

Strokovni prispevek/Professional article

UGOTAVLJANJE PRETOČNIH MOTENJ V MIKROCIRKULACIJI PRI SLADKORNIM BOLNIKI Z LASERSKO-DOPLERSKIM MERILNIKOM PRETOKOV

EVALUATION OF BLOOD FLOW DISTURBANCES IN DIABETIC PATIENTS BY LASER DOPPLER FLOWMETRY

Blaž Mlačak¹, Franc Žnidaršič², Željko Bošnjak³, Edina Zujović³, Branimir Ivka³

¹ Zdravstveni dom, Cesta bratstva in enotnosti 71, 8330 Metlika

² Zdravstveni dom, Goliev trg 3, 8210 Trebnje

³ Splošna bolnišnica, 8000 Novo mesto

Prispelo 2002-09-16, sprejeto 2003-01-29; ZDRAV VESTN 2003; 72: 153–6

Ključne besede: diabetes; lasersko-doplerski merilnik pretokov; hemodinamski testi; mikrocirkulacijske motnje

Izvleček – Izhodišča. Cilj raziskave je bil pregledati bolnike z diabetesom tipa 2 in s hemodinamskimi testi ugotoviti motnje avtonomnega uravnavanja poteka.

Metode. Raziskali smo dve skupini preiskovancev. Prva je zajela 20 bolnikov z diabetesom brez elektromiografskih znakov avtonomne neuropatije, kot tudi brez periferne arterijske okluzivne bolezni in druga (kontrolna) 20 zdravih oseb. Pretoke v mikrocirkulaciji smo merili z lasersko-doplerskim merilnikom pretokov v mirovanju in po hemodinamskih testih. Spremembe pretoka, zmanjšane za vrednosti »biološke ničle«, smo registrirali po 3-minutnem arterijskem zažemu, po globokem vdihu in pri eksperimentalni venski hipertenziji (40 in 70 mm Hg), s katero smo izzvali venoarteriolni refleks (VAR).

Rezultati. Pretok v mirovanju v koži stopala diabetikov je bil pomembno večji v primerjavi s skupino zdravih preiskovancev ($p < 0,01$). Globok vdih in venski zažem (tlak v manšeti 40 mm Hg) sta pri diabetikih povzročila pomembno manjše zmanjšanje pretoka ($p < 0,001$ oziroma $p < 0,01$) v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Reaktivna hiperemija po arterijskem zažemu je bila pri diabetikih pomembno manjša v primerjavi s kontrolno skupino ($p < 0,01$).

Zaključki. Z lasersko-doplerskim merilnikom pretokov lahko ugotovimo motnje pretoka v mikrocirkulaciji pred pojavom kliničnih znakov periferne arterijske okluzivne bolezni ali neuropatije.

Uvod

Motnje pretoka v mikrocirkulaciji in posledične bolezenske spremembe mikrožilja pri sladkornih bolnikih sta pomembna dejavnika v razvoju kožnih trofičnih sprememb, kot so tro-

Key words: diabetes; laser Doppler flowmeter; hemodynamic tests; microcirculation disturbances

Abstract – Background. The aim of this study was to investigate patients with non-insulin dependent diabetes by laser Doppler flowmetry in order to assess changes in the peripheral flow regulation during hemodynamics tests as evidence of impaired auto-regulation of the microcirculation.

Methods. 2 groups of subjects were incorporated in the study. The first group included 20 patients with diabetes without electromyographical signs of neuropathy and without peripheral arterial occlusive disease while the second (control) group included 20 healthy subjects. Microcirculation investigations were carried out at rest and after hemodynamics tests. Blood flow was measured using a laser Doppler flowmetry. Changes in the flow minus the »biological zero« value were measured after 3 minutes of artificial arterial occlusion, after deep inspiration and by experimental venous hypertension (40 and 70 mm Hg) which was used to provoke venoarteriolar reflex.

Results. Resting flow was significantly higher in diabetic patients compared to the healthy subjects ($p < 0,01$). The vasoconstrictor response to deep inspiration and experimental venous hypertension, cuff pressure 40 mm Hg, was significantly impaired in diabetic patients as compared to the healthy subjects ($p < 0,001$ vs. $p < 0,01$). The maximal hyperemia after artificial arterial occlusion was significantly reduced in diabetic patients in comparison with the healthy controls ($p < 0,01$).

