

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В
ДИАГНОСТИКЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АНГИОПАТИИ

С.Н. ЯНИШЕВСКИЙ, Т.М. САРУХАНОВ

*Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, ул. Академика Лебедева, д. 6, г. Санкт-Петербург,
тел.: 8-953-357-04-03; e-mail: sarukhanov.t@yandex.ru*

Аннотация. Выполнено комплексное клиническое, лабораторно-инструментальное исследование пациентов с сахарным диабетом 2 типа для выявления признаков ранней диагностики церебральной диабетической ангиопатии. Проведен сравнительный анализ основных статистических показателей пациентов страдающих сахарным диабетом 2 типа без артериальной гипертензии с группой пациентов дисциркуляторной энцефалопатией без диабета. Выявлена неврологическая симптоматика статистически достоверно чаще характерная для пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Определили среднее время и выявили биохимические предикторы поражения сосудистой стенки церебральных артерий при сахарном диабетом 2 типа без сопутствующей артериальной гипертензии. Обнаружили связь между длительностью течения диабета, изменениями ультразвуковых индексов PI и RI в развитии сосудистых осложнений. Определена прямая зависимость между значениями индексов PI в ВСА ($r=0,52$, $p=0,04$) и RI в СМА ($r=0,58$, $p=0,03$) и степенью поражения белого вещества головного мозга при МРТ. Показано, о необходимости нормализации показателей липидного обмена, фибриногена и возможности ультразвуковой доплерографии в ранней диагностики микроангиопатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа для профилактики развития сосудистых осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, церебральная микроангиопатия, ультразвуковая доплерография, атеросклероз, дислиппротеинемия, фибриноген.

CLINICAL, LABORATORY AND INSTRUMENTAL METHODS IN THE DIAGNOSTICS OF DIABETIC
CEREBRAL ANGIOPATHY

S.N. YANISHEVSKY, T.M. SARUKHANOV

*The Military Medical Academy. Akademika Lebedev st, 6, St. Petersburg, Russia,
phone: 8-953-357-04-03; e-mail: sarukhanov.t@yandex.ru*

Abstract. To early diagnose the signs of cerebral diabetic angiopathy the complex clinical, laboratory and instrumental study of patients with type 2 diabetes mellitus type was carried out. The comparative analysis of the main statistical indicators between the patients with diabetes type 2 without arterial hypertension and the group of patients with discirculatory encephalopathy without diabetes was made. Neurological symptoms are revealed statistically significantly more frequently and are typical for patients with diabetes mellitus type 2. The authors determined the average time and have identified biochemical predictors of lesions of the vascular wall of cerebral arteries in diabetes mellitus type 2 without concomitant hypertension. Association between duration of diabetes, changes in ultrasonic indices PI and RI in the development of vascular complications was established. The authors identified a direct correlation between the index values of PI in ICA ($r=0.52$, $p=0.04$) and RI in MCA ($r=0.58$, $p=0.03$) and the degree of destruction of the white matter of the brain MRI. The authors noted the necessary to normalize lipid exchange, fibrinogen and possibilities of ultrasonic Doppler-graphy in the early diagnosis of microangiopathy in patients with diabetes mellitus for the prevention of vascular complications.

Key words: type 2 diabetes, cerebral microangiopathy, Doppler ultrasound, atherosclerosis, dislipoproteinaemia, fibrinogen.

Введение. Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой серьезную медико-социальную проблему, что обусловлено его высокой распространенностью, сохраняющейся тенденцией к росту числа больных, хроническим течением, определяющим кумулятивный характер заболевания, высокой инвалидизацией больных ввиду развития многочисленных макро- и микрососудистых осложнений и необходимостью создания системы специализированной помощи.

Основными причинами инвалидизации и смерти при СД2 являются сосудистые поражения. В научном мире твердо укрепилось понимание об участии как классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, дислипидемия, курение), так и диабет-ассоциированных факторов риска (уровень гликемии, длительность течения диабета и его осложнений, инсулиновая резистентность и гиперинсулинемия) в развитии острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения [2, 9].

