěím zkreslením na ěích výsledk ů byl ur ěit nízký po ěet pacient ů ve skupinách. Roli m ěle hrát i skute nost, ěle pacienti v na ěí studii byli dlouhodob ě tlakov ědob ě kompenzováni, v dob ě m ění mikrocirkulace byli normotenzní. Hladina jejich lipidemie byla v posledních 6 m ěsících v norm ěle st ední hodnota MIA byla jen 110mg/den. Proliferativní retinopatie byla p ěítomna pouze u 1 pacienta, u ostatních byla p ěítomná jen simplexní forma. Dal ěím exkluzion kriteriem na ěí studie byly závaěné formy makroangiopatických a mikroangiopatických komplikací. Nena ěli jsme rov n ě rozdíly v mikrocirkulaci ve vztahu k pohlaví. Studie (76) prokazuje protektivní vliv estrogen ů na mikrocirkulaci. V na ěí studii byla ale v t ěina ělen postmenopauzálních, proto jsme rozdíly neo ěkávali. Vztah s kou ěním nebyl hodnocen, nebo ů z celého souboru kou ěli jen 4 nemocní.

aktivity 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 ohroženi 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-ít 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.

BKCa	kalciem aktivované draselné kanály
BMI	body mass index
cGRP	calcitonin generelated peptide
DDI	denní dávka inzulínu
DK	dolní kon etiny
DM	diabetes mellitus
DN	diabetická neuropatie
HbA1c	glykovaný hemoglobín
HK	horní kon etiny
LDF	laser doppler flowmetrie
LDI	laser doppler imaging
LDPI	laser doppler perfusion imaging
LSCI	laser speckle contrast imaging
MF	monofilamenta
MRI	magnetic resonance imaging
NIRS	near infrared spectroscopy
NK1	neurokinin 1
NO	oxid dusnatý
NPS	nitroprusid sodný
OPS	orthogonal polarization spectral
PU	perfúzní jednotky, perfusion unit
SDF	sidestream dark field
SDN	syndrom diabetické nohy
tcpO ₂	transkutánní tlak O ₂
VPT	vibration perception threshold

- of diabetic macro- and microangiopathy. *Clin Nephrol.* 2008
- Horova E, Prazny M.: Endothelial dysfunction, causes, consequences and methods of assessment. *DMEV* 2009;12(3):139-147.
 - Roustit M, Cracowski JL. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. *Microcirculation.* 2012 Jan;19(1):47-64.
 - 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.
 - Levy BI, Schiffrin EL, Mourad JJ, Agostini D, Vicaut 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - Standards of medical care in diabetes 2012 (position statement). *Diabetes Care.* 2012, 35 (Suppl.1), p.11-63.
 - Kawadara O. Assessment of macro- and microcirculation in contemporary critical limb ischaemia. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011, 78, p.1051-1058.
 - Takáts A, Garai I, Papp G et al. Raynaud's syndrome, 2011. *Orv Hetil* 2012 Mar 18; 153(11): 403-9.
 - 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(5):362-5. Chinese.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004 Sep;32(9):1825-31.
 - Pérez-Bárcena J, Goedhart P, Ibáñez 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.
 - 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.
 - 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.
 - Kaiser M, Yafi A, Cinat M, Choi B, Durkin AJ. Noninvasive assessment of burn wound severity using

- and future modalities. Burns. 2011 May;37(3):377-86.
- andes FF, Dorigo DM, Bottino DA, Bouskela E. Use of e chronic venous insufficiency. J Vasc Surg. 2006 May;43(5):1037-44.
26. 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.
 27. 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.
 28. Tesselaar E, Sjöberg F. Transdermal iontophoresis as an in-vivo technique for studying microvascular physiology. Microvasc Res. 2011 Jan;81(1):88-96.
 29. Turner J, Belch JJ, 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. Hofírek I, Sochor O, Olovský J. Assessment of changes in peripheral microcirculation in type I diabetics with laser doppler flowmetry. [Article in Czech] Vnitr Lek. 2004 Nov;50(11):836-41.
 37. Jorreskog 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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.
 42. 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.
 43. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA.: Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA. 2005 Jan 12; 293(2):217-28.
 44. 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.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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

Fedele T, D'Amato C, Cacciotti L, Maiello MR. Neuropad as a and sensorimotor neuropathy. *Diabet Med* 2009;26:6866692.

49. Kamenov ZA, Petrova JJ, Christov VG. Diagnosis of diabetic neuropathy using simple somatic and a new autonomic (neuropad) tests in the clinical practice. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010;118:2266-233.
50. 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.
51. 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.
52. Hile C, Veves A.: Diabetic neuropathy and microcirculation. *Curr Diab Rep*. 2003 Dec;3(6):446-51.
53. Arora S, Veves A, Caballaro AE, Smakowski P, LoGerfo FW.: Estrogen improves endothelial function. *J Vasc Surg*. 1998 Jun;27(6):1141-6; discussion 1147.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Chao CY, Cheing GL.: Microvascular dysfunction in diabetic foot disease and ulceration. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009 Oct;25(7):604-14. Review
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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 hyperinsulinemic isoglycemic and hyperglycemic clamp in type 1 diabetic patients. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:851487.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Urban M, Peczy ska J, Kowalewski M, Gówi ska-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.
69. 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.

M, Burnier M, Hayoz D. Postischemic forearm skin reactive risk factors in a healthy female population. *J Hypertens* 2002;20:

71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.

(DN) není okrajovou komplikací nemocných s diabetem, prevalence a incidence neklesá. I zde platí, že přesná diagnostika a léčba, nebo dokonce prevence vzniku defektů se projeví snížením zdravotnických nákladů a hlavně snížením utrpení nemocných. Dizertní 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 předstoupit diagnostiku této komplikace do přesných stádií, jež před vznikem defektů, k diagnostice porušené mikrocirkulace kře.

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

Sledování mikrocirkulace kře se v posledních letech stalo středem zájmu mnoha studií pro její významnou roli v patofyziologii závažných onemocnění. Předkládaná práce zahrnuje ve své teoretické části přehled metod, kterými je v dnešní době možné mikrocirkulaci kře 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 kře a ostatními chronickými komplikacemi a kardiovaskulárními rizikovými faktory.

Výsledky ukázaly snížení reaktivity mikrocirkulace kře na dolní končetině oproti horní končetině.

Studie potvrdila úzký vztah mezi porušenou mikrocirkulací kře 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 či Semmes-Weinsteinových monofilamentů). Nemocní s diabetickou neuropatií jsou ohroženi vznikem SDN sníženou citlivostí, ale i poruchou mikrocirkulace kře. 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.

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](#)

risk of diabetic foot syndrome development by reduced sensitivity, but also for impaired skin microcirculation. 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.

a ní práce

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

Tomeová J., Gruberová J., Brofl P., Lacigová S., Krma M., Ruavý Z. *Metody vy-et ování mikrocirkulace k fe.* Vnit ní léka ství, 2013.

Tomeová J, Lacigová S, echurová D, Gruberová J, Ruavý 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 diabetic 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 I. typu.* Vnitř Lek. 2010 May;56(5):418-26.

echurová D, Lacigová S, fiourek M, Gruberová J, Haladová I, **Tomeová J**, Ruavý Z. *Spondylodiscitida, epidurální empyém jako komplikace syndromu diabetické nohy.* Vnitř Lek. 2013 May.