Conclusions. Laser Doppler flowmetry provides a non-invasive technique for evaluating microcirculating disturbances at a relatively stage in diabetes, long before the initial clinical presentation of peripheral arterial occlusive disease or neuropathy.

fične razjede in diabetično stopalo (1, 2). Simpatični živčni sistem uravnava periferni pretok v zgornjih in spodnjih udih in zaradi tega lahko z meritvami žilne odzivnosti na različne dražljaje posredno ocenjujemo delovanje simpatičnega živčnega sistema. Avtonomna neuropatija povzroča periferno sim-

patično disfunkcijo s posledično oslABLJENO vazodilacijsko in vazokonstriksijsko odzivnostjo mikrožilja pri različnih hemodinamskih testih (3, 4). Različni provokacijski hemodinamski testi, kot so test izzvane (inducirane) pookluzivne reaktivne hiperemije ali merjenje spremembe krvnega pretoka po globokem vdihu ali pri eksperimentalni venski hipertenziji, venoarteriolni refleks (VAR), so primerne metode za oceno stanja pretoka v mikrocirkulaciji kože. VAR predstavlja krč mikrožilja, vazokonstrikcijo na ravni mikrocirkulacije, z namenom zmanjšanja negativnih učinkov povišanega hidrostatskega tlaka pri stoječem položaju (5-7). V literaturi omenjajo različne podatke; nekateri avtorji poročajo o zmanjšanjem VAR-u pri diabetikih, medtem ko pri drugih ni sprememb v primerjavi s tistimi brez sladkorne bolezni (8, 9). Podobne trditve veljajo za vrednosti pretoka ob mirovanju v mikrožilju; pri nekaterih avtorjih je pretok pri diabetikih nespremenjen, medtem ko so drugi ugotovili večje vrednosti pretoka, predvsem pri diabetični polinevropatiji v primerjavi z zdravimi preiskovanci (10-12).

Cilj naše raziskave je bil oceniti značilnosti uravnave pretoka v mikrocirkulaciji pri bolnikih z diabetesom tipa 2.

Preiskovanci in metode

V raziskavi smo testirali dve skupini preiskovancev. Prva skupina je zajela 20 sladkornih bolnikov tipa 2 med 48. in 74. letom starosti, povprečna starost je bila 66 let, od tega 12 žensk in 8 moških. Pri vseh bolnikih smo izključili venski refluks v venah povrhnjega ali globinskega sistema, gleženjski indeks je bil večji od 0,9; čas polnitve pri digitalni fotopletizmografiji je bil v vseh primerih normalen, daljši od 25 sekund. S pomočjo preiskave EMG smo pri vseh preiskovancih izključili prisotnost diabetične polinevropatije.

Druga, kontrolna skupina, je zajela 20 zdravih preiskovancev med 47. in 76. letom starosti, povprečna starost je bila 66,5 leta. Osebo smo vključili v kontrolno skupino, če vrednosti krvnega sladkorja, izmerjenega na tešče, niso presegle 5,6 mmol/L. Vsakemu bolniku z diabetesom smo našli par, najbližjega sosedo po mestu bivanja, približno iste starosti (± 2 leti), spola in po možnosti istega poklica. Skupini sta bili primerljivi po starosti, spolu in zahtevnosti poklica oziroma s telesno dejavnostjo, povezano s poklicem. Osebo smo uvrstili v kontrolno skupino, če so bile vrednosti gleženjskega indeksa večje od 0,9; z ultrazvočno doplersko preiskavo smo izključili refluks v venah suprafascijskega in subfascijskega venskega sistema. Čas polnitve pri digitalni fotopletizmografiji je bil nad 25 sekundami.

Pri preiskovancih testne in kontrolne skupine smo izključili srčno ali pljučno bolezen, ravno tako anemijo. Izključili smo tudi preiskovance, ki jemljejo zdravila z učinki na mikrocirkulacijo (vazodilatatorji, zaviralci kalcijevih kanalov, betaadrenergični zaviralci, nitrati ter zdravila z antikoagulacijskim in antiagregacijskim učinkom). Diagnozo polinevropatije smo postavili na podlagi refleksov in motenj živčne prevodnosti, ugotovljenih s preiskavo EMG. Motorično in senzorično prevodno hitrost smo merili na n. medianusu in n. peroneusu. Če so bili prisotni elektrofiziološki znaki za polinevropatijo, smo preiskovanca izključili iz raziskave.

