

Корнева К.Г.¹, Стронгин Л.Г.¹, Пиманкина М.С.¹, Грунина Е.А.¹,
Сазанова Н.М.¹, Шлякова А.А.¹

УДК 616.379-008.64
DOI 10.25694/URMJ.2020.08.09

Сахарный диабет 2 типа и ассоциированные заболевания нижних конечностей

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород

Korneva K.G., Strongin L.G., Pimankina M.S., Grunina E.A., Sazanova N.M., Shlyakova A.A.

Type 2 Diabetes Mellitus and associated lower extremity disease

Резюме

Сахарный диабет является одним из самых распространенных хронических заболеваний. Причиной поражения нижних конечностей при сахарном диабете 2 типа являются не только широко изученные ангиопатии и диабетическая полинейропатия, но и другие факторы риска. Среди них пожилой возраст, ожирение, инволютивные гормональные расстройства, снижение иммунной защиты и др. Данные состояния в свою очередь играют ключевую роль в формировании тяжелых коморбидных заболеваний нижних конечностей, рассмотренных в обзоре: хроническая венозная болезнь, нарушения кожной микроциркуляции в нижних конечностях, заболевания кожи, поражение мышечно-скелетной системы и суставной синдром. Сочетание сахарного диабета 2 типа и рассмотренных в обзоре коморбидных заболеваний представляется особо значимым для проведения научных исследований и поиска оптимальных путей ведения таких больных.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, хроническая венозная болезнь, кожная микроциркуляция, суставной синдром

Для цитирования: Корнева К.Г., Стронгин Л.Г., Пиманкина М.С., Грунина Е.А., Сазанова Н.М., Шлякова А.А. Сахарный диабет 2 типа и ассоциированные заболевания нижних конечностей, Уральский медицинский журнал, №08 (191) 2020, с. 33 - 41, DOI 10.25694/URMJ.2020.08.09

Summary

Diabetes is one of the most common chronic diseases. The cause of lower limb damage in type 2 diabetes is not only widely studied angiopathies and diabetic polyneuropathy, but also other risk factors. These include old age, obesity, involutive hormonal disorders, decreased immune protection, and others. These conditions, in turn, play a key role in the formation of severe comorbid diseases of the lower extremities, considered in the review: chronic venous disease, disorders of skin microcirculation in the lower extremities, skin diseases, damage to the musculoskeletal system and joint syndrome. The combination of type 2 diabetes mellitus and comorbid diseases considered in the review is particularly significant for conducting scientific research and searching for optimal ways to manage of such patients.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, chronic venous disease, skin microcirculation, joint syndrome

For citation: Korneva K.G., Strongin L.G., Pimankina M.S., Grunina E.A., Sazanova N.M., Shlyakova A.A., Type 2 Diabetes Mellitus and associated lower extremity disease, Ural Medical Journal, No. 08 (191) 2020, p. 33 - 41, DOI 10.25694/URMJ.2020.08.09

Введение

Сахарный диабет (СД) – одно из самых распространенных хронических заболеваний. По данным Международной Федерации Диабета, в 2019 г. зарегистрировано 463 миллиона пациентов с СД в возрасте 20-79 лет, а к 2045 г. количество больных возрастет до 700 млн. человек. Подавляющее большинство – это пациенты с са-

харным диабетом 2 типа (СД 2 типа) [1]. Общая распространенность СД 2 типа к 2018 г. по данным Российского национального регистра составила 4 237 291 человек (92% от общего количества пациентов с сахарным диабетом) [2]. Нижние конечности часто страдают при СД. Известно, что ангиопатии и диабетическая полинейропатия (ДПН) являются непосредственным следствием СД

и ярко проявляются в виде синдрома «диабетической стопы» (СДС). Однако причиной поражения нижних конечностей при СД 2 типа являются не только они. Приблизительно большинству больных СД 2 типа пожилой возраст, ожирение, инволютивные гормональные расстройства, снижение иммунной защиты и др. одновременно являются факторами риска целого ряда коморбидных заболеваний нижних конечностей. В их числе: деформирующий остеоартроз, хроническая венозная болезнь, заболевания кожи и др. Составляя проблему лечения таких больных на практике, они, тем не менее, в значительной мере остаются в тени научных исследований.

Хроническая венозная болезнь

Факторы риска развития хронической венозной болезни (ХВБ) общеизвестны. К ним относятся возраст, женский пол, ожирение, наследственность [3]. СД 2 типа – заболевание, характерное для людей среднего и пожилого возраста; кроме того подавляющее большинство пациентов имеют избыточный вес. Выявлена тесная корреляция между наличием ожирения и тяжестью ХВБ. Пациенты с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² достоверно чаще имеют более тяжелый, 3-4 класс ХВБ по классификации CEAP [4]. ХВБ и СД 2 типа являются не только широко распространенными, но и взаимно отягчающими патологиями. По данным исследований, среди пациентов с ХВБ в 15-46% случаев сопутствовал СД 2 типа [5,6]. У пациентов с СД 2 типа гемодинамическая несостоятельность глубоких вен встречается значительно чаще, чем в общей популяции [7]. Было показано, что пациенты с СД 2 типа имели более тяжелые формы ХВБ [8].

При СД 2 типа кроме неспецифических факторов риска, характерных для общей популяции, наблюдаются еще и дополнительные, ассоциированные с заболеванием специфические факторы, которые существенно утяжеляют течение ХВБ. К их числу можно отнести наличие хронической гипергликемии, а также осложнения диабета, такие как ДПН, диабетическая макроангиопатия (ДМАП) и микроангиопатия. Дополнительными неблагоприятными факторами нормального функционирования венозного оттока могут быть снижение насосной функции сердца. При СД 2 типа патология сердечно-сосудистой системы связана не только с наличием ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ), но и с морфологическими и структурными изменениями миокарда – диабетической кардиомиопатией [9].

