

# Mikrocirkulácia a diabetes mellitus

MUDr. Andrea Komorníková, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Milan Vyskočil, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Diana Martinková<sup>1</sup>, MUDr. Xénia Jursová<sup>1</sup>, doc. MUDr. Denisa Čelovská, PhD.<sup>2</sup>, prof. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interná klinika, Univerzitná nemocnica – Nemocnica sv. Michala, Bratislava

<sup>2</sup>I. interná klinika LF UK a UNB, Univerzitná nemocnica, Bratislava

<sup>3</sup>Fakulta zdravotníckych vied UCM, Trnava

**Diabetes mellitus je najčastejšie metabolické ochorenie s celosvetovo stúpajúcou incidenciou a prevalenciou. Diabetes a jeho komplikácie výrazne znižujú kvalitu života pacientov, skracujú predpokladanú dĺžku života a majú výrazný negatívny spoločenský socio-ekonomický vplyv. Medzi základné chronické komplikácie diabetu patrí aj mikroangiopatia. Protrahovaná hyperglykémia spôsobuje nielen štrukturálne, ale aj funkčné poškodenie mikrocirkulácie, ktoré má za následok poruchu vazoreaktivity. V poslednom období vzniká otázka, či je dysfunkcia mikrocirkulácie výsledkom len lokálneho alebo systémového poškodenia. Diagnostika mikrovaskulárnych porúch by mohla byť prínosom pre určenie stratégie liečby a stratifikáciu jedinca.**

**Kľúčové slová:** mikrocirkulácia, transkutánne monitorovanie parciálneho tlaku kyslíka, laser doppler flowmetria

## Microcirculation and diabetes mellitus

**Diabetes mellitus is the most common metabolic disease with increasing incidence and prevalence worldwide. Diabetes and its complications significantly reduce the quality of life, shorten the expected life expectancy and have a significant negative socio-economic impact. Chronic complications of diabetes include microangiopathy. Prolonged hyperglycemia causes not only structural but also functional damage to the microcirculation, which results in impaired vasoreactivity. The diagnosis of microvascular disorders could be beneficial for determining the treatment strategy and stratification of each individual.**

**Key words:** microcirculation, transcutaneous oxygen tension oximetry, laser doppler flowmetry

Vask. med., 2024,16(1):26-30

## Úvod

Diabetes mellitus (DM) je metabolické ochorenie asociované s chronickou hyperglykémiou, či už na podklade absolútneho alebo relatívneho nedostatku inzulínu v dôsledku inzulínovej rezistencie. Prevalencia DM má celosvetovo stúpajúcu tendenciu, v roku 2021 toto ochorenie postihovalo 537 miliónov ľudí (prevalencia 10,5 %), zatiaľ čo v roku 2045 je odhadovaný nárast pacientov s DM až na 783 miliónov ľudí (prevalencia 12,2 %) (1). DM je preukázaným rizikovým faktorom pre vznik a progresiu kardiovaskulárnych ochorení a zodpovedá za zvýšenú kardiovaskulárnu úmrtnosť. Pacienti s DM majú 2- až 4-krát vyššie riziko rozvoja kardiovaskulárnych ochorení ako napríklad koronárnu chorobu srdca, srdcové zlyhanie, cievnu mozgovú príhodu alebo periférne artériové ochorenie dolných končatín (PAO DK), ktoré spôsobujú nielen zníženú kvalitu života, ale sú zodpovedné aj za zvýšenú morbiditu a mortalitu pacientov. Poškodenie cieľových orgánov pri DM je veľmi heterogénne, dochádza nielen k poškodeniu makrocirkulácie, ale aj mikrocirkulácie.

## Komplikácie DM

Diabetická makroangiopatia je spojená s akcelerovaným aterosklerotickým postihnutím veľkých a stredných tepien pacientov. Aterosklerotický proces asociovaný s DM sa morfológicky podstatne neodlišuje od aterosklerotických zmien u pacientov bez DM. Ide väčšinou o difúznejší proces s multisegmentálnym postihnutím ciev distálnejšie od arteria poplitea. DM pomáha rozvoju PAO DK u pacientov v mladšom veku s následnou rýchlejšou progresiou ochorenia a vyššou prevalenciou chronickej končatinovej ischémie. Dĺžka ochorenia DM, suboptimálna kontrola glykémii, fajčenie, koexistujúce kardiovaskulárne ochorenia a poškodenie cieľových orgánov zvyšujú prevalenciu PAO DK. Väčšina pacientov už s rozvinutým PAO DK má zníženú kvalitu života, nižšiu toleranciu k bežným aktivitám a pacienti s kaudikáciami DK majú porovnateľne zníženú toleranciu k námahu ako pacienti s pokročilým srdcovým zlyháváním (2). Chronické komplikácie DM môžu viesť k vytvoreniu syndrómu diabetickej nohy (SDN) a nožnej amputácii. Prítomnosť SDN predchádza 85 %