Periferno arterijsko okluzivno bolezen (PAOB) na spodnjih udih smo izključevali z merjenjem sistoličnega tlaka z ultrazvočnim doplerskim detektorjem. Sistolični tlak na nadlahti smo merili z živosrebrnim tlakomerom po Riva-Rocciju, medtem ko smo tlak na arterijah stopala merili z ultrazvočnim doplerskim detektorjem v mirovanju in minuto po obremenitvi. Obremenitev z dviganjem na prste stopala smo standardizirali s tridesetimi dvigi v eni minuti, pri čemer je bila višina pete ob dvigu najmanj 5 cm (12). Osebo smo uvrstili v preiskavo, če so bile vrednosti gleženjskega indeksa večje od 0,9. Vse

preiskovance smo pregledali z ultrazvočnim aparatom (FlowSoft, Spead-Racia, Kehl am Rhein, Nemčija), s čimer smo potrdili ali izključili refluks v venah povrhnjega in globinskega venskega sistema. Pomemben venski refluks je bil ugotovljen ob persistenci refluksa, ki je bil po ročnem stiskanju mišic goleni časovno daljši od pol sekunde (13).

Za merjenje venskega zastoja oziroma venske insuficience smo uporabili digitalni električni fotopletizmograf (model VD 10 podjetja Elcat, Wolfratshausen, Nemčija). Metoda temelji na merjenju hitrosti ponovne polnitve ožilja kože in podkožja po aktivnosti mišične črpalke goleni. Kot posledica mišične aktivnosti se venski tlak niža in žile v koži se praznijo, kar povzroča večjo prosojnost kože oziroma najvišjo vrednost pletizmografske krivulje. Po končanem programu telesne dejavnosti se vene prek arterijskega sistema ponovno počasi polnijo, kar povzroči, da se pletizmografska krivulja povrne na raven izhodnega položaja. Pri kronični venski insuficienci je zaradi dodatnega venskega refluksa polnitev ožilja hitrejša in je časovno krajša od 25 sekund. Patološko vrednost fotopletizmografske krivulje opredelimo s časom polnitve, ki je krajši od 25 sekund (14).

Za oceno pretoka v koži oziroma mikrocirkulaciji smo uporabili lasersko-doplerski merilnik pretoka. Osnove njegovega delovanja so bile podrobno opisane v obsežni literaturi (2, 13, 15). Ti merilniki za vir svetlobe uporabljajo laser šibkih jakosti. Fotoni se v tkivu odbijajo od premikajočih se eritrocitov s spremenjeno valovno dolžino. Pretok, ki ga izmerimo z lasersko-doplerskimi merilniki, je opredeljen kot zmnožek med povprečno hitrostjo in številom premikajočih se delcev in je izražen v arbitrarnih enotah (AE).

Umerjanje (kalibracija) lasersko-doplerskega merilnika z originalno standardno suspenzijo (PF1001) smo opravili po navodilih proizvajalca.

Za oceno kožnega pretoka oziroma mikrocirkulacije smo uporabili naslednje teste:

1. Da bi dosegli odzivnost na globok vdih, smo vsakega preiskovanca poučili, kako je treba v čim krajšem času globoko zajeti sapo in zrak zadržati v pljučih 10 sekund. Pri zdravih preiskovancih povzroči globok vdih hitro zmanjšanje pretoka v koži s časovnim zamikom nekaj sekund. Omejenega prehodnega zmanjšanja pretoka v kožni mikrocirkulaciji pri diabetikih z izrazito polinevropatijo ne zaznamujemo (5). Zmanjšanje pretoka v mikrocirkulaciji v času globokega vdih izražamo v absolutnih vrednostih, padec izražen v arbitrarnih enotah (AE) in kot odstotek vazokonstrikcije, venoarteriolni refleks (VAR): padec pretoka (AE) = pretok v mirovanju - minimalni pretok; odstotek vazokonstrikcije (VAR) = padec pretoka (AE) / pretok v mirovanju (AE) \times 100.
2. Test pookluzivne reaktivne hiperemije: po sprostitvi arterijskega zažema smo registrirali največjo vrednost pretoka.
3. VAR, pri katerem po povišanju tlaka v venah nog (namestitvev manšete nad kolenom, s pritiskom v manšeti 70 mm Hg) zaradi zvečanja tlaka v prekapilarnih arteriolah pride do konstrikcije, ki povzroči znižanje krvnega pretoka. V tem primeru registriramo najnižji pretok (2, 15).