При наличии СД 2 типа даже в стадии компенсации вероятность закрытия венозной трофической язвы снижается в 8 раз [10]. Длительное заживление язвенных дефектов при СД 2 типа в основном связывают с синдромом СДС, обусловленным наличием ДПН и ДМАП. Однако, анализ клинических данных показал, что ХВБ является независимым фактором, ухудшающим процесс заживления трофических язв [10, 11]. Нарушение иннервации вен при ДПН ведет к снижению сосудистого тонуса и дегенеративным изменениям мышечно-эластического каркаса сосудистой стенки. Деструктивные изменения нервного волокна ассоциируются с сегментарным поражением ве-

нозных сосудов при морфологическом исследовании. У пациентов с СД 2 типа, осложненным ДПН, было выявлено более высокое давление в венозной системе, которое коррелировало с тяжестью ДПН и количеством артерио-венозных шунтов [34]. Поражение двигательных волокон нижних конечностей ассоциируется с более тяжелой степенью ХВБ при СД 2 типа [12,13]. Снижение тонуса венозной стенки и в целом нарушение работы мышечно-венозной помпы приводит к несостоятельности венозных клапанов, усугубляя и трофические нарушения кожи [14]. Кроме того, негативное действие ДПН может проявляться в уменьшении болевых ощущений. Такие пациенты длительное время могут не обращаться за медицинской помощью, что впоследствии существенно ухудшает исходы лечения. У пациентов с СД 2 типа преобладают отеочный синдром и трофические изменения нижних конечностей. У пациентов без сопутствующего СД ведущими клиническими синдромами являются болевой и варикозные изменения [13]. В условиях ДМАП происходит увеличение количества артерио-венозных шунтов в обход капиллярного русла, что способствует ишемии обедненных капиллярным кровотоком участков. Застой в микроциркуляторном звене повышает гидростатическое давление, увеличивая тяжесть клапанной недостаточности и отеочного синдрома [15,16].

В настоящее время опубликовано небольшое количество научных работ, посвященных изучению особенностей течения ХВБ у пациентов с СД 2 типа. Больших планомерных научных исследований по данной тематике практически не проводилось. Таким образом, требуются дополнительные систематизированные исследования, посвященные венозной патологии у СД 2 типа, способные дополнить существующие представления о комплексном поражении нижних конечностей в рамках такого тяжелого заболевания.

Нарушения кожной микроциркуляции в нижних конечностях

Микроангиопатия сосудов кожи по аналогии с диабетической ретинопатией и нефропатией в последние годы является предметом обсуждения. При ХВБ часто поражается микроциркуляторное русло (МЦР). Именно расстройства в МЦР определяют тяжесть трофических нарушений, нарастающих по мере прогрессирования ХВБ. Результаты лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) при сравнении пациентов с ХВБ с сопутствующим СД 2 типа и без него показали нарушение перфузии нижних конечностей в виде снижения тонуса прекапилляров, венозного стаза и активации артерио-венозных анастомозов в группе пациентов с сочетанной патологией [16,17].

Эндотелиальная дисфункция при СД 2 типа является одной из причин нарушения МЦР кожи. Хроническая гипергликемия и инсулинорезистентность приводят к увеличению секреции вазоконстрикторов и снижению вазодилататоров, усилению пролиферативного потенциала и секреции провоспалительных цитокинов. В итоге изменения в микрососудах кожи характеризуются относительным преобладанием сосудистого спазма, повы-

шением проницаемости базальной мембраны, гиперкоагуляцией с образованием микротромбов, нарушением процессов пролиферации. Структурные аномалии сосудистой стенки препятствуют нормальному прохождению кислорода и нутриентов из кровотока в ткани, а также могут нарушать вазомоторику, делая сосуд более ригидным и неспособным к вазодилатации [18].

Анализ пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОАНК) показал наличие более выраженной капиллярной ишемии по показателю пиковой капиллярной скорости у пациентов с СД 2 типа в сравнении с пациентами без диабета и контрольной группой [19]. Пациенты с СД 2 типа и ОАНК имели значительное снижение эндотелий-зависимой вазодилатации МЦР в стопах в сравнении с аналогичными пациентами без СД 2 типа [20]. Результаты ультразвуковой доплерографии тыльной артерии стопы и подошвенной артерии большого пальца стопы показали статистически значимое снижение пиковой систолической скорости, конечной диастолической скорости, средней скорости, а также пульсового индекса и индекса резистентности в группе пациентов с СД 2 типа даже в отсутствии ОАНК [21]. У пациентов с ОАНК и ДПН наблюдалось только частичное улучшение микрососудистой функции после реваскуляризации нижних конечностей, что подчеркивает патогенетический вклад ДПН в микрососудистую дисфункцию [22]. Симпатическая денервация при диабетической автономной нейропатии приводит к потере ауторегуляции сосудистого тонуса и раскрытию артериовенозных шунтов, увеличению шунтового кровотока и формированию синдрома “обкрадывания” капиллярного кровотока. В условиях капиллярной гипоперфузии наблюдается гипоксия тканей, способствующая как образованию новых, так и замедлению заживления имеющихся диабетических язв [22]. Постуральная вазоконстрикция при ДПН недостаточна, что является одной из причин формирования отеков и гипоперфузии тканей нижних конечностей [23]. Реактивная гиперемия считается важным показателем компенсаторных возможностей МЦР в условиях, требующих повышенного кровообращения, например, травма или инфекция. В ряде работ было показано негативное воздействие ДПН на проявления реактивной гиперемии. Наличие ДПН у пациентов с СД 2 типа ухудшает эндотелий-зависимую вазодилатацию микрососудов кожи нижних конечностей, оцененную с помощью метода ЛДФ после ионофореза ацетилхолина [23]. Исследование МЦР кожи стоп в ответ на сосудосуживающие и сосудорасширяющие стимулы показало, что микроваскулярная дисфункция наиболее выражена в группе пациентов с СД 2 типа и ДПН, чем в группе пациентов СД 2 типа без осложнений и контрольной группе [24]. Микрососудистая адаптированная реакция сосудов подошвенной поверхности кожи большого пальца стопы в ответ на локальное тепловое воздействие у пациентов с СД 2 типа и ДПН отличается недостаточной гиперемической тепловой реактивностью и вазоконстрикторным ответом на последующее снижение температуры в сравнении со здоровыми лицами [25]. Систематический обзор

13 исследований, включавший 857 пациентов, показал значительное снижение кожной микрососудистой реакции на локальную термическую гиперемия у пациентов с СД 2 типа. Однако анализ подгрупп не выявил различий между типом и длительностью диабета, а также другими факторами. Это доказывает тот факт, что сахарный диабет сам по себе вызывает дисфункцию микрососудов [26].

