

# A bőr mikrokeringésének vizsgálata diabetes mellitusban, lézer-Doppler-vizsgálóeljárással

Kolossváry Endre, Farkas Katalin, Stella Péter, Farsang Csaba

A diabetes mellitusban szenvedő betegek életkilátásait elsősorban a vascularis szövődmények határozzák meg, ezek háttérében jelentős részben a mikrokeringés kóros változása áll. A lézer Doppler-eljárás alkalmas a diabeteses mikrocirkuláció összetett zavarának vizsgálatára. A szerző az összefoglalóban az anatómiai, élettani, elméleti háttér bemutatása után az eljárás nyújtotta diagnosztikus lehetőségeket tárgyalja.

**lézer-Doppler, bőrmikrokeringés,  
diabetes mellitus**

INVESTIGATION OF SKIN  
MICROCIRCULATION IN DIABETES MELLITUS  
BY LASER DOPPLER FLOWMETRY

The prognosis of patients with diabetes mellitus is mainly influenced by vascular complications which is partly due to the deterioration of the microcirculation. Laser Doppler flowmetry is a suitable method to investigate the complex disturbance that characteristic for diabetic microcirculation. This review gives a summary of the anatomical, physiological and theoretical backgrounds and the possibilities in diagnosis given by Laser Doppler flowmetry.

**laser Doppler flowmetry, skin microcirculation,  
diabetes mellitus**

dr. Kolossváry Endre (levelező szerző/correspondent), dr. Farkas Katalin, dr. Stella Péter,  
dr. Farsang Csaba: Szent Imre Kórház, I. Belgyógyászati Osztály/Szent Imre Hospital,  
1st Department of Internal Medicine; 1115 Budapest, Tétényi út 12–16.

Érkezett: 2003. február 11. Elfogadva: 2003. május 6.

A diabetes mellitus növekvő előfordulási gyakorisága jelentős kihívás mind a lehetséges diagnosztikai eljárások, mind az alkalmazható terápiás lehetőségek területén. Az érintett betegcsoportot – az akut metabolikus eltéréseken túl – jelentősen veszélyezteti a késői szövődmények kialakulása. A késői szövődmények és a szénhidrát-anyagcsere kapcsolatát 1-es típusú diabetesben a DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) tanulmány, 2-es típusú diabetesben az UKPDS vizsgálat világította meg. Ezek alapján megállapították, hogy a betegek életkilátásait a vascularis szövődmények korlátozzák. A normoglykaemiára törekvés a szövődmények jelentős csökkenését eredményezi (1, 2).

A diabetes mellitus microvascularis szövődményeinek patofiziológiája intenzív kutatás tárgya. Számos lehetséges ok közül kiemelhető a *poliol anyagcsere*út elő-

terbe kerülése, a késői glikációs termékek (AGE) felgyülemelése, a szabad gyökök szerepe, a haemorrhológiai eltérések jelentősége, valamint az eltérő genetikai fogékonyság lehetősége (3). A felhalmozódó ismeretanyag komplexitása didaktikai szempontból való csoportosítást tesz szükségessé. A mikrokeringés diabetes mellitusra jellemző zavara szervspecifitást mutat, azaz egy adott szerv vizsgálatakor nyert tapasztalat alapján más szerv mikrokeringésének állapotát nem értelmezhetjük minden korlát nélkül.

A továbbiakban tárgyalandó diabeteses bőrkárosodás leírása a *diabeteses láb* komplex klinikai fogalmához köthető. Az eltérés létrejöttében a macro- és microvascularis kóros tényezők mellett egyéb etiológiai faktorok (neuropathia, infekciók, csont- és ízületi eltérések, statikai szempontok) együtthatalmas szerepet. E faktorok összetett kapcsolatát jelzi

az a tény, hogy például a mikrokeringést károsító neuropathia hátterében részlegesen az endoneurális keringés károsodása állhat (4).

## A bőr mikrokeringése

### Anatómia

A bőr mikrocirkulációjának átlagosan körülbelül 85%-a a szervezet hőcseréjével kapcsolatos. A hőcsere hatékonyságát elősegítik az AV-söntök, amelyek a kis arteriolák és a vénás plexusok közötti, bőrfelszínnel párhuzamosan húzódó közvetlen kapcsolatot jelentik. A terminális arteriolák átmérője 17–26  $\mu\text{m}$  között mozog. 15  $\mu\text{m}$  alatt az érfalet alkotó simaizomsejtek helyét prekapilláris sphincterfunkciójú, vazomotoraktivitást mutató sejtek veszik át. A mikrocirkuláció következő szegmense a 10–12  $\mu\text{m}$  külső átmérőjű, a felszíni plexusokból a bőrfelszínre merőlegesen irányuló kapillárisok hálózata. Ez az úgynevezett nutritív keringés a bőr keringésének maradék 15%-át alkotja. A kapillárisok falát a simaizomsejthez hasonlóan kontraktilis alkotóelemeket tartalmazó pericyták veszik körül. A posztkapilláris venulák átmérője 12–35  $\mu\text{m}$  között mozog (5) (1. ábra).

