

BELGYÓGYÁSZAT

Diabeteses microangiopathia kimutatása laser Doppler vizsgálattal

Írta: DR. FARKAS KATALIN, DR. KOLOSSVÁRY ENDRE, DR. JÁRAI ZOLTÁN, DR. DOLGOS LÁSZLÓ, DR. FARSANG CSABA

Bevezetés

Az egyre hatékonyabb inzulin terápia bevezetése óta a diabetes mellitus prognózisát a szervi szövődmények kialakulása határozza meg, melyek patofiziológiai alapja a diabeteses mikroangiopathia. A diabetes mellitusban szenvedő betegek döntő többségénél a bőr keringésének károsodása kimutatható. A microcirculatio zavarának hátterében több tényező szerepét bizonyították. Ezek közül igen fontosak a kapillárisokban kialakuló strukturális változások. A kapilláris basal membrán megvastagodását, a kapilláris lumenátmérő csökkenését, illetve az endothel sejtek külső kerületének csökkenését elektronmikroszkópos vizsgálatok igazolták. (1, 2) A kapilláriskeringés károsodásának másik tényezője az autonóm neuropathia következtében csökkent vasomotor funkció, mely különböző ingerekre adott csökkent vasodilatator, illetve vasoconstrictor válaszban nyilvánul meg. (3, 4, 5, 6) A strukturális és funkcionális károsodás következtében a kapillárisokban hyperperfusio, emelkedett kapilláris nyomás és fokozott kapilláris permeabilitás alakul ki, ennek következtében a szöveti oxygenisatio csökken. A kezeletlen microangiopathia egyidejű macroangiopathia nélkül is bőrlaesiok kialakulásához vezethet, és e folyamat végső következménye számos esetben gangraena, mely amputációt tesz szükségessé.

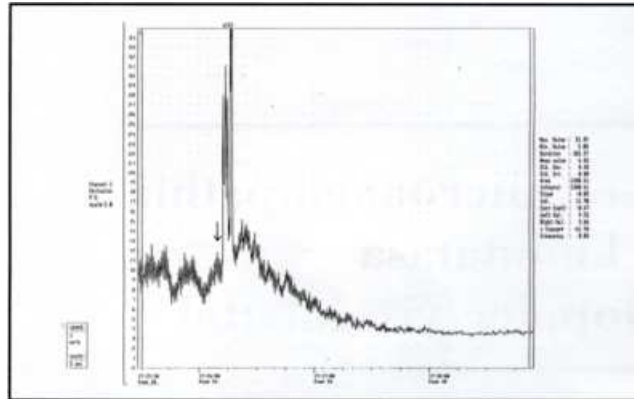
A mikrokeringés vizsgálatában elterjedt módszerek egy része drága, széles körben nem hozzáférhető (pl. fluoreszcens videomikroszkópos vizsgálat) vagy a módszer szenzitivitása alacsony (pl. photoplethysmographia), ezért nem jelzi időben a keringészavart (3, 7, 8).

A laser Doppler vizsgálat az egyik legújabb módszer a mikrokeringés vizsgálatára. Az eljárás az ultrahang vizsgálatokból jól ismert Doppler elven alapul. A készülék által kibocsátott laser fénynyaláb a vizsgált szövetben kis mértékben elnyelődik, illetve döntő részben visszaverődik. A mozgó vörösvértestekről visszaverődő laserfény frekvenciája megváltozik és a változás mértéke arányos a vizsgált szövetben mozgó vörösvértestek számával és áramlási sebességével.

A bőr úgynevezett nyugalmi áramlását számos tényező befolyásolja, ezek közül is kiemelendő az adott bőrterületen lévő nutritív és thermoregulátor kapillárisok száma. A külső hőmérséklettől függően a thermoregulátor shuntök nyílnak, illetve záródnak, és ennek megfelelően a nyugalmi áramlás jelentős ingadozást mutathat kóros elváltozás nélkül is. A vizsgálatok végzése esetén ezért különösen fontos az állandó külső hőmérséklet. Bár súlyos ischaemia esetén a nyugalmi áramlás változása is kórjelző lehet (3, 9, 10, 11), a diabeteses microangiopathia diagnosztikájában különböző tesztvizsgálatok terjedtek el, ezek közé tartozik a *vasoconstrictor reflex* (VCR) vizsgálata (1, 2, 6, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18).

