

Skin microcirculation in the diabetic type 2 patients

Mikrokrążenie skórne u chorych na cukrzycę typu 2

Marek Ciecierski, Radosław Piotrowicz, Arkadiusz Jawień

Department and Clinic of Surgery, Medical University, Bydgoszcz, Poland (Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej AM w Bydgoszczy, Szpital Wojewódzki w Bydgoszczy im. dr. J. Biziela)

Abstract

Introduction. Late complications of diabetes mellitus are caused by microangiopathy. The issue of this study was to evaluate skin microcirculation by means of doppler flowmeter in type 2 diabetic patients.

Material and methods. We examined 60 subjects (109 limbs). The diabetic group was composed of 35 patients (65 limbs) suffering from type 2 diabetes mellitus treated by insulin or oral therapy, aged 30 to 92 years. Mean age in this group was 62.3 ± 12.6 years. Control group was composed of 25 subjects (49 limbs), aged 38 to 76 years. Mean age was 59.4 ± 10.5 years. Subjects receiving drugs affecting skin microcirculation or with symptoms of other vascular abnormalities of lower limbs were excluded. The diabetic group was divided into 3 subgroups according to duration of diabetes (below 5 years, 5–10 years, above 10 years). Laser doppler flowmeter Periflux 4001 (Perimed, Sweden) was used in the study. The probe of LDF was placed on dorsal aspect of foot. Tests affecting microcirculation were performed after measurement of rest flow (RF) — it means reactive hyperemia (RH), veno-arteriolar response (VAR) and thermal hyperemia test (TSR) in 44°C . These parameters were evaluated in points, sum of it formed scoring. Diabetic group was compared with normals. Previously separated subgroups of diabetics were analysed additionally. Statistical analysis was performed with aid of T-Student and linear correlation tests.

Results. Skin perfusion at rest was higher in diabetic group than in normals (16.9 vs. 14.9 PU). No significant differences were found in microangiopathy index and reactive hyperemia test. Diabetics presented significantly diminished veno-arteriolar response (33.6% vs. 54.7%) and thermal hyperemia test (491 vs. 1463%). Scoring calculated for diabetics was 7.5 vs. 1.0 of normals ($p < 0.001$).

Positive linear correlation was found between duration of diabetes and mentioned above parameters ($r = 0.77$).

Conclusions. Usefulness of laser doppler flowmetry for evaluation of diabetic microangiopathy in early stage of disease was proved. To improve reliability of this method test stimulating microcirculation should be used.

Key words: microcirculation, diabetes, microangiopathy, laser doppler flowmeter (LDF)

Streszczenie

Wstęp. Zmiany w obrębie mikrokrążenia leżą u podstaw powikłań spotykanych u osób z cukrzycą. Celem pracy była ocena mikrokrążenia skórno u chorych na cukrzycę typu 2 za pomocą dopplerowskiego przepływomierza laserowego (LDF, laser doppler flowmeter).

Materiał i metody. Zbadano 60 osób (109 kończyn). Grupę chorych stanowiło 35 osób (65 przebadanych kończyn) w wieku 30–92 lat, ze średnią wieku $62,3 \pm 12,6$ lat, leczonych z powodu cukrzycy typu 2 (DM, diabetes mellitus) za pomocą insuliny lub leków doustnych. Grupę kontrolną tworzyło 25 osób zdrowych w wieku 38–76 lat, ze średnią wieku $59,4 \pm 10,5$ lat (49 przebadanych kończyn). Z badań wykluczono osoby przyjmujące leki wpływające na mikrokrążenie skórne oraz z innymi chorobami naczyń kończyn dolnych. Grupę chorych podzielono na podstawie czasu trwania cukrzycy na 3 grupy (mniej niż 5 lat, 5–10 lat, więcej niż 10 lat).

Address for correspondence (Adres do korespondencji):

Dr med. Marek Ciecierski, Klinika Chirurgii Ogólnej AM, Szpital Wojewódzki im. dr. J. Biziela, ul. Ujejskiego 75, 85–168 Bydgoszcz, Poland
tel.: +48 (0 52) 371 11 60, faks: +48 (0 52) 371 57 82

Badania przeprowadzono przy użyciu dopplerowskiego przepływomierza laserowego Periflux 4001 (Perimed, Szwecja) umieszczając sondę na grzbietowej stronie stopy badanej kończyny. Po przeprowadzeniu pomiaru przepływu spoczynkowego (RF, rest flow), wykonywano kolejno testy prowokacyjne przepływu: test przekrwienia reaktywnego (RH, reactive hyperemia test), odruchu żylna-tętniczekowego (VAR, veno-arteriolar response), test stymulacji termicznej (TSR, thermal stimulation test) w temperaturze 44°C. Za uzyskane z pomiarów parametry przyznawano określoną liczbę punktów, których suma stanowiła scoring. Osobnej analizie poddano grupy chorych podzielone na podstawie czasu trwania cukrzycy.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą testu t-Studenta, natomiast zachodzące zależności analizowano, używając testu korelacji liniowej.

Wyniki. Wielkość perfuzji skóry, mierzona w spoczynku u wszystkich chorych na cukrzycę, była wyższa (16,9 PU) niż u osób zdrowych (14,9 PU). Nie stwierdzono znamiennej różnicy w wartościach indeksu mikrokrążenia i RH. Obie grupy różniła natomiast wartość VAR (średnio 33,6% u chorych na cukrzycę i 54,7% u osób zdrowych) oraz TSR (średnio 491% u chorych na cukrzycę i 1463% u osób zdrowych). Obliczony scoring w grupie chorych wyniósł średnio 7,5, a u zdrowych 1,0 ($p < 0,001$).

Badanie związku pomiędzy czasem trwania cukrzycy a scoringiem wykazało, że istnieje dodatnia liniowa korelacja między tymi parametrami ($r = 0,77$).

Wnioski. Przeprowadzone badania wykazały przydatność LDF w ocenie stopnia mikroangiopatii u chorych we wczesnym okresie choroby. Natomiast perfuzję skóry u chorych na cukrzycę należałoby oceniać na podstawie kilku parametrów uzyskanych z testów prowokujących zachowanie się mikrokrążenia.