Морфологические изменения кожи стопы у пациентов с СД 2 типа имеют свои особенности. Исследования подтверждают, что толщина эпидермиса подошвенной поверхности стопы была на 15% меньше у пациентов с СД 2 типа и трофическими язвами, на 9% меньше у пациентов с СД 2 типа и ДПН и на 6% меньше у пациентов с СД 2 типа без осложнений в сравнении с аналогичными пациентами без СД 2 типа. Толщина и жесткость мягких тканей подошвенной поверхности стопы была более выражена во всех подгруппах пациентов с СД 2 типа в сравнении со здоровыми лицами, особенно в подгруппах с трофическими язвами и ДПН. Такие изменения увеличивают риск нарушения целостности кожи и способствуют формированию язвенных дефектов и других гнойно-некротических проявлений [27]. В исследовании Чжао с соавторами при обследовании трех групп пациентов с СД 2 типа и ДПН и трофическими язвами стоп, с СД 2 типа без ДПН и группы здоровых лиц было обнаружено, что в 1 подгруппе толщина эпидермального слоя стопы была меньше на 16,5%, во 2 группе – на 7,2% в сравнении со здоровыми обследуемыми [28].

Таким образом, у пациентов с СД 2 типа наблюдаются значительные изменения в МЦР нижних конечностей, связанные с микроангиопатией и ДПН, и усугубляются при наличии ДМАП. Кроме того, при повышении потребности в кровоснабжении в условиях стрессовых ситуаций зоны дистальных отделов нижних конечностей сохраняются функционально ишемическими [29]. В настоящее время нарушения в МЦР в нижних конечностях при СД 2 типа остаются предметом исследований. Не разработаны стандартизованные методики, позволяющие определить пороговые значения местного микрососудистого кровотока, или неинвазивные валидные тесты для оценки состояния нейропатии на уровне не только крупных, но и мелких дермальных нервных волокон. Подобные методы обследования больных СД 2 типа помогут оценить степень жизнеспособности тканей, что влияет на скорость формирования и заживления диабетических язв.

Изменения кожи нижних конечностей

При хронической гипергликемии в клетках кожи наблюдается накопление конечных продуктов гликирования, что оказывает прямое повреждающее действие, вызывая изменения в синтезе белков, пролиферации и миграции кератоцитов и фибробластов [30]. Изменения клеточного метаболизма в коже способствуют развитию эндотелиальной дисфункции на уровне МЦР, снижению продукции эндогенного вазодилатора – оксида азота, индукции перекисного окисления конечных продуктов

гликирования, повышенному образованию цитокинов, подавлению эпидермального фактора роста и регенерации кожи [31, 32].

Выделяют следующие группы диабет-ассоциированных поражений кожи: кожные проявления СД, ассоциированные с метаболическими, васкулярными, неврологическими или иммунными нарушениями (диабетическая склеродерма, черный акантоз, диабетическое утолщение кожи, ограничение подвижности суставов и склеродермоподобный синдром, эруптивные ксантомы, бактериальные и грибковые кожные инфекции, диабетические язвы) и заболевания, ассоциированные с СД, патогенез которых не ясен (липоидный некробиоз, кольцевидная гранулема, диабетический пузырь, диабетическая дермопатия, кожный зуд) [33,34].

При СД 2 типа наиболее часто встречаются следующие изменения кожи: выпадение волос на ногах 185 (90,2%), сухость кожи стоп (82%), ангидроз стоп (79%), трещины кожи (66,3%), язвы подошвы (39%), онихомикоз (80,5%). Потеря волос на ногах, сухость кожи и трещины наблюдается при начальных стадиях ДПН. Более тяжелые поражения кожи коррелируют с длительностью диабета, плохим гликемическим контролем и ношением ненадлежащей обуви [35]. Систематический обзор рандомизированных контролируемых и нерандомизированных исследований с параллельной группой сравнения также подтвердил, что интенсивный гликемический контроль, домашний мониторинг температуры кожи нижних конечностей и ношение ортопедической обуви эффективны в плане профилактики или предотвращения рецидивов язвенных дефектов стоп [36]. Дисфункция потовых желез стопы клинически проявляется сухостью кожи, ангидрозом и формированием трещин кожи. Такие пациенты имеют высокий риск развития язвенных дефектов стопы. В нескольких работах была исследована взаимосвязь тяжести ДПН и функции потовых желез, оцененной с помощью теста электрохимической судомоторной проводимости. Пациенты с СД 2 типа имели дисфункцию потовых желез в 29-68% случаев. Наблюдалась положительная корреляция дисфункции потовых желез с длительностью диабета, тяжестью ДПН, плохим гликемическим контролем [37-39]. Было показано, что ежегодная потеря внутриэпидермальной плотности нервных волокон кожи дистальной части нижней конечности была значительно выше у пациентов с СД 2 типа в сравнении с аналогичной группой без диабета и не зависела от степени тяжести ДПН и уровня компенсации гликемического контроля [40]. СД 2 типа связан со значительным снижением кожной микроциркуляции, оцененной методом ЛДФ. Микрососудистый ответ на локальный нагрев кожи был снижен у пациентов с диабетом по сравнению со здоровыми участниками контроля - 0,78 стандартизированной средней разницы [28].