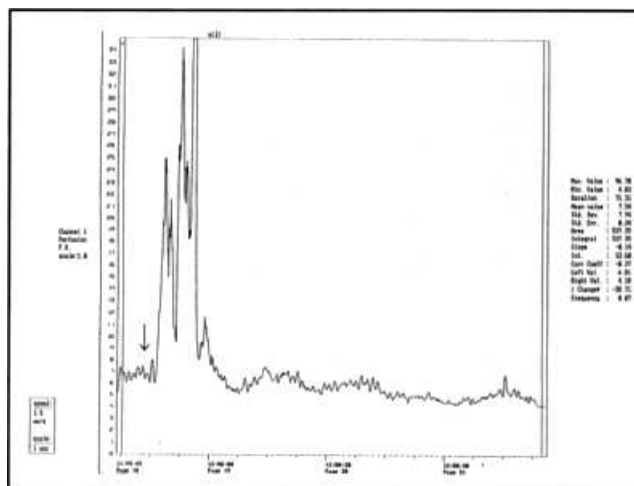
Egészséges egyénben, ha az alsó végtagot vízszintesből függőleges helyzetbe hozzuk, a praecapillaris arteriolák constrictiója következtében a kapillárisokban az áramlás jelentősen csökken, vagyis a fokozott hidrosztatikus nyomás a kapillárisokat nem terheli. A vasoconstrictiót egy perifériás, szimpatikus axon-reflex okozza. Ha az

áramláscsökkenés értékét a nyugalmi áramlás százalékában fejezzük ki, normális esetben 50% vagy e fölötti értéket kapunk **(1. ábra)**. Ez a vasoconstrictor reflex vagy más néven venoarterialis válasz jellemzően csökken diabeteses microangiopathiában, illetve gyakorlatilag eltűnik diabeteses neuropathiában **(2. ábra)**. A vasoconstrictor reflexválasz csökkenését kimutatták perifériás obliteratív verőérbetegségben és krónikus vénás elégtelenségben is (12, 19).



1. ábra.

Vasoconstrictor reflex - normális reflexválasz. A görbe nyíl (↓) terjedő szakasza a nyugalmi áramlási görbe, melyen jól látható a "flow motion" jelenség is. A nyilat követő csúcs a helyzetváltoztatás következtében fellépő műtermék, melyet követően látható a függőleges helyzetben fellépő áramláscsökkenés. Az ábra jobb oldalán látható számértékek a görbe bal és jobb szélén húzott egyenesek közötti szakasz matematikai analizisének eredményét mutatják. Az áramláscsökkenés meghaladja a nyugalmi áramlás 60%-át.



2. ábra.

Vasoconstrictor reflex - csökkent reflexválasz. A görbe nyíl (↓) terjedő szakasza a nyugalmi áramlási görbe. A nyilat követő csúcs a helyzetváltoztatás következtében fellépő műtermék, melyet követően látható a függőleges helyzetben fellépő áramláscsökkenés. Az ábra jobb oldalán lévő számértékek a görbe bal és jobb szélén húzott egyenesek közötti szakasz matematikai

analízésének eredményét mutatják. Az áramláscsökkenés nem éri el a nyugalmi áramlás 50%-át.

Jelen vizsgálatunkban három kérdésre kívántunk választ kapni.

1. Kimutatható-e szignifikáns különbség az I. és II. típusú diabeteses betegek, illetve a nem diabeteses egyének vasoconstrictor reflex válaszában?
2. Van-e szignifikáns különbség a reflexválasz mértékében a betegek ülő, illetve álló helyzetében (a szakirodalomban a vizsgálatok egy részét ülő, másik részét álló helyzetben végezték) (1, 3, 12, 15, 18)?
3. Milyen a módszer érzékenysége a hagyományos folyamatos hullámú Doppler, illetve a photoplethysmographiás vizsgálatához viszonyítva?

Betegek és módszer

A vizsgálatban huszonnégy I. és húsz II. típusú diabeteses beteget és húsz fős nem diabeteses kontroll csoportot vizsgáltunk. A három csoport legfontosabb adatait az **I. sz. táblázat** szemlélteti. Mindhárom csoportban kizárási kritérium volt az ismert vagy fizikális vizsgálattal megállapítható visszérbetegség, a nem diabeteses kontroll csoportban pedig az ismert perifériás obliteratív érbetegség.