Słowa kluczowe: mikrokrążenie, cukrzyca, mikroangiopatia, dopplerowski przepływomierz laserowy (LDF)

Introduction

Disturbances in microcirculation are main factor for late tissue complications in diabetes. Term "microangiopathy" comprises specific for diabetes pathological process in capillaries, small arterioles and venules. According to generalized nature of disturbances in glucose metabolism in diabetes, microangiopathy occurs in tissues and organs of whole body. It's important that first disturbances in microcirculation appear a long time before diabetes complications are present. At first they are of functional nature; irreversible, structural changes appear secondarily. Its early detection could be useful in assessment and monitoring of progression of microangiopathy according to various model of diabetes treatment.

We tried to evaluate the usefulness of laser doppler flowmetry (LDF) for examination of skin microcirculation in the lower limb in diabetic type 2 subjects.

Material and methods

We examined 60 patients (109 limbs). The first (DM, diabetes mellitus) patient group was composed of 35 diabetics type 2 (65 examined limbs) receiving insulin or oral therapy. Mean age was 62.3 ± 12.6 years, range 30 to 92 years. There were no diabetic tissue complications stated and ankle/arm index was above 1. The second — control group was composed of 25 healthy subjects. Mean age of controls was 59.4 ± 10.5 years, range

Wstęp

Zmiany w obrębie mikrokrążenia leżą u podstaw powikłań spotykanych u osób z cukrzycą. Pojęcie mikroangiopatii obejmuje swoistą dla cukrzycy patologię występującą w obrębie naczyń włosowatych oraz w obrębie najdrobniejszych tętnic i żył. Mikroangiopatia dotyczy wszystkich narządów i tkanek w związku z pierwotnie uogólnionym charakterem zaburzeń metabolicznych. Pierwsze zaburzenia mikrokrążenia pojawiają się na długo przed wystąpieniem powikłań narządowych cukrzycy. Zmiany te początkowo mają charakter czynnościowy, później jednak pojawiają się trwałe, wtórne zmiany organiczne. Wydaje się więc, że wczesne wykrycie tych zmian mogłoby pomóc w ocenie stanu zaawansowania choroby, a także przyczyniłoby się do obiektywizacji metod leczenia chorych na cukrzycę.

W pracy podjęto próbę oceny przydatności laserowej dopplerowskiej przepływometrii (LDF, *laser doppler flowmeter*) w badaniu stanu mikrokrążenia skórno-kończyn dolnych u chorych na cukrzycę typu 2.

Materiał i metody

Badaniu poddano 60 osób (przebadano 109 kończyn). Grupę chorych stanowiło 35 (65 przebadanych kończyn) chorych na cukrzycę (DM, *diabetes mellitus*) typu 2 leczonych insuliną lub lekami doustnymi w wieku 30–92 lat, ze średnią wieku $62,3 \pm 12,6$. U żadnej z tych

Table I. Number and age of examined diabetics and controls and number of examined limbs in groups**Tabela I.** Liczba i wiek badanych chorych oraz liczba przebadanych kończyn dolnych w badanych grupach

Group Badana grupa	Number of limbs Liczba kończyn	Number of subject Liczba chorych	Range of age (years) Wiek chorych (lata)	Mean age (years) Średnia wieku (lata)
Controls Zdrowi	49	25	38–76 SD = 15	59.4 SD = 10.5
Diabetics Chorzy na cukrzycę	65	35	30–92 SD = 20	62.3 SD = 12.6

SD — standard deviation/odchylenie standardowe

38 to 76 years (49 examined limbs). Limbs with clinical evidence of venous insufficiency or lower limb ischemia were excluded. Individuals receiving anticoagulants, antiplatelet drugs, vasodilators—were excluded too (Table I). The first, diabetic group was divided according to duration of disease into three subgroups. Subgroup I was composed of subjects suffering from diabetes not longer than 5 years. Patients with duration of disease between 5 and 10 years were selected into subgroup II. Diabetics with longer history were included into subgroup III. Number and age of subjects in these subgroups is presented in Table II.

All measurements were performed in the morning in a quiet room at temp. about 21–22°C. Subjects were asked to restrain from smoking and drinks containing coffee at the day of examination. Procedures were performed after 20 min of acclimatization in supine position.

It started from evaluation of peripheral pulses in typical places, and measurements of blood pressure on brachial and posterior tibial arteries by means of ultrasound direction blood flow detector UDP 83 (Sonopan, Poland). Ankle/brachial index (ABI) was calculated for each limb. Limbs with palpable peripheral pulses and normal ABI were only further examined. Evaluation of skin microcirculation was performed by means of laser doppler flowmeter Peri Flux 4001 (Perimed, Sweden). Probe was placed at the dorsum of the foot at 1st metatarsal space. Readings of the rest flow (RF), presented in relative perfusion units (PU), were performed for 2–3 min at supine after 10 min of rest, when stable readings were present. Arterial occlusion, by pneumatic cuff with pressure 50 mm Hg higher than previous obtained from brachial artery, at 1/3 distal calf was performed for estimation of so called “biologic zero” for 4 min. After release of occlusion reactive hyperaemic perfusion (RH) was recorded. Its curve was analyzed according to phase changes and time elapsed to maximal flow — i.e. Reflux time (RFT) was calculated. Reflux time below 2 s was considered normal. Subjects were asked to stand up when stable readings were achieved — with no movements and uniform foot pressure.

osób nie stwierdzono powikłań narządowych cukrzycy, a wartość wskaźnika kostka/ramię (ABI, *ankle/brachial index*) przyjęto powyżej 1. Grupę kontrolną tworzyło 25 zdrowych osób w wieku 38–76 lat, ze średnią wieku 59,4 ± 10,5 (49 przebadanych kończyn). Z badań wyłączono osoby przyjmujące leki przeciwzakrzepowe, przeciwplateletkowe i rozszerzające naczynia, a także osoby z przewlekłą niewydolnością żylną lub miażdżycą tętnic kończyn dolnych (tab. I).