### Szabályozás

A bőr mikrokeringésének szabályozása a kettős funkcionak megfelelően (hőszabályozás, nutritív funkció) komplex, egymásra épülő rendszerek együttműködésére épül. Az egymással szoros kapcsolatban lévő microvascularis szegmensek – prekapilláris arteriolák, kapillárisok, posztkapilláris venulák – belső felszínét borító endothelréteg mint különálló szerv részt vesz a haemostasis, a gyulladásos folyamatok és a vascularis tónus szabályozásában. A különböző hatásokra – mechanikai, receptor mediálta effektus – az endothelből felszabaduló vasoaktív (konstriktor és relaxáns) anyagok érátmérőre gyakorolt hatása a simaizomsejtek,

prekapilláris sphincterek, pericyták szintjén valósul meg. Az endothel mediálta lokális szabályozás mellett fontos tényező a prekapilláris arteriolák simaizomrétegének transmuralis nyomás által meghatározott myogen tónusa (6). A vasoaktív lokális hatások mellett a bőrt mint érzékszervet kívülről ért hatások – hőmérséklet, nyomás – a nociceptorrendszeren keresztül is szabályozzák a bőr mikrokeringését. Az így létrejövő reflexek afferens oldalán a myelinhüvellyel nem rendelkező C rostokból lokálisan felszabaduló vasodilatator peptidok (P-anyag, calcitonin-gén-relációs peptid) szerepe emelhető ki (7). Az efferens hatások (vasoconstrictio, illetve vasodilatatio) túlnyomó részben az autonóm – centrális, gerincvelői, lokális – szimpatikus idegrendszeren keresztül valósulhatnak meg. A bőrfelület lokalizációjától függően  $\alpha_1$ -receptor, illetve kolínerg mechanizmus mediálta szimpatikus idegrendszeri hatást ismerünk (8–10).

E két meghatározó – azaz a kiserek állapota, valamint a neurális (autonóm és szenzoros) – szabályozás egymással szoros kapcsolatot mutató neurovascularis egységet alkot.

### Vizsgálóeljárások

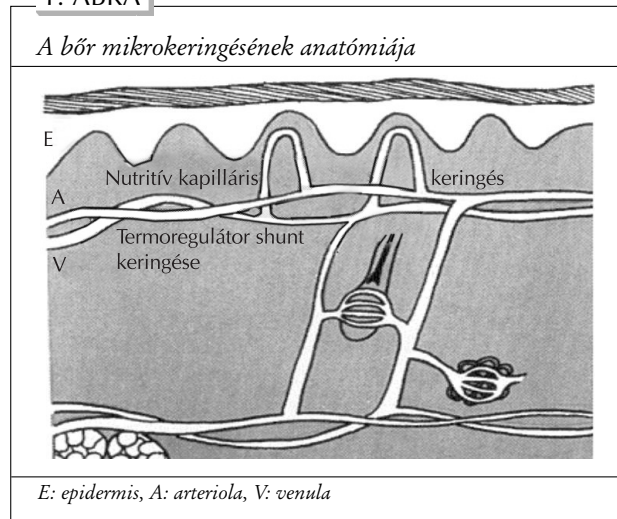
A bőr mikrokeringésének állapotával kapcsolatos ismereteink jelentősen nőttek az utóbbi 10–20 évben bevezetett új vizsgálóeljárások révén. A vizsgálóeljárások morfológiai és funkcionális csoportra oszthatók, bár ez a didaktikai célt szolgáló éles megkülönböztetés nem minden esetben lehetséges. A döntően funkcionális vizsgálatok – fotopletizmográfia, dinamikus kapilláris mikroszkópia, kapilláris nyomásmérés, transcutan  $\text{pO}_2$ - és  $\text{pCO}_2$ -monitorozás, lézer-Doppler-vizsgálat – egymást kiegészítő módon teremtenek lehetőséget a bőr mikrokeringésének pontosabb megértéséhez. A következőkben a lézer-Doppler-vizsgálóeljárás lehetőségeit mutatjuk be.