	Kontroll	NIDDM	IDDM
Betegszám	20	20	22
Férfi/nő arány	7/13	5/15	6/16
BMI	23,8 ± 3,9	28,1 ± 5,2	24,4 ± 3,2*
Átlagos életkor (év)	49,3 ± 19,2	62,3 ± 11	41,2 ± 14,3*
Cukorbetegség fennálltának ideje (év)	–	7,4 ± 3,7	15,5 ± 9,3*

I. táblázat.

A betegcsoportok jellemzői. *Szignifikáns eltérés $p < 0,05$ a NIDDM csoport értékeihez képest. (Varianciaanalízis, Scheffe.)

A laser Doppler vizsgálatot Peri-Med 4001 készülékkel (Perisoft 5.1 software) végeztük. A készülék He-Ne monokromatikus laserfényt bocsát ki, amely a vizsgált bőr 1 mm² területén keresztül kb. 1-1,5 mm mélyre hatol, így kb. 1-1,5 mm³ bőrszövet kapilláris áramlását detektálja. Az általunk mért áramlási értékek abszolút értékben nem fejezik ki a szövet kapilláris áramlását, hiszen ehhez a készüléket mindig a vizsgált szövethez kellene kalibrálni, ami élő szövet esetén nem lehetséges. Ezért nem beszélünk valódi áramlásértékekről, hanem a szakirodalomban is elfogadott *flux*ról. A készüléket minden használat előtt szilárd és folyékony standard segítségével kalibráljuk, és így az egyes mérések eredménye összehasonlítható. Az áramlást perfúziós egységekben (PU) fejezzük ki. A vizsgáló helyiségben a szobahőmérséklet 23 ± 1°C volt. A laser Doppler vizsgálófejet a belboka fölött 2 cm-rel ragasztottuk a végtagra. A nyugalmi áramlási görbét 15 perc fekvés után rögzítettük, majd folyamatosan mértük az áramlást felülés, majd ezt követően felállás után, mindkét helyzetben addig, amíg az áramlás legalább 1 percig már nem változott, de minimum 2 percig. A vizsgálatot mindkét alsó végtagon elvégeztük. Mindhárom csoportban a laser Doppler vizsgálatot megelőzően folyamatos hullámú

Doppler vizsgálatot végeztünk Medacord PVL készülékkel, obliteratív érbetegség megállapítására. Kórosnak tekintettük az 1,0 alatti boka-kar indexet (20, 21). Photoplethysmographiás áramlási görbét vettünk fel Medacord PVL készülékkel minden vizsgált egyén mindkét nagylábujján microangiopathia kimutatása céljából. Pozitívnak tekintettük a mérést, ha a dikrot hullám eltűnt, és a csúcs lelapult.

	Kontroll	NIDDM	IDDM
Nyugalmi flux átlag (PU)	9,9 ± 2,2	8,2 ± 4,4	7,7 ± 3,8
Ülő helyzetben mért flux (PU)	4,4 ± 2,2	4,6 ± 1,3*	4,4 ± 2,1*
Vasoconstrictor reflex (felülés) válasz – 1%	47,6 ± 16,5	38,3 ± 16,5**	38,8 ± 19,3**
Álló helyzetben mért flux (PU)	4,2 ± 2,6	4,4 ± 1,4*	3,8 ± 1,1*
Vasoconstrictor reflex (felállás) válasz – 2%	55 ± 16	42 ± 19,8**	44,5 ± 20,6*

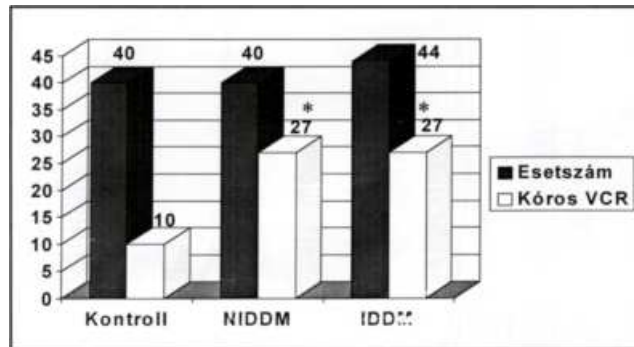
II. táblázat.