Grupę chorych na cukrzycę podzielono na 3 grupy. Do grupy I zakwalifikowano te osoby, u których cukrzyca trwała nie dłużej niż 5 lat. Grupę II tworzyli chorzy na cukrzycę od 5–10 lat, natomiast grupę III — chorujących powyżej 10 lat. Wiek osób oraz liczbę badanych kończyn w poszczególnych grupach zamieszczono w tabeli II.

Badania przeprowadzono w godzinach rannych w cichym pomieszczeniu o temperaturze w granicach 21–22°C. Badane osoby proszono o powstrzymanie się od spożywania napojów zawierających kofeinę oraz palenia tytoniu w dniu badania. Procedurę rozpoczynano u pacjenta znajdującego się w pozycji leżącej po około 20 min aklimatyzacji. Badaniem palpacyjnym sprawdza-

Table II. Age of examined diabetics and number of examined limbs in groups divided by duration of diabetes**Tabela II.** Wiek chorych i liczba przebadanych kończyn dolnych w grupach chorych podzielonych ze względu na czas trwania cukrzycy

Group Badana grupa	Age (years) Wiek (lata)	Mean age (years) Średnia wieku (lata)	Number of limbs Liczba przebadanych kończyn
Controls Zdrowi	38–76	59.4	49
Subgroup I Grupa I	30–92	51.3	28
Subgroup II Grupa II	67–77	72.4	22
Subgroup III Grupa III	53–80	69.8	15

Standing flux (SF) was recorded for 1 min after stabilization of readings. Venoarteriolar response was calculated according to formula:

$$\text{VAR} = \frac{\text{RF} - \text{SF}}{\text{RF}} \times 100\%$$

Index of microangiopathy (MI) was calculated by dividing VAR value by RF.

$$\text{MI} = \text{VAR}/\text{RF} \times 100$$

Next skin perfusion at thermal stimulation test (TSR) was evaluated. Subjects were asked to lie down once again. Stabilization of microcirculation was acquired once again and skin was heated with thermal head incorporated into fiber-optic probe to 44°C. The highest stable flux was regarded as thermal hyperemia (H-heating). Thermal stimulation test index was calculated dividing value of thermal hyperemia (H) by value of rest flow (RF).

$$\text{TSR} = \frac{\text{H}}{\text{RF}} \times 100$$

Each calculated parameter (VAR, MI, TSR) was evaluated in points according to principles presented in Table III.

Table III. Scoring criteria for LDF parameters

Tabela III. Kryteria przyznawania punktów za wartości w poszczególnych badaniach (*scoring*) przeprowadzonych przy użyciu LDF

Parameter Parametry	Points Punkty		
	0 Normal Prawidłowy	2 Intermediate Średni	4 Decreased Obniżony
RF	Normal Prawidłowy	Intermediate Średni	Decreased Obniżony
VAR	Normal Prawidłowy RF > SF Intermediate level Średni poziom	Decreased Obniżony RF = SF Increased level Wyższy poziom	Low Niski RF = SF Decreased level Niższy poziom
MI	High Wysoki 50–100%	Intermediate Średni 30–49%	Low Niski 0–30%
RH	Biphasic Dwufazowy Short RFT Krótki RFT	Monophasic Jednofazowy Long RFT Długi RFT	Flat Płaski
TSR	Normal Prawidłowy 400–600%	Decreased Obniżony 200–400%	Low Niski 100–200%

RF — rest flow/przepływ spoczynkowy; VAR — veno-arteriolar reflex/odruch żylny-tętniczkowy; MI — microangiopathy index/indeks mikroangiopatii; RH — reactive hyperemia test/przekrwienie reaktywne; TSR — thermal hyperemia test/test stymulacji termicznej; SF — standing flux/perfuzja w pozycji stojącej; RFT — reflux time/czas do maksymalnego wychylenia krzywej

no obecność tętna w typowych miejscach w kończynach dolnych, następnie mierzono ciśnienie skurczowe krwi tętnic ramiennych i piszczelowych tylnych za pomocą ultradźwiękowego, dwukierunkowego detektora przepływu krwi UDP 83 (Sonopan, Polska). Na podstawie wykonanych pomiarów obliczano wskaźnik kostka/ramię (ABI). Następnie badano tylko kończyny z wyczuwalnym tętnem nad badanymi tętnicami oraz z prawidłowym ABI. Pomiarzy mikrokrążenia przeprowadzono za pomocą dopplerowskiego przepływomierza laserowego (LDF) Periflux 4001 (Perimed, Szwecja), umieszczając sondę na grzbietowej stronie stopy badanej kończyny, w obrębie I przestrzeni śródstopia. Po 10-minutowym odpoczynku chorego znajdującego się w pozycji leżącej i uzyskaniu stabilnego zapisu przeprowadzono pomiar przepływu spoczynkowego (RF, *rest flow*), wyrażonego w umownych jednostkach perfuzji (PU, *perfusion units*), w ciągu 2–3 min. Tak zwane „zero biologiczne” wyznaczono, stosując ucisk za pomocą mankietu ciśnieniomierza założonego w 1/3 obwodowej części podudzia, który napelniono powietrzem do ciśnienia wyższego o 50 mm Hg od ciśnienia skurczowego, uprzednio zmierzonego na tętnicy ramiennej. Ucisk stosowano przez 4 min, a następnie po jego zwolnieniu, w trakcie przekrwienia reaktywnego (RH, *reactive hyperemia test*), dokonywano zapisu perfuzji, obserwując jej przebieg do czasu powrotu przepływu do wartości zanotowanej w trakcie spoczynku badanej osoby. Analizowano kształt uzyskanej krzywej, określając jej fazowość i czas do maksymalnego wychylenia krzywej (RFT, *reflux time*). Za krótki, prawidłowy RFT przyjmowano czas do 2 s. Następnie po ponownej stabilizacji perfuzji i jej normalizacji polecano pacjentowi zmienić pozycję ciała z leżącej na stojącą (badany pozostawał w bezruchu, z ciężarem rozłożonym równomiernie na obie stopy).