Preiskavo izvedemo tako, da preiskovancu, ki leži v prostoru s kontrolirano temperaturo med 23 in 25°C, na distalni del goleni namestimo 15 cm široko manšeto. Potem dve sondi (PF455), ki sta povezani z lasersko-doplerskim merilnikom (podjetje Perimed, Periflux 4001 Master/4002 Satellite), namestimo na dorzalno stran stopala in ju pritrdimo z obojestransko lepilnim trakom. Pretok v mirovanju in po hemodinamskih funkcijskih testih izračunamo kot povprečje meritev z dvema sondama naenkrat za vsako omenjeno lokacijo. Pretok smo registrirali ob mirovanju in pri provokacijskih testih po 5-10-minutnih časovnih presledkih, ko so bile vrednosti pretoka stabilne. Po arterijskem zažemu smo ugotovili največjo vrednost pretoka, ki je nastopila po 0,5-2-minutnem ča-

sovnem presledku. Pred začetkom meritev preiskovanec mirno leži približno 30 min, da se lahko meri pretok v mirovanju. Ko se doseže stabilni pretok v mirovanju (stabilne vrednosti, izražene v arbitrarnih enotah), manšeto tlakomera za tri minute napihujemo na vrednost 300 mm Hg. Pretok pri 3-minutnem arterijskem zažemu imenujemo »biološka ničla« in ga odštejemo od vsake, v naslednjih testih izmerjene vrednosti (16). Po sprostitvi zažema sledi hiperemijski odgovor, ki se kaže v maksimalnem porastu izmerjenega pretoka.

Po umiritvi pretoka (približno 30 min po meritvi) napihujemo manšeto tlakomera na vrednost 40, potem pa 70 mm Hg. Po doseženi umetni venski hipertenziji merimo najnižjo vrednost pretoka. VAR izrazimo s formulo:

$$\text{VAR} = \frac{(\text{pretok v mirovanju} - \text{pretok } 40 \text{ in } 70 \text{ mm Hg}) \times 100}{(\text{pretok v mirovanju})}$$

V raziskavi smo določali naslednje vrednosti pretoka: povprečni pretok v mirovanju (srednja vrednost pretoka dveh meritev - dve sondi), minimalni pretok med globokim vdihom in venskim zažemom ter maksimalni pretok po arterijskem zažemu. Relativne spremembe (%) pretoka v primerjavi s predtestno vrednostjo pretoka v mirovanju: VAR in indeks reaktivne hiperemije (IRH). IRH je količnik maksimalnega pretoka (po arterijskem zažemu) in pretoka v mirovanju $\times 100$.

Statistika

Vrednosti pretoka so izražene v razponih. Označene so tudi vrednosti mediane. Za statistično-primerjalno analizo med skupinama smo uporabili Mann-Whitneyev test. Za statistično pomembne vrednosti smo imeli $p = 0,05$ ali manj.

Rezultati

Vrednosti pretoka so v razpredelnicah 1 in 2.

Razpr. 1. *Mediane in razpon vrednosti lasersko-doplerskih (LD) pretokov (arbitrarne enote) pri preiskovancih z diabetesom (skupina I) in pri kontrolni skupini (skupina II).*

Table 1. *Medians and interquartile ranges of laser Doppler (LD) flow (arbitrary units) in the diabetic patients and control group.*