Традиционным представлением о поражении крупных артерий, в том числе и церебральных, является атеросклероз, а мелких сосудах – артериосклероз [6].

Благодаря ультразвуковым методам исследования, на современном этапе развития медицины, мы можем неинвазивно диагностировать изменения сосудистой стенки магистральных артерий шеи. Но часто случается, что, даже при наличии клинической картины недостаточности мозгового кровообращения, специалисты лучевой диагностики и ангионеврологи не выявляют препятствий кровотоку. Так гемодинамически значимое стенозирующее поражение артериальной системы головного мозга удается верифицировать менее чем в 35% наблюдений.

Несмотря на широкое использование ультразвуковой доплерографии сосудов головного мозга, в настоящее время нет устойчивых знаний о возможностях диагностики церебральной ангиопатии в отсутствие стеноокклюзирующего процесса. Данное обстоятельство обусловлено тем, что при исследовании обычно ограничиваются анализом скоростных показателей потоков крови и их симметричности, имеющих важное, но не исключительное значение. Некоторые исследователи изучали изменения сосудистой реактивности у больных диабетом, но у испытуемых обычно имелись дополнительные сосудистые факторы риска, такие как артериальная гипертензия [7, 8].

По современным данным наших отечественных исследователей повышение ультразвуковых индексов PI и RI в ВСА и СМА отражает нарушение эластических свойств артерий и повышение периферического сопротивления в исследуемых сосудах, что свидетельствует о патологическом процессе в малых сосудах, приводящем к гипоксии головного мозга [3]. Пациенты с измененными гемодинамическими индексами имеют больший риск развития острых сосудистых катастроф [10].

Цель исследования – выявить особенности клинико-лабораторно-инструментальных показателей у больных сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы исследования. В исследования было включено 103 пациента (57 женщин, 46 мужчин). В основную группу набирались пациенты с диагностированным СД2 – 65 человек (62,7% от общего числа пациентов; из них 38 женщин и 27 мужчин), но без артериальной гипертензии. Средний возраст группы составил $62,1 \pm 2,9$ лет. В группу контроля вошли 38 пациентов с клиническими и инструментальными признаками, позволявшими диагностировать дисциркуляторную энцефалопатию, не страдавших артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Средний возраст группы контроля составил $61,4 \pm 2,9$ лет. В связи с наличием диабет-индуцированной микро- и макроангиопатии, основная группа была разделена на две подгруппы: пациенты с осложнениями диабета (нефропатия, ретинопатия, полиневропатия) – подгруппа «СД2+Осл» (33 пациента; 32% от общего числа пациентов, средний возраст $62,9 \pm 2,7$ лет) и пациенты без диагностированных микроангиопатических осложнений – подгруппа «СД2-Осл» (32 пациента; 31,1% от общего числа, средний возраст $61,3 \pm 2,6$ лет). Среди осложнений диабета ретинопатия, выявляемая при осмотре окулиста, встречалась у 33 человек (50,8% от всех пациентов с СД2), нефропатия, диагностируемая при уровне белка более 0,3 г в суточном анализе мочи, у 29 (44,6%) и полиневропатия, по результатам осмотра неврологом, у 16 (24,6%). В группе пациентов с СД2 длительность диабета колебалась в пределах от 3 до 15 лет, со средним значением $7,6 \pm 2,7$ лет.

Сравнивались основные статистические показатели (возраст, пол, длительность диабета, уровень глюкозы и гликированного гемоглобина, АД, прием статинов, злоупотребление алкоголем, курение), проводился неврологический осмотр с описанием симптоматики. Всем пациентам выполнялась ультразвуковая доплерография сосудов шеи и головы, где измеряли систолическую, диастолическую и среднюю скорость кровотока, а также рассчитывали индексы резистивности (RI, индекс Пурсело) отражающий периферическое сопротивление и пульсативности (PI, индекс Гослинга) определяющий жесткость и эластичность артерий. Были взяты референсные значения индексов RI не более 0,7, PI не более 1,0; скорости кровотока оценивали в скоростных единицах м/с. Так же проводили дуплексное сканирование артерий шеи, где обращалось внимание на толщину и целостность комплекса интима-медиа, наличие гиперплазии интимы, наличие препятствий кровотоку, ультразвуковые паттерны, присущие стенозированию, особенностям строения артерий.