Po uzyskaniu stabilizacji przepływu ponownie dokonywano zapisu przez 1 min w celu obliczenia perfuzji w pozycji stojącej (SF, *standing flux*). Dzięki uzyskanym wartościom obliczano wskaźnik odruchu żylny-tętniczkowego (VAR, *veno-arteriolar response*) według wzoru:

$$\text{VAR} = \frac{\text{RF} - \text{SF}}{\text{RF}} \times 100\%$$

Dzieląc wartość VAR przez przepływ spoczynkowy, obliczano kolejny parametr — indeks mikroangiopatii (MI, *index of microangiopathy*):

$$\text{MI} = \text{VAR}/\text{RF} \times 100$$

Kolejnym testem prowokacji przepływu był test stymulacji termicznej (TSR, *thermal stimulation test*), rejestrujący wartości perfuzji po ogrzaniu skóry do temperatury 44°C. Po ponownym ułożeniu chorego w pozycji leżącej i uzyskaniu stabilizacji przepływu miejscowo

Sum of this points formed so-called scoring for each investigated group.

Data are presented as mean value \pm standard deviation (SD). Statistic analysis was performed with the aid of the t-Student test and linear correlation test.

Results

Selected parameters obtained from diabetic and control group are presented in Table IV.

Skin perfusion measured at rest (RF) was higher in diabetics (16.9 PU) than in control group (14.9 PU), but the difference was not significant ($p = 0.14$).

Reduction of skin perfusion at standing (S) comparing with rest blood flow (RF) was noticed in diabetic and control group either. In diabetics reduction was smaller than in control group (33.6% vs. 54.7%) ($p < 0.05$). Microangiopathy index (MI) was smaller in diabetic group, but the difference was not significant.

The significant differences were noticed at thermal stimulation test (TSR). In diabetic group perfusion raised from 16.9 PU to 83.02 PU. TSR in this group was 491.1% and was significant lower than TSR calculated for control group — 1463% ($p < 0.001$).

The analysis curve of reactive hyperemia perfusion (RH) did not presented significant differences. Reflux time in diabetic group was 1.2 ± 0.12 s, in controls it was 1.4 ± 0.12 s. Monophasic or flat curve of RH was observed more commonly in diabetic group and was scored 2.8. The RH curve in control group was biphasic with short RFT and was scored 1.0. Figure 1 presents differences in scoring of examined groups. Subgroups of diabetics selected according to duration of disease were compared similarly. Values of rest perfusion (RF) measured for all subgroups of diabetics and controls are

Table IV. Selected parameters for controls and diabetics

Tabela IV. Wybrane parametry w grupie chorych na cukrzycę i w grupie kontrolnej

Parameter Parametry	Diabetics Chorzy na cukrzycę		Controls Grupa kontrolna	
	Mean Średnia	SD	Mean Średnia	SD
RF (PU)	16.9	13.9	14.9	8.8
VAR (%)	33.6	20.7	54.7	18.4
MI (%)	25.9	15.2	28.6	19.9
TSR (%)	491.1	255	1463	330
Scoring	7.5		1	

RF — rest flow/przepływ spoczynkowy; VAR — veno-arteriolar reflex/odruch żylny-tętniczkowy; MI — microangiopathy index/indeks mikroangiopatii; TSR — thermal hyperemia test/test stymulacji termicznej; SD — standard deviation/odchylenie standardowe

ogrzewano skórę do temperatury 44°C za pomocą wbudowanego w sondę modułu grzewczego i przeprowadzono pomiar maksymalnych przepływów skórnych w tej temperaturze (H-heating). Następnie obliczano wartości perfuzji po jej ogrzaniu i dokonywano obliczenia wskaźnika TSR, dzieląc jej wartość przez RF.

$$\text{TSR} = \frac{H}{\text{RF}} \times 100$$

Każdemu z uzyskanych parametrów przyznawano określoną liczbę punktów, których kryteria przedstawiono w tabeli III.

Suma tych punktów stanowiła tzw. scoring obliczony dla każdej z grup.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą testu t-Studenta, natomiast zachodzące zależności analizowano, używając testu korelacji liniowej. Wyniki podano jako wartość średnią i odchylenie standardowe (SD, standard deviation).

Wyniki

W tabeli IV przedstawiono wybrane parametry z badania przeprowadzonego u chorych na cukrzycę oraz w grupie kontrolnej.

Wielkość perfuzji skóry, mierzona w spoczynku u wszystkich chorych na cukrzycę, była wyższa (16,9 PU) niż u osób zdrowych (14,9 PU). Różnica między tymi wartościami nie była jednak statystycznie znamienne ($p = 0,14$).

Podczas badania odruchu żylny-tętniczkowego zaobserwowano spadek perfuzji skóry u pacjentów znaj-

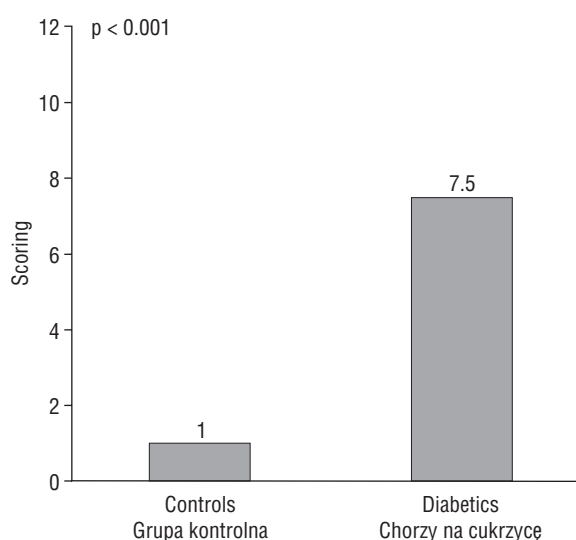


Figure 1. Scoring of diabetics and normals

Rycina 1. Scoring obliczony dla grupy chorych na cukrzycę i grupy kontrolnej

presented in Figure 2. Rest flow in III subgroup of diabetics ($RF = 24 \pm 17.4$ PU) was significantly higher comparing with other diabetic subgroups and controls ($p < 0.001$). There were no differences between remaining subgroups of diabetics.

Analysis of venoarteriolar response (VAR) and microangiopathy index (MI) showed similar significant differences (Fig. 3 and 4). Venoarteriolar response in III group was lowest, also microangiopathy index (MI) was lower in III subgroup than in others ($p < 0.05$).