Vasoconstrictor reflex a három vizsgált betegcsoportban. A vasoconstrictor reflex-választ (VCR) a nyugalmi áramlás százalékában fejezzük ki. $VCR (\%) = \frac{\text{nyugalmi áramlás} - \text{ülő (álló) áramlás}}{\text{nyugalmi áramlás}} \times 100$

Szignifikáns eltérés * $p < 0,001$ a nyugalmi áramláshoz képest- Szignifikáns eltérés ** $p = 0,05$ a kontrollcsoporthoz képest (varianciánálízis, Scheffe).

Eredmények

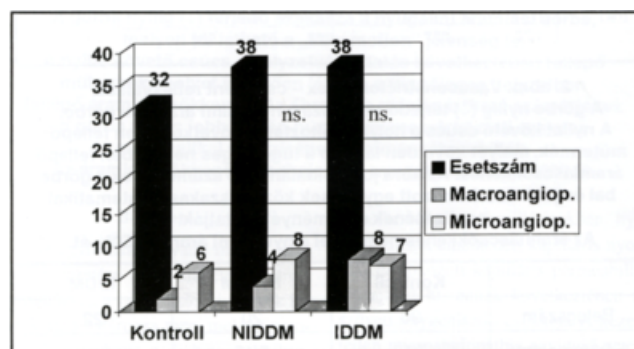
A laser Doppler vizsgálat eredményét a **II. sz. táblázatban** foglaltuk össze, A három csoport nyugalmi áramlásában szignifikáns különbség nem volt. Függőleges testhelyzetben mindhárom csoportban szignifikánsan csökkent az áramlás a fekvő helyzethez képest. Az áramláscsökkenés mértéke a kontroll csoportban szignifikánsan nagyobb volt mindkét diabeteses csoporthoz viszonyítva. Az ülő és álló testhelyzetben mért áramlás között egyik csoportban sem találtunk szignifikáns különbséget. A két diabeteses csoport VCR válaszában sem ülő, sem álló helyzetben nem volt szignifikáns eltérés. A **3. sz. ábrán** látható a kóros VCR gyakorisága a három csoportban. Mindkét diabeteses csoportban szignifikánsan nagyobb volt a kóros reflexválasz gyakorisága a kontroll csoporthoz viszonyítva. A **4. sz. ábrán** a folyamatos hullámú Doppler vizsgálatból igazolt macroangiopathia, illetve a photoplethysmographiával kimutatott microangiopathia gyakorisága látható a három csoportban. Ezzel a két módszerrel igazolható érelváltozások tekintetében a három csoport között statisztikailag szignifikáns különbség nem volt. Az **5. ábrán** látható azon kóros vasoconstrictor reflexválaszok száma, ahol a vizsgált végtagon a másik két módszerrel negatív eredményt kaptunk. A különbség a diabeteses csoportok és a nem diabeteses kontroll csoport között ebben a tekintetben statisztikailag szignifikáns.



3. ábra.

Kóros VCR gyakorisága (laser Doppler).

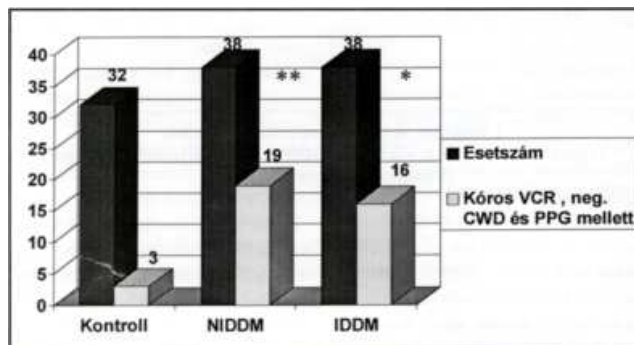
*Szignyifikáns eltérés a kontrollcsoporttól $p < 0,05$.



4. ábra.

Macro- és microangiopathia előfordulása (CW Doppler és plethysmographia).

N. s.: Nem szignifikáns eltérés a kontrollcsoporttól (Chi négyzet próba).



5. ábra.

Kóros VCR előfordulása a CW Dopplerrel és photoplethysmographiával negatív eredményű esetekben.