všetkých amputácií u pacienta s DM. PAO DK a DM patria medzi hlavné príčiny ne-traumatických amputácií. Viac ako 50 % pacientov vyžaduje amputáciu kontralaterálnej končatiny do 3 rokov, pričom celková mortalita dosahuje až 50 % v rámci 5 rokov od prvej amputácie (3).

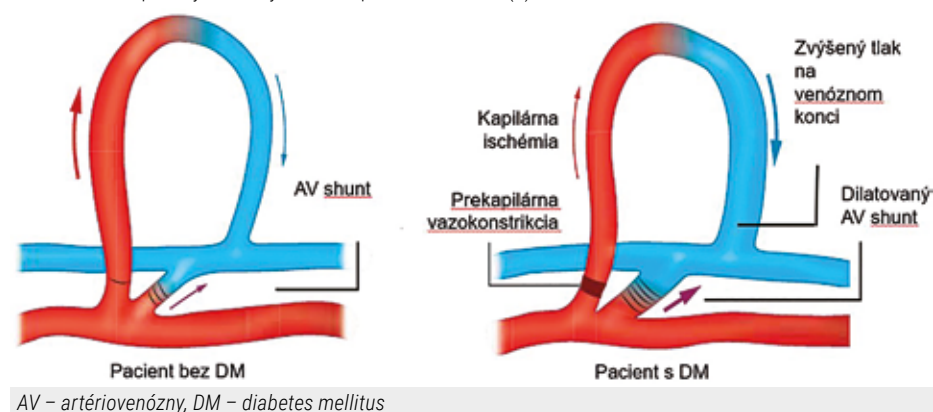
Porucha sacharidového metabolizmu súvisiaca s protrahovanými hyperglykémiami sa neodrazí len v akcelerácii okluzívneho aterosklerotického postihnutia veľkých a stredných tepien, ale spôsobuje aj funkčné a neokluzívne morfológické zmeny na úrovni terminálneho úseku cievneho riečiska – mikroangiopatiu. Diabetická mikroangiopatia je jednou z najzávažnejších komplikácií diabetes mellitus. Ide o generalizovanú poruchu mikrocirkulácie, ktorá poškodzuje cievy s priemerom pod 150 μm, a to konkrétne arterioly, kapiláry a venuly. Táto sústava ciev je zodpovedná za tkanivovú perfúziu, termoreguláciu, výmenu krvných plynov a nutričov v tkanivách, hojenie rán a reguláciu krvného tlaku. Poškodenie mikrocirkulácie pri DM je dôsledkom dlhodobej hyperglykémie, ktorá ovplyvňuje

najmä endotelové bunky kapilár v retine, mezangiálne bunky v glomeruloch, neuróny a Schwanove bunky v periférnych nervoch a, samozrejme, aj v ostatných tkanivách. Dáta z viacerých štúdií ako Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) a UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) preukázali, že chronická hyperglykémia je najdôležitejším rizikovým faktorom pre rozvoj vaskulárnych komplikácií a endotelová dysfunkcia je zodpovedná za vznik a progresiu angiopatie. Pacienti s potvrdenou mikroangiopatiou majú zvýšené riziko rozvoja chronickej končatinovej ischémie a následnej vysokej amputácie (3).