#### Lézer-Doppler-vizsgálat

A lézer-Doppler mérési eljárás a Doppler-elven alapszik. A készülék által kibocsátott monokromatikus lézerténynyaláb a vizsgált szövetben kismértékben elnyelődik, illetve döntő mértékben visszaverődik. A mozgó vörösvértestekről visszaverődő fényhullám frekvenciája megváltozik; ez a változás arányos a vizsgált szövetrészletben mozgó vörösvértestek számával és átlagos mozgási sebességével. A visszaverődő fényt detektor érzékeli, és a készülék a frekvenciaváltozással arányosan kiszámítja a vizsgált szövetterület kapillárisáramlását. A lézertényny az alkalmazott frekvenciának (633 és 810 nm) megfelelően körülbelül 1  $\text{mm}^2$  felületen 1–1,5 mm mélyre hatol, így a vizsgált szerv, leggyakrabban a bőr, 1–1,5  $\text{mm}^3$ -ének keringését vizsgálja. Ezek az adatok azonban csak közelítő jellegűek, hiszen a fény penetrációját számos tényező – bőrvastagság, pigmentáció, a kibocsátó és fogadó optikai rostok távolsága, a hullámhossz, esetleges oedema – befo-

1. ÁBRA

A bőr mikrokeringésének anatómiája



lyásolja. Ebben a mélységben a nutritív kapillárisok, illetve a termoregulátor söntök áramlása vizsgálható. A mért áramlás abszolút értékben nem fejezi ki a szövet áramlását, mivel ehhez a készüléket mindig a vizsgált szövethez kellene kalibrálni, amire – élő szövetről lévén szó – nincs mód, ezért nem beszélünk valódi flow értékekről, hanem a szakirodalom által elfogadott fluxról (mértékegysége a perfúziós egység), ez a mikrokeringés relatív mérőszáma. A készülékek szilárd és folyékony standardhoz végzett kalibrálása révén az egyes mérési eredmények összehasonlíthatóak (11). A nyugalmi áramlás nagy variabilitása miatt a változás csak bizonyos betegcsoportokban bizonyult diagnosztikus értékűnek, ezért a bőrkeringés diagnosztikájában különböző tesztvizsgálatok terjedtek el. A speciális manőverek segítségével a lézer-Doppler-vizsgálat variabilitása csökken és specificitása nő (12).

## Vizsgálatok diabetes mellitusban

### Perfúziónövekedéssel járó provokációs tesztek

#### Posztokklúzió reaktív hyperaemia teszt

A vizsgálat során 3-4 percig tartó artériás okklúziót hozunk létre a vizsgált végtagon szupraszisztolés nyomással, mandzsetta segítségével. Az áramlási érték a leszorítás alatt sem nulla, a mérési háttérzajt (biological zero) a vörösvérsejtek Brown-féle mozgása magyarázza, ezt a készülék detektálja. A leszorítás hirtelen felengedésekor egészséges egyénben az áramlás meredeken emelkedik és néhány másodperc alatt eléri a csúcserőértéket. A 2. ábrán egy típusos lézer-Doppler-görbét mutatunk be. A görbén mérhető paraméterek: a csúcstartás, az áramlás százalékos változása és a leszorítás megszűntétől a csúcstartás eléréséig szükséges időtartam. A jelenség hátterében a leszorítást követően kialakult áramlásfokozódás okozta shear stressz (nyíróerő), a következményes metabolikus tényezők – hypoxia, hypercapnia, nitrogén-monoxid (NO), adozin, káli-

umcsatornák mediálta vasodilatatio – mellett (13) a lokális szenzoros neuralis reflex (a vasodilatator prosztaglandin mediálta) szerepét is kimutatták (14).

Diabetes mellitusban a leszorítás felengedése után az áramlás jellemző módon lassabban emelkedik, a görbe a csúcserőértéket szignifikánsan hosszabb idő alatt éri el (15).

#### A lokális melegítés hatása

Lokális melegítés hatására fokozódik a bőr mikrokeringése (16). A lézer-Doppler-görbén az egy percen át helyileg alkalmazott melegítés (44 °C) hatására a perfúzió növekszik (3. ábra). A jelenség hátterében nitrogén-monoxid mediálta mechanizmust tételeznek föl (17). A hőmérséklet kiváltotta áramlásfokozódásban, új ismereteink szerint, részt vesz a C rostokon lévő hőmérséklet-érzékeny vanilloidreceptorok (VR1) közvetítette P-anyag, illetve a kalcitonin-gén-relációs peptid kiváltotta vasodilatatio is (18).

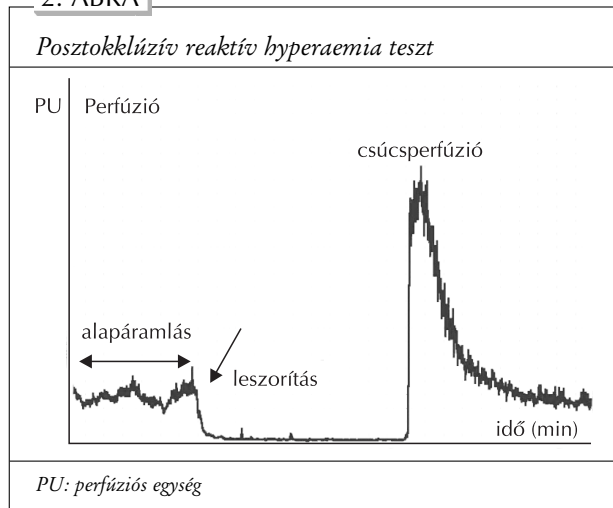
A lokális melegítés hatására kimutatható csökkent neurovascularis reaktivitás a diabetes mellitus okozta mikrokeringés zavarának jellemzője (19).