Szignyifikáns eltérés a kontrollcsoporttól * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ (Chi négyzet próba).

Megbeszélés

A laser Dopplerrel végzett vasoconstrictor reflexvizsgálat egy egyszerű, noninvazív eljárás, melynek során nem szükséges a bőr helyi melegítése vagy a végtag leszorítása. Eredményeink azt igazolják, hogy a reflex kialakulásában döntő az, hogy

az alsó végtag legalább 50 cm-rel a szív szintje alá kerüljön, az ülő vagy álló helyzetnek nincsen jelentősége. Az I. típusú diabetesben más szerzők (18) által kimutatott szignifikáns VCR válaszcsökkenés vizsgálataink alapján II. típusú diabeteses betegekben ugyanúgy kimutatható. Ezt az eredményt befolyásolhatja ezen betegcsoportunk magasabb átlagéletkora is (14), de a két diabeteses csoport különböző pathogenezeise alapján nehéz relatíve nagy számú, korban egyező csoport kialakítása. A II. típusú diabeteses betegekben gyakran kialakuló diabeteses láb a mikroangiopathia jelentőségét ebben a betegcsoportban is hangsúlyozza. A csökkent VCR válasz következtében fellépő emelkedett hidrosztatikus, illetve kapilláris nyomás, a bevezetőben említett strukturális változások kialakulását segíti elő. Eredményeink alapján a módszer érzékenysége nagyobb, mint a hasonlóan noninvazív photoplethysmographiás módszeré, hiszen azokban az esetekben, ahol a macroangiopathia a CW Doppler vizsgálattal kizárható volt, szignifikánsan több volt a kóros VCR, mint a plethysmographiával igazolható microangiopathia. Vizsgálataink szerint a laser Doppler vizsgálattal a microangiopathia korai, még tünetmentes stádiumában kimutatható. Úgy gondoljuk, hogy e módszer lehetőséget nyújthat az elváltozás progressziójának megítélésében is. Hasonló következtetés más szerzők; közleményeiben is olvasható (7, 22). Balabolkin (9) véleménye alapján a bőr laser Doppler vizsgálata alkalmas a vese és szem érintettségének preklinikai kimutatására. Még nyitott kérdés, hogy a korai stádiumban kimutatott kisérőváltozások hogyan befolyásolják terápiás stratégiánkat. Irodalmi adatok azt mutatják, hogy a kialakult autonóm neuropathia esetén a VCR reflex még csökkent mértékben sem lép fel (23). Azt eldöntendő, hogy a betegeinkben észlelt csökkent reflex- válaszáért a microangiopathia, illetve a neuropathia milyen mértékben felelős, további vizsgálatok szükségesek.

Irodalom

1. Rayman. G., Hassan, A., Tooke, J. E.: Blood flow in the skin of the foot related to posture in diabetes mellitus. British Medical Journal 292: 87-90. (1986)
2. Rayman, G., Malik, R. A., Shamia, A. K., Day, J. L.: Microvascular response to tissue injury and capillary ultrastructure in the foot skin of type I diabetic patients. Clin. Sci. (Colch) 89: 467-74. (1995)
3. Hoffmann, U., Franczek, U. K., Bollinger, A.: Laser-Doppler-Technik bei Krankheiten der peripheren Gefäße. Dtsch. med. Wschr. 117: 1889-1897. (1992)
4. Saponaro, A., Martinez, R., Gaudio, M., Dragagna, G., Leggio, F., Cangelosi, M. M.: Cutaneous microcirculation and diabetic disease. A functional and flowmetry study in subjects with diabetes mellitus type 2. Card. 38:317-21. (1993)
5. Valley, M. A., Bourke, D. L., McKenzie, A. M., Raja, S. N.: Quantitative testing of sympathetic function with laser Doppler flowmetry. J. Clin. Monit. 9: 252-6. (1993)
6. Westennan, R., Widdop, R., Low, A., Hannaford, J., Kozák, W., Zimmet, P.; Non-invasive tests of neurovascular function: reduced axon reflex responses in diabetes mellitus of man and streptozotocin-induced diabetes of the rat. Diabetes Research and Clinical Practice 5: 49-54. (1988)