Симптомы поражения кожи нижних конечностей при СД 2 типа многообразны. В целом те или иные кожные изменения встречаются примерно у 30% пациентов с СД [41]. Основные кожные симптомы включают трофические язвы, бактериальные и грибковые поражения

кожи. Бактериальная инфекция часто сопутствует СД [42]. Золотистый стафилококк обычно приводит к воспалительному поражению кожи и язвам стопы, фолликулиту, абсцессу и контактному импетиго [42]. Пациенты с такими рецидивирующими инфекциями должны быть обследованы для исключения СД. Малые пустулы на волосяных фолликулах характеризуют фолликулит. Абсцессы проявляются флуктуирующими болезненными теплыми и красными утолщенными узлами. Импетиго контактиоза – это бактериальная суперинфекция, вызванная золотистым стафилококком и/или бета-гемолитическим стрептококком, клинически характеризующуюся желтовато-золотистыми эрозиями [43]. Данные изменения появляются на различных участках кожи, в том числе и на коже нижних конечностей. Инвазивные инфекции бета-гемолитическим стрептококком наблюдаются до 30% случаев у пациентов с СД и могут вызывать эктиму. Эктима характеризуется небольшими язвами на нижних конечностях в теплом климате [44]. Любая эпидермальная травма при сахарном диабете является предпосылкой для проникновения бактерий [44,45]. Грибковые инфекции – также достаточно часто встречающаяся проблема при СД. В структуре заболеваний у больных этой категории они составляют, по данным разных авторов 32,5-45% [46]. В условиях гипергликемии грибы активно используют глюкозу для своих метаболических процессов и усиленно размножаются. *Candida albicans* является наиболее распространенным возбудителем. Клиническая картина представляет собой появление красно-коричневых пятен с мацерацией, сопровождающихся зудом и жжением. В нормальной популяции грибковые поражения кожи, обусловленные *Candida albicans* не превышают 20%. В то же время у соматически ослабленных больных этот показатель может достигать 80-90%. В целом 80% регистрируемого кандидоза кожи приходится на больных СД [46].

Липоидный некробиоз представляет собой иммуно-опосредованный васкулит, приводящий к окклюзии сосудов кожи, и проявляется появлением четко ограниченных, желтовато-коричневых бляшек на передней поверхности голени, лодыжек, икры и стопы. Со временем может наблюдаться атрофия кожи, которая придает областям поражения блеск “глазурованного фарфора” [47]. Распространенность среди пациентов с СД 2 типа составляет 0,3-1,2%. В 14% случаев его появление предшествует диабету, в 24% диагностируется одновременно с диабетом и у 62% больных появляется после начала заболевания. Контроль гликемии не коррелирует с наличием липоидного некробиоза [48,49].

Кольцевидная гранулема (КГ) относится к хроническому, постепенно прогрессирующему дерматозу. Основными патогенетическими механизмами развития КГ могут быть микроангиопатия в сочетании с хроническим васкулитом иммунного происхождения [50]. Наиболее часто встречающаяся форма – ограниченная гранулема. Характеризуется появлением мелких (диаметром 3-4 мм) дермальных узелков плотнотканевой консистенции телесного или розово-коричневого цвета, которые могут группироваться в кольца, полукольца или дуги без шелу-

шения. Центр очага обычно несколько западает, создавая впечатление атрофии кожи. Типичная локализация – кожа тыльной поверхности кистей, локтей, стоп, разгибательная поверхность коленных и локтевых суставов [51, 52]. Диссеминированная форма КГ характеризуется наличием множественных диссеминированных очагов. Описаны также папулезная, глубокая, перфорирующая формы [53]. У 10% пациентов с ограниченной и у 21% с диссеминированной КГ диагностирован сопутствующий СД [53].

Диабетическая дермопатия (ДД) представляет собой атрофические изменения кожи диаметром до 1 см от розового до коричневого цвета, располагающиеся на передней поверхности голени по типу “пятнистая голень”. В популяционном Швейцарском исследовании ДД выявлена у 33% с СД 1, у 39% пациентов с СД 2, по сравнению с 2% в группе контроля. ДД чаще встречается у больных с длительным течением диабета и более распространена среди мужчин [54,55]

Диабетический буллез («диабетический пузырь» (ДП)) представляет собой субдермальный буллезный дерматоз, часто встречающийся у больных диабетом. Клинически проявляется в виде спонтанного развития пузырей размером от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров на пальцах ног, стоп и голени. Появление пузырей не сопровождается клинической симптоматикой, заживление происходит через 2-5 недель [56]. Выделяют интраэпидермально расположенные пузыри, которые исчезают без образования рубца, и субдермальные пузыри, после которых остаются атрофированные рубчики. ДП обычно имеет доброкачественное течение в случае отсутствия присоединения вторичной бактериальной инфекции. ДП достаточно редкое поражение кожи, наблюдающееся примерно у 0,5% пациентов с СД [56].

Хронический кожный зуд наблюдается у 3-49% пациентов с сахарным диабетом, значительно нарушая качество жизни [57]. ДПН коррелирует с дисфункцией потовых желез вследствие нарушения симпатической иннервации и может играть роль в появлении кожного зуда [58].

Поражение мышечно-скелетной системы и суставной синдром

В основе патологии мышечно-скелетной системы при СД лежат макроциркулярные и микроциркулярные осложнения [59]. Патология опорно-двигательного аппарата при СД не является специфической, но она проявляется у этой группы больных с более высокой частотой из-за таких проявлений и осложнений СД, как васкулопатия, ДПН и иммунокомпрометированный статус [60]. При СД поражаются суставы, нервы, мягкие ткани, мышцы и сухожилия. Мышечно-скелетные осложнения диабета редко угрожают жизни и обычно встречаются у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ДПН, поражениями почек и сетчатки. Сочетание подобных состояний представляется серьезной проблемой, которая может привести к инвалидизации пациентов [61].