### Perfúziócsökkenéssel járó provokációs tesztek

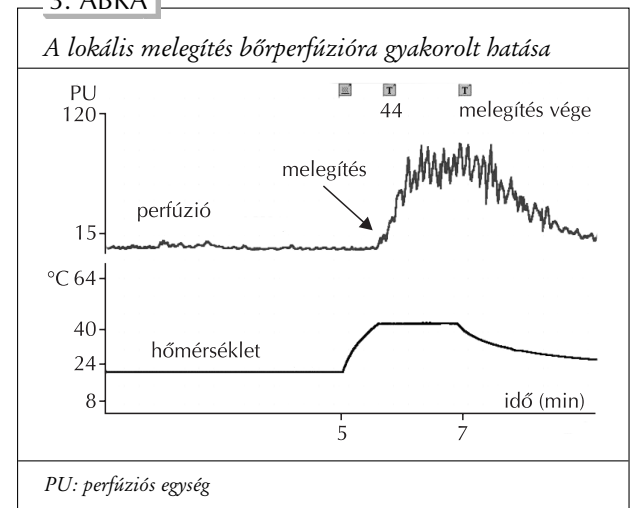
#### A venoarterialis válasz vizsgálata

Egészséges egyénben a fekvő testhelyzetből történő felüléskor, illetve felálláskor az alsó végtagban a bőrben, a bőr alatti kötőszövetben és az izmokban nő a vascularis rezisztencia, jelentősen csökken a kapillárisokban az áramlás, vagyis a fokozott hidrosztatikus nyomás nem terheli a kapillárisokat. Nem egyértelműen tisztázott a vénás pangás által kiváltott, a prekapillaris arteriola szintjén megnyilvánuló vasoconstrictor – venoarterialis – válasz mechanizmusa. Akut gerincvelői blokádnál, illetve szimpatikus neuron bénítása után a venoarterialis válasz változatlanul érvényesült; e megfigyelés alapján a jelenség hátterében a centrális szimpatikus reflex szerepét kizárták. Az érintett területen lokálisan alkalmazott anesz-

2. ÁBRA



3. ÁBRA



etikum hatására elmaradt a jellemző perfúziócsökkenés, ami neuralis tényező, esetleges lokális szimpatikus reflex szerepére utalhat (20).

Intradermalis mikrodialízis módszerrel vizsgálva, szelektív és nem szelektív  $\alpha$ -antagonisták, szimpatikusganglion-bénító (bretylium tosylat) adása után a venoarterialis válasz változatlan maradt, ami megkérdőjelezi az adrenerg receptor mediálta mechanizmus létét. Magyarazatként a simaizom fokozott hidrosztatikai nyomás mellett érvényesülő myogen tónusának szerepe is felmerül. Ebben az összefüggésben a lokálisan alkalmazott anesztetikum venoarterialis választ megszüntető hatása esetleges direkt, a simaizom depolarizációját gátló hatásával függhet össze (21).

Összefoglalva: A függőleges testhelyzetben érvényesülő microvascularis rezisztencianövekedés háttérben – nem adrenerg neurogen mechanizmus mellett – a vascularis simaizom myogen tónusának szerepe vethető fel.

Diabetes mellitusban a venoarterialis válasz jellemző módon csökkent mértékű. Neuropathia együttes fennállása esetén függőleges helyzetben a microvascularis rezisztencia fokozódása helyett hiperperfúziós állapot jön létre, ami fokozott oedemaképződéshez vezethet. Ez a mechanizmus a *diabetikus láb* kialakulásának egyik fontos tényezője (22).

A 4. ábrán egy, az egészségesekre jellemző lézer-Doppler-görbét és egy, diabetes mellitushoz társuló kifejezett neurovascularis károsodás esetén látható hiperperfúziós lézer-Doppler-görbét láthatunk.

#### Lokális hűtés hatása

A bőr perfúziójának hideg hatására létrejövő csökkenése szintén rendkívül összetett jelenség. A nociceptorrendszer oldaláról az alacsony hőmérséklet érzékelésének afferenciájában a vanilloidreceptorokkal rokon CMR1 ioncsatorna vesz részt (23).

Az efferens hatás a szimpatikus idegrendszeren keresztül megvalósuló perifériás vasoconstrictio.