В связи с тем, что при СД2 диагностируются дислиппротеинемии и повышение активности провоспалительной системы, всем пациентам выполняли биохимические анализы крови с оценкой уровня глюкозы, гликированного гемоглобина, фибриногена, холестерина, *липпротеидов низкой и очень низкой плотности* (ЛПНП, ЛПОНП), триглицеридов. Изучали взаимоотношения между изменением индексов RI и PI и биохимическими показателями.

Всем пациентам выполняли *магнитно-резонансную томографию* (МРТ). Изучали поражение белого вещества. Изменения МР-сигнала оценивали по шкале Fasekas, градуированную от 0 баллов – отсутствие признаков поражения до 3 баллов, что отражало наличие сливных двусторонних очагов лейкоареоза. Статистический анализ результатов проводили по программе Statistica 6.0. Использовали корреляционный анализ Спирмена, непарный коэффициент Стьюдента, анализ ANOVA, подсчитывали *отношение шансов* (ОШ), анализировали время развития осложнений СД2, используя регрессию Кокса.

Результаты и их обсуждение. Выявились статистически достоверное различие в возрасте при сравнении групп с СД2 («СД2+Осл» – $62,9 \pm 2,7$ лет; «СД2-Осл» – $61,3 \pm 2,6$ лет, $p < 0,001$), что вероятнее всего связано с более длинным периодом течения СД2. Женский пол был достоверно чаще ($p < 0,01$) ассоциирован с

наличием СД2. В подгруппе «СД2+Осл» длительность диабета была достоверно больше ($9,8 \pm 2,0$ лет) при сравнении с подгруппой «СД2-Осл» ($5,3 \pm 1,1$ лет) ($p < 0,001$), что свидетельствует о влиянии длительности течения СД2 на развитие сосудистых осложнений.

По уровню гликированного гемоглобина значительных различий в подгруппах СД2 выявлено не было, а при сравнении с группой пациентов без СД2 обнаружена существенная разница («СД2+Осл» – $6 \pm 0,6\%$; «СД2-Осл» – $5,2 \pm 0,4\%$, без СД2 – $4,9 \pm 0,3$; $p < 0,01$).

Уровень АД у пациентов с СД2 был выше, чем у пациентов без СД2, причем цифры САД достоверно выше в подгруппе «СД2-Осл», а цифры ДАД в обеих подгруппах пациентов с СД2.

Статины принимала небольшая часть пациентов и поэтому целевой уровень ЛПНП, который при диабете рекомендуется менее $1,8$ ммоль/л, был достигнут только у 3 пациентов ($9,1\%$) из подгруппы «СД2+Осл». Что вероятнее всего обусловлено низкой приверженностью пациентов к предлагаемой терапии и недостаточным контролем целевого уровня ЛПНП со стороны медицинской службы.

Пациенты с СД2 достоверно реже злоупотребляли алкоголем. Без достоверной разницы в подгруппах доля курящих была высокой.

Таблица 1

Сравнительная характеристика основных статистических показателей у пациентов исследуемых групп

Показатель	Пациенты с СД2		Пациенты без СД2 (3)	Сравнение ANOVA (p)
	СД2+Осл (1)	СД2-Осл (2)		
Возраст (лет)	$62,9 \pm 2,7$	$61,3 \pm 2,6$	$61,4 \pm 2,9$	0,09
Женский пол (%)	57,6	59,4	52,6	0,04
Длительность диабета (годы)	$9,8 \pm 2,0$	$5,3 \pm 1,1$	0	$< 0,001$
Уровень глюкозы (ммоль/л)	$6,1 \pm 0,4$	$5,8 \pm 0,3$	$5,0 \pm 0,5$	0,05
Уровень HbA1c (%)	$6 \pm 0,6$	$5,2 \pm 0,4$	$4,9 \pm 0,3$	$< 0,01$
САД (мм рт.ст.)	130 ± 5	128 ± 5	128 ± 4	0,02
ДАД (мм рт.ст.)	83 ± 4	84 ± 3	82 ± 3	0,02
Доля пациентов, принимавших статины (%)	15,2	12,5	5,3	0,01
Злоупотребление алкоголем (%)	15,2	18,8	23,7	0,04
Курение (%)	33,3	43,8	39,5	0,09