7. Alexander, M. A. Schabauer, M. D.. and Thom, W. Rooke, M. D.: Cutaneous Laser Doppler Flowmetry: Applications and Findings. Mayo Clin. Proc. 69: 564-74. (1994)
8. Fagrell. B.: Advances in microcirculation network evaluation: an update. Int. J. Microcirc. Clin. Exp. 15 Suppl. 1:34- 40. (1995)
9. Balabolkin. M. I., Mamaeva, G. G., Troshina. E. A.: Use of laser doppler flowmeter for the early diagnosis of diabetic microangiopathies. Probl. Endocrinol. (osk) 40: 19-20. (1994)
10. Jorreskog. G.. Brismar. K.. Fagrell, B.: Skin capillary circulation severely impaired in toes of patients with IDDM, with and without late diabetic complications. Diabetologia 38: 474-80. (1995)
11. Ubbink. D. T.. Kitslaar, P. J" Tordoir, J. H.. Reneman. R. S., Jacobs, M. J.: Skin microcirculation in diabetic and non-diabetic patients at different stages of lower limb ischaemia. Eur. J. Vasc. Surg. 7: 659-6. (1993)
12. Belcaro. G.. Vasdekis, S" Rulo. R.. Nicolaidis, A.: Evaluation of Skin Blood Flow and Venoarterial Response in Patients with Diabetes and Peripheral Vascular Disease by Laser Doppler Flowmetry. Angiology (1989)
13. Franzeck, U. K.. Stengele, B.. Panradl, U., Whal, P., Tilmanns, H.: Cutaneous reactive hyperemia in short-term and long-term type I diabetes - Continuous monitoring by a combined laser Doppler and transcutaneous oxygen probe. VASA 19: 8-15. (1990)
14. Khan, F., Spence, V. A., Wilson, S. B., Abbot. N. C.: Quantification of sympathetic vascular responses in skin by laser Doppler flowmetry. Int. J. Micro- circ: Clin. Exp. 10: 145-153. (1991)
15. Shore. A. C.. Price. K. .I., Sandeman, D. D., Tripp. j.H., Tooke. J. E.: Posturally induced vasoconstriction in diabetes mellitus. Arch Dis Child 70: 22-6. (1994)
16. Winsor, T.. Haumschild, D. J.. Winsor, D. W., Wang, Y" Luong, T. N.: Clinical Application of Laser Doppler Flowmetry for Measurement of Cutaneous Circulation in Health and Disease. Angiology 38: 727-736. (1987)
17. Svensson, H.. Jönsson, B. A.: Laser Doppler flowmetry during hyperaemic reactions in the skin. Int. J. Microcirc: Clin Exp 7: 87-96. (1987)
18. Yosipovitch. G., Schneiderman, van Dyk. D. J.. Chetrit. A.. Milo, G.. Boner. G.: Impairment of the postural venoarterial response in young type 1 diabetic patients. A study by laser doppler flowmetry. Angiology 47: 687-91. (1996)
19. Belcaro, G.. Rulo. A.. Vasdekis, S.. Williams, M. A., Nicolaidis. A. N.: Combined evaluation of postphlebotic limbs by Laserdoppler flowmetry and transcutaneous P02/PC02 measurements. VASA 17: 45-9. (1988)

20. Főrizs Z. Hetényi A.: Angiológiai Doppler-diagnosztika. Springer Verlag, Budapest, 1995. 45-6.
21. Kappert, A.: Diagnosis of peripheral vascular diseases. Edited by Hans Hübér Publishers, Bern, Stuttgart, Vienna. 1978. 34.
22. Belcaro, G., Laurora, G., Cesarone, M. R., Gaspari, A. L., Errichi, B. M., Cotellesse. R., Ricci, A., Marelli, C.: Laser Doppler Flowmetry and Transcutaneous Oximetry Evaluation in Microangiopathic Diabetic Patients Treated with Defibrotide. Current Therapeutic Research 45: 726-32. (1989)
23. Zioupos, P., Barbenel, J. C., Lowe, G. D., MacRury, S.: Footmicrocirculation and blood rheology in diabetes. J. Bio- med. Eng. 15: 115-8. (1993)

Dr. Farkas Katalin

Szent Imre Kórház, I. Belosztály
1115 Budapest, Tétényi út 12-16.

Érbetegségek: 1997/3. 13-18. oldal