

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ПОРАЖЕНИЯ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ НА ФОНЕ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ

Кудыкин М.Н.¹, Шлякова А.А.², Шейко Г.Е.¹, Стронгин Л.Г.², Корнева К.Г.²,
Дерябин Р.А.¹, Васягин А.Н.¹

¹ ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава РФ, Нижний Новгород, e-mail: flebolog@live.com;

² ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия», Нижний Новгород

Сахарный диабет (СД) и нарушение венозного кровообращения являются распространенными заболеваниями среди взрослого населения. Развитие хронической венозной недостаточности (ХВН) зависит от выраженности СД и его осложнений. Проведена комплексная оценка поражения нижних конечностей у больных СД на фоне сочетанной патологии. В исследование было включено 80 пациентов с ХВН (40 пациентов с СД, 40 пациентов – без СД). Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, клинические и биохимические анализы, ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) вен и артерий нижних конечностей, электронейромиография (ЭНМГ) нижних конечностей. У 15 пациентов основной и 15 пациентов контрольной группы исследовали состояние микроциркуляторного русла с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Определено, что СД утяжеляет течение ХВН за счет усиления выраженности трофического ($p=0,0001$) и отеочного ($p=0,03$) синдромов. Выявлено, что изменения венозного кровообращения у больных с СД характеризуются двусторонним поражением ($p=0,03$) и преобладанием поражений сафено-фemorального соустья (СФС) ($p=0,02$) и перфорантных вен голени ($p=0,0004$). Установлено, что патогенетическими факторами, влияющими на развитие ХВН, являются продолжительность СД (более 10 лет), гипергликемия, наличие макро-, микроангиопатии нижних конечностей и диабетической полинейропатии. При этом при развитии диабетической полинейропатии наблюдается стертая клиническая картина ХВН за счет снижения выраженности болевого синдрома ($p=0,0004$). В исследовании определено, что патогенетическими факторами, влияющими на развитие ХВН у больных с СД, являются гипергликемия, продолжительность СД (более 10 лет), а также развитие макроангиопатии нижних конечностей. Ключевыми факторами в развитии нарушений венозного кровообращения являются диабетическая полинейропатия и микроангиопатия за счёт нарушения микроциркуляции и трофики тканей нижних конечностей.

Ключевые слова: сахарный диабет, ангиопатия, микроциркуляция, хроническая венозная недостаточность, диабетическая полинейропатия.

COMPLEX ASSESSMENT OF A LESION OF THE LOWER EXTREMITIES AT PATIENTS WITH A DIABETES MELLITUS AGAINST THE BACKGROUND OF THE COMBINED PATHOLOGY

Kudykin M.N.¹, Shlyakova A.A.², Sheiko G.E.¹, Strongin L.G.², Korneva K.G.²,
Derjabin R.A.¹, Vasjagin A.N.²

¹Volga federal medical research center of Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhnij Novgorod, e-mail: flebolog@live.com;

²Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod

The Diabetes Mellitus (DM) and disturbance of a venous circulation are widespread diseases among adult population. Development of the chronic venous insufficiency (CVI) depends on expression of DM and its complications. To assess the impact of DM on lesions of the lower extremities in patients with disturbance of a venous circulation. Eighty patients with CVI of the lower limbs were examined. Forty patients had DM (main group) and 40 patients did not have DM (control group). Physical examination, clinical and biochemical tests, ultrasound scanning of veins and arteries of the lower extremities and electroneuromyography (ENMG) of the lower extremities were performed for all patients. The state of the microvasculature was studied by laser Doppler flowmetry (LDF) for 15 patients in the main group and 15 patients in the control group. Results. DM exacerbated the course of CVI, which was clinically characterized by a greater severity of trophic ($p = 0.0001$) and oedema ($p = 0.03$) syndromes. Morphological changes in the venous blood flow in patients with DM with CVI were characterized by bilateral lesions ($p = 0.03$), more frequent failure of sapheno-femorale anastomosis ($p = 0.02$) and perforating veins of the lower leg ($p = 0.0004$). The pathogenesis of such complications was associated with diabetic factors, including hyperglycaemia, $HbA1c > 10\%$, duration of DM > 10 years and the presence diabetic microangiopathy of the lower limbs. Diabetic macroangiopathy and polyneuropathy were associated

with disruption of the morphological and functional characteristics of the venous system and the disruption of the microcirculation in the lower extremities, contributing to increased oedema and trophic changes. At the same time, the presence of diabetic neuropathy masked the symptoms of CVI due to reductions in pain ($p = 0.0004$). Diabetes exacerbates the course of CVI due to poor glycaemic control ($HbA1c > 10\%$), long duration of diabetes (>10 years) and the presence of macroangiopathy in the lower extremities. Diabetic neuropathy of the lower limbs and diabetic microangiopathy aggravates the venous disease through disruption of microcirculation and increases the expression of trophic changes in the lower extremities.