Pre mikrovaskulárnu dysfunkciu je charakteristická porucha autoregulácie krvného toku a tonusu ciev, ktorá ovplyvňuje prívod kyslíka do tkanív, zvýšenie oxidačného stresu a kapilárna rarefakcia. Dochádza k štrukturálnym zmenám ako napríklad k zhrubnutiu kapilárnej bazálnej membrány, zmenšeniu kapilárnej lumenovej veľkosti a degenerácii pericytov. Zvýšený kapilárny tlak zvyšuje filtráciu tekutín a súvisí so zápalovou reakciou endotelu, čo pomáha k zhrubnutiu bazálnej membrány, zhrubnutiu arteriol a zvýšenej tuhosti steny prekapilárnej cievy. Mikroangiopatia je čiastočne spôsobená neenzýmovou glykáciou indukovanou chronickou hyperglykémiou, ktorá ovplyvňuje všetky krvné zložky vrátane hemoglobínu, bunkovej membrány erytrocytov, fibronektínu, fibrinogénu a krvných doštičiek. Na vzniku a progresii mikroangiopatie sa podieľajú aj viaceré metabolické dráhy, ktoré sú iniciálne spustené samotnou hyperglykémiou. Najdôležitejší vplyv má polyolová, hexosaminová cesta, aktivácia proteínkinázy C, tvorba neskorých glykačných produktov (AGEs) a nadmerná tvorba reaktívnych metabolitov kyslíka. Zhrubnutie bazálnej membrány zhoršuje normálny transport cez stenu kapilár, okrem toho arteriálna skleróza a zmenšený mikrovaskulárny priemer obmedzuje vazodilatáciu (4). Okrem týchto zmien bola preukázaná aj strata glykokalyxu u detských pacientov s DM 1. typu (5).

Morfologické zmeny pri diabetickej mikroangiopatii neodrážajú všetky zmeny mikrocirkulácie, sú prítomné aj funkčné poruchy – tzv. funkčná mikroangiopatia.

**Obrázok 1.** Kapilárny steal syndróm u pacientov s DM (3)



V prvom rade je nutné si uvedomiť, že mikrocirkulácia je riadená centrálnou, ale aj periférnou zložkou autonómneho nervového systému. Funkčná mikroangiopatia zahŕňa poruchu neurogénnych kontrolných mechanizmov, ktoré vedú k aut sympatektómii a hypercirkulácii krvi (6).

Porucha autonómneho nervového systému v zmysle sympatikovej denervácie vedie k poškodeniu prekapilárneho sfinktera s následnou redukciou prietoku cez kapiláry – tzv. kapilárny steal syndróm a k zvýšenému prietoku cez otvorené artériovenózne anastomózy. Tie sa však nepodieľajú na látkovej premene a nutričnom obehu okolitého tkaniva, čo zvýši jeho vulnerabilitu a zníži jeho odolnosť voči poškodeniu (obrázok 1) (4). Otvorením týchto artériovenózných skratov dochádza k obchádzaniu kapilár arteriálnou krvou, čo spôsobuje zvýšenie tlaku v odvodných venulách so vznikom stázy a zhoršením perfúzných pomerov. Dilatácia venúl spôsobuje zvýšenie žilového tlaku, naruší sa rovnováha medzi hydrostatickým a koloidným osmotickým tlakom a dôsledkom tejto dysregulácie vzniká edém končatín.

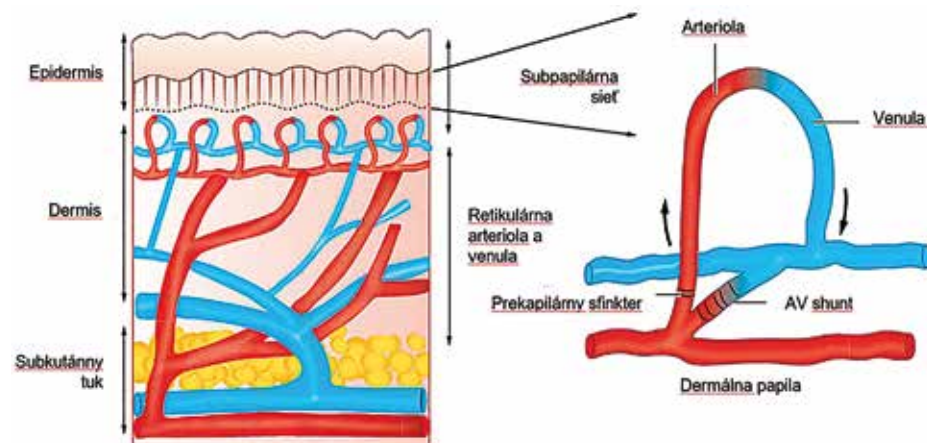
Periférna neuropatia je najčastejšou chronickou komplikáciou, vyskytuje sa až u 70 % pacientov s DM a je častou príčinou vzniku diabetickeho defektu. Diabetická neuropatia je sprevádzaná viacerými abnormalitami v mikrocirkulácii ako napríklad zhoršenou vazoreaktivitou – poruchou axónového reflexu vedúceho k vazodilatácii, autonómnou dysreguláciou artériovenózných shuntov, čo následne súvisí s nízkou perfúziou kapilár, stagnáciou krvi vo venulách, hormonálnou a zápalovou aktivitou v cievnej stene. Poškodenie C-vlákien a axóno-

