

Katarzyna Borucka, Dariusz Naskręt, Bogna Wierusz-Wysocka

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Metody oceny mikrokrążenia w skórze u pacjentów z cukrzycą

Methods for evaluating the skin microcirculation in patients with diabetes

STRESZCZENIE

Rozwój cukrzycowej mikroangiopatii poprzedzają zmiany czynnościowe mikrokrążenia. Uchwycenie ich na wczesnym etapie może poprawić rokowanie chorych. Stosunkowo łatwo ocenić mikrokrążenie skóry. Istnieje wiele nieinwazyjnych metod, które można wykorzystać w tym celu. Praca zawiera krótką charakterystykę aktualnie dostępnych metod oceny mikrokrążenia skóry. Uzupełnione o testy prowokacyjne, odzwierciedlające reaktywność naczyń, pozwalają one na ocenę stanu naczyń krwionośnych u osób z cukrzycą. (Diabet. Klin. 2014; 3, 5: 190–197)

Słowa kluczowe: cukrzyca, mikrokrążenie, skóra

ABSTRACT

The development of diabetic microangiopathy is preceded by functional changes in microcirculation. Capturing them at an early stage can improve patients prognosis. The microcirculation of the skin is relatively easy to assess. There is a number of non-invasive methods which can be used for these purposes. This study contains a brief description of the currently available methods of the skin microcirculation evaluation. These methods, supplemented by provocative tests reflect-

ing vascular reactivity, allow the assessment of blood vessels in people with diabetes. (Diabet. Klin. 2014; 3, 5: 190–197)

Key words: diabetes, microcirculation, skin

Wstęp

Odkrycie i zastosowanie insuliny, wprowadzanie coraz nowocześniejszych leków przeciwdziałających hiperglikemii i jej negatywnym skutkom oraz poprawa opieki diabetologicznej przyczyniły się do znacznego wydłużenia życia chorych na cukrzycę. Za nadal zwiększoną śmiertelność w tej grupie osób odpowiadają przewlekłe powikłania, zarówno o charakterze mikro-, jak i makroangiopatii [1]. Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań ustalono, że hiperglikemia i metabolity przemiany glukozy powstające w następstwie jej nadmiaru aktywują szereg szlaków metabolicznych, biorących udział w patogenezie przewlekłych powikłań cukrzycy. Należą do nich: szlak polioliowy, szlak prowadzący do powstawania produktów późnej glikacji białek, szlak aktywujący kinazę białkową C oraz szlak heksozaminy [2].

Podstawowym zadaniem w opiece nad chorym na cukrzycę jest indywidualizacja strategii i celów leczenia prowadząca do poprawy kontroli metabolicznej. Tylko wówczas istnieje szansa zmniejszenia ryzyka rozwoju powikłań, przede wszystkim o charakterze mikroangiopatii [3–5]. Niestety, pomimo postępów w leczeniu nadal nie udaje się całkowicie wyeliminować ich rozwoju. Pisarczyk-Wiza i wsp. wykazali, że w populacji z ponad 20-letnim wywiadem cukrzycy typu 1 tylko jedna osoba na 10 ma szansę uniknąć powikłań o charakterze mikroangiopatii [6]. Wiadomo obecnie, że duże znaczenie w ich patogenezie ma nie tylko aktualne

Adres do korespondencji:

lek. Katarzyna Borucka

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego

ul. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań

e-mail: katarzynaborucka@poczta.onet.pl

Diabetologia Kliniczna 2014, tom 3, 5, 190–197

Copyright © 2014 Via Medica

Nadesłano: 28.08.2014

Przyjęto do druku: 24.09.2014

wyrównanie metaboliczne, ale także skuteczne leczenie cukrzycy od początku rozpoznania schorzenia. Zjawisko „pamięci hiperglikemii” odpowiada bowiem za rozwój przewlekłych powikłań choroby nawet w okresie dobrej kontroli metabolicznej [7].

Budowa i czynność mikrokrążenia

Mikrokrążenie stanowi istotną składową układu krążenia, zlokalizowaną między jego częścią tętniczą a żylną. Zbudowane jest z naczyń o średnicy poniżej 150 μm : naczyń włosowatych, tętniczek, drobnych żyłek, małych naczyń chłonnych oraz zespoleń tętniczo-żylnych. Stanowią one około 99% całkowitej liczby naczyń krwionośnych. Tętniczka doprowadzająca krew do jednostki mikrokrążenia ma w przekroju około 100 μm . Odchodzi od niej naczynia przedwłosowate o średnicy 10–20 μm , których ściany zbudowane są z okrężnie ułożonych komórek mięśniowych. Pełnią one funkcję zwieraczy naczyń przedwłosowatych i regulują przepływ przez włosniczkę. Naczynia tętnicze i żyłne połączone są za pomocą metarterioli, od których odchodzi sieć naczyń włosowatych i zespolenia tętniczo-żyłne. Umożliwiają one ominięcie sieci włosniczek. Ściany zespolenia są unerwione przez włókna współczulne, a skurcz znajdujących się tam mięśni zamyka ich światło, w następstwie czego krew przepływa przez zespolenia tętniczo-żyłne z pominięciem wymiany odżywczej. Odgrywa to ważną rolę w termoregulacji, gdyż zespolenia te znajdują się głównie w dystalnych częściach ciała. Całkowita powierzchnia naczyń włosowatych wynosi około 300 m^2 , ale w spoczynku otwarte jest tylko 25% spośród nich. Ściana naczyń włosowatych zbudowana jest z jednej warstwy komórek śródbłonna oraz z łącznotkankowej błony podstawnej. Ich średnica wynosi 5–10 μm , a długość około 750 μm . Włosniczki pełnią funkcję selektywnej bariery. Wielkość dyfuzji zależy od przepuszczalności ściany, rozkładu ciśnień oraz powierzchni wymiany, czyli liczby naczyń, przez które przepływa krew. Wielkość powierzchni wymiany wiąże się ze stanem zwieraczy przedwłosniczkowych, które podlegają regulacji hormonalnej, metabolicznej i nerwowej. W narządach o intensywnej przemianie materii tętniczki są słabo unerwione (tylko w minimalnym stopniu reagują na bodźce nerwowe), a w regulacji przepływu najważniejszą rolę odgrywa ujemne sprzężenie zwrotne zależne od stężeń metabolitów w danej tkance, regulujące skurcz toniczny mięśniówki gładkiej naczyń. Proces autoregulacji przepływu tkankowego zależy od substancji produkowanych w komórkach śródbłonna: naczyniorozszerzających (tlenek azotu i prostacyklina) oraz naczynioskurczowych (endotelina i śródbłonnowy czynnik zwężający naczynia). Konsekwencją upośledzenia funkcji śródbłonna