Остеоартрит

Среди пациентов с СД 2 типа распространенность остеоартрита (ОА) значительно выше, чем среди лиц без СД [62]. Связь между СД 2 типа и ОА отмечена даже при поправке на такие факторы риска, как возраст и пол [63, 64]. При учете других распространенных факторов риска, таких как вес или индекс массы тела, наличие статистически значимой связи между ОА и СД 2 типа становится неоднозначными [63, 65]. В мета-анализе 10 исследований, суммарно включавшем более 16 тысяч больных СД, СД 2 был статистически значимо связан с развитием или наличием ОА [66]. В систематическом обзоре, включавшем 40 исследований, было показано, что имеется связь между СД 2 и ОА коленных суставов независимо от фактора наличия ожирения. В то же время связи между нарушенным метаболизмом глюкозы и ОА тазобедренных суставов и суставов кистей рук выявлено не было [67]. В патогенезе развития ОА при СД играет роль дисбаланс молекулярных механизмов с участием противовоспалительного интерлейкина ИЛ-10 [68]. ФНО-альфа участвует в медиации прогрессирования ОА при СД 2 типа. Инсулин играет защитную, противовоспалительную роль в синовии, а инсулинорезистентность может нарушать этот защитный эффект и способствовать прогрессированию ОА [69]. Учитывая связь между этими двумя заболеваниями, контроль гликемии на ранней стадии заболевания может благоприятно отразиться на скорости прогрессирования и степени тяжести ОА. Кроме того, принципы физической активности при СД 2 типа следует модифицировать, чтобы избежать повреждения суставов у тех, кто подвергается риску развития и прогрессирования ОА [74].

Микрокристаллические артропатии

Ожирение и метаболический синдром (МС) являются факторами риска развития СД 2 типа. С учетом возраста больных, индекса массы тела, анамнеза по курению, семейной истории СД 2 типа, употреблению алкоголя, особенностей диеты и наличию отдельных компонентов МС, многовариантный риск СД 2 среди мужчин с подагрой, по сравнению с мужчинами без подагры, составил 1,34 [70]. Возможны также клинические проявления в виде острого или хронического артрита. СД рассматривается как возможный фактор риска для пирофосфатной артропатии, хотя это основано на небольшом количестве проанализированных случаев. Тем не менее, ассоциация пирофосфатной артропатии с СД не доказана [71,72].

Синдромы фиброизирования

Синдромы фиброизирования (СФ) при СД обычно проявляются на верхней конечности. Но процесс фиброизирования характерен для всей мышечно-скелетной системы, в том числе и на нижних конечностях. Этиология этих синдромов частично обусловлена образованием депозитов аномального коллагена в периартикулярной соединительной ткани. СФ не являются строго воспалительными по природе [70]. Синдром ограниченной подвижности суставов руки более достоверно связан с ри-

ском развития диабетической стопы у больных СД 2 типа [73, 74].

Комплексный регионарный болевой синдром I типа

Комплексный регионарный болевой синдром I типа (КРБС I типа) или рефлекторная симпатическая дистрофия характеризуется локализованной или диффузной болью в верхних или нижних конечностях, обычно связанной с отечностью, нарушением вазомоторной функции и трофическими изменениями кожи, включая потерю волос, изменение цвета кожи, температурные изменения и утолщение кожи. 7% больных с данным синдромом имели вторичный характер. При этом СД был самым частым ассоциированным заболеванием в этой группе и составил 39%. КРБС I типа часто встречается при СД, но четкая связь этой ассоциации четко не документирована [75]. Обычно он связан с патологией верхней конечности, но встречается и с поражением голеностопного сустава и стопы [76].

Псориаз и псориатическая артропатия

В исследовании, включившем 340 больных псориатическим артритом и 600 человек без воспалительных заболеваний суставов, было показано, что СД чаще встречался у больных псориатической артропатией, чем в группе контроля [77, 78]. СД был значимо связан с поздно (после 40 лет) развившимся псориазом и артериальной гипертензией [77].

Остеопороз

У пациентов с СД с сосудистыми осложнениями, ДПН и нефропатией повышен риск переломов костей [79]. Гипергликемия сама по себе может усиливать потерю кальция с мочой, что ведет к снижению минеральной плотности костей. При СД 2 переломы костей очень частые, при этом минеральная плотность кости нормальная. Причина этого – повышенная порозность кортикальной и трабекулярной кости [73]. Выявляют прямую связь между длительностью СД и повышением риска переломов.

Диабетический инфаркт мышц

Диабетический инфаркт мышц (ДИМ) или асептический некроз мышц – редкое осложнение, которое обычно встречается у пациентов с длительным и плохо контролируемым СД. Как правило сопутствуют микровазкулярные осложнения, особенно диабетическая нефропатия с терминальной стадией почечной недостаточности. ДИМ проявляется как острая мышечная боль и отек, чаще всего в бедре. Кроме того выявляют неспецифические симптомы: лихорадку, слабость, потливость, головную боль [80].

Заключение

Поражению нижних конечностей принадлежит важная роль в формировании клинических фенотипов СД 2 типа. Прежде всего сюда относятся «поздние» осложнения диабета: ДПН, ДМАП и порождаемый ими синдром

диабетической стопы. В то же время, у больных СД 2 типа наблюдаются такие сопутствующие заболевания, как ХВБ, артропатии, остеопороз, дерматопатии и ряд других, которые обуславливают уменьшение функционального потенциала нижних конечностей и существенно снижают качество жизни пациентов. Являясь самостоятельными нозологическими формами, эти заболевания чаще встречаются у больных СД 2 типа, а длительность диабета и качество гликемического контроля влияет на выраженность их симптоматики. Также показано, что диабетические ангиопатии и ПНП выступают в качестве отягощающего фактора для названных заболеваний. Все это позволяет назвать их ассоциированными (с диабетом) заболеваниями нижних конечностей.

Таким образом, заболевания нижних конечностей, ассоциированные с наличием СД 2, – частое явление, отражающее длительность и тяжесть основного заболевания, и ухудшающее качество жизни больных. Для выявления и успешного лечения ассоциированных с СД 2 заболеваний нижних конечностей необходим комплексный подход. Достижение целевых значений гликемии является базовым постулатом в профилактике и лечении любых патологических изменений нижних конечностей при СД 2. Течение и прогноз рассмотренных коморбидных заболеваний нижних конечностей тесно связаны с качеством своевременной диагностики и лечения хронических диабетических неврологических и сосудистых осложнений. Кроме того, некоторые ассоциированные заболевания могут оказывать негативное влияние и ухудшать проявления самих диабетических осложнений. Ведение таких больных должно осуществляться по принципу мультидисциплинарного подхода с участием врачей различных специальностей: эндокринологов, хирургов общей практики, ангиохирургов, флебологов, ревматологов и ортопедов. Комплексный подход к диагностике и своевременному лечению патологии нижних конечностей позволит более длительно сохранять функциональный потенциал нижних конечностей и улучшить качество жизни больных. Проведение дальнейших исследований по изучению патогенеза, особенностей диагностики и лечения коморбидного поражения нижних конечностей у больных СД 2 представляется необходимым и перспективным. ■