vého reflexu mediovaného C-vláknami zohráva dôležitú úlohu pri traume tkaniva a hojení rany. K ich poškodeniu dochádza už v skorom štádiu DM, často je toto poškodenie prítomné už pri poruche glukózovej tolerancie (6).

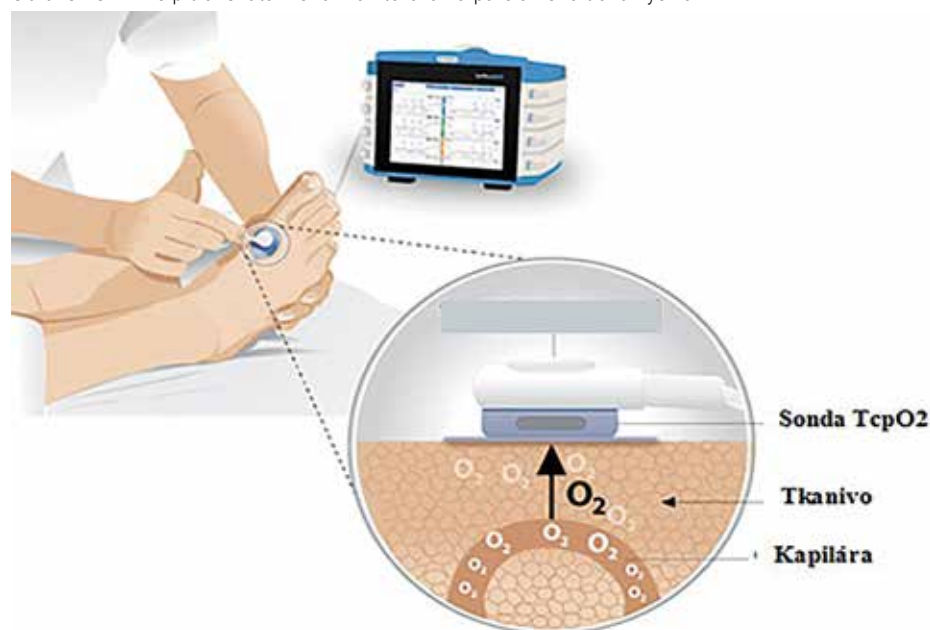
Prítomnosť SDN je asociovaná so zvýšeným rizikom amputácie končatiny a zároveň zvýšenou kardiovaskulárnou morbiditou a mortalitou. Hlavnými faktormi, ktoré prispievajú k vzniku SDN, sú diabetická neuropatia, rôznych stupňov PAO DK, cheiroartropatia a prítomná infekcia. Členkovo-brachiálny index (ABI) je základnou diagnostickou metódou pre PAO DK, ale u pacientov s DM môže byť jeho hodnotenie limitované pre prítomnosť mediokalcinózy. Nevýhodou metodiky ABI je aj absencia hodnotenia mikrovaskulárneho poškodenia (7). Mikrovaskulárna dysfunkcia je nezávislým rizikovým faktorom asociovaným s rizikom amputácie aj pri adekvátnej kontrole tradičných rizikových faktorov aterosklerózy. Prítomnosť poškodenia mikrocirkulácie a PAO DK znásobuje toto riziko ešte viac.

Najprístupnejšou lokalitou na hodnotenie funkcie mikrocirkulácie je koža. Zmeny v kožnej mikrocirkulácii odrážajú generalizovanú vaskulárnu dysfunkciu (8). Mikrocirkulácia kože bola študovaná už v rámci viacerých ochorení ako napr. dyslipidémia, arteriálna hypertenzia, renálne ochorenia a DM. Kožná mikrocirkulácia je reprezentovaná dvomi cievnyimi plexami uloženými v dvoch horizontálnych úrovniach. Hlbšie uložený horizontálny artériovenózný plexus sa nachádza na rozhraní kože a podkožia a plní hlavne termoregulačnú funkciu. Arterioly hlbšieho plexu vychádzajú