	Skupina I Group I	Skupina II Group II
Število Number	20	20
Pretok v mirovanju Rest flow	67,2* (42-92,4)	41 (18-64)
LD - pretok po globokem vdihu LD - flow deep inspiration	38,5** (16,4-60,6)	9,9 (7,1-12,6)
LD - pretok 40 mm Hg LD - flow 40 mm Hg	31** (17,2-46,8)	9,5 (6,8-12,2)
LD - pretok 70 mm Hg LD - flow 70 mm Hg	23* (12,1-33,8)	8,3 (5,9-10,6)
LD - pretok po arterijskem zažemu LD - flow after arterial occlusion	178,8 (135,2-222,4)	152,7 (116,6-188,8)

* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$

Pretok v mirovanju v koži stopala diabetikov je bil pomembno večji v primerjavi s skupino zdravih preiskovancev ($p < 0,01$). Globok vdih in venski zažem (tlak v manšeti 40 mm Hg) sta pri diabetikih povzročila pomembno manjše zmanjšanje pretoka ($p < 0,001$ oziroma $p < 0,01$) v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Reaktivna hiperemija po arterijskem zažemu je bila pri diabetikih pomembno manjša v primerjavi s kontrolno skupino ($p < 0,01$).

Razpr. 2. *Povzetek venoarteriolnega refleksa na stopalu pri diabetikih in pri kontrolni skupini, preiskovanci brez diabetesa po globokem vdihu in venskem zažemu - tlak v manšeti 40 mm Hg = VAR 40, tlak v manšeti 70 mm Hg = VAR 70 - prikazanih v razponih in mediane.*

Table 2. *A summary of the results of the venoarteriolar reflex during deep inspiration and experimental venous hypertension - cuff pressure 40 mm Hg = VAR 40, cuff pressure 70 mm Hg = VAR 70, in the dorsum foot region in diabetic patients and healthy subjects (without diabetes - shown as medians and interquartile ranges [IQR]).*

	% zmanjšanja pretoka na stopalu (globok vdih) % of fall in flux in the dorsum foot area (deep inspiration**)	% zmanjšanja pretoka na stopalu (VAR 40) % of fall in flux in the dorsum foot area (VAR 40)*	% zmanjšanja pretoka na stopalu (VAR 70) % of fall in flux in the dorsum foot area (VAR 70)
Diabetiki Diabetics	43,5 30,2-56,8	53,2 42,5-63,8	62,9 53,6-72,2
Zdravi preiskovanci Healthy subjects	63,4 56,5-70,3	66,5 60,4-72,6	69,5 64,6-74,4

* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$

Razpravljanje

Provokacijski testi (manevri) nam omogočajo testiranje lokalnih in intrizičnih kontrolnih mehanizmov pri diabetikih, osebah s kronično vensko insuficienco, kot tudi pri osebah z zdravimi žilami. Nekateri avtorji so pri diabetikih ugotovili zvečan pretok v kožni mikrocirkulaciji ob mirovanju v primerjavi z zdravimi osebami (17), medtem ko drugi teh razlik v pretoku na ravni mikrožilja niso našli (18, 19). V koži stopala pri diabetikih je pretok ob mirovanju zvečan zaradi zmanjšane simpatičnega tonusa mikrožilja, ki ima za posledico dilatacijo in zvečan pretok skozi arteriovenske anastomoze (AVA). Če se opremo na rezultate naše raziskave in ugotovitve drugih avtorjev, lahko domnevamo, da je v zgodnjem stadiju simpatične okvare pri diabetikih brez znakov EMG za polinevropatijo pretok zvečan zaradi zvečanega pretoka skozi AVA. Dolgotrajna zvečana kapilarna prekrvitev spodbuja spremembe v kapilarni steni, ki na koncu privedejo do izgube funkcije uravnavanja pretoka in posledično do zmanjšanja prekrvitve oziroma zmanjšane pretoka: hemodinamična hipoteza (17, 18). Meritve reaktivne hiperemije kože po arterijskem zažemu ali po krajevnem gretju kože omogočajo ugotavljanje t. i. vaskularne rezerve kože, še posebej sposobnost vazodilatacije po provokacijskem manevru. V naši raziskavi smo ugotovili statistično pomembno manjše zvečanje pretoka po arterijskem zažemu pri diabetikih v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Zmanjšano zvečanje pretoka po arterijskem zažemu je še bolj izrazito pri napredovalih spremembah v mikrocirkulaciji in posledičnih zapletih, kot je diabetično stopalo. Omenjeno izgubo vaskularne rezerve pri diabetikih pojasnjujejo s spremembami v mikrocirkulaciji. Ena izmed omenjenih sprememb je izrazita prekrvitev z že maksimalno razširjenim drobnim žiljem v koži ob mirovanju, ki se ne more dodatno dilatirati po fizikalnih dražljajih (17, 19).