Корнева Ксения Георгиевна – доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ПИМУ, к.м.н., Стронгин Леонид Григорьевич – заведующий кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ПИМУ, д.м.н. профессор, Пиманкина Мария Сергеевна – ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ПИМУ, к.м.н., Грунина Елена Андреевна – доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ПИМУ, к.м.н., Сазанова Надежда Михайловна – ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ПИМУ. Шлякова Анна Андреевна – ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ПИМУ, к.м.н. Автор, ответственный за переписку — Пиманкина Мария Сергеевна, 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1. Тел: +79038463442, e-mail: marimed@yandex.ru

Литература:

1. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas 9th Edition*. 2019.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом/Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск. – М.; 2019. ISBN 978-5-91487-136-6 DOI: 10.14341/DM221SI.
3. Wittens C., Davies A. H., Baekgaard N. et al. Editor's Choice - Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) // *Eur J Vasc Endovasc Surg*(2015)volume 49(6):678-737.
4. Seidel AC, Belczak CEQ, Campos MB, Campos RB, Harada DS. The impact of obesity on venous insufficiency. *Phlebology*. 2015;30(7):475-480. <https://doi.org/10.1177/0268355514551087>.
5. Vlajinac HD, Radak DJ, Marinkovic JM, Maksimovic MZ. Risk factors for chronic venous disease. *Phlebology*. 2012;27(8):416-422. doi: 10.1258/phleb.2011.011091.
6. Stuard S, Cesarone MR, Belcaro G et al(2008) пятилетнее лечение хронической венозной недостаточности α -(β -гидроксиэтил)-рутозидами: аспекты безопасности. *Int J Angiol* 17:143-148.
7. Mani R., Yarde S., Edmonds M. Prevalence of deep venous incompetence and microvascular abnormalities in patients with diabetes mellitus // *Int J Low Extrem Wounds*. 2011;10(2):75-79. doi: 10.1177/1534734611409372.
8. Matic P, Jolic S, Tanaskovic S, Soldatovic I, Katsiki N, Isenovic E, Radak D. Chronic venous disease and comorbidities. *Angiology*. 2015;66(6):539-44. doi: 10.1177/0003319714541988.
9. Boudina S., Abel E.D. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*. 2007; Vol. 115 (25): 3213-23.
10. Sirbi A. G., Florea M., Patrascu V. et al. Squamous cell carcinoma developed on chronic venous leg ulcer. *Rom J Morphol Embryol*2015;56 (1):309-13.
11. Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. *Pharmacol. Res*. 2014 ;80: 21-35.
12. Шлякова А.А. с соавт. Сахарный диабет 2 типа и хроническая венозная недостаточность: клинико-патогенетические особенности поражения нижних конечностей при сочетанной патологии. *Сахарный диабет*. 2016;19(3): 212-220.
13. Стронгин Л.Г., Климова К.Д., Грунина Е.А. и др. Влияние сахарного диабета 2-го типа на выраженность суставного синдрома у больных гонартрозом. *Проблемы эндокринологии*. 2011;57(4):17-20.
14. Троицкая Н.Г., Шаповалов К.Г. Изменения состояния микроциркуляции при синдроме диабетической стопы. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*, 2016;7. УДК: 616.379-008.64-053.9-06:617.586-002-089.
15. Vigilance J. E., Reid H. L. Venodynamic and hemorheological variables in patients with diabetes mellitus // *Arch Med Res*. 36, 490–495 (2005).
16. Purewal T. S., Goss D. E., Watkins P. J. et al. Lower limb venous pressure in diabetic neuropathy. *Diabetes Care*.1995 Mar;18(3):377-81.doi: 10.2337/diacare.18.3.377.
17. Шлякова А.А. с соавт. Особенности микроциркуляции нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с хронической венозной недостаточностью. *Терапевт*.2014; 1:15-18.
18. Tabit, C.E., Chung, W.B., Hamburg, N.M. and Vita, J.A. (2010) Endothelial Dysfunction in Diabetes Mellitus: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 11, 61-74. doi.org/10.1007/s11154-010-9134-4.
19. Jorneskog G. Why critical limb ischemia criteria are not applicable to diabetic foot and what the consequences are. *Scand J Surg*. 2012;101(2):114-8. doi: 10.1177/145749691210100207.
20. Klonizakis M., Manning G., Lingam K. et al. Effect of diabetes on the cutaneous microcirculation of the feet in patients with intermittent claudication. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2015;61(3):439-44. doi: 10.3233/CH-141907.
21. Zou C., Jiao Y, Li X. et al. Differences between healthy adults and patients with type 2 diabetes mellitus in reactivity of toe microcirculation by ultrasound combined with a warm bath test. *Medicine (Baltimore)* 2017 Jun;96(22):e7035.
22. Stirban A. Microvascular dysfunction in the context of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep*.(2014) 14:1-9. DOI 10.1007/s11892-014-0541-x.
23. Tomesova J, Gruberova J, Lacigova S, Cechurova D, Jankovec Z, Rusavy Z. Differences in skin microcirculation on the upper and lower extremities in patients with diabetes mellitus: relationship of diabetic neuropathy and skin microcirculation. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15:968–75. DOI: 10.1089/dia.2013.0083.
24. Park H. S., Yun H. M., Jung I. M. et al. Role of Laser Doppler for the Evaluation of Pedal Microcirculatory Function in Diabetic Neuropathy Patients *Microcirculation*.2016 Jan;23(1):44-52. doi: 10.1111/micc.12254.
25. Stoyneva Z., Velcheva I., Antonova N. et al. Microvascular reactivity to thermal stimulation in patients with diabetes mellitus and polyneuropathy *Clinical hemorheology and microcirculation* 65(1). October 2016 DOI: 10.3233/CH-15107.
26. Fuchs D., Dupon P. P., Schaap L. A. et al. The association between diabetes and dermal microvascular dysfunction noninvasively assessed by laser Doppler with local thermal hyperemia: a systematic review with meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16(1):11. PMID: 28103890. DOI: 10.1186/s12933016-0487-1.
27. Chao C.Y, Zheng Y.P, Cheing G.L: Epidermal thickness