**Obrázok 2.** Schematické znázornenie kožnej mikrovaskulatury zobrazujúce dermálnu kapilárnu sieť. Vpravo zobrazená kapilárna slučka zahŕňajúca dermálnu arteriovenóznú anastomózu (3)



**Obrázok 3.** Princíp transkutánneho monitorovania parciálneho tlaku kyslíka



z perforujúcich ciev svalov a podkožného tuku. Z tohto plexu vychádzajú ascendentné arterioly a spájajú ho priamo so superficiálnym horizontálnym arteriovenóznym plexom v papilách dermy. Ascendentné arterioly sa delia na 4 – 5 vetiev a sú sprevádzané postkapilárnymi venulami. Z povrchového riečiska vychádzajú kapiláry, ktoré zabezpečujú nutritívny obeh (obrázok 2).

### Možnosti hodnotenia mikroangiopatie

Zmeny v mikrocirkulácii je možné vyšetrovať rôznymi modalitami, napríklad ultrasonografickými vyšetreniami metódou FMD (vazodilatácia navodená prietokom), transkutánnym monitorovaním parciálneho tlaku kyslíka, kapilaroskopiou, využitím laser dopplera a mno-

hými ďalšími. Kapilaroskopia poskytuje skôr morfológický obraz mikrocirkulácie, zatiaľ čo laser dopplerovské metodiky umožňujú využitie aj provokačných testov – lokálne navodená hypertermia, postokluzívna reaktívna hyperémia, ktoré hodnotia aj funkciu mikrocirkulácie.

Transkutánne monitorovanie parciálneho tlaku kyslíka ( $tcpO_2$ ) je neinvazívna metóda využívaná na meranie prisunu kyslíka bunkám kožného a podkožného tkaniva, ktorá nám dáva informáciu o perfúzii nutritívneho kapilárneho riečiska. Metodika využíva sondu s obsahom Clarkovej elektródy, ktorá sa prikladá a fixuje kdekoľvek na kožu pacienta a následne monitoruje parciálny tlak kyslíka na podklade polarografického princípu detekcie difundujúceho kyslíka z kapilárneho nutritívneho

riečiska do povrchových vrstiev kože (obrázok 3).

V klinickej praxi  $tcpO_2$  pomáha v diagnostike chronických komplikácií diabetes mellitus a pri hodnotení mikrocirkulácie. Uplatňuje sa pri určení stupňa ischemie dolných končatín, sledovaní priebehu ochorenia, určení výšky amputácie, ako aj účinnosti farmakologickej či chirurgickej liečby a kinezio-terapie. Fyziologická hodnota  $tcpO_2$  závisí od umiestnenia sondy, pohybuje sa v intervale 50 – 70 mmHg (9). Hodnoty < 40 mmHg sú všeobecne považované za hypoxické a spôsobujú predĺženie alebo až zastavenie hojenia defektu. Hodnoty  $tcpO_2$  < 30 mmHg sú typické u pacientov s kritickou končatinovou ischemiou dolnej končatiny. Pri meraní treba vždy zohľadniť prítomnosť edému, zápalu, bolesti či vazokonstrikcie v okolí defektu. Hodnota  $tcpO_2$  nad 40 mmHg s veľkou pravdepodobnosťou umožní spontánne hojenie defektu pri konzervatívnej terapii. Parciálny tlak kyslíka v hodnote 30 – 40 mmHg je nevyhnutný pre fibroblastickú proliferáciu, syntézu kolagénu a proliferáciu kapilár (9). U pacientov s hodnotami  $tcpO_2$  menej ako 30 mmHg je odporučená urgentná revaskularizácia (10) a hodnoty  $tcpO_2$  menej ako 20 mmHg sú nezávislým prediktorom komplikovaného a protrahovaného hojenia defektu. Vzostup  $tcpO_2$  nad 40 mmHg po endovaskulárnej alebo chirurgickej revaskularizácii je spojený so zlepšením procesu hojenia. Keďže prietok v kapilárach sa obnovuje postupne a môže stúpať v priebehu niekoľkých dní, je vhodné merať  $tcpO_2$  3 – 7 dní po revaskularizácii (11). Pri určovaní amputačnej línie sa využíva hodnota  $tcpO_2$  nad 40 mmHg v najdistálnejšej oblasti končatiny, hodnoty < 40 mmHg sú spojené so zvýšeným rizikom komplikácií. Tento fakt však nevyvracia možnosť hojenia amputačného pahýľa aj pri nižších hodnotách  $tcpO_2$  v amputačnej línii. Využitie  $tcpO_2$  v kontexte možného zhojenia defektu alebo určenia amputačnej výšky je pomocným parametrom s nutnosťou komplexného zhodnotenia klinického stavu pacienta.