Keywords: diabetes mellitus, angiopathy, microcirculation, chronic venous insufficiency, diabetic polyneuropathy.

Во всем мире все больше внимания уделяется проблеме сахарного диабета (СД) в связи с огромной распространенностью, высоким риском развития осложнений, ранней инвалидизацией и высоким уровнем смертности. СД был признан экспертами ВОЗ неинфекционной эпидемией XX века и по праву стоит в ряду приоритетных вопросов в национальных системах здравоохранения [3]. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), в мире на 2016 г. насчитывается 425 млн человек, страдающих СД. К 2040 г., согласно прогнозам, уровень заболеваемости СД вырастет до 642 млн человек. Основной причиной высокой заболеваемости, госпитализации и смертности больных СД является поражение нижних конечностей [8], т.к. уже на ранних этапах нарушения углеводного обмена возникает высокий риск поражения сосудов и периферической нервной системы [4]. Хроническая гипергликемия является основным фактором системного риска для развития осложнений СД. По данным исследования UKPDS, строгий контроль гликемии снижает прогрессирование микрососудистых нарушений [2]. В то же время контроль гликемии с целью снижения прогрессирования макрососудистых нарушений по-прежнему вызывает много споров. Наличие сосудистых осложнений для СД настолько характерно, что послужило основанием отнести его к заболеваниям сердечно-сосудистой системы [5]. Ключевыми факторами, приводящими к развитию гнойно-некротических процессов нижней конечности, является диабетическая полинейропатия (ДПН) и нарушения микроциркуляции. Развитие ДПН патогенетически обусловлено не только хронической гипергликемией, но и первичным поражением сосудов, участвующих в кровоснабжении периферических отделов нервной системы. Микроциркуляция нижних конечностей, в первую очередь кожи и подкожной клетчатки, регулируется периферической и автономной нервной системой, а также гуморальными механизмами. Паралитическое расширение сосудов при ДПН приводит к патологическому сбросу крови из артерий в вены. Возникает феномен обкрадывания капиллярной крови в микроциркуляторном русле [10]. Кроме того, развитие вышеперечисленных нарушений утяжеляет течение сопутствующей патологии у больных СД. Выявлено, что СД довольно часто сочетается с хронической венозной недостаточностью (ХВН). По данным многолетнего ретроспективного исследования, из 864 пациентов с ХВН, у 15% сопутствовал СД [6]. S. Stuard et al., при наблюдении за 388 пациентами на протяжении пяти лет с ХВН выявили, что у 177 пациентов

(45,6%) хроническому заболеванию вен (ХЗВ) нижних конечностей сопутствовал СД [9]. Кроме того, СД ассоциируется с более тяжелым течением ХВН у 50% больных и даже в стадии компенсации в 8 раз снижает вероятность закрытия венозной трофической язвы [1]. Пациенты с СД особенно подвержены возникновению и прогрессированию ХВН, так как уже имеют факторы риска, общие с хроническими заболеваниями вен (ХЗВ), такие как нарушение микроциркуляции нижних конечностей, избыточный вес, артериальная гипертония (АГ), эндотелиальная дисфункция [7]. Развитие ДПН, макро- и микроангиопатии, а также ХВН представляют собой единый патогенетический каскад патологических взаимосвязанных нарушений. Тем не менее на данный момент остается неясным, какой же из всех перечисленных факторов наиболее сильно способствует развитию осложнений, приводящих к ампутации нижней конечности. Остается открытым вопрос о влиянии макроангиопатии на поражение нижних конечностей у пациентов СД в сочетании с ХВН. Малоизучены роль ДПН при сочетанной патологии и связь течения ХВН с гипергликемией.