Moreover, only differences in thermal hyperemia test in controls and all subgroups of diabetics were found to be of high significance. The difference is strong even for controls and subgroup I in spite of short history of dis-

dujących się w pozycji stojącej w porównaniu z zapisem perfuzji u osób będących w pozycji wyjściowej w obu grupach. Wielkość tego spadku w grupie chorych na cukrzycę wynosiła średnio 33,6% i była mniejsza od zaobserwowanego u osób zdrowych ($p < 0,05$). Indeks mikroangiopatii, niższy w grupie chorych, nie różnicował w sposób wyraźny obu tych grup.

Inne dane odczytywano po przeprowadzeniu testu stymulacji termicznej (TSR). W grupie I zaobserwowano wzrost perfuzji skóry z początkowej wartości 16,9 PU do wartości średniej wynoszącej 83,02 PU ($SD = 50,1$ PU). Obliczony parametr TSR wyniósł w tej grupie 491,1% — jest to wartość znamiennej niższa niż w grupie kontrolnej, w której TSR po ogrzaniu skóry osiągnął poziom 1463% ($p < 0,001$).

Analiza krzywych perfuzji w trakcie przekrwienia reaktywnego (RH) nie wykazała znamienych różnic RFT pomiędzy badanymi grupami. W grupie I czas maksymalnego wychylenia krzywej wynosił średnio 1,2 s ($SD = 0,12$), natomiast w grupie II — kontrolnej 1,4 s ($SD = 0,12$). W grupie chorych na cukrzycę częściej obserwowano krzywą jednofazową lub płaską, co powodowało, że wartość średnia punktów przyznawanych za charakter krzywych występujących podczas RH wynosiła 2,8. U osób zdrowych krzywa miała kształt dwufazowy, z krótkim RFT (średnia z występujących typów krzywej podczas przekrwienia reaktywnego wyniosła 1,0). Na rycinie 1 przedstawiono różnicę wartości *scoringu* w badanych grupach. Podobnej analizie poddano grupy chorych podzielonych na podstawie czasu trwania cukrzycy. Wartości perfuzji mierzonej w spoczynku za pomocą LDF we wszystkich grupach chorych i w grupie kontrolnej przedstawiono na rycinie 2. Stwierdzono, że w porównaniu z wszystkimi grupami chorych na

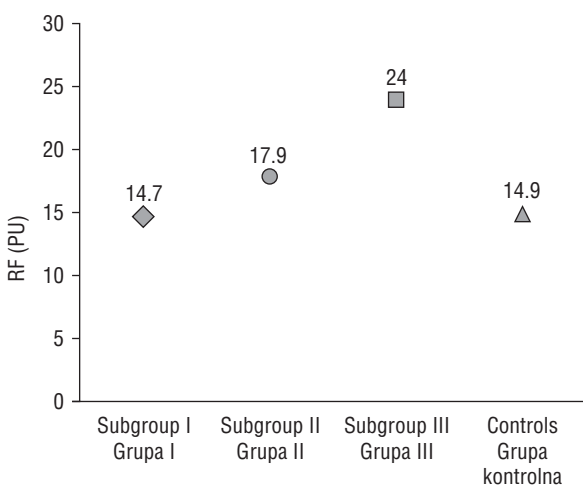


Figure 2. Skin perfusion for diabetics and controls (RF — rest flow)

Rycina 2. Perfuzja skóry w badanych grupach (RF — przepływ spoczynkowy)

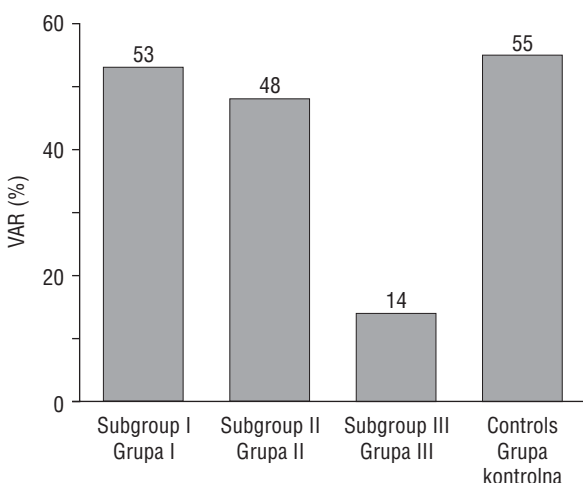


Figure 3. Veno-arteriolar reflex (VAR) for diabetics and controls
Rycina 3. Odruch żylny-tętniczkowy (VAR) w badanych grupach

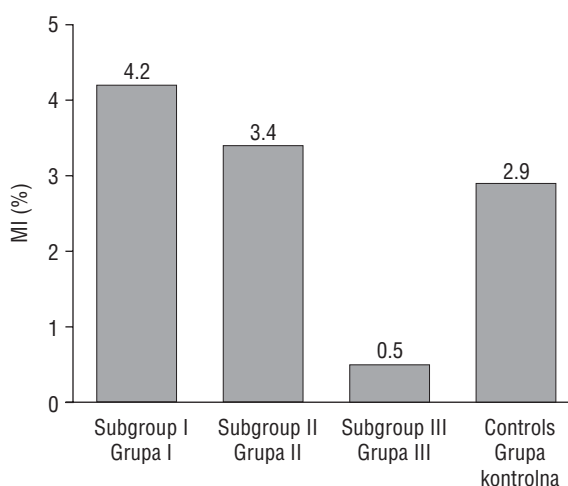


Figure 4. Microangiopathy index (MI) for diabetics and controls
Rycina 4. Indeks mikroangiopatii (MI) w badanych grupach

ease (Fig. 5). Point evaluation of each test allowed scoring of all examined groups. Results are presented in Figure 6. Differences between controls and all subgroups of diabetics were of high significance ($p < 0.001$).

Evaluation of relationships between scoring and duration of disease showed positive linear correlation $r = 0.77$ (Fig. 7).