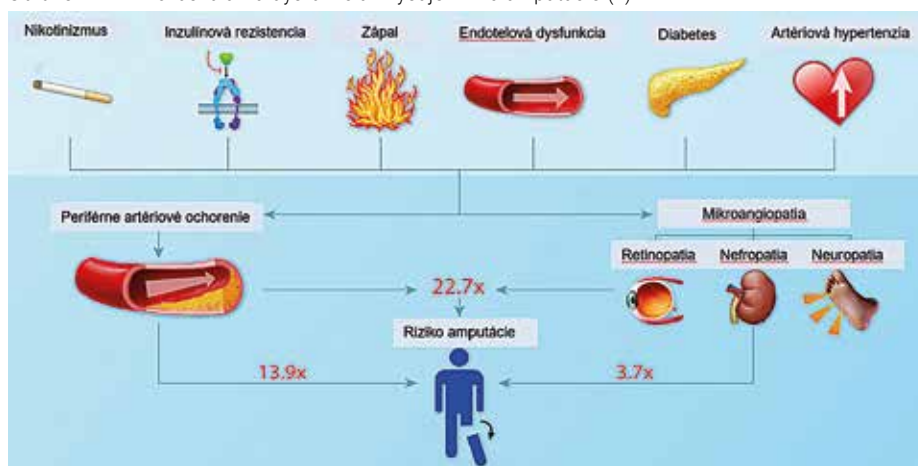
**Laser doppler flowmetria (LDF)** meria prúdenie krvi v koži na základe dopplerovského javu, ktorý je vyvolaný koherentným rozptylom laserového svetla na základe pohybu červených krviniek.

LDF meria celkový prietok krvi v mikrocirkulácii – kapilárach, ktoré tvoria nutričný obeh, arteriolách, venulách a artériovenózných shuntoch. Hĺbka prietoku laserového lúča závisí od štruktúry, hustoty kapilárnych sietí a oxygenácie tkanív. Prietok krvi je daný súčinom počtu pohybujúcich sa červených krviniek a ich rýchlosťou vo vyšetrovanej lokalite, závisí od teploty okolia, teploty vyšetrovaného subjektu, systémového tlaku krvi, fyzickej a psychickej aktivity, veku, pohlavia, chronickej medikácie, príjmu jedla, nikotinizmu a úrovne stresu.

V pokojovom stave má kožná mikrocirkulácia relatívne nízku perifúziu, hodnoty sa môžu blížiť k tzv. biologickej nule. V bazálnych podmienkach je prietok krvi ovplyvnený samotným pohybom steny ciev a najmä teplotnou variabilitou. Pri zahriatí kože dochádza k zvýšeniu prietoku krvi danou lokalitou. K zvýšeniu prietoku nedochádza len na základe zväčšenia priemeru ciev, teda na základe dilatácie, ale aj vďaka otvoreniu lúmenu ostatných kapilár, ktorými za normálnych okolností pri izbovej teplote neprechádza krvný prietok – tzv. kapilárny recruitment. Zvýšenie prietoku slúži ako obranný mechanizmus kože pred neželaným zahriatím a poškodením tkaniva, keďže zvýšený krvný prietok odvádza teplo z daného tkaniva. Problém nastáva pri redukcii kapilár, ktorá nastáva u pacientov s DM, čo následne spôsobuje prehĺbenie ischemie tkanív.

Poškodenie vazodilatačnej odpovede na provokačný podnet hypertermie alebo postokluzívnej reaktívnej hyperémie bolo preukázané u pacientov bez ohľadu na typ DM, pričom v pokojových podmienkach nemusia byť prítomné evidentné rozdiely v porovnaní so zdravými jedincami (12). Vazodilatácia je nevyhnutná reakcia na odstraňovanie metabolických odpadových produktov alebo na poranenie tkaniva. Poškodenie vazodilatacie súvisí s trvaním DM a metabolickou kompenzáciou ochorenia, aj keď tieto funkčné abnormality je možné zistiť už vo včasných fázach ochorenia DM. U pacientov s DM je porucha mikrocirkulácie často prítomná už v čase jeho diagnózy, taktiež bola potvrdená u normoglykemických žien s anamnézou gestačného diabetu a pri prediabetu (13).