VAR je vazokonstrikcija na ravni mikrocirkulacije zaradi zvečanega venskega tlaka. Ta zapleteni refleks zmanjšuje arterijski dotok in preprečuje močno zvišanje intrakapilarnega tlaka, ko ležeč položaj spremenimo v pokončnega. Tako zmanjšuje negativne učinke povišanega hidrostatskega tlaka v stoječem položaju. V naši raziskavi smo izločili učinek baroreceptorjev, ker so bile spremembe v pretoku povzročene z eksperimentalno (umetno) vensko hipertenzijo.

Vrednost VAR-a oziroma odstotek vazokonstrikcije raste s porastom tlaka v manšeti pri umetni venski hipertenziji. Ugotov-

vili smo, da je večina znižanja pretoka pri zdravih preiskovanih dosežena že pri vrednosti tlaka v manšeti pri 40 mm Hg, pri diabetikih je ta vrednost 70 mm Hg. To pomeni, da je porast VAR-a v primerjavi z zdravimi preiskovanci pri diabetikih v večji meri postopen oziroma oslavljen. Pri umetno izzvani venski hipertenziji (tlak v okluzivni manšeti 70 mm Hg) ni bilo statistično pomembne razlike v zmanjšanju pretoka med diabetiki in zdravimi preiskovanci. To pomeni, da VAR pri diabetikih ni oslavljen. Nekateri avtorji so pri diabetikih z izrazito nevropatijo ugotovili oslavljen VAR in so menili, da je omenjena motnja skupaj z zvečanim pretokom v mirovanju vzrok za perimaleolarni edem (9, 20). Tudi v naši raziskavi so bile pri osebah z diabetesom vrednosti pretoka pri eksperimentalni venski hipertenziji pomembno večje v primerjavi z zdravimi preiskovanci. To razlagamo tako, da intaktni VAR, izražen kot odstotek padca pretoka pri venskem zažemu, ni dovolj učinkovit za zmanjšanje ob mirovanju zvečanega pretoka pri eksperimentalni venski hipertenziji do ravni, ki je primerljiva s tisto pri zdravih osebah. Simpatična nevropatija ima za posledico zmanjšan simpatični tonus mikrožilja in oslavljen vazodilacijsko ter vazokonstriksijsko odzivnost na fizikalne dražljaje (21, 22). Globok vdih povzroča močan krč mikrožilja z izrazitim prehodnim zmanjšanjem pretoka pri zdravih preiskovanih, medtem ko je znižanje pretoka pri diabetikih s simpatično disfunkcijo pomembno manjše. Tudi raziskave z vensko okluzivno pletizmografijo so dokazale zmanjšano oziroma oslavljen vazokonstrikcijo pri diabetikih (12). Rezultati naše raziskave, ki so skladni z rezultati dosedanjih študij, so pokazali, da je vrednotenje pretokov koristno za ugotavljanje zgodnje simpatične okvare, ko še niso prisotni elektromiografski znaki za periferno nevropatijo. Še posebej po globokem vdihu predstavlja VAR občutljiv parameter za ugotavljanje zgodnje simpatične okvare pri diabetikih.

Zaključki

Zmanjšana pookluzivna reaktivna hiperemija in oslavljen VAR kažeta na spremenjeno odzivnost mikrožilja pri diabetikih, četudi je pretok v makrocirkulaciji neoporečen. Ugotovljene motnje pretoka v mikrocirkulaciji ob odsotnosti elektromiografskih znakov periferne nevropatije kažejo, da je avtonomno uravnavanje pretoka moteno v relativno zgodnjem obdobju diabetesa. Naša raziskava je pokazala, da je ugotavljanje sprememb krvnega pretoka v mikrocirkulaciji kože pri globokem vdihu in eksperimentalni venski hipertenziji z lasersko-doplerskim merilnikom pretokov koristna neinvazivna metoda za odkrivanje simpatične okvare pri bolnikih z diabetesom tipa 2.