A lokális hűtés során (cold-test) az egyik végtag hűtése közben (20 másodpercen át 4 °C-os, vagy standard

melegítés után három percen át 15 °C-os közegben) mérjük az ellenoldali végtagon tapasztalt perfúziócsökkenés mértékét.

A cukorbetegség mindkét típusában jellemző – a szimpatikus autonóm neuropathiával összefüggésben – a cold-testben a hatás mérséklődése (24).

#### Valsalva-teszt, mélybelégzés-teszt

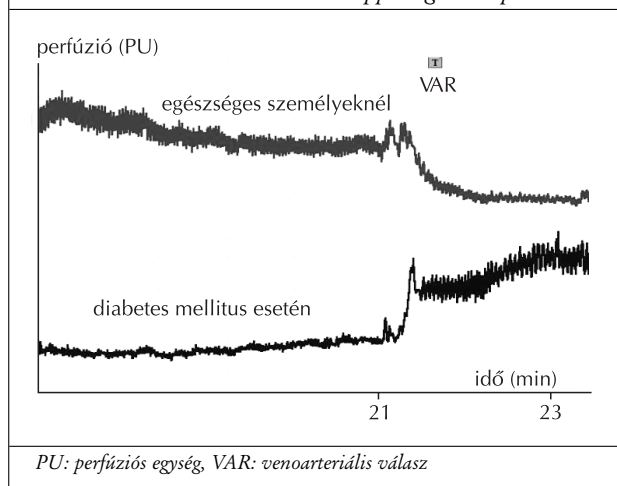
A Valsalva-manőver lényege a megnövekedett ellenállással szemben végzett erőltetett kilégzés. A folyamat első fázisában emelkedik az artériás nyomás, ennek háttérben elsősorban mechanikai tényezők állnak (megtört mellkasi, illetve hasúri nyomás). A második fázist a mérséklődő vénás visszaáramlás, ennek következtében csökkent pulzustérfoghat miatt csökkenő vérnyomás jellemez. Kompenzatorikusan fokozódik a szimpatikus aktivitás, ez a perifériás rezisztencia növekedését eredményezi. A harmadik fázis (kilégzés) lényege ismét mechanikai esemény – a mellúri nyomás csökkenése, a nagyerek tágulása – és a vérnyomás csökkenése jellemzi. A negyedik fázisban a fokozódó vénás visszaáramlás, a szimpatikus aktivitás növekedése (adrenerg mechanizmus) hatására a vérnyomás értéke visszatér a kiindulási értékre, majd meghaladja azt. A vagalis baroreflex (kolinerger mechanizmus) a szívfrekvencia csökkenéséhez vezet (25). A lézer-Doppler-görbén jól elkülöníthető a második fázist jellemző szimpatikusaktivitás-fokozódás, s következményes rezisztencianövekedés (5. ábra). A perfúziócsökkenés mértéke a szimpatikus vasoconstrictiót jellemzi (26).

A bőrperfúzió mély belégzés hatására létrejövő csökkenése háttérben szintén szimpatikus vazomotoraktivitást valószínűsít (27). Lézer-Dopplervizsgálat során az egészségesekben mély belégzéskor hirtelen kialakult perfúziócsökkenés néhány másodperc után megszűnik.

Diabetesben feltehetően a szimpatikus autonóm károsodás miatt a fenti két provokáció során tapasztalt perfúziócsökkenés mértéke szignifikáns mértékben elmarad az egészségeseknél tapasztalttal összehasonlítva (28, 29).