Несмотря на скомпенсированную гликемию у пациентов с СД2 происходили перманентные патологические процессы в сосудистой стенке, приводящие к ангиопатическим осложнениям.

Таблица 2

Сравнительный анализ встречаемости неврологических симптомов и синдромов у пациентов исследуемых групп

Показатель	Статистическая значимость (p)		
	СД2+Осл – СД2-Осл	СД2+Осл – без СД2	СД2-Осл – без СД2
Головная боль	0,09*	$< 0,01$	$< 0,01$
Нарушения памяти	0,02	$< 0,01$	0,23*
Нарушения сна	$< 0,01$	0,02	0,31*
Пирамидный синдром	0,06*	0,01	0,04
Нарушения чувствительности	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$
Бульбарный синдром	$< 0,01$	0,02	0,18*
Псевдобульбарный синдром	$< 0,01$	0,04	0,36*
Сенситивная атаксия	$< 0,01$	0,02	0,03
Мозжечковая атаксия	$< 0,01$	$< 0,01$	0,43
Дизартрия	0,01	$< 0,01$	$< 0,01$
Экстрапирамидные синдромы	0,02	0,01	0,43*

Примечание: * – статистически незначимые различия

Среди неврологической симптоматики у пациентов из подгруппы «СД2-Осл» достоверно чаще, чем в группе без СД2 наблюдали головную боль, нарушения чувствительности и дизартрию. Головная боль напряжения была самым частым симптомом во всех группах. Нарушения памяти встречались у 82% (n=27) пациентов подгруппы «СД2+Осл», у 50% (n=16) пациентов из подгруппы «СД2-Осл» и у 39% (n=15) пациентов контрольной группы. Расстройства сна в виде раннего пробуждения достоверно чаще наблюдались в подгруппе «СД2+Осл» ($p<0,01$). Псевдобульбарный синдром наблюдался у 39% пациентов подгруппы «СД2+Осл» и значительно реже в других. Бульбарный синдром диагностировался только в группах пациентов с СД2, достоверно чаще в подгруппе «СД2+Осл» ($p<0,01$).

Изменения ультразвуковых индексов RI и RI напрямую были связаны со временем течения диабета, и достигали критических референсных значений в среднем через 7 лет после начала диабета ($p<0,05$).

Проведенный нами корреляционный анализ выявил взаимосвязь средней степени между значениями исследуемых индексов и длительностью течения диабета (рис. 1).