w następstwie hiperglikemii, nadciśnienia tętniczego czy przewlekłego procesu zapalnego są zaburzenia czynności zaopatrywanego narządu.

Skóra i mięśnie szkieletowe cechują się stosunkowo niskim metabolizmem spoczynkowym, dlatego dominującą rolę w regulacji przepływu w ich mikrokrążeniu odgrywają pozazwojowe włókna układu współczulnego. Odpowiadają one za sprawną regulację termiczną. Przepływ krwi w naczyniach mikrokrążenia charakteryzują dwa prawa: efekt Fahraeusa i efekt Fahraeusa-Lindquista. Efekt Fahraeusa umożliwia redystrybucję przepływu erytrocytów do środka naczynia, co zwiększa prędkość przesuwania się krwinek czerwonych w stosunku do osocza i prowadzi do zmniejszenia hematokrytu w drobnych naczyniach obwodowych. Efekt Fahraeusa-Lindquista wiąże się z kolei z obniżeniem lepkości krwi w miarę zmniejszania się przekroju naczynia. Obydwa te zjawiska związane są z obecnością na powierzchni śródbłonna warstwy zbudowanej z glikokaliks: glikozaminoglikanów i zaabsorbowanych białek. Jej obecność uniemożliwia przepływ elementów morfotycznych krwi i osocza w bezpośredniej bliskości ściany naczyniowej. Na drodze tych mechanizmów warstwa glikokaliks reguluje wrażliwość śródbłonna na czynniki mechaniczne oraz moduluje dyfuzję i interakcję komórek śródbłonna i elementów morfotycznych krwi, zwłaszcza leukocytów w naczyniach mikrokrążenia [8, 9].

U pacjentów z cukrzycą przed klinicznym ujawnieniem się powikłań mikroangiopatycznych dochodzi w pierwszej kolejności do licznych zmian czynnościowych w obrębie mikrokrążenia [10–12]. Obserwuje się wówczas zwiększony przepływ krwi w mikrokrążeniu, rozszerzenie kapilar, zaburzenia reaktywności ściany naczyń oraz upośledzenie usuwania produktów przemiany materii z tkanek. Zmiany zachodzące na tym etapie choroby mają jeszcze charakter odwracalny. Dopiero długotrwałe oddziaływanie hiperglikemii prowadzi do rozwoju zmian strukturalnych warunkujących pogrubienie błony podstawnej, proliferację komórek mięśni gładkich naczyń, zwiększenie filtracji, powstawanie mikrozakrzepów i mikrozawałów [13].

Stosunkowo łatwo ocenić mikrokrążenie skóry. Składa się ono z dwóch splotów: powierzchniowego, leżącego na głębokości 400–500 μm , i głębokiego, znajdującego się na głębokości 1,9 mm pod powierzchnią skóry. Od splotu powierzchniowego w kierunku warstwy podstawnej odchodzą pętle kapilar o średnicy 10 μm . Oba sploty połączone są ze sobą za pomocą wstępujących arterioli i zstępujących żyłek, między którymi występują anastomozy tętniczo-żyłne, które najliczniej obecne są w obrębie palców, nosa, warg i uszu. Biorą one udział w regulacji temperatury poprzez

szybkie zmiany przepływu krwi. Najgłębiej położona tkanka podskórna, pełniąca funkcję izolacji termicznej i działająca ochronnie w sposób mechaniczny, unaczyniona jest przez pary tętniczek wstępujących i żyłek zstępujących [14, 15]. Większość naczyń mikrokrążenia w skórze (85–90%) uczestniczy w termoregulacji, a tylko 10–15% stanowią odżywcze naczynia włosowate. Prawidłowa wartość przepływu przez mikrokrążenie skóry wynosi około 250 ml/m²/minutę. Odpowiedź wazodylatoryjna po ogrzaniu ma charakter dwuetapowy: początkowo następuje szybki wzrost przepływu, potem jego umiarkowany spadek. W drugiej fazie rozkurcz naczyń zachodzi powoli i osiąga *plateau* po 25–30 minutach [16]. W wysokiej temperaturze przepływ w skórze może wzrastać do 2000 ml/m²/minutę. Natomiast przy spadku przepływu poniżej 30 ml/m²/minutę dochodzi do trwałego uszkodzenia skóry. Zasadniczym czynnikiem regulującym perfuzję skórą jest stymulacja autonomiczna. Stężenie gazów we krwi, aktywność hormonów czy ciśnienie tętnicze mają w tym zakresie drugorzędne znaczenie. W skórze owłosionej obecne są zakończenia układu sympatycznego zarówno o charakterze naczyniorozkurczowym, jak i naczynioskurczowym. Skóra nieowłosiona posiada tylko unerwienie naczynioskurczowe.