**Obrázok 4.** Mikrovaskulárna dysfunkcia zvyšuje riziko amputácie (2)



Hodnotenie mikrocirkulácie je možné vyšetrovať aj dostupnejšími metódami ako pomocou funkčných vyšetrení prostredníctvom LDF. Poškodenie mikrocirkulácie je v rámci DM difúzne a postihuje viaceré orgánové systémy, preto netreba zabúdať na vyšetrenie albuminúrie a prípadnej retinopatie. Pomer albumín/kreatinín (ACR) reprezentuje nielen závažnosť proteinúrie, ale je zároveň aj markerom endotelovej dysfunkcie a subklinickej aterosklerózy. ACR je všeobecne dobre dostupným vyšetrením aj na pracoviskách prvého kontaktu a je zároveň akceptovaným parametrom na zhodnotenie mikrovaskulárneho orgánového poškodenia pri DM. Albuminúria je prediktorom kardiovaskulárnych udalostí a kardiovaskulárnej mortality (14).

Poškodenie kožnej mikrocirkulácie a retinopatie súvisí s albuminúriou bez ohľadu na prítomnosť DM (15). Taktiež prítomnosť retinopatie a nefropatie súvisí s redukcii koronárnej prietokovej rezervy (16), poškodením vazomotoriky cievnej steny a aj so zvýšeným rizikom amputácií bez ohľadu na prítomnosť PAO DK (obrázok 4) (3). Na základe týchto poznatkov sa predpokladá, že mikrovaskulárna dysfunkcia nie je ohraničená len na jeden orgán, ale pravdepodobne ide o systémové poškodenie podobné ateroskleróze.

Výsledky viacerých štúdií naznačujú určitý benefit niektorých antidiabetík aj na zmeny v mikrocirkulácii. U pacientov s DM 2. typu bolo potvrdené zlepšenie hyperemickej odpovede tkanív po liečbe liraglutidom (17). Taktiež sa potvrdilo zlepšenie kapilárneho prietoku

retinou asociovaným s užívaním sitagliptínu a vildagliptínu (18, 19). SGLT-2 inhibítory v štúdiách EMPA-REG a CANVAS preukázali efekt na mikrocirkuláciu u pacientov s DM 2. typu s vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Empagliflozín aj kanagliflozín preukázali spomalenie progresie diabetickej nefropatie a albuminúrie (20). Kanagliflozín bol v štúdiu CANVAS asociovaný s vyšším rizikom amputácií dolných končatín (21), čo však následne nebolo potvrdené v štúdiu CREDENCE (22). Na rozdiel od spomenutých SGLT-2 inhibítorov krátkodobá terapia s dapagliflozínom redukovala retinálny kapilárny prietok so zlepšením vaskulárnej remodelácie (23). Aj keď tieto štúdie s GLP-1 agonistami, DPP-4 inhibítormi a SGLT-2 inhibítormi naznačili potenciálne benefity na mikrovaskulárnu dysfunkciu, je vhodné ďalšie potvrdenie týchto výsledkov.

## Záver

DM a mnohé civilizačné ochorenia sú spojené s endotelovou dysfunkciou, ktorá je aj základným kameňom rozvoja mikroangiopatie. DM súvisí nielen s poškodením makrocirkulácie, ale spôsobuje aj dysreguláciu prietoku v mikrocirkulácii, súvisí so vznikom neuropatie, narušením rovnováhy v autonómnom nervovom systéme a s poškodením bunkových štruktúr. Všetky tieto zmeny vedú k tkanivovej ischemii, obmedzeniu vazodilatačnej kapacity ciev, poškodeniu hyperemickej odpovede a zníženiu odolnosti tkaniva, čo uľahčuje vznik diabetickeho defektu. Poškodenie mikrocirkulácie v rámci DM je komplexné, preto je dô-

ležitá skorá detekcia mikroangiopatie. Mikrocirkulácia a hodnotenie jej funkcie je dôležitým kľúčom k stratifikácii rizika u pacientov s DM. Otázne je však terapeutické ovplyvnenie mikrocirkulácie okrem modifikácie štandardných rizikových faktorov, ako je abstinencia od nikotínu, úprava životného štýlu, dôsledná liečba artériovej hypertenzie, dyslipidémie s dosiahnutím cieľových hodnôt LDL a snaha o adekvátnu kompenzáciu DM s optimalizáciou času v euglykemickom rozmedzí (time in range).