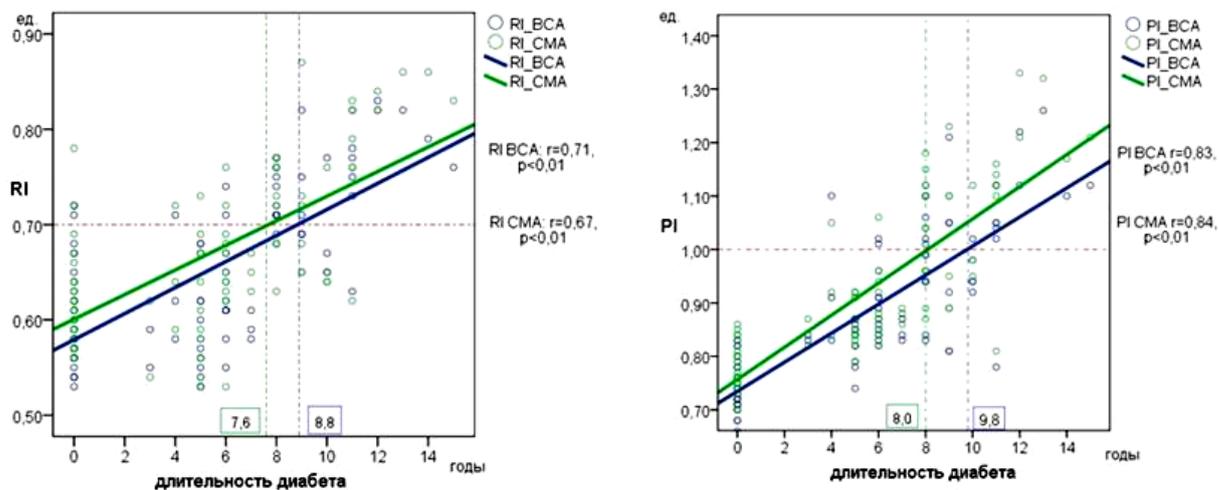


Рис. 1. Изменения индексов 1) RI в ВСА и СМА; 2) PI в ВСА и СМА с течением времени у исследуемых групп

Так критическое повышение индекса RI в ВСА наблюдалось через 8,8 лет, а в СМА через 7,6 лет после диагностирования СД2. Изменения в ВСА и СМА развивались параллельно, что можно объяснить в основном морфологическими изменениями сосудистой стенки с уменьшением эластических свойств и повышением периферического сосудистого сопротивления. Критические изменения индекса PI развивались примерно в те же сроки.

Интересен тот факт, что критические изменения индексов PI и RI соответствовали срокам развития диабет индуцированных осложнений. Раньше всего развивалась диабетическая ретинопатия – в среднем через $8,9\pm 1,9$ лет после диагностирования СД2, среднее время развития нефропатии составляло $10,0\pm 2,1$ лет, а полиневропатии – $10,6\pm 2,2$ лет. В результате корреляционного анализа получены средние и сильные корреляционные связи между изменениями измеряемых индексов и развитием осложнений СД2 со стороны органов мишеней, что позволяло относить данные изменения к системному сосудистому поражению.

Структурной причиной значительного изменения доплерографических индексов при диабете могут служить изменение базальной пластинки сосудов, утолщение комплекса интима-медиа и пролиферация эндотелия [12]. При дуплексном сканировании сосудов шеи пациентов с СД2 наблюдалось утолщение комплекса интима-медиа, более выраженное в подгруппе «СД2+Осл» (ANOVA тест, $F=12,3$, $p=0,04$). Отмечалась фрагментация комплекса интима-медиа. Внутренний диаметр ВСА и ПА у пациентов, страдавших СД2 был достоверно уже, чем у пациентов без СД2 (ANOVA тест, $F=9,8$, $p=0,04$). Данные измерений приведены в табл. 3.

Достоверная разница в толщине КИМ и внутреннем диаметре ВСА и ПА наблюдалась практически при всех вариантах сравнения у пациентов подгруппы «СД2+Осл». Эндотелиальной дисфункции обычно предшествуют гипергликемия, инсулиновая резистентность, дислиппротеинемия [1, 3-5].

У пациентов с СД2 часто наблюдалась локальная гиперплазия интимы, часто трактуемая как «атеросклеротическая бляшка». В нашей работе при ультразвуковом дуплексном сканировании в большинстве случаев эти образования были гипозоногенным, без пропитывания солями Ca^{2+} , кровотоков в такой зоне обычно не претерпевал значимых изменений и не имел признаков турбулентности. Подобные обнаруживаемые изменения ассоциировались с нефропатией и ретинопатией и расценивались как признаки прогрессирующей макроангиопатии у пациентов с диабетом.