Metody oceny mikrokrążenia w skórze

Aktualnie dostępnych jest wiele nieinwazyjnych metod służących do oceny mikrokrążenia w skórze. Jednak do tej pory żadna z nich stosowana samodzielnie nie uzyskała powszechnej akceptacji jako klinicznie przydatna do oceny ryzyka rozwoju przewlekłych powikłań u chorych na cukrzycę. Celem pracy jest przegląd dostępnych i stosowanych obecnie metod służących do oceny mikrokrążenia w skórze wraz z oceną ich przydatności w diagnostyce wczesnych powikłań naczyniowych cukrzycy.

Kapilaroskopia

Kapilaroskopia (*capillaroscopy*) pozwala na analizę morfologii kapilar i mikrokrążenia w czasie rzeczywistym w obrazie mikroskopowym. Ocenę przeprowadza się w zakresie wałów paznokciowych rąk i stóp. Jest to stosunkowo prosta, powtarzalna i czuła metoda. Zasadniczą jej wadą jest mała głębokość penetracji tkanek [17].

Wideokapilaroskopia

Wideokapilaroskopia (*videocapillaroscopy*) to wariant klasycznej kapilaroskopii, w którym oceny pętli włóscinkowych dokonuje się za pomocą specjalnej ruchomej głowicy wyposażonej w źródło światła i kamerę. Metoda umożliwia uzyskanie większych powiększeń,

przesyłanie obrazu do monitora i jego komputerową analizę oraz archiwizację. Wizualizacja mikrokrążenia, głównie wału paznokciowego, następuje w czasie rzeczywistym. Ocenie podlegać może jednak skóra każdej okolicy ciała oraz błony śluzowe [18].

Zarówno kapilaroskopia, jak i wideokapilaroskopia znajdują szerokie zastosowanie w diagnostyce zmian w mikrokrążeniu zachodzących w przebiegu wielu chorób, na przykład choroby Raynauda [19] i twardziny układowej [20]. U osób z cukrzycą zaobserwowano bardziej kręty przebieg oraz poszerzenie pętli naczyniowych w porównaniu z osobami zdrowymi. Zmiany te były bardziej nasilone u osób z dłuższym czasem trwania choroby oraz obecnością przewlekłych powikłań [21, 22].

Optyczna tomografia koherencyjna

Optyczna tomografia koherencyjna (*optical coherence tomography*) oparta jest na interferencji światła z tkankami. W celu uzyskania obrazu światło emitowane przez szerokopasmowe diody superluminescencyjne rozdziela się na dwie wiązki. Jedna z nich jest wiązką próbki, a druga to wiązka referencyjna. Wiązka próbki po odbiciu od badanej tkanki oraz wiązka referencyjna po odbiciu od lustra spotykają się, tworząc obraz interferencji. Warunkiem połączenia obu wiązek światła jest przebycie przez nie tej samej drogi optycznej (różnica mniejsza niż długość koherencji). Struktury odbijające więcej światła interferują bardziej niż te, które odbijają go mniej. Charakterystyka odbijania tworzy A-skan zawierający informacje o przestrzennych wymiarach i położeniu struktur badanej tkanki. W celu uzyskania kolorowego, przestrzennego obrazu pomiary powtarza się na różnej głębokości tkanek. Dzięki zastosowaniu tej metody można uzyskać obraz wysokiej rozdzielczości, wyraźnie rozgraniczający poszczególne warstwy ściany naczynia [23]. Jej zaletą jest łatwość użycia, względna niezależność wyniku od badającego, możliwość oceny indywidualnego przepływu w naczyniach mikrokrążenia i wykonywania pomiarów ciągłych. Badanie obejmuje jednak stosunkowo małą powierzchnię, a ogromna ilość gromadzonych danych wydłuża znacznie czas obliczeniowy i uzyskanie powtarzalnego wyniku. Metoda ta wymaga dalszych badań w celu potwierdzenia jej przydatności klinicznej i wartości prognostycznych. Dotychczas znalazła ona zastosowanie w diagnostyce łuszczycy, ocenie wad naczyniowych, na przykład naczynek, ocenie rozległości uszkodzenia tkanek w procesie gojenia ran, ocenie zmian w budowie ściany naczyń oraz blaszki miażdżycowej, a także w ocenie przednich części oka oraz siatkówki [24, 25]. U chorych z cukrzycą technikę tę stosuje się między innymi do oceny dna oka, w szczególności okolicy

plamki. Wykazano, że u chorych na cukrzycę typu 2 bez stwierdzonej retinopatii centralna grubość plamki była mniejsza niż u osób zdrowych. Różnica ta nie była jednak istotna statystycznie [26]. Lee i wsp. także oceniali grubość błony naczyniowej oka u chorych na cukrzycę, stwierdzając, że jest ona istotnie statystycznie cieńsza w grupie chorych ze zmianami o charakterze retinopatii [27]. Araszkiwicz i wsp. w swoich badaniach z zastosowaniem optycznej tomografii koherencyjnej stwierdzili cieńszą siatkówkę w okolicy plamki oraz mniejszą grubość warstwy włókien nerwowych i komórek zwojowych siatkówki u osób z cukrzycą typu 1 powikłaną retinopatią. Neurodegeneracja siatkówki wiązała się ściśle z czasem trwania choroby [28].

Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) opiera się na zjawisku jądrowego rezonansu magnetycznego (NMR, *nuclear magnetic resonance*). Dodatkowo metodę tę można uzupełnić podaniem środka kontrastowego, co umożliwi uzyskanie obrazów naczyń krwionośnych [29]. Problemem jest jednak długi czas potrzebny do uzyskania obrazu. Dlatego też MRI częściej wykorzystuje się do rejestrowania stanu spoczynkowego niż przemijającej odpowiedzi układu krążenia na zastosowane testy prowokacyjne. Z kolei jej zaletą jest dobre kontrastowanie tkanek miękkich oraz duża głębokość penetracji. Obrazowanie metodą MRI wymaga odpowiednio przeszkolonego technika, który nadzoruje wykonanie badania. Wynik jest jednak niezależny od błędów oceniającego. Niestety badania te są kosztowne, a tym samym ich dostępność ograniczona. Wartości prognostycznej tej metody oceny mikrokrążenia nie potwierdzono w badaniach klinicznych. Dokładne zobrazowanie poszczególnych warstw skóry być może pozwoli w przyszłości na ocenę progresji zmian zachodzących w procesach chorobowych lub starzenia [30].