Цель

Комплексная оценка поражения нижних конечностей у больных СД на фоне сочетанной патологии.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ результатов лечения 80 пациентов с ХВН нижних конечностей, госпитализированных в отделение сосудистой хирургии. Выделено две клинические группы. В первую включено 40 пациентов с сопутствующим СД (основная группа). Вторую группу составили 40 пациентов без СД (контрольная группа). Всем пациентам диагностирована варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК). Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Характеристика		Основная группа	Контрольная группа	p
Количество включенных больных		40	40	
Возраст, годы (Mean±SD)		61,9±7,8	60,2±15,2	0,6
Пол	Мужчины, n (%)	5 (12,5)	11 (27,5)	0,09
	Женщины, n (%)	35 (87,5)	29 (72,5)	
Сахарный диабет, n (%)		40 (100%)	0	0

Длительность сахарного диабета, годы (Mean±SD)	ХЗВ (лет)	19,9±11,5	19,5±13,8	0,5
	СД (лет)	12,7±9,5	0	0
Степень тяжести ХВН	I, n (%)	3 (7,5)	22 (55)	<0,0001
	II, n (%)	24 (60)	14 (35)	
	III, n (%)	13 (32,5)	4 (10)	
ИМТ, кг/м ² (Mean±SD)		33,9±5,9	29,5±4,3	0,001
Макроангиопатия нижних конечностей, n (%)		60 (100%)	60 (100%)	0
Артериальная гипертензия (АГ), n (%)		38 (95)	28 (70)	0,003
Ишемическая болезнь сердца (ИБС), n (%)		24 (60)	10 (25)	0,001
Диабетическая ретинопатия, n (%)		17 (42,5)	0	0
Диабетическая нефропатия, n (%)		3 (7,5)	0	0
Полинейропатия н/к, n (%)		33 (82,5)	7 (17,5)	<0,0001
Макроингиопатия н/к, n (%)		22 (55)	4 (10)	<0,0001

Группы статистически значимо не различались по возрасту. У большинства больных имелись специфические для СД микрососудистые осложнения: ретино- и нефропатия. Была проведена оценка факторов, влияющих на развитие ХВН у больных СД (гипергликемия, макро- и микроангиопатия, полинейропатия нижних конечностей, длительность СД). Обследование больных включало: сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, лабораторные и инструментальные исследования. Уровень гликемии капиллярной крови оценивался с помощью глюкометров. Исследование гликированного гемоглобина выполнялось на биохимическом автоматическом анализаторе Olympus AU-400 (Япония) с реагентами компании Olympus (Германия). Ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей проводилось с использованием ультразвукового триплексного ангиосканирования (УЗАС) на аппарате Mindray M-7 (КНР) с использованием линейного ультразвукового датчика в диапазоне частот 5–12 МГц по стандартной методике. Оценка выраженности субъективных симптомов ХВН проводилась с использованием балльной клинической шкалы Venous Clinical Severity Score (VCSS). У всех пациентов выявлялись ведущие клинические синдромы ХВН: отечный, болевой, варикозный и трофические изменения. Степень выраженности каждого синдрома оценивалась с использованием 10-балльной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ).

Исследование состояния микроциркуляторного русла в области кожи нижних конечностей проводилось с использованием лазерного анализатора капиллярного кровотока

(анализатор ЛАКК-01, производитель НПО «ЛАЗМА», Россия) – лазерная доплеровская флоурометрия (ЛДФ) с помощью лазера инфракрасного диапазона.

Клиническое исследование выраженности симптомов нарушения иннервации нижних конечностей состояло из оценки жалоб, субъективных симптомов и неврологического обследования. Для количественной оценки степени выраженности жалоб и субъективных симптомов нарушения иннервации нижних конечностей использовался нейропатический счет субъективных симптомов (НСС), для оценки интенсивности патологических ощущений полинейропатии была использована шкала общего симптоматического счета (ОСС). Для определения степени тяжести нарушений иннервации нижних конечностей проводили количественную оценку имеющихся расстройств по шкале нейропатического дисфункционального счета (НДС), по стандартной методике с использованием монофиламента весом 10 г, термического наконечника (Tip-therm), градуированного камертона с частотой вибрации 128 Гц, неврологического молоточка. Для исследования функционального состояния мышц и периферических нервов всем пациентам основной и контрольной группы была выполнена электронейромиография нижних конечностей (ЭНМГ) с помощью 4-канального компьютерного электронейромиографа «Нейрон-Спектр-4/ВПМ» и программного обеспечения на платформе .NET. Электронейромиографическое исследование осуществлялось при помощи стимулирующего поверхностного пластинчатого электрода (катод располагался дистальнее, анод проксимальнее), а отведение - стандартным набором монополярных, пластинчатых электродов диаметром 5 мм. Для двигательных нервов: большеберцовый нерв (n. tibialis), малоберцовый нерв (n. peroneus) - определялись скорость распространения возбуждения (СРВ), амплитуда М-ответа и резидуальная латентность (РЛ). Для чувствительных волокон (n. suralis) – СРВ, амплитуда сенсорного ответа.