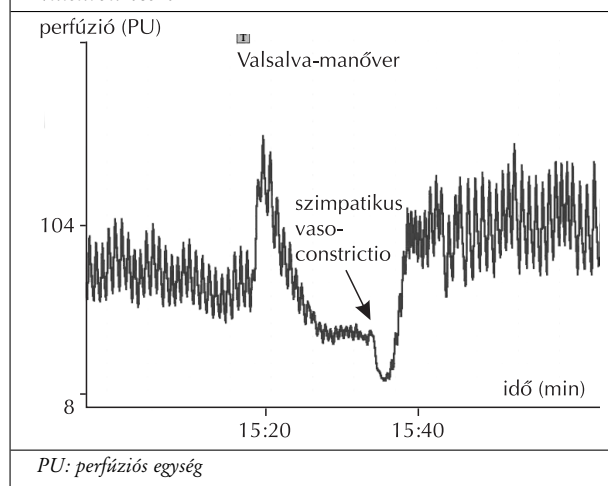
4. ÁBRA

A venoarterialis válasz lézer-Doppler-görbe típusai



5. ÁBRA

Valsalva-teszt



## A vasomotion frekvencia vizsgálata

A lézer-Dopplerrel regisztrált nyugalmi áramlási görbén látható az artériás pulzációval szinkrón ciklikus változás, illetve a mély belégzés hatása is. Az említett két ciklikus változás mellett a normális nyugalmi áramlási görbén látható egy nagy amplitúdójú, alacsonyabb frekvenciájú hullámváltozás, ezt *vasomotion jelenségnek* nevezi a szakirodalom (30). Az áramlásváltozás az arteriolák, illetve a prekapilláris sphincterek ritmikus kontrakciójával függ össze. A jelenség hátterében a simaizomsejtek pacemaker-aktivitása (lokális tényezők), valamint az ezt moduláló autonóm idegrendszer állhat. A Hagen-Poiseuille-törvény értelmében a kapilláris hálózat összátmérőjének ritmikus változása nagyobb perfúziót eredményez, mint az azonos átlagos konstans átmérőjű hálózat (31).

A perfúzió periodikus változását nem egy adott frekvencia, hanem egy frekvenciatartomány eloszlása jellemzi. A lézer-Doppler spektrumfrekvencia-analízise (Fourier-transzformáció) lehetővé teszi az alacsony vasomotion frekvencia további felosztását. Elkülöníthető egy lassú (1-2 ciklus/perc) és egy gyors hullámú (10-20 ciklus/perc) vasomotion komponens (32).

Diabetes mellitusban kimutatták a vasomotion jelenség károsodását. Károsodáson azt értették, hogy a frekvenciaspektrum görbe alatti területe az alacsony frekvenciánál meghatározott értékkel volt kisebb, az egészséges kontrollszemélyek vizsgálati eredményéhez képest (33).

## Farmakológiai tesztek iontoforézissel

Iontoforézis alkalmazásával feszültség hatására töltéssel rendelkező, vazóaktív anyagok juttathatók a bőrbe. A transzdermalis transzportban a farmakológiai anyagok töltésviszonyai mellett döntő az oldószer, valamint az esetlegesen hozzáadott pufferoldat fizikokémiai tulajdonsága. A bőrbe juttatott anyagok hatása lézer-Dopplerrel közvetlenül mérhető (34).

*Az endothelfunkció vizsgálata acetil-kolin és nitroprusszid-nátrium iontoforézisével*

Az érfal tónusának szabályozásában az endothelreteg – a haemostasis és a gyulladáshoz vezető folyamatok mellett – döntő szerepet játszik. 1-es típusú diabetesben az endotheldiszfunkció jelentősen növeli a micro- és macroangiopathia kockázatát (35). 2-es típusú diabetesben az összefüggés jóval bonyolultabb. Az inzulinrezisztencia részeként kialakuló lipideltérések, a magasvérnyomás-betegség, a magasabb életkor döntő szerepet játszanak az endothelfunkció károsodásában (36). Az

endothelfüggő vasodilatatio vizsgálatára több módszer terjedt el. Az a. coronariába adott acetil-kolin hatásának vizsgálata, a nem invazív flow mediálta vasodilatatio ultrahangos mérése a nagyobb erek szintjén kimutatható endothelkárosodás vizsgálóeszközei (37). A lézer-Doppler-vizsgálattal – vazóaktív anyagok iontoforézise révén – az endothelfunkció a mikrokeringés szintjén vizsgálható.

Iontoforézissel a bőrbe juttatott acetil-kolin endothelfüggő perfúziónövekedést okoz. A jelenség hátterében összetett hatás valószínűsíthető. Az acetil-kolin muszkarinerg receptor közvetítésével fokozza a nitrogén-monoxid-szintézist. Az endothelretegben keletkezett nitrogén-monoxid diffúzió útján jut el a simaizomréteghez, ahol a simaizom relaxációját okozza. Emellett a vasodilatator prosztaciklin és az endothelből származó hiperpolarizációs faktor (EDHF) felszabadulása is szerepet játszhat a folyamatban (38, 39). A lézer-Doppler-vizsgálat során az acetil-kolin kiváltotta válasz a közvetlenül a simaizomra ható vasodilatator nitroprusszid-nátrium hatásával vehető össze (40).

Számos vizsgálat igazolta, hogy a diabetes mellitus mindkét típusában, egészséges egyénekekkel szemben az acetil-kolin kiváltotta perfúziónövekedés (endothelfunkció) csökkent mértékű (41, 42); ez a betegségre jellemző fokozott atherosclerosis kezdeti állapotának felelhet meg.