Ortogonalna polaryzacja spektralna

Ortogonalna polaryzacja spektralna (*orthogonal spectral polarization*) wykorzystuje spolaryzowane światło o długości fali 548 nm, które ulega odbiciu od badanej tkanki. Światło rozproszone przez powierzchniowe warstwy narządu jest blokowane przez powrotną polaryzację. Natomiast światło wracające z głębszych warstw skóry nie ulega polaryzacji. Analiza komputerowa ruchu krwinek umożliwia ocenę perfuzji. Stosując tę metodę diagnostyczną, można ocenić również średnicę naczyń oraz gęstość kapilar. Badanie wykonuje się w okolicy podjęzykowej, w skórze noworodków lub na powierzchni narządów wewnętrznych

w czasie zabiegów chirurgicznych. Zaletą metody jest możliwość oceny miejscowego przepływu krwi w różnych obszarach. Badanie zajmuje jednak dużo czasu, a wyniki są podatne na artefakty oraz uzależnione od wartości ciśnienia tętniczego i ruchomości badanych powierzchni. Pomiaru mają więc charakter jakościowy [31]. Nieuwdorp i wsp., oceniając warstwę glikokaliks w okolicy podjęzykowej u chorych z cukrzycą typu 1, wykazali zmniejszoną jej objętość w porównaniu z grupą osób zdrowych. Zmiany te były bardziej nasilone wśród chorych z obecnością mikroalbuminurii [32].

Żyłna pletyzmografia okluzyjna

Badanie z zastosowaniem żyłnej pletyzmografii okluzyjnej (*venous occlusion plethysmography*) polega na pomiarze zmian objętości kończyny po zatrzymaniu odpływu żylnego, co prowadzi do zmiany ciśnienia hydrostatycznego w naczyniach. Pozwala na ocenę przepływu krwi i przepuszczalności naczyń w obrębie mięśni szkieletowych kończyn. Technika ta jest czasochłonna i wymaga kompleksowej kalibracji. Wynik jest wrażliwy na zakłócenia związane z ruchem, a niskie ciśnienie rozkurczowe utrudnia jego interpretację. Zaletą tej metody stanowi z kolei możliwość uzyskania wyniku w wartościach bezwzględnych [33]. Hoffman i wsp., dokonując pomiaru przepływu krwi na przedramieniu w spoczynku i po okresie 5-minutowej okluzji u chorych na cukrzycę typu 1 bez powikłań choroby, wykazali, że w grupie z gorszym wyrównaniem metabolicznym choroby [wartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}, *glycated hemoglobin*) powyżej 8,3%] wartości pookluzyjnego przepływu są niższe niż w grupie z lepszym wyrównaniem. Wskazywać to może na upośledzoną funkcję śródbłonna [34].

Tkankowa fotometria odbiciowa

Metoda tkankowej fotometrii odbiciowej (*tissue reflectance spectrophotometry*) wykorzystuje rejestrację światła odbitego w spektrum określonej długości fali, charakterystycznej dla hemoglobiny utlenowanej (543 nm i 577 nm) i odtlenowanej (556 nm). Można dzięki temu określić wysycenie hemoglobiny tlenem i jej stężenie w kapilarach. Badanie wykonuje się najczęściej na powierzchni skóry oraz błony śluzowej żołądka. Metoda jest stosunkowo prosta w użyciu. Pomiaru można wielokrotnie powtarzać w krótkim czasie, a uzyskiwany wynik wyrażony jest w jednostkach absolutnych. Wadą tej techniki badawczej jest uzależnienie uzyskiwanych wyników od obecności innych chromoforów tkankowych, na przykład melaniny i cytochromów [31]. U palaczy oraz u osób z ciemną karnacją wykazano istotne statystycznie różnice w pookluzyjnej reakcji przekrwiennej. Nie zaobserwowano jej natomiast u osób chorych na cukrzycę [35].

Spektroskopia bliskiej podczerwieni

Jest to metoda wykorzystująca światło podczerwone o długości fali 750–1000 nm. Jest ono częściowo absorbowane przez chromofory, np. hemoglobinę, mioglobinę, a częściowo rozpraszane. Ze względów praktycznych wyróżnia się dwa rodzaje spektroskopii bliskiej podczerwieni (*near infrared spectroscopy*): nieabsorbpcyjną, umożliwiającą na przykład monitorowanie prędkości przepływu krwi w mikrokrążeniu [36], oraz absorpcyjną, pozwalającą określić stopień utlenowania i odżywienia tkanek w badanym obszarze mikrokrążenia. Początkowo metodę tę wykorzystywano w okresie okołoperacyjnym do oceny dużych obszarów, zwłaszcza mózgu na przykład w czasie endarterektomii tętnic szyjnych. Ostatnio opublikowane wyniki badań wskazują jednak, że może być ona przydatna również do oceny powierzchniowych tkanek (np. skóry). Wówczas ocenia się raczej ich zdolności do odbijania niż pochłaniania światła. Ocenę reakcji mikrokrążenia oraz zaopatrzenia mięśni szkieletowych w tlen przeprowadzono u chorych poddawanych hemodializie. De Blasi i wsp. wykazali, że hemodializa wywołuje istotne zmiany w reaktywności mikrokrążenia oraz w stężeniu hemoglobiny w tkankach, niezależnie od obecności cukrzycy. U chorych z cukrzycą modyfikuje ona dodatkowo przepływ krwi, a także utlenowanie tkanek oraz szybkość metabolizmu [37]. Metoda ta, chociaż jest łatwa w użyciu, to jednak nie mierzy wartości absolutnych. Znając stopień pochłaniania fal, można tylko pośrednio wyliczyć średnią saturację hemoglobiny. Nieznana jest jednak głębokość penetracji światła. Wyniki ostatnich badań sugerują, że jest ona zbliżona do penetracji przy zastosowaniu laseru doplera [38]. Technika ta wymaga dalszych badań w celu oceny jej wartości prognostycznej.