Статистическая обработка материала выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., USA). Для расчета коэффициентов корреляции использовался метод ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения средних в двух независимых группах данных использовались непараметрический критерий Манна-Уитни, параметрический t-тест Стьюдента. При проведении множественных сравнений для оценки значимости различий средних величин использовался ранговый анализ вариаций Краскела–Уоллиса. Для оценки значимости различия долей применяли критерий χ^2 Пирсона. Сравнение количественных признаков в зависимых выборках проводилось при помощи теста Уилкоксона. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В ходе анализа клинических проявлений установлено, что СД оказывает отягощающее влияние на поражение нижних конечностей у больных с сочетанной патологией в виде усиления трофических изменений, преобладание отечного синдрома, в отличие от пациентов без СД, которых чаще беспокоила боль в нижних конечностях и варикозные изменения. Это подтверждается как частотой субъективных клинических проявлений ХВН, так и их выраженностью по балльной ВАШ: отечный синдром ($p=0,001$), варикозные изменения ($p=0,001$), болевой синдром ($p=0,0004$), трофические изменения ($p<0,0001$). По клинической балльной шкале VCSS тяжесть субъективных симптомов ХВН также превалировала у пациентов с сахарным диабетом - $9,2 \pm 3,2$ балла по сравнению с контрольной группой ($6,2 \pm 2,7$), ($p<0,0001$), по всем признакам, кроме болевого синдрома, который имел наибольшее распространение у пациентов без СД ($p=0,005$) (табл. 2).

Таблица 2

Особенности клинических проявлений ХВН в группах

Характеристика	Основная группа	Контрольная группа	P	
Ведущий клинический синдром ХВН, n (%)	Отечный	13 (32,5)	5 (12,5)	0,0300
	Болевой	2 (5)	18 (45)	<0,0001
	Варикозный	7 (17,5)	14 (35)	0,0700
	Трофические изменения	18 (45)	3 (7,5)	0,0001
Выраженность клинического синдрома ХВН по ВАШ, баллы (M±SD)	Отечный	5,3±2,1	3,4±2,4	0,0010
	Болевой	4,2±2,5	6,0±2,6	0,0004
	Варикозный	3,8±2,4	5,7±2,2	0,0010
	Трофические изменения	6,3±3,7	2,2±3,5	<0,0001
Показатели шкалы VCSS, баллы (M±SD)	Боль	1,1±0,7	1,5±0,6	0,0050
	Варикозные вены	2,5±0,5	2,2±0,5	0,0100
	Варикозный отек	1,7±0,8	1,0±0,8	0,0003
	Гиперпигментация	1,5±0,9	0,5±0,8	<0,0001
	Индурация	1,2±0,9	0,2±0,6	<0,0001
	Неактивная язва	0,3±0,4	0,02±0,1	0,0007
	Активная язва	0,2±0,6	0,4±1,2	0,3000
	Компрессионная терапия	0,8±0,9	0,4±0,7	0,0100

Изучая влияние поражения периферической нервной системы на ХВН у больных в сочетании с СД и без него, полинейропатия нижних конечностей выявлена у 82,5% пациентов при сочетанной патологии и у 17,5% больных без сопутствующего СД ($p<0,0001$). Количественная оценка жалоб, субъективных симптомов и интенсивность нарушений иннервации нижних конечностей показала существенно большую выраженность их у больных с диабетом, что подтверждается показателями шкал НСС ($p<0,001$), ОСС ($p=0,004$) и НДС ($p<0,001$). В результате корреляционного анализа в основной группе были выявлены

положительные связи уровня НДС с классом тяжести ХВН по СЕАР ($r=0,65$, $p<0,001$), степенью тяжести ХВН ($r=0,49$, $p=0,001$), трофическими нарушениями по ВАШ ($r=0,63$, $p<0,0001$), субъективными симптомами по VCSS ($r=0,59$, $p<0,0001$), которые подтверждают патогенетическую роль нейрогенных нарушений в прогрессировании ХВН при сочетанной патологии.