*Autori vyhlasujú, že nemajú žiadny potenciálny konflikt záujmov.*

### Literatúra

- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;183:109119.
- Malyar NM, Freisinger E, Meyborg M, et al. Amputations and mortality in in-hospital treated patients with peripheral artery disease and diabetic foot syndrome. *J Diabetes Complications* 2016;30(6):1117-1122.
- Behroozian A, Beckman JA. Microvascular disease increases amputation in patients with peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40(3):534-540.
- Sharma S, Schaper N, Rayman G. Microangiopathy: Is it relevant to wound healing in diabetic foot disease? *Diabetes Metab Res Rev*. 2020; 36(S1):e3244.
- Nussbaum C, Cavalcanti Fernandes Heringa A, Mormanova Z, et al. Early microvascular changes with loss of the glycocalyx in children with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2014 Mar;164(3):584-9.e1.
- Green AQ, Krishnan S, Finucane FM, et al. Altered C-fiber function as an indicator of early peripheral neuropathy in individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2010;33(1): 174-176.
- Akkus G, Sert M. Diabetic foot ulcers: A devastating complication of diabetes mellitus continues non-stop in spite of new medical treatment modalities. *World J Diabetes*. 2022 Dec 15;13(12):1106-1121.
- Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol*. 2008;105(1):370-342.
- Gašpar L. Transkutánna oxymetria - použitie v diagnostike syndrómu diabetickej nohy. In: Krahulec B, Gašpar L, Štvrtinová V, et al. Manažment pacienta so syndrómom diabetickej nohy. Veda: Bratislava, 2013. 141-156 s. ISBN 978-80-224-1293-3.
- Fagher K, Katzman P, Löndahl M. Transcutaneous oxygen pressure as a predictor for short-term survival in patients with type 2 diabetes and foot ulcers: a comparison with ankle-brachial index and toe blood pressure. *Acta Diabetol*. 2018 Aug;55(8):781-788.
- Caselli A, Latini V, Lapenna A, et al. Transcutaneous oxygen tension monitoring after successful revascularization in diabetic patients with ischaemic foot ulcers. *Diabet Med* 2005;22(4):460-465.
- Fuchs D., Dupon, PP, Schaap, LA, et al. The association between diabetes and dermal microvascular dysfunction non-invasively assessed by laser Doppler with local thermal hyperemia: a systematic review with meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):11.
- Hannemann MM, Liddell WG, Shore AC, et al. Vascular function in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Vasc Res*. 2002;39(4):311-9.
- Liu S, Niu J, Wu S, et al. Urinary albumin-to-creatinine ratio levels are associated with subclinical atherosclerosis and predict CVD events and all-cause deaths: a prospective analysis *BMJ Open* 2021;11:e040890.
- Dagnelie PC, van der Kallen CJH, Kroon AA, et al. Microvascular endothelial dysfunction is associated with albuminuria: the Maastricht Study. *J Hypertens*. 2018;36(5):1178-1187.
- Lin C, Zhang P, Xue Y, et al. Link of renal microcirculatory dysfunction to increased coronary microcirculatory resistance in hypertensive patients. *Cardiol J*. 2017;24(6):623-632.
- Forst T, Michelson G, Ratter F, et al. Addition of liraglutide in patients with Type 2 diabetes well controlled on metformin monotherapy improves several markers of vascular function. *Diabet Med*. 2012;29(9):1115-1118.
- Ott C, Raff U, Schmidt S, et al. Effects of saxagliptin on early microvascular changes in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:19.
- Berndt-Zipfel C, Michelson G, Dworak M, et al. Vildagliptin in addition to metformin improves retinal blood flow and erythrocyte deformability in patients with type 2 diabetes mellitus—results from an exploratory study. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:59.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-334.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.
- Ott C, Jumar A, Striepe K, et al. A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):26.

**MUDr. Andrea Komorníková, PhD.**

Interná klinika SZU  
Univerzitná nemocnica – Nemocnica sv. Michala  
Satinského 1, 811 07 Bratislava  
andrea.komornikova@nsmas.sk