Fotopletyzmografia

Metoda ta służy do oceny zmiany objętości krwi. Polega ona na pomiarze małych wahań w zakresie intensywności odbitego światła w podczerwieni, związanych ze zmianami perfuzji tkankowej. Fotopletyzmografia (*photoplethysmography*) ma zbliżone właściwości do laseru doplera w zakresie głębokości penetracji tkanek i zdolności do rozpraszania wiązki światła. Stopień absorpcji wiązki zależy od objętości krwi w badanej tkance, a objętość ocenianej tkanki jest odwrotnie proporcjonalna do zarejestrowanego sygnału [39]. Metoda jest stosunkowo tania i prosta w użyciu, nie wymaga wysoce doświadczonego zespołu badawczego. Pozwala jednak tylko na ocenę punktową funkcji mikrokrążenia, a uzyskiwany wynik nie jest podany w jednostkach absolutnych. Fotopletyzmografię można wykorzystywać w diagnostyce miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych, ponieważ pozwala na

ocenę obwodowego mikrokrążenia [40, 41]. Umożliwia ona między innymi pomiar ciśnienia krwi na paluchu, dzięki czemu można ocenić wskaźnik paluch–ramię u chorych na cukrzycę [42].

Termografia

Jest to metoda, dzięki której można stworzyć dwuwymiarową mapę temperatury skóry. Służy ona do pośredniej oceny przepływu krwi [39]. Do zalet termografii (*thermography*) należą łatwość jej użycia, dobra rozdzielczość uzyskiwanego wyniku oraz fakt, że nie wymaga specjalnie wyszkolonego personelu. Z kolei do jej wad — wysoki koszt kamery rejestrującej zmiany temperatury oraz możliwość dokonywania pomiarów jedynie w warstwach powierzchniowych. Termografia może być stosowana w wielu schorzeniach, które wywierają wpływ na stan mikrokrążenia skóry [43]. Sivanandam i wsp. wykazali jej przydatność diagnostyczną w rozpoznawaniu powikłań naczyniowych w cukrzycy typu 2. U osób chorych na cukrzycę wykazano bowiem istotnie statystycznie niższą temperaturę w poszczególnych regionach skóry w porównaniu z grupą kontrolną. Zaobserwowano ujemną korelację pomiędzy wartością HbA_{1c} a temperaturą. Ponadto u osób z początkowym stadium owrzodzeń neuropatycznych w obrębie stopy rejestrowano wyższą temperaturę w porównaniu z chorymi bez tego powikłania [44].

Przezskórny pomiar prężności tlenu

Metoda przezskórnego pomiaru prężności tlenu (*transcutaneous oxygen measurements*) umożliwia ocenę podaży tlenu do skóry. Sonda (elektroda) umieszczana na powierzchni skóry ma wbudowany element grzewczy. Pomiarów dokonuje się zazwyczaj po ogrzaniu do 40–45°C. Elektroda składa się z centralnej katody oraz zewnętrznej anody. Przestrzeń między nimi wypełnia roztwór elektrolitu. Sonda jest pokryta przepuszczalną dla tlenu membraną. Po wywołaniu miejscowego przekrwienia skóry przez ogrzanie ocenia się ilość tlenu dyfundującego przez tkankę. Wartości wyrażane są w milimetrach słupa rtęci [mm Hg]. Metoda jest stosunkowo tania i prosta w użyciu, wolna od błędów zależnego od osoby wykonującej badanie. Umożliwia ona jednak tylko pośrednią ocenę perfuzji. Istotnym problemem jest zależność wyniku od budowy anatomicznej i reakcji na podgrzewanie w różnych rejonach skóry. Technika ta znajduje zastosowanie w ocenie niedokrwienia kończyn dolnych u pacjentów z miażdżycą zarostową tętnic. Ułatwia bowiem określenie poziomu amputacji, postępu w gojeniu ran, skuteczności terapii hiperbarycznej oraz skuteczności procedur rewaskularyzacyjnych. Stężenie tlenu poniżej 20 mm Hg koreluje z wydłużeniem czasu hospitalizacji

i ryzykiem powstania zakażeń przyrannych u osób z zespołem stopy cukrzycowej [18, 45].

Laserna przepływometria doplerowska

Laserna przepływometria doplerowska (*laser doppler fluxmetry*) jest metodą umożliwiającą rejestrację przepływów w mikrokrążeniu skóry w czasie rzeczywistym. Wykorzystuje ona monochromatyczne światło o długości fali około 780 nm i częstotliwości 10 Hz do 19 kHz, które, penetrując przez tkanki, oddziałuje z elementami statycznymi i poruszającymi się krwinkami. Analizie podlega fala odbita, której zmiana częstotliwości jest proporcjonalna do liczby i szybkości poruszających się krwinek. Pomiarów dokonać można na powierzchni różnych narządów. Najczęściej wykorzystuje się ją do oceny mikrokrążenia w skórze, błonie śluzowej żołądka i jamy ustnej. Do zalet metody należą łatwość jej zastosowania, brak konieczności specjalistycznego szkolenia osoby wykonującej badania oraz krótki czas pomiaru. Wiązka światła penetruje jedynie na głębokość 1–1,5 mm. Pigmentacja powoduje, że głębokość wnikania wiązki światła oraz odczyt wiązki odbitej mogą ulegać zmianie. Ponadto ocena przepływu ograniczona jest do małego obszaru.