- and biomechanical properties of plantar tissues in diabetic foot. *Ultrasound Med Biol* 37: 1029-1038, 2011.
28. Chao C. Y., Zheng Y. P., Cheing G. L. The association between skin blood flow and edema on epidermal thickness in the diabetic foot. *Diabetes Technol Ther* 2012 Jul 18;14(7):602-9. Epub 2012 Apr. DOI: 10.1089/dia.2011.0301
 29. Белов С.Г. и соавт. Морфофункциональные особенности мягких тканей при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы, *Новости хирургии*.2017; 25(2).
 30. Palimeri S, Palioura E, Diamanti-Kandarakis E. Current perspectives on the health risks associated with the consumption of advanced glycation end products: recommendations for dietary management. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015;8:415–26. doi:10.2147/DMSO.S63089.
 31. Hu H., Jiang H., Ren H., Hu X. et al. AGEs and chronic subclinical inflammation in diabetes: disorders of immune system. *Diabetes Metab Res Rev* 2015 Feb;31(2):127-37
 32. Gkogkolou P., Bohm M. Advanced glycation end products: Keyplayers in skin aging? *Dermatoendocrinol.* 2012;4(3):259–70.
 33. Калус Андреа А., Чин Энди Дж., Олеруд Джон Е. Сахарный диабет и другие эндокринные заболевания. Под ред. А.А. Кубановой, О.Л. Иванова, А.А. Кубанова, А.Н., Львова. *Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т. М., 2012. 1594–604.*
 34. Штода Ю.М., Слесаренко Н.А., Родионова Т.И., Утц С.Р., Карпова Е.Н. *Дерматологические проявления сахарного диабета. Современные проблемы науки и образования.* 2014;2.
 35. Dogiparthi S. N., Muralidhar K., Seshadri K. G. et al. Cutaneous manifestations of diabetic peripheral neuropathy. *Dermato-Endocrinology*.2017;9(1) :e1395537. DOI: 10.1080/19381980.2017.1395537
 36. Dy S. M., Bennett W. L., Sharma R. et al. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews // Preventing Complications and Treating Symptoms of Diabetic Peripheral Neuropathy.* □ Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2017.
 37. Sheshah E, Madanat A, Al-Greesheh F. et al. Electrochemical skin conductance to detect sudomotor dysfunction, peripheral neuropathy and the risk of foot ulceration among Saudi patients with diabetes mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2015; 15: 29.
 38. Shivaprasad C., Amit G., Anish K. et al. Clinical correlates of sudomotor dysfunction in patients with type 2 diabetes and peripheral neuropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*.2018; 139:188-194. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.03.004.
 39. Smith AG, Lessard M, Reyna S, Doudova M, Singleton JR (2014) The diagnostic utility of Sudoscan for distal symmetric peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* 28(4): 511-516.
 40. Divisova, S; Vlckova, E; Srotova, I; Kincova, S; Skorna, M; Dusek, L; Dubovy, P; Bednarik, J, 2016: *Intraepidermal nerve-fibre density as a biomarker of the course of neuropathy in patients with Type2 diabetes mellitus.* *DIABETIC MEDICINE* 33(5), p. 650 - 654, doi: 10.1111/dme.12890.
 41. Lima, A.L., Illing, T., Schliemann, S. et al. *Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus: A Review.* *Am J Clin Dermatol* 18, 541–553 (2017). <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0275-z>.
 42. Suaya J. A., Eisenberg D. F., Fang C. et al. *Skin and soft tissue infections and associated complications among commercially insured patients aged 0-64 years with and without diabetes in the U.S.* *PLoS ONE* 8(4):e60057. April 2013.DOI: 10.1371/journal.pone.0060057
 43. Sunderkotter C, Becker K. *Frequent bacterial skin and soft tissue infections: diagnostic signs and treatment.* *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13: 501–24.
 44. Arya AK, Tripathi R, Kumar S et al (2014) *Recent advances on the association of apoptosis in chronic non healing diabetic wound.* *World J Diabetes* 5(6):756–762.
 45. Eckhard M, Lengler A, Liersch J et al. *Fungal foot infections in patients with diabetes mellitus-results of two independent investigations.* *Mycoses* 2007; 50(S2): 14–19.
 46. Хлебникова А.Н., Марычева Н.В. Особенности наружной терапии патологии кожи у больных сахарным диабетом. *Клиническая дерматология и венерология*.2011; (6):52-58.
 47. Юсупова Л.А., Гараева З.Ш., Мавлютова Г.И., Юнусова Е.И. *Болезнь Оппенгейма-Урбаха. Практическая медицина*.2013; 73: 38-41.
 48. Sibbald C, Reid S, Alavi A *Dermatol Clin* 2015 Jul;33(3):343-60. doi: 10.1016/j.det.2015.03.003. PMID: 26143418.
 49. Erfurt-Berge C, Dissemond J, Schwede K, Seitz AT, Al Ghazal P, et al. (2015). *Updated results of 100 patients on clinical features and therapeutic options in necrobiosis lipoidica in a retrospective multicentre study.* *Eur J Dermatol.* 25: 595-601.
 50. Piette EW, Rosenbach M. *Granuloma annulare: pathogenesis, disease associations and triggers, and therapeutic options.* *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(3):467–479. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.03.055>.
 51. Thornsberrry L.A., English J.C. *3rd Etiology, diagnosis, and therapeutic management of granuloma annulare: an update.* *Am J Clin Dermatol* 2013; 14 (4): 279-290.
 52. Poppe H., Poppe L.M., Goebeler M.,Trautmann A. *Treatment of disseminated granuloma annulare with oral vitamin E: (primum nil nocere).* *Dermatology* 2013; 227 (1): 83-88.
 53. Manish B., Shyam S.P., Manchanda K. *Generalized papular granuloma annulare.* *Indian Dermatol Online J* 2012;3 (1):74-76.
 54. Shenavandeh S., Anushiravani A., Nazarinia M.A. *Diabetic muscle infarction and diabetic dermopathy*