Discussion

Changes in microcirculation in type 2 diabetes were investigated many times. Severe disturbances were found, but opinions about their nature are often different. This work confirmed, that rest skin flow in diabetics is slightly increased comparing with normal subjects. There are many reasons for it, we found it depends on

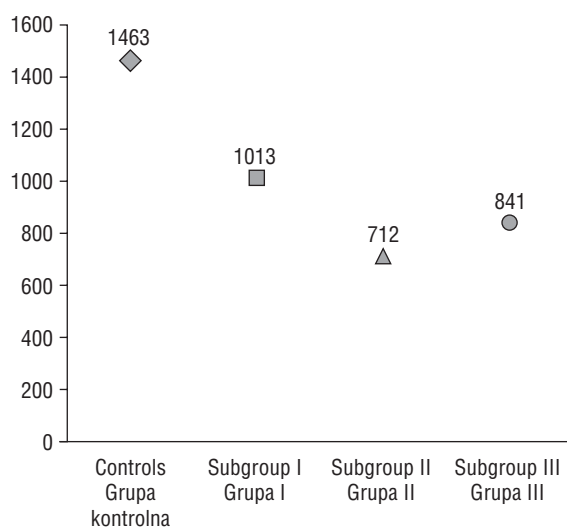


Figure 5. Thermal hyperemia test at temp. 44°C.

Rycina 5. Test stymulacji termicznej perfuzji w temp. 44°C

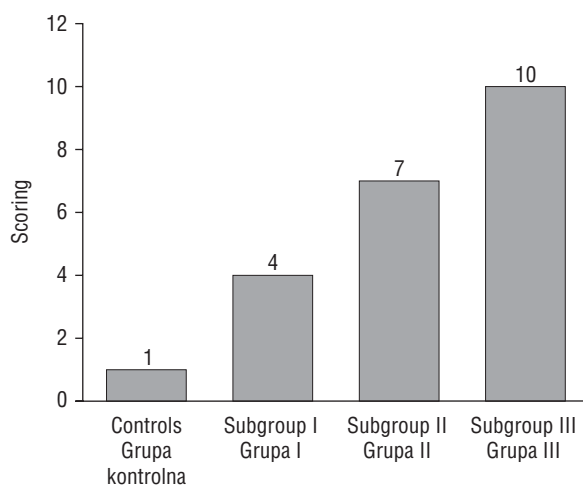


Figure 6. Scoring for examined groups

Rycina 6. Wartości scoringu w badanych grupach

cukrzycę i grupą kontrolną tylko w grupie III jej wartość była znacząco wyższa (24 PU, SD = 17,4; $p < 0,001$). Nie wystąpiły natomiast znaczące różnice pomiędzy pozostałymi grupami chorych.

Podobne wyniki zaobserwowano w odruchu żylnotętniczkowym i indeksie mikroangiopatii (ryc. 3 i 4). W grupie III VAR oraz MI przyjmowały najmniejszą wartość ze wszystkich badanych grup. Analiza statystyczna wykazała, że różnice tych wartości kształtują się na poziomie $p < 0,05$.

Ponadto stwierdzono, że jedynie wartości badań testu stymulacji wykazują znaczące różnice pomiędzy osobami zdrowymi a wszystkimi grupami chorych (ryc. 5). Wyraźną różnicę ($p < 0,0001$) obserwowano pomiędzy grupą kontrolną a grupą I (osoby z krótkim okresem trwania cukrzycy).

Przyznanie punktów każdemu wykonanemu testowi pozwoliło na obliczenie scoringu dla wszystkich badanych grup chorych. Wartości te przedstawiano na rycinie 6. Analiza statystyczna wykazała znaczącą różnicę pomiędzy grupami osób zdrowych a wszystkimi grupami chorych na cukrzycę ($p < 0,001$).

Badanie związku między czasem trwania cukrzycy a scoringiem wykazało, że istnieje dodatnia liniowa korelacja z wartością współczynnika korelacji $r = 0,77$ (ryc. 7).

Dyskusja

Zmiany w mikrokrążeniu skórny w przebiegu cukrzycy typu 2 były przedmiotem licznych badań i publikacji. Wykazano znaczne nieprawidłowości w tej części łożyska naczyniowego, jednak doniesienia na temat ich charakteru i nasilenia często się różnią. Niniejsze badanie potwierdziło, że wartości spoczynkowego przepływu skórny w grupie chorych na cukrzycę były nieznacznie podwyższone w porównaniu z wartościami

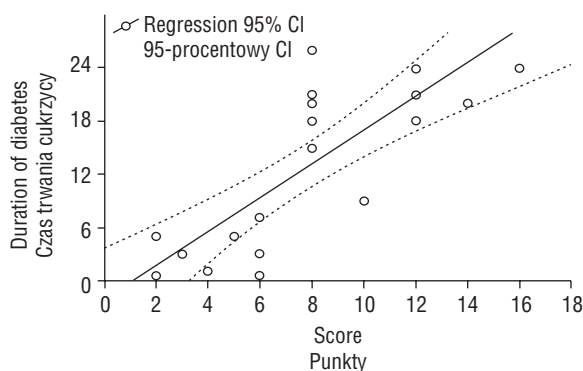


Figure 7. Correlation ($r = 0.76697$) between scoring and duration of disease; duration = $-2.149 + 1.9153 \times \text{score}$

Rycina 7. Korelacja ($r = 0,76697$) pomiędzy scoringiem a czasem trwania cukrzycy; czas trwania cukrzycy = $-2.149 + 1,9153 \times \text{punkty}$

duration of disease. Patients suffering from diabetes for a long time had significant higher values of rest perfusion than normals.

It's impossible to differentiate perfusion in trophic and thermoregulatory part of skin microcirculation by means of laser doppler. It's not known why trophic lesions occur in so-called "diabetic foot" in spite of increased skin perfusion. There are two main theories. The first one is based on maldistribution of blood flow in trophic and thermoregulatory microcirculation. It's caused by arterio-venous shunt resulting in so-called "stealing effect". This theory is supported by angiographic (quick passage of contrast medium into venous vessels) and histologic findings (arterialisation of venous vessels). Partial pressure of oxygen in venous blood was found to be increased in accordance with it. Advocates of this theory emphasize, that there is correlation between occurrence of skin lesions and number of arterio-venous shunts. This is why lesions develop in peripheral parts of the body, mainly on the toe. But there are also contrary opinions. Netten's investigations found trophic circulation to be increased [1-3].