Установлены значительные изменения ЭНМГ-параметров у пациентов с СД, статистически значимо отличавшиеся от контрольной группы: по двигательным нервам в виде снижения амплитуды М-ответа, СРВ, увеличения РЛ и нарушения проведения по чувствительным нервам – снижение СРВ и амплитуды ПД (табл. 3). При этом у пациентов с СД, по данным ЭНМГ, достоверно выявлено, что более выраженные нарушения по двигательным нервам встречаются у пациентов с трофическими изменениями, обусловленными ХВН и несостоятельностью перфорантных вен различной локализации, что еще раз подтверждает негативное влияние ДПН на поражение нижних конечностей у больных СД в сочетании с ХВН.

Таблица 3

Средние значения ЭНМГ-параметров периферических нервов в исследуемых группах
(Mediana [Q25;Q75])

Характеристика		Основная группа	Контрольная группа	P
n. tibialis	А М-ответа, мВ	5,8 [3,3;5,9]	9,3 [5,4;14,8]	0,0009
	РЛ, мс	2,5 [2,1;3,8]	1,8 [1,6;2,4]	<0,0001
	СРВ, м/с	38 [34,6;43]	44,8 [42;49]	<0,0001
n. peroneus	А М-ответа, мВ	2,8 [1,4;4,1]	4,3 [2,5;4,8]	0,01
	РЛ, мс	2,4 [2,1;2,8]	2,5 [2,2;2,9]	0,49
	СРВ, м/с	44 [41;47]	48,5 [46;52]	<0,0001
n. suralis	А ПД, мкВ	3,1 [2,5;5,1]	8 [4;10]	0,0002
	СРВ, м/с	36,8 [26;39,6]	47 [41;50]	<0,0001

У пациентов с СД и с ДПН наблюдалось более тяжелое течение ХВН как по клиническим данным, так и по данным УЗАС. В контрольной группе разницы в проявлении ХВН у пациентов с полинейропатией и без нее выявлено не было, что указывало на

специфичность поражения нервной системы в комплексе с метаболическими изменениями у пациентов с СД, которые негативно отражались на течении ХВН.

Полученные нами результаты соответствуют другим экспериментальным и морфологическими данным, что присутствует определенная зависимость диабетической макроангиопатии и микроангиопатии. Диабетическая микроангиопатия способствует формированию макроангиопатии в связи с первичной локализацией поражений в *vasa vasorum* сосудистой стенки. Диабетическая микроангиопатия имеет более распространенный характер и усугубляет течение и прогноз при макроангиопатии.

Вопрос о состоянии кожной микроциркуляции в нижних конечностях у больных сахарным диабетом и ее взаимосвязи с полинейропатией изучается достаточно давно, однако, несмотря на большое число исследований, многое остается неясным. Особенностью нашего исследования является изучение кожного кровотока при сочетанной патологии, так как при ХВН также поражаются сосуды микроциркуляторного русла. Анализ базального кровотока с помощью ЛДФ показал, что у больных с сочетанной патологией наблюдался более высокий показатель $M = 3,7 \pm 2,2$ пф. ед. ($p=0,01$), что свидетельствует о застое крови в артерио-венулярном звене, нарушении капиллярного кровотока и более значимой ишемии, чем у пациентов без СД. При этом коэффициент вариации был больше в контрольной группе – 26,2% [16,3; 42,6] в сравнении с основной: $Kv=18\%$ [12,5; 31,1], ($p=0,02$), что указывает на компенсаторную активацию механизмов контроля перфузии и улучшение микроциркуляции в динамике у пациентов без СД. При корреляционном анализе выявлена связь между показателем M и трофическими изменениями нижних конечностей, обусловленными ХВН ($r=0,37$; $p=0,04$) у пациентов с сочетанной патологией. При оценке состояния перфузии по шунтовым и нутритивным путям наблюдалось увеличение кровотока по артериовенозным шунтам в обход МЦР у пациентов с СД – M шунт.=2,1 [1,3; 2,7] пф. ед., по сравнению с контрольной группой – 1,4 [0,9; 2] пф. ед. ($p=0,04$). Таким образом, у пациентов с сочетанной патологией имеются дополнительные специфические факторы, которые оказывают влияние на клинические проявления ХЗВ и ультразвуковые морфофункциональные изменения венозной системы, в целом отягощающие течение ХВН.