Literatura

1. Poredoš P. Hemoreologija in mikrocirkulacija. *Med Razgl* 1996; 35: Suppl 2: 39-46.
2. Finderle Ž. Ocenjevanje mikrocirkulacije z laser-doplerskimi merilci pretokov. *Med Razgl* 1996; 35: Suppl 2: 71-9.
3. Stansberry KB, Hill MA, Shapiro SA, McNitt PM, Bhatt BA, Vinik AI. Impairment of peripheral blood flow responses in diabetes resembles an enhanced aging effect. *Diabetes Care* 1997; 20: 1711-6.
4. Delis KT, Lennox AF, Nicholaides AN, Wolfe JH. Sympathetic autoregulation in peripheral vascular disease. *Br J Surg* 2001; 88: 523-8.
5. Aso J, Inukai T, Takemura Y. Evaluation of skin vasomotor reflex in response to deep inspiration in diabetic patients by laser Doppler flowmetry. *Diabetes Care* 1997; 20: 1324-8.
6. Valensi P, Smagghue O, Paries J, Velayoudon P, Nguyen NT, Atalli JR. Peripheral vasoconstrictor response to sympathetic activation in diabetic patients: relationship with rheological disorders. *Metabolism* 1997; 46: 235-41.
7. Bornmyr S, Castenfords J, Svensson H, Wroblewski M, Sundkvist G, Wollmer P. Detection of autonomic sympathetic dysfunction in diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 593-7.
8. Cacciatori V, Deller A, Bellavere F et al. Comparative assessment of peripheral sympathetic function by postural vasoconstriction arteriolar reflex and sympathetic skin response in NIDDM patients. *Am J Med* 1997; 102: 365-70.
9. Belcaro G, Nicholaides AN. The venoarteriolar responses in diabetics. *Angiology* 1991; 42: 827-35.
10. Caballero AE, Arora S, Saouaf R et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 1856-62.
11. Vinik AI, Suwanwalaikorn S, Stansberry KB, Holland MT, McNitt PM, Colen LE. Quantitative measurement of cutaneous perception in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1995; 18: 574-84.
12. Rendell M, Kelly ST, Finney D et al. Decreased skin blood flow early in the course of streptozotocin-induced diabetes mellitus in the rat. *Diabetologia* 1993; 36: 907-11.
13. Franzek UK. Nichtinvasive Messmethoden zur Beurteilung der kutanen Mikrozirkulation. *Phlebol Protokol* 1988; 17: 12-30.
14. Blazek V, Schultz-Ehrenburg U. Fortschritte in der computerunterstützten nichtinvasiven Gefäßdiagnostik. *Phlebologie* 1991; 20: 169-75.
15. Hassan AAK, Tooke JE. Mechanism of the postural vasoconstrictor response in the human foot. *Clin Sci* 1988; 75: 379-87.
16. Caspary L, Creutzig A, Aleksander K. Biological zero in laser Doppler fluxmetry. *Int J Microcirc Clin Exp* 1998; 7: 367-71.
17. Netten PM, Wollersheim H, Thien T, Lutterman JA. Skin microcirculation of the foot in diabetic neuropathy. *Clinical Science* 1996; 91: 559-65.
18. Theriault M, Dort J, Sutherland G, Zochodne W. Local human sural nerve blood flow in diabetic and other polyneuropathies. *Brain* 1997; 120: 1131-8.
19. Stansberry KB, Peppard HR, Babyak LM, Popp G, McNitt PM, Vinik AI. Primary nociceptive afferents mediate the blood flow dysfunction in non-glabrous skin of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1549-54.
20. McDaid EA, Monaghan B, Parker AI, Hayes JR, Allen JA. Peripheral autonomic impairment in patients newly diagnosed with type II diabetes. *Diabetes Care* 1994; 17: 1422-7.
21. Mancina G, Paleari F, Parati G. Early diagnosis autonomic neuropathy: present and future approaches. *Diabetologia* 1997; 40: 482-4.
22. Gilmore JE, Allen JA, Hayes JR. A comparison of peripheral vasoconstrictor responses and cardiovascular autonomic function tests in diabetic patients. *Diabetologia* 1990; 33: 350-6.