### *Egyéb anyagok iontoforézise*

A fentiekben bemutatott acetil-kolin- és SNP-iontoforézis mint az endothelfunkció vizsgálata lényegében standard eljárásnak tekinthető. Egyéb anyagok használata lehetővé teszi a komplex dermalis neurovascularis rendszer alkotóelemeinek elkülönített vizsgálatát. Lehetőség van bretyliumiontoforézis vizsgálatára, ez az adrenerg vasoconstrictor hatást blokkolja (43). A legújabb eredmények szerint e módszerrel lehetőség nyílik az inzulin lokális, mikrocirkulációra gyakorolt hatását is vizsgálni. Inzulin iontoforézise során, lézer-Doppler-eljárással vizsgálva, a bőr mikrokeringése – az inzulin oldószerének önálló hatásával összevetve – szignifikánsan fokozódott. Az iontoforézis során nem érvényesült az inzulin szisztémás, metabolikus hatása (44).

## Összefoglalás

A bőr mikrokeringése rendkívül összetett módon szabályozott vascularis és neuralis működés eredőjeként értelmezhető. A lézer-Doppler-vizsgálat mint nem invazív eljárás a különböző irányú fejlesztéseknek köszönhetően alkalmas az összetett neurovascularis rendszer alkotóelemeinek funkcionális vizsgálatára. Diabetes mellitusban a bőr mikrokeringésének kóros változása a diabeteses láb klinikai megjelenésének egyik fontos összetevője. A lézer-Doppler-eljárással kimutott funkcionális eltérések fontossága abban rejlik,

hogyan megelőzik a későbbi strukturális változásokat, felhívják a figyelmet a fokozott kockázatra, így a megelőzés és terápia támadáspontjai lehetnek. A mai gyakorlatban a metodika jelenleg az alap kutatás és a hét-köznapos klinikai rutinfelhasználás között helyezkedik el. Figyelembe véve a betegség elterjedtségét, a szövődmények jellemzőit, a diabetológia egyike azon területeknek, ahol ennek a diagnosztikus eljárásnak a közeljövőben helyet kellene kapnia. A kutatások feladata az indikációk, a diagnosztikus kritériumok és a normálér-

tékek tisztázása. A diagnosztikus kritériumok feltehetően nem egy, hanem több lézer-Doppler-mérés típusából ötvözött rendszeren fognak alapulni. Vasculáris vizsgálatokat végző laboratóriumokban ezt az eljárást fontos kombinálni más mikrocirkulációs vizsgálóeljárásokkal (transcutan oxigéntenzió-mérés, dinamikus kapillármikroszkópia, haemorrhéológiai vizsgálatok), amelyre már több lehetőség is kínálkozik. A számos kihívás egyike – a diagnózis mellett – a terápia hatásosságának megítélése is.