Изменения в ВСА и ПА, обнаруженные при дуплексном сканировании у исследуемых групп пациентов

Показатель	Группы пациентов			Тест сравнения ANOVA, p
	СД2+Осл	СД2-Осл	Без СД2	
ВСА, внутренний диаметр, мм	5,2±0,3	6,1±0,3	6,9±0,4	0,04
ПА внутренний диаметр, мм	3,2±0,5	3,5±0,5	3,8±0,4	0,04
Толщина КИМ	1,3±0,3	1,1±0,3	0,9±0,4	0,03

Примечание: ВСА – внутренняя сонная артерия, ПА – подключичная артерия, КИМ – комплекс интима-медиа

У большинства пациентов с СД2 диагностировалась дислиппротеинемия. Причем большая доля пациентов из подгруппы «СД2-Осл» имела выраженные нарушения обмена ЛПНП, что обусловлено меньшим количеством пациентов, получавших в составе комплексной терапии статины. А в подгруппе «СД2+Осл», по видимому, на фоне развившихся осложнений чаще назначались статины, и пациенты были более комплаентными к терапии. Но, несмотря на это, целевого уровня ЛПНП при СД2 достигло небольшое количество пациентов (n=5, 15,2%). Параллельно у пациентов с СД2 обнаружилось значимое увеличение концентрации фибриногена в плазме крови, причем в подгруппе «СД2+Осл» гиперфибриногенемия встречалась в 92% случаев.

Таблица 4

Результаты post-hoc анализа биохимических показателей плазмы крови (липиды, фибриноген) пациентов исследуемых групп

Показатель	Группы пациентов			Тест сравнения ANOVA, p
	СД2+Осл	СД2-Осл	Без СД2	
Общий холестерин, ммоль/л	6,5±1,3	5,5±0,9	4,4±0,7	<0,01
ЛПНП, ммоль/л	4,2±0,9	3,6±0,5	3,1±0,5	<0,01
ЛПОНП, ммоль/л	0,8±0,3	0,5±0,2	0,4±0,1	<0,01
ТГ, ммоль/л	3,2±0,7	3,1±0,6	2,4±0,5	0,07
Фибриноген, г/л	5,2±0,7	4,1±0,4	3,9±0,5	<0,01

По результатам post-hoc анализа выявилось статистически значимое (p<0,01) различие по всем показателям липидного обмена (кроме триглицеридов) между подгруппой «СД2+Осл» и другими группами. Это говорит о том, что прогрессирующее нарушение показателей липидного обмена и гиперфибриногенемия, ассоциирована с развитием осложнений у пациентов с СД2.

У большинства пациентов, страдавших СД2 как с осложнениями, так и без них при нейровизуализации были обнаружены изменения МР-сигнала от белого вещества головного мозга. У пациентов без СД2 или с небольшим сроком течения СД2 (до 5-6 лет) степень поражения белого вещества головного мозга была значительно ниже, количество очагов поражения было статистически достоверно меньше, чем в подгруппе «СД2+Осл» (ANOVA, F=14,2, p=0,012).

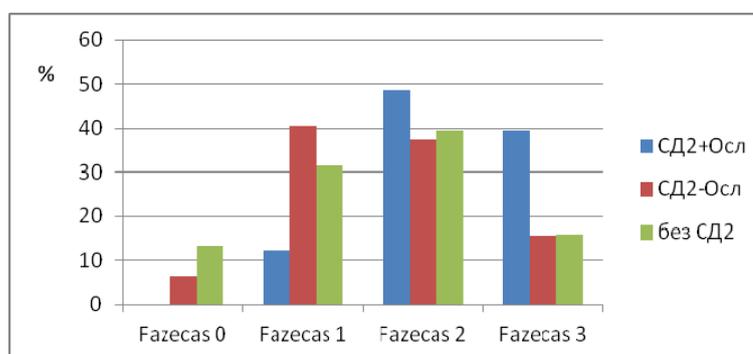


Рис. 2. Распределение пациентов исследуемых групп по степени поражения белого вещества головного мозга (шкала Fazecas)

Проведенный корреляционный анализ выявил средние по силе положительные корреляционные связи между значениями индексов PI в ВСА ($r=0,52$, $p=0,04$) и RI в СМА ($r=0,58$, $p=0,03$) и степенью поражения белого вещества головного мозга при МРТ.