Заключение

СД усугубляет тяжесть ХВН у больных с сочетанной патологией, что обусловлено наличием дополнительных факторов, ассоциированных с диабетом. У пациентов с СД преобладают отечный синдром и трофические изменения нижних конечностей. У пациентов без сопутствующего сахарного диабета ведущими клиническими синдромами являются болевой и варикозные изменения. Ремоделирование и ригидность артериальной сосудистой стенки по данным УАГС усугубляют как клиническую картину ХВН, так и

морфофункциональные нарушения венозной системы. Диабетическая сенсомоторная полинейропатия нижних конечностей у пациентов с СД, возможно, является важным патогенетическим фактором, отягощающим течение ХВН. У этих пациентов, по данным УАГС, более часто регистрировались несостоятельность перфорантных вен и СФС, большая степень рефлюкса по большой подкожной вене, а также трофические изменения, отчасти маскирующиеся менее выраженным болевым синдромом. По данным ЭНМГ, снижение амплитуды М-ответа по n. tibialis и скорость распространения возбуждения по n. peroneus ассоциируются с трофическими нарушениями и несостоятельностью перфорантных вен голени. Наличие диабетической микроангиопатии нижних конечностей усугубляет микроциркуляторные изменения, обусловленные ХВН, что может способствовать развитию трофических изменений и прогрессированию венозной патологии. У пациентов с сочетанной патологией нарушения в микроциркуляторном русле характеризуются повышением амплитуды колебаний дыхательного частотного диапазона, снижением нутритивного кровотока, усилением кровотока по артериовенозным шунтам, что приводит к большему венозному стазу и нарушению капиллярной перфузии, чем у пациентов с СД.

Список литературы

1. Agus G.B. Nautilus survey on chronic venous diseases / G.B. Agus, A. Jawien, F. Carelli // *Panminerva Med.* – 2010. – Vol. 52, Suppl. 1. – P. 5-9.
2. Ahn H.R. Comparison of the Framingham Risk Score, UKPDS Risk Engine, and SCORE for Predicting Carotid Atherosclerosis and Peripheral Arterial Disease in Korean Type 2 Diabetic Patients / H.R. Ahn, M.H. Shin, W.J. Yun, H.Y. Kim, Y.H. Lee, S.S. Kweon // *Korean J Fam Med.* – 2011. – Vol. 32, № 3. – P. 189–96.
3. Brechow A. Improving major amputation rates in the multicomplex diabetic foot patient: focus on the severity of peripheral arterial disease / A. Brechow, T. Slesaczek, D. Münch // *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism.* – 2013. – Vol. 4, № 3. – P. 83–94.
4. Chen L. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus-present and future perspectives / L. Chen, D.J. Magliano, P.Z. Zimmet // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 8. – P. 228-236.
5. Donnelly R. Vascular complication of diabetes // *BMJ.* – 2000. – Vol. 320. – P. 1062-1066.
6. Florea I. Chronic venous insufficiency – Clinical-Evolutional Aspects / I. Florea, L.E. Stoica, I. Jolea // *Current Health Sciences Journal.* – 2011. – Vol. 37, № 1. - URL: <http://www.chsjournal.org/archive/vol37-no1-2011/original-papers/chronic-venousinsufficiency-clinical-evolutional-aspects>.

7. Kendler M., Zajitschek J., Simon J.C., Wetzig T. Diagnostic procedures for venous problems. // J Dtsch Dermatol Ges. – 2010. Vol. 8, № 11. – P. 903-910.
8. Mima A. Incretin-Based Therapy for Prevention of Diabetic Vascular Complications // Journal of Diabetes Research. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1-12.
9. Stuard S. Five-year treatment of chronic venous insufficiency with O-(β -hydroxyethyl)-rutosides: Safety aspects / S. Stuard, M.R. Cesarone, G. Belcaro // International Journal of Angiology. – 2008. – Vol. 17, № 3. – P. 143-148.
10. Vincent A.M. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets / A.M. Vincent, B.C. Callaghan, A.L. Smith, E.L. Feldman // Nature Reviews Neurology. – 2011. – Vol. 7, № 10. – P. 573–583.