There is no doubt about leading role of neuropathy in development of functional disturbances in microcirculation [3-9].

Much more interesting are tests forcing small vessels to maximal contraction or dilatation. Veno-arteriolar response (VAR) is the test based on changing position from supine to standing. Physiologically this reaction protects microcirculation from hypertension at standing, when transmural pressure in veins is increased because of addition of hydrostatic pressure to systemic one. This venous hypertension stimulate wall receptors of foot veins and induces arteriolar muscle contraction through sympathetic axon reflex in Figure 8.

It could be that this response become insufficient already as diabetes becomes and results in increased perfusion and filtration in capillaries [9]. In our research VAR was significant different in controls and group of all together diabetics. The differences were pronounced only in subjects with diabetes lasting longer than 10 years. We did not found VAR to be significantly disturbed in diabetics with short history of disease. It could be explained that in the beginning of disease there is no damage of C sympathetic fibres, the veno-arteriolar response is realized through.

In diabetics, the reduction of microcirculation perfusion reserve appears much earlier than VAR is disturbed. It could be observed at thermal hyperemia test, when skin is heated. Only small portion of capillaries is open at rest, remaining vessels form huge functional reserve for amplification of blood flow. Heating of the skin to 44°C makes capillaries to maximal dilatation. In the beginning of

w grupie kontrolnej. Jego poziom zależy od wielu czynników, ale jak wykazały przedstawione badania, zmienia się on w zależności od czasu trwania cukrzycy. Na ogólny wynik badań hiperperfuzji skóry u chorych na cukrzycę mieli wpływ zwłaszcza chorzy na tę chorobę. Jedynie u tych osób hiperfuzja skóry różniła się od hiperperfuzji skóry u osób zdrowych.

Na podstawie oceny perfuzji za pomocą laserowego przepływomierza dopplerowskiego nie można w sposób precyzyjny ocenić dystrybucji perfuzji w skórze między łożyskiem odżywczym a termoregulacyjnym. Dotychczas nie wyjaśniono, dlaczego pomimo zwiększonej perfuzji skóry stopy u chorych na cukrzycę dochodzi do jej uszkodzenia i rozwoju zmian troficznych. Istnieją dwie teorie tłumaczące taki rozwój zmian. Po pierwsze, skłonność do powstawania trudno gojących się zmian troficznych skóry stopy, pomimo prawidłowych lub nawet podwyższonych wartości perfuzji skóry, wynika z zaburzonej dystrybucji krwi między obydwoma wymienionymi łożyskami mikrokrążenia. Odpowiedzialny za nią jest wzmożony przepływ krwi przez przetokę tętniczo-żylną, który wywołuje efekt „podkradania” z kapilar. Teorie te potwierdzono badaniami angiograficznymi (szybki pasaż kontrastu do części żyłnej) i histologicznymi (arterializacja naczyń żylnych) oraz badaniami stężenia tlenu we krwi żyłnej stopy u chorych na cukrzycę (podwyższone ciśnienie parcjale tlenu). Zwolennicy takiej interpretacji podkreślają, że istnieje związek pomiędzy występowaniem zmian troficznych a liczbą przetok tętniczo-żylnych, dlatego zmiany troficzne lokalizują się głównie dystalnie, szczególnie na paluchu. Inne wyniki uzyskali Netten i wsp., którzy wykazali, że u chorych na cukrzycę łożysko odżywcze kapilar znajduje się w stanie hiperperfuzji [1-3].

Jednak wszyscy zgodnie wskazują na decydującą rolę neuropatii w funkcjonalnych zmianach w mikrokrążeniu [3-9].

Znacznie więcej informacji dotyczących funkcjonalnego stanu mikrokrążenia wnoszą testy prowokacji perfuzji, które zmuszają łożysko naczyniowe skóry do maksymalnego rozszerzenia lub obkurczenia w odpowiedzi na zastosowany bodziec. Jednym z tych testów jest odruch żylny-tętniczkowy wywołany gwałtowną zmianą pozycji ciała z poziomej na pionową.

Fizjologiczna rola tego odruchu polega na zapobieganiu nadciśnieniu w naczyniach mikrokrążenia podczas stania. Zmiana pozycji ciała z leżącej na stojącą powoduje wzrost ciśnienia transmuralnego w żyłach stopy, ponieważ sumuje się ciśnienie systemowe z ciśnieniem hydrostatycznym słupa krwi. Pobudza ono receptory w żyłach stopy i uruchamia, poprzez aksonowy odruch współczulny, kurcz mięśniówki arterioli (ryc. 8). Konsekwencją zaburzenia tego mechanizmu, które może poja-

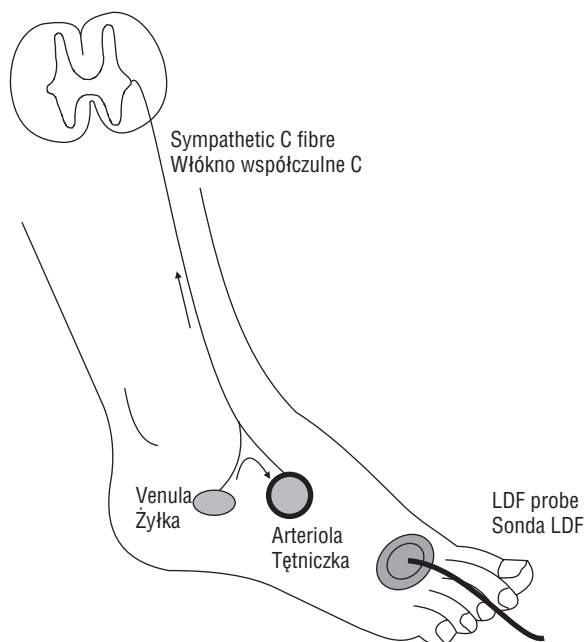


Figure 8. The pathway of veno-arteriolar reflux
Rycina 8. Schemat przebiegu odruchu żylna-tętniczkowego

diabetes we found this response to be smaller than in controls $1013 \pm 100\%$ vs. $1436 \pm 220\%$ of rest flow (RF). Differences are much higher in diabetics with long lasting disease. The thermal hyperemia test could be a first marker of microangiopathy. This abnormality could be caused by many factors. Especial mention is made of morphological vessel wall changes, impaired endothelium function, decreased reactivity of arteriolar wall to NO and ACh resulting in impaired vasodilatation [10, 11].