- two manifestations of uncontrolled prolonged diabetes mellitus presenting with severe leg pain and leg skin lesions. *J. Diabet. Metab. Disord.* 2014; 13(1):38.
55. Bezezinski P, Chiriac A.E., Pinteala T, Foia L., Chiriac A. Diabetic dermopathy ("shin spots") and diabetic bullae (bullosis diabeticorum) at the same patient. *Pak. J. Med. Sci.* 2015; 31 (5): 1275-6.
56. Shahi N., Bradley S., Vowden K., Vowden P. Diabetic bullae: a case series and new model of surgical management. *J. Wound Care.* 2014; 6: 326, 328-30.
57. Ko M. J., Chiu H. C., Jee S. H. et al. Postprandial blood glucose is associated with generalized pruritus in patients with type 2 diabetes. *Eur J Dermatol* 2013 Sep-Oct; 23(5):688-93
58. Sun PC, Chen CS, Kuo CD, et al. Impaired microvascular flow motion in subclinical diabetic feet with sudomotor dysfunction. *Microvasc Res.* 2002; 83: 243-248. doi: 10.1016/j.mvr.2011.06.002.
59. Silva, M.B. and Skare, T.L. Musculoskeletal disorders in diabetes mellitus. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52(4), 601-609.
60. Baker JC, Demertzis JL, Rhodes NG, Wessell DE, Rubin DA. Diabetic musculoskeletal complications and their imaging mimics. *Radiographics* 2012; 32 (7) 1959-1974.
61. Merashli M, Chowdhury TA, Jawad ASM. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. *QJM.* 2015; 108(11):853-7. doi: 10.1093/qjmed/hcv106.
62. Cheng Y. J., Imperatore G., Caspersen C. J. et al. Prevalence of Diagnosed Arthritis and Arthritis-Attributable Activity Limitation Among Adults With and Without Diagnosed Diabetes: United States, 2008–2010. *Diabetes Care.* 2012; 35/8:686-1691. DOI: 10.2337/dc12-0046.
63. Nieves-Plaza, M., L. E. Castro-Santana, Y. M. Font, A. M. Mayor, and L. M. Vila, Association of hand or knee osteoarthritis with diabetes mellitus in a population of Hispanics from Puerto Rico. *J Clin Rheumatol*, 2013, 19(1):1-6
64. Yoshimura N., Muraki S., Oka H. et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthr Cartil.* 2012; 20(11):1217-1226. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.006.
65. Schett G, Kleyer A, Perricone C, Sahinbegovic E, Iagnocco A, Zwerina J, Lorenzini R, Aschenbrenner F, Berenbaum F, D'Agostino MA, Willeit J, Kiechl S (2013) Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 36:403–409.
66. Williams M. F., London D. A., Husni E. M. et al. Type 2 diabetes and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes and its Complications.* 2016; 30(5):944–950.
67. Dawson LP, Fairley JL, Papandony MC, Hussain SM, Cicuttini FM, Wluka AE. Is abnormal glucose tolerance or diabetes a risk factor for knee, hip, or hand osteoarthritis? A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2018; 48:176–89.
68. Silke Schwarz, Ingo Mrosewski, Sandeep Silwal, Gundula Schulze Tanzil. The interrelation of osteoarthritis and diabetes mellitus: considering the potential role of interleukin-10 and in vitro models for further analysis. *Inflammation Research.* 2017; 67(4):285-300; doi:10.1007/s00011-017-1121-8.
69. Hamada D, Maynard R, Schott E, et al. Suppressing effects of insulin on tumor necrosis factor-dependent early osteoarthritic changes associated with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(6):1392-1402.
70. Choi H.K., De Vera M.A., Krishnan E. Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47: 1567–1570.
71. Abhishek A, Doherty M. Epidemiology of calcium pyrophosphate crystal arthritis and basic calcium phosphate crystal arthropathy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014; 40(2):177-91. doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.002.
72. Kleiber Balderrama C, Rosenthal AK, Lans D, et al. Calcium Pyrophosphate Deposition Disease and Associated Medical Comorbidities: A National Cross-Sectional Study of US Veterans. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017; 69(9):1400-6. doi: 10.1002/acr.23160.
73. Francia P, Anichini R, Seghieri G, De Bellis A, Gulisano M. History, prevalence and assessment of limited joint mobility: from stiff hand syndrome to diabetic foot ulcer prevention. *Curr Diabetes Rev.* 2017 Aug 16. doi: 10.2174/1573399813666170816142731.
74. Mineoka Y, Ishii M, Tsuji A. et al. Relationship between limited joint mobility of the hand and diabetic foot risk in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes.* 2017; 9: 628-633; doi:10.1111/1753-0407.12460.
75. Elsharydah A, Loo NH, Minhajuddin A, Kandil ES. Complex regional pain syndrome type I predictors—epidemiological perspective from a national database analysis. *J. Clin. Anesth.* 2017; 39:34–7.
76. Al-Homood IA. Rheumatic conditions in patients with diabetes mellitus. *Clin Rheumatol.* 2013; 32(5):527-33. doi: 10.1007/s10067-012-2144-8.
77. Queiro R., Lorenzo A., Pardo E. et al. Prevalence and type II diabetes-associated factors in psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2018; 37(4):1059-1064.
78. Radner H, Lesperance T, Accortt NA, et al. Incidence and prevalence of cardiovascular risk factors among patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, or psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res* 2016; 69(10):1510–8.
79. Valderrabano R. J., Linares M. I. Diabetes mellitus and bone health: epidemiology, etiology and implications for fracture risk stratification. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2018; 4:9.
80. Yong TY, Khaw KSF. Diabetic muscle infarction in end-stage renal disease: a scoping review on epidemiology, diagnosis and treatment. *World J Nephrol.* 2018; 7(2):58–64.