Статистически достоверная значимая неврологическая симптоматика в подгруппе «СД2+Осл» определялась прежде всего прогрессирующим поражением центральной и периферической нервной системы на фоне диабета. Клинические симптомы развивались на фоне постоянной, длительно существующей неполноценности кровоснабжения мозга (изменения в его сосудистой системе), а также действия дополнительных факторов, уменьшающих приток крови к мозгу при снижении системного артериального давления вследствие падения сердечной деятельности, изменение сосудистого тонуса, уменьшения или перераспределения массы циркулирующей крови, изменения реологических свойств крови. Причиной этого могли явиться нарушения механизмов компенсации мозгового кровотока, поддерживаемого ауторегуляцией мозгового кровообращения, описанной впервые А.Остроумовым (1876), а затем подробно изученной Bayliss (1902, 1923).

Полученные данные об изменениях ультразвуковых индексов RI и PI при исследовании церебральных сосудов согласуются с данными других исследователей. Так Lee K. et al. [7] обнаружили изменения индекса резистивности у 65% пациентов с СД2. Shen J. et al. [11] показали, что пульсационный индекс PI у пациентов с асимптоматическим диабетом значительно выше, чем в группе здоровых. Причем повышение значения PI значимо коррелировало с наличием нефропатии и ретинопатии, что сподвигло авторов сделать вывод о значимости изменений данного ультразвукового индекса в диагностике макро- и микрососудистых осложнений у больных СД2. В исследовании S. Lippera et al. [8] была обнаружена взаимосвязь между повышением сосудистого сопротивления в каротидном бассейне и развитием диабетической пролиферативной ретинопатии, а уже упомянутое исследование K. Lee et al. [7] выявило сильную корреляцию между высокими значениями PI в сосудах головного мозга и нефропатией. И в нашем исследовании изменение индекса PI в ВСА было больше ассоциировано с временем развития нефропатии и полиневропатии, а критическое изменение индекса RI в СМА – со временем развития диабетической ретинопатии.

Выводы:

1. Выявлены достоверные взаимосвязи между длительностью течения диабета, нарушениями липидного обмена, концентрацией фибриногена, изменениями ультразвуковых индексов PI и RI и развитием сосудистых осложнений.
2. Данное обстоятельство требует более внимательного подхода к нормализации показателей липидного обмена и фибриногена у пациентов с СД2 для профилактики развития и прогрессирования макро и микроангиопатии.
3. Возможности доплерографического исследования церебральных артерий у больных СД2 следует считать достаточно корректными для оценки системной микроангиопатии.

Литература

1. Андреева Н.В. Микроангиопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа пожилого и старческого возраста: Дис. канд. мед. наук, 2006. 126 с.
2. Андреева Ю.В., Хадарцев А.А. Гемодинамические показатели при лазерофорезе янтарной кислотой у больных сахарным диабетом II типа // Международный журнал экспериментального образования: XIII Международная научная конференция «Актуальные вопросы науки и образования» (Москва, 21-23 мая 2012). М., 2012. № 6. С. 31–32.
3. Использование ультразвуковых методик для диагностики церебральной микроангиопатии у больных сахарным диабетом 2 типа / Янишевский С.Н., Голохвастов С.Ю., Цыган Н.В. [и др.] // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2013. № 4(44). С. 11–14.
4. Cersosimo E., DeFronzo R. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases // *Diabetes metab res rev.* 2006. Vol. 22. P. 423–436.
5. Guerci B., Kearney-Schwartz A., Bohme P. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes. Part 1: physiology and methods for exploring the endothelial function // *Diabetes metab.* 2001. Vol. 27. P. 425–434.
6. Karapanayiotides T., Piechowski-Jozwiak B., Melle G. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus // *Neurology.* 2004. Vol. 62. P. 1558–1562.
7. Lee K., Sohn Y., Baik J. Arterial pulsatility as an index of cerebral microangiopathy in diabetes // *Stroke.* 2000. Vol. 31. P. 1111–1115.
8. Diabetic retinopathy and cerebral hemodynamic impairment in type II diabetes / Lippera S. [et al.] // *Eur j ophthalmol.* 1