Rossi sugeruje, że funkcja mikrokrążenia w skórze jest odbiciem stanu ogólnego organizmu i chorób towarzyszących [46]. Cohn i wsp. wykazali natomiast, że zaburzenia mikrokrążenia mogą być substytutem uszkodzenia śródbłonka naczyń wieńcowych [47]. Laserną przepływometrią doplerowską wykorzystuje się do oceny mikrokrążenia w skórze w wielu zespołach chorobowych, w tym w cukrzycy, przewlekłej niewydolności żylniej, posocznicy, przewlekłej niewydolności nerek, nadciśnieniu tętniczym, a także w chorobach układowych tkanki łącznej. Podczas analizy trudności sprawia wrażliwość na zmieniające się warunki w trakcie badania. Można je zniwelować przez wykonanie testów prowokacyjnych, na przykład pomiar przepływu w fazie reaktywnego przekrwienia wywołanego kontrolowanym niedokrwieniem, ogrzewaniem skóry lub pod wpływem jontoforezy substancji wazoaktywnych (np. acetylocholino czy nitroprusydku sodu). Roustit i wsp. wykazali powtarzalność metody, oceniając perfuzję na opuszcze palca po zastosowaniu okluzji, miejscowego ogrzewania lub stresu psychicznego [48]. Škrha i wsp. wykazali, że po uzupełnieniu badania o markery dysfunkcji śródbłonka (np. oznaczenie E-selektyny) można wykazać wczesne zmiany zachodzące w mikrokrążeniu u chorych na cukrzycę typu 1 [49]. W badaniach własnych do oceny zmian w mikrokrążeniu skóry u chorych na cukrzycę typu 1 wykorzystano metodę laserowej przepływometrii doplerowskiej uzupełnioną o testy pookluzyjnej reakcji

przekrwiennej oraz reakcji na miejscowe ogrzewanie. Wykazano istotne statystycznie różnice w reaktywności naczyń mikrokrążenia u osób z cukrzycą w porównaniu z grupą osób zdrowych [dane nieopublikowane].

Obrazowanie perfuzji metodą laser doplera

Badanie wykonuje się za pomocą urządzenia bezdotykowego. Przewagą nad przepływometrią doplerowską jest możliwość oceny perfuzji na większym obszarze. Stosując obrazowanie perfuzji metodą laser doplera (*laser doppler perfusion imaging*) uzyskuje się barwną mapę perfuzji badanego obszaru. Technika ta jest jeszcze stosunkowo mało poznana. Wykazano już jednak, że jest ona szczególnie przydatna do oceny głębokości oparzeń [50]. Tibrić i wsp. sugerują, że ta metoda wykazuje większą powtarzalność uzyskiwanych wyników niż opisywana poprzednio laserowa przepływometria [51]. Uzupełniona o jontoforezę roztworu acetylocholino i nitroprusydku sodu wykorzystana została przez Katza i wsp. Na podstawie przeprowadzonych badań wysunęli oni hipotezę, że pierwotnie odpowiedzialna za pogorszenie funkcji mikrokrążenia w skórze u chorych na cukrzycę typu 1 jest reakcja niezależna od śródbłonka [52].

Opisane powyżej nieinwazyjne metody służące do oceny mikrokrążenia w skórze mogą zostać uzupełnione o testy prowokacyjne odzwierciedlające reaktywność naczyń. Najczęściej stosuje się w tym celu bodźce temperaturowe, oddechowe, skurcz mięśni, bodźce psychiczne, okluzję naczyń lub substancje wazoaktywne.

Na wyniki uzyskiwane za pomocą opisanych metod badawczych i prób prowokacyjnych ma wpływ wiele czynników. Należą do nich: wiek chorych, płeć oraz faza cyklu miesięczkowego u kobiet [53, 54], uwarunkowania genetyczne, obecność chorób zaburzących funkcję mikrokrążenia [55, 56], stosowanie substancji naczynioaktywnych (np. palenie tytoniu, alkohol) [57, 58], aktywność fizyczna [59, 60], niepokój lub stres [39, 61]. Dlatego też niezwykle istotne jest zachowanie identycznych warunków badania. W pomieszczeniu, w którym przeprowadza się analizę, należy kontrolować temperaturę i wilgotność powietrza, unikać bezpośrednich przeciągów i źródeł światła [39]. Ważne jest również zachowanie odpowiedniego odstępu od ostatniego posiłku, unikanie gorącej kąpieli, ćwiczeń fizycznych czy stosowania substancji natłuszczających skórę lub talku w poddawanej ocenie okolicy. Przed badaniem choremu należy dać czas na aklimatyzację, zapewnić komfortowe warunki otoczenia i wytłumaczyć mu, na czym polega badanie [39, 62, 63]. Powinno się ściśle przestrzegać protokołu badania. W przypadku powtarzania badań w kolejnych dniach należy wykonywać je w tej samej okolicy skóry oraz o tej samej

porze dnia. Badania powinny być wykonywane przez tę samą osobę [64]. Uwzględnienie powyższych czynników oraz zachowanie porównywalnych warunków badań ma wpływ na powtarzalność uzyskiwanych wyników.

Podsumowanie

Mikrokrążenie skóry może odzwierciedlać sprawność i czynność mikrokrążenia w całym organizmie, jest przy tym obszarem łatwo dostępnym badaniu [65]. Zastosowanie omówionych powyżej nieinwazyjnych metod umożliwi identyfikację wczesnych zaburzeń mikrokrążenia u osób z cukrzycą. Jest to istotne, ponieważ wdrożenie na tym etapie odpowiedniego leczenia może doprowadzić do zatrzymania postępu zmian naczyniowych o charakterze mikro- i makroangiopatii [66].