Conclusions

1. The usefulness of LDF for evaluation of microangiopathy in early stage of diabetes was confirmed in our study.
2. Investigation of skin perfusion should be based on several parameters, especially on provocative tests.
3. Further research is necessary to establish LDF usefulness for monitoring of progression of microangiopathy in patients treated for diabetes.

References

1. Netten PM, Wollersheim A, Then T, Lutterman JA (1996) Skin microcirculation at the foot in the diabetic neuropathy. *Clin Sci*, 9, 1 (5): 559–565.
2. Belcaro G, Nicolaides AN (1991) The Venoarteriolar Response in Diabetics. *Angiology*, 42: 827–835.
3. Rayman G, Hassan A, Tooke JE (1986) Blood flow in the skin of the foot related to posture in diabetes mellitus. *British Medical Journal*, 292: 87–90.
4. Cacciatori V, Dellera A, Bellavere F, Bongiovanni LG, Teatini F, Gemma ML, Mugge M (1997) Comparative Asses-

wić się u chorych na cukrzycę już we wczesnych okresach rozwoju choroby, jest wzrost perfuzji i filtracji przez kapilary [9].

W przeprowadzonym przez autorów badaniu odruch ten (VAR) różnicował chorych na cukrzycę od osób zdrowych, gdy rozpatrywano całą populację tych chorych. O takim wyniku decydowało zachowanie się tego odruchu u chorych na cukrzycę przez okres dłuższy niż 10 lat. Brak zaburzenia VAR u chorych we wczesnym okresie trwania cukrzycy można tłumaczyć tym, że w początkowym okresie nie dochodzi jeszcze do zaburzenia funkcji obwodowych włókien C układu współczulnego, odpowiedzialnych za przewodnictwo w odruchu aksonowym żylna-tętniczkowym.

U chorych na cukrzycę znacznie wcześniej ujawnia się zmniejszenie rezerwy perfuzji skóry, ocenianej na podstawie jej zachowania pod wpływem ogrzania skóry. W normalnych warunkach tylko niewielka część mikrokrążenia jest otwarta i bierze udział w perfuzji, pozostała część stanowi olbrzymią rezerwę czynnościową dla zwiększenia przepływu. Ogrzanie skóry do 44°C stymuluje kapilary do maksymalnej odpowiedzi wazodylatoryjnej. U chorych z krótko trwającą cukrzycą bodziec ten powoduje mniejszy — do $1013\% (\pm 100)$ — wzrost perfuzji skóry, podczas gdy u osób zdrowych — do $1463\% (\pm 220)$. Może potwierdzać to fakt, że zmiany w mikrokrążeniu pojawiają się już we wczesnym okresie rozwoju mikroangiopatii. Różnice te są jeszcze wyraźniejsze u osób z dłuższą trwającą cukrzycą. Na zmniejszenie rezerwy perfuzji skóry może wpływać wiele czynników, wśród których podkreśla się zmiany morfologiczne kapilar, upośledzenie wazodylatacji, zaburzenie funkcji komórek śródbłonna, zmniejszoną odpowiedź mięśniówki arterioli na tlenek azotu i acetylocholinę [10, 11].

Te pogłębiające się w czasie trwania cukrzycy zmiany powodują, że funkcjonalne zaburzenia mikrokrążenia nasilają się w miarę trwania cukrzycy. Dlatego *scoring*, obliczony na podstawie parametrów uzyskanych z badań prowokacyjnych, zwiększa się w miarę trwania tej choroby.

Wnioski

1. Przeprowadzone badanie wykazało przydatność LDF w ocenie stopnia mikroangiopatii u chorych we wczesnym okresie choroby.
2. Oceny perfuzji skóry u chorych na cukrzycę należy dokonywać na podstawie kilku parametrów uzyskanych z testów prowokacyjnych dotyczących mikrokrążenia.
3. Ocena przydatności LDF do monitorowania przebiegu mikroangiopatii u chorych leczonych z powodu cukrzycy wymaga dalszych badań.

- ment of Peripheral Sympathetic Function by Postural Vasoconstriction Arteriolar Reflex and Sympathetic Skin Response in NIDDM Patients. *Am J Med*, 102: 365–370.
5. Jaap AJ, Tooke JE (1995) Pathophysiology of microvascular disease in non-insulin-dependent diabetes. *Clinical Science*, 89: 3–12.
 6. Yoshimasa A, Toshihiko I, Yoshihiro T (1997) Evaluation of Skin Vasomotor Reflexes in Response to Deep Inspiration in Diabetic Patients by Laser Doppler Flowmetry. *Diabetes Care*, 20 (8): 1324–1328.
 7. Gilmore JE, Allen JA, Hayes JR (1993) Autonomic Function in Neurophatic Diabetic Patients With Foot Ulceration. *Diabetes Care*, 16 (1): 61–67.
 8. Tooke JE, Brash PD (1996) Microvascular Aspects of Diabetic Foot Disease. *Diabetic Med*, 13: S26–S29.
 9. McDaid EA, Monaghan B, Parker AI (1994) Pheripheral Autonomic Impairment in Patients Newly Diagnosed With Type II Diabetes. *Diabetes Care*, 17 (12): 1422–1492.
 10. Pitei DL, Watkins ME, Edmonds ME (1997) NO-dependent Smooth Muscle vasodilatation is Reduced in NIDDM Patients with Peripheral Sensory Neuropathy. *Diabetic Med*, 14: 284–290.
 11. Westerman RA, Widdop RE, Hogan C, Zimmet P (1987) Noninvasive tests of neurovascular function: reduced responses in diabetes mellitus. *Neurosci Lett*, 81: 177–182.