## IRODALOM

1. DCCT Research Group. Factors in development of diabetic neuropathy. Baseline analysis of neuropathy in feasibility phase Diabetes Control and Complication Trial (DCCT). *Diabetes* 1988;37:476-481.
2. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998;317:703-13.
3. Halmos T, Jermendy Gy. Diabetes mellitus, a cukorbetegség klinikai vonatkozásai. Budapest: Medicina Kiadó; 1997. 333-41.
4. Kempler Péter. Neuropathiák. Budapest: Springer Kiadó; 1996.
5. Braverman IM. The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization. *Microcirculation* 1997;4(3):329-40.
6. Meininger GA, Davis MJ. Cellular mechanisms involved in the vascular myogenic response. *Am J Physiol* 1992;263:H647-H659.
7. Vinik AI, Erbas Tomris Park. Dermal neurovascular dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(8):1468-75.
8. Coffman JD, Cohen RA. Alpha adrenergic and serotonergic mechanisms in the human digit. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;11:S49-S53.
9. Henriksen O. Local sympathetic reflex mechanism in regulation of blood flow in human subcutaneous tissue. *Acta Physiol Scand* 1977(Suppl);450:1-48.
10. Henriksen O. Local reflex in microcirculation in human subcutaneous tissue. *Acta Physiol Scand* 1976;97:447-56.
11. Farkas K. Lézer-Doppler-áramlásmérés. *LAM* 1998;8(1):4-12.
12. Alexander MA, Schabauer MD, Thom W, Rooke. Cutaneous laser Doppler flowmetry: applications and findings. *Mayo Clin Proc* 1994;69:564-74.
13. Monsuez JJ. Mediators of reactive hyperemia. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2001;94(6):591-9.
14. Larkin SW, Williams TJ. Evidence for sensory nerve involvement in cutaneous reactive hyperemia in humans. *Circ Res* 1993;73(1):147-54.
15. Meyer MF, Schatz H. Influence of metabolic control and duration of disease on microvascular dysfunction in diabetes assessed by laser Doppler anemometry. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106(5):395-403.
16. Ninet J, Fronck A. Laser Doppler flux monitored cutaneous response to local cooling and heating. *Vasa* 1985;14:38-43.
17. Kellogg DL Jr, Liu Y, Kosiba IF, O'Donnell D. Role of nitric oxide in the vascular effects of local warming of the skin in humans. *J Appl Physiol* 1999;86(4):1185-90.
18. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001;413:203-10.
19. Tooke JE. Microvascular function in human diabetes: A physiological perspective. *Diabetes* 1995;44(7):721-6.
20. Hassan AA, Tooke JE. Mechanism of the postural vasoconstrictor response in the human foot. *Clin Sci* 1988;75(4):379-87.
21. Crandall CG, Shibasaki M, Yen TC. Evidence that the human cutaneous venoarteriolar response is not mediated by adrenergic mechanisms. *J Physiol* 2002;15;538(Pt2):599-605.
22. Moy S, Opfer Gehrking TL, Proper CJ, Low PJ. The venoarteriolar reflex in diabetic and other neuropathies. *Neurology* 1989;39:1490-2.
23. McKemy DD, Neuhauser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 2002;416:52-8.
24. Holmlund F, Freccero C, Bornmyr S, Castenfors J, Johansson A-M, Nordquist J, et al. Sympathetic skin vasoconstriction – further evaluation using laser Doppler techniques. *Clinical Physiology* 2001;21(3):287-91.
25. Dwain L, Eckberg, Sleight P. Human baroreflexes in healthy and disease. Oxford: Clarendon Press; 1992. p. 63-76.
26. Philip A. Low, Carolene Neumann. Evaluation of skin vasomotor reflexes by using laser Doppler velocimetry. *Mayo Clin Proc* 1983;58:583-92.
27. Delius W, Kelerova E. Reactions of arterial and venous vessels in the human forearm and hand to deep breath or mental strain. *Clin Sci* 1970;40:271-82.
28. Aso, Yoshimasa, Inukai, Toshihiko. Evaluation of skin vasomotor reflexes in response to deep inspiration in diabetic patients by laser Doppler flowmetry: a new approach to the diagnosis of diabetic peripheral autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1997;20(8):1324-8.
29. Low PA, Neumann C. Evaluation of skin vasomotor reflexes by using laser Doppler velocimetry. *Mayo Clin Proc* 1983;58:583-92.
30. Colantuoni A, Bertuglia S, Intaglietta M. Microvascular vasomotion: origin of laser Doppler flux motion. *Int J Microcirc Clin Exp* 1994;14:151-8.
31. Wilkin JK. Poiseuille, periodicity, and perfusion: rhythmic oscillatory vasomotion in the skin. *J Invest Dermatol* 1989;93:1135-1185.
32. Bernardi L, Hayoz D, Wenzel R, Passino C, Calciati A, Weber R, et al. Synchronous and baroreceptor-sensitive oscillations in skin microcirculation: Evidence for central autonomic control. *Am J Physiol* 1997;273:H1867-78.
33. Stansberry Kevin B, Shapiro Shane A, Hill Michael A, McNitt Patricia M, Meyer Martin D, Vinik Aaron I. Impaired peripheral vasomotion in diabetes. *Diabetes Care* 1996;19(7):715-21.
34. Roberts MS. Targeted drug delivery to the skin and deeper tissues: role of physiology, solute structure in disease. *Clinical and experimental pharmacology and physiology* 1997;24(11):874-9.
35. Poston L, Taylor PD. Endothelium-mediated vascular function in insulin dependent diabetes mellitus. *Clinical Science* 1995;88:245-55.
36. Tooke JE, Goh KL. Vascular function in type 2 diabetes mellitus and prediabetes: the case for intrinsic endotheliopathy. *Diabetic Medicine* 1999;16:710-5.
37. Calles-Escandon J. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocrine reviews* 2001;22(1):36-52.
38. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-6.
39. Khan F, Davidson NC, Littleford RC, Lichtfield SJ, Struthers AD, Belch JFF. Cutaneous vascular responses to acetylcholine are mediated by prostanoid-dependent mechanism in man. *Vasc Med* 1997;2:82-6.
40. Lind L, Granstam SL, Millgard J. Endothelium-dependent vasodilatation in hypertension. *Blood Pressure* 2000;9:4-15.
41. Morris SJ, Shore AC, Tooke JE. Responses of the skin microcirculation to acetylcholine and sodium nitroprusside in patients with NIDDM. *Diabetologia* 1995;38:1337-44.
42. Katz A, Ekberg K, Johansson BL, Wahren J. Diminished skin blood flow in type 1 diabetes: evidence for non-endothelium-dependent dysfunction. *Clin Sci (London)* 2001;101(1):59-64.
43. Kellogg DL Jr, Johnson JM, Kosiba WA. Selective abolition of adrenergic vasoconstrictor responses in skin by local iontophoresis of bretylium. *Am J Physiol* 1989;257(5Pt2):H1599-606.
44. Serne EH, Ijzerman RG, Gans ROB. Direct evidence for insulin-induced capillary recruitment in skin of healthy subjects during physiological hyperinsulinemia. *Diabetes* 2002;51(5):1515-22.