PIŚMIENNICTWO

- Cusick M., Meleth A.D., Agron E. i wsp. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Associations of mortality and diabetes complications in patients with type 1 and type 2 diabetes: early treatment diabetic retinopathy study report no. 27. *Diabetes Care* 2005; 28: 617–625.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615–1625.
- Diabetes Control and Control and Complications Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
- Pisarczyk-Wiza D., Zozulińska-Ziółkiewicz D., Strojwąg A., Piłaciński S., Wierusz-Wysocka B. Ocena częstości występowania mikroangiopatii u chorych na cukrzycę typu 1 z ponad 20-letnim wywiadem choroby. *Diabet. Dośw. Klin.* 2011; 11: 14–19.
- Wierusz-Wysocka B. Związki patogenetyczne między mikro- i makroangiopatią cukrzycową. Część I. Mikroangiopatia cukrzycowa — co nowego? *Diabet. Prakt.* 2009; 10: 151–156.
- Mulvany M.J., Aalkjaer C. Structure and function of small arteries. *Physiol. Rev.* 1990; 70: 921–961.
- Pries A.R., Werner J. Physiology of microcirculation. W: Struijker-Boudier H.A.J., Ambrosio G. (red.). *Microcirculation and cardiovascular disease*. Lippincott Williams & Wilkins, London 2000: 15–30.
- Tooke J.E. Microvascular hemodynamics in diabetes mellitus. *Clin. Sci.* 1986; 70: 119–125.
- Sandemann D.D., Shore A.C., Tooke J.E. Relations of skin capillary pressure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus to complications and metabolic control. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 760–764.
- Tooke J.E. Microvasculature in diabetes. *Cardiovascular Research* 1996; 32: 764–771.
- Shore A.C., Jaap A.J., Tooke J.E. Capillary pressure in insulin dependent diabetic patients of long disease duration with and without microangiopathy. *Diabetic Med.* 1992; 9 (supl.2): S11 (abstract).
- Braverman I.M. The cutaneous microcirculation. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2000; 5: 5–9.
- Braverman I.M. The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organisation. *Microcirculation* 1997; 4: 329–340.
- Charkoudian N. Skin blood flow in adult human thermoregulation: how it works, when it does not, and why? *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78: 603–612.
- Grassi W., Angelis R. Capillaroscopy: questions and answers. *Clin. Rheumatol.* 2007; 26: 2009–2016.
- Fagrell B. Advances in microcirculation network evaluation. An update. *Int. J. Microcirculation* 1995; 15: 34–40.
- Anders H.J., Sigl T., Schattenkirchner M. Differentiation between primary and secondary Raynaud's phenomenon: A prospective study comparing nailfold capillaroscopy using an ophthalmoscope or stereomicroscope. *Ann. Rheumatic Dis.* 2001; 60: 407–409.
- Le Roy E.C., Medsger T.A. Raynaud's phenomenon: A proposal for classification. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1992; 10: 485–488.
- Pazos-Moura C.C., Moura E.G., Bouskela E., Torres-Filho I.P., Breitenbach M.M.D. Nailfold capillaroscopy in diabetes mellitus: morphological abnormalities and relationship with microangiopathy. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1987; 20: 777–780.
- Gasser P., Berger W. Nailfold videomicroscopy and local cold test in type 1 diabetics. *Angiology* 1992; 43: 395–400.
- Chang C.J., Hou K.H. high-resolution optical Doppler tomography for in vitro and in vivo fluid flow dynamics. *Chang Gung Med. J.* 2003; 26: 403–411.
- Kume T., Akasaka T., Kawamoto T. i wsp. Assessment of coronary intima-media thickness by optical coherence tomography: Comparison with intravascular ultrasound. *Circulation Journal* 2005; 69: 903–907.
- Thrane L., Andersen P.E., Jorgensen T.M. i wsp. Optical coherence tomography. *DOPS-nyt (Online)* 2001; 16: 13–18.
- Demir M., Oba E., Dirim B., Ozdl E., Can E. Central macular thickness in patients with type 2 diabetes mellitus without clinical retinopathy. *BMC Ophthalmology* 2013; 13: 11.
- Lee H.K., Lim J.W., Shin M.C. Comparison of choroidal thickness in patients with diabetes by spectral-domain optical coherence tomography. *Korean J. Ophthalmol.* 2013; 27: 433–439.
- Araszkiewicz A., Zozulińska-Ziółkiewicz D., Meller M. i wsp. Neurodegeneration of the retina in type 1 diabetic patients. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2012; 122: 464–470.
- Aviram G., Fishman J.E. Magnetic resonance imaging of the heart and great vessels. *Canadian Association of Radiologist Journal* 2004; 55: 96–101.
- Mirrashed F., Sharp J.C. In vivo morphological characterisation of skin by MRI micro-imaging methods. *Skin Research and Technology* 2004; 10: 149–160.
- Knotzer H., Hasibeder W.R. Microcirculatory function monitoring at the bedside — A view from the intensive care. *Physiol Meas* 2007; 28: R65–R86.
- Nieuwdorp M., Mooij H.L., Kroon J. i wsp. Endothelial glycoalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 1127–1132.
- Neubauer-Geryk J. Pletyzmograficzna ocena przepływu krwi przez kończynę górną u zdrowych mężczyzn w zależności od wybranych czynników antropometrycznych. *Akademia Medyczna w Gdańsku* 2001.
- Hoffman R.P., Dye A.S., Huang H., Bauer J.A. Effects of glucose control and variability on endothelial function and repair in adolescents with type 1 diabetes. *Endocrinology* 2013; ID 876547.
- Springle S., Linden M., Riordan B. Characterizing reactive hyperemia via tissue reflectance spectroscopy in response to an ischemic load across gender, age, skin pigmentation and diabetes. *Medical Engineering and Physics* 2002; 24: 651–661.
- Sundberg S., Castren M. Drug and temperature induced changes in peripheral circulation measured by laser-Doppler flowmetry and digital-pulse plethysmography. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 46: 359–365.
- De Blasi R.A., Luciani R., Punzo G., Arcioni R., Romano R., Boezi M., Mene P. Microcirculatory changes and skeletal muscle oxygenation

- measured at rest by non-infrared spectroscopy in patients with and without diabetes undergoing haemodialysis. *Critical Care* 2009; 13 (supl. 5): S9.
38. Cobb J., Claremont D. Noninvasive measurement techniques for monitoring of microvascular function in the diabetic foot. *Int. J. Lower Extremity Wound* 2002; 1: 161–169.
 39. Berardesca E., Lévêque J.L., Masson P., the EEMCO Group. EEMCO guidance for the measurement of skin microcirculation. *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology* 2002; 15: 442–456.
 40. Allen J., Oates C.P., Lees T.A., Murray A. Photoplethysmography detection of lower limb peripheral arterial occlusive disease: A comparison of pulse timing, amplitude and shape characteristics. *Physiological Measurement* 2005; 811–821.
 41. Cracowski J.L., Minson C.T., Salvat-Melish M., Hlliwil J.R. Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans. *Trends Pharmacol. Sci.* 2006; 27: 505–508.
 42. Scanlon C., Park K., Mapletoft D., Begg L., Burns J. Interrater and intrarater reliability of with diabetes mellitus. *Journal of Foot and Ankle Research* 2010; 5: 13.
 43. Yang W.J., Yang P.P. Literature survey on biomedical applications of thermography. *Biomedical Materials and Engineering* 1992; 2: 7–18.
 44. Sivanandam S., Anburajan M., Venkatraman B., Menaka M., Sharath D. Medical thermography: a diagnostic approach for type 2 diabetes based on non-contact infrared thermal imaging. *Endocrine* 2012; 42: 343–351.
 45. Ladurner R., Küper M., Königsrainer I. et al. Predictive value of routine transcutaneous tissue oxygen tension (tcpO₂) measurement for the risk of non-healing an amputation in diabetic foot ulcer patients with non-palpable pedal pulses. *Med. Sci. Monit* 2010; 16: 273–277.
 46. Rossi M., Carpi A., Galetta F., Franzoni F. The investigation of skin blood flow motion: a new approach to study the microcirculatory impairment in vascular diseases? *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2006; 60: 437–442.
 47. Cohn J.N., Quyyumi A.A., Hollenberg N.K., Jamerson K.A. Surrogate markers for cardiovascular disease: Functional markers. *Circulation* 2004; 109: 31–46.
 48. Roustit M., Baise S., Millet C., Craowski J.L. Reproducibility and methodological issues of skin post-occlusive and thermal hyperemia assessed by single-point laser Doppler flowmetry. *Microvascular Research* 2010; 79: 102–108.
 49. Škrha J., Prázny M., Haas T., Kvasnička J., Kalvodova B. Comparison of laser Doppler flowmetry with biochemical indicators of endothelial dysfunction related to early microangiopathy in type 1 diabetic patients. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2001; 15: 234–240.
 50. Pape S.A., Skouras C.A., Byrne P.O. An audit of the use of laser doppler imaging (LDI) in the assessment of burns of intermediate depth. *Burns* 2001; 27: 233–239.
 51. Tibrićá E., Matheus A.S.M., Nunes B., Sperandrei S., Gomes M.B. Repeatability of the evaluation of systemic microvascular endothelial function using laser doppler perfusion monitoring: clinical and statistical implication. *Clinics* 2011; 66: 599–605.
 52. Katz A., Ekberg K., Johansson B.L., Wahren J. Diminished skin blood flow in type 1 diabetes: evidence for non-endothelium-dependant dysfunction. *Clin. Sci.* 2001; 1: 59–64.
 53. Cooke J.P., Creager M.A., Osmundson P.J., Shephard J.T. Sex differences in control of cutaneous blood flow. *Circulation* 1990; 82: 1607–1615.
 54. Rodrigues L., Pinto P., Leal A. Transcutaneous flow related variables measured in vivo: The effects of gender. *BMC Dermatology* 2001; 1: 4.
 55. Jaap A.J., Shore A.C., Tooke J.E. The influence of hypertension on microvascular blood flow and resistance to flow in the skin of patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabet. Med.* 1994; 11: 883–887.
 56. Khan F., Elhadd T.A., Greene S.A., Belch J.J.F. Impaired skin microvascular function in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 215–220.
 57. Pallaton C., Kubli S., Feihh F., Weaber B. Blunted vasodilatory responses in the cutaneous microcirculation of cigarette smokers. *Am. Heart J.* 2002; 144: 269–274.
 58. Henriksson P., Diczfaulsy V., Freyschuss A. Microvascular reactivity in response to smoking and oral antioxidants in humans. *Microcirculation* 2012; 19: 86–93.
 59. Kvernmo H.D., Stefanovska A., Bracic M., Kirkebøen K.A., Kvernebo K. Spectral analysis of the laser doppler perfusion signal in human skin before and after exercise. *Microvascular Research* 1998; 56: 173–182.
 60. Johnson J.M. Physical training and the control of skin blood flow. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1998; 30: 382–386.
 61. Petrofsky J., Lee S. The effects of type 2 diabetes and aging on vascular endothelial and autonomic function. *Medical Science Monitor* 2005; 11: 247–254.
 62. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. i wsp. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 257–265.
 63. Fullerton A., Stücker M., Wilhelm K.P. i wsp. Guidelines for visualization of cutaneous blood flow by laser Doppler perfusion imaging. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 129–140.
 64. Abbink E.J., Wollersheim H., Netten P.M., Smits P. Reproducibility of skin microcirculatory measurements in humans, with special emphasis on capillaroscopy. *Vascular Medicine* 2001; 6: 203–210.
 65. Holowatz L.A., Thompson-Torgerson C.S., Kennely W.L. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J. Appl. Physiol.* 2008; 105: 370–372.
 66. Jarnert C., Kalani M., Rydén L., Bohm F. Strict glycaemic control improves skin microcirculation in patients with type diabetes: A report from Diabetes mellitus and Diastolic Dysfunction (DADD) study. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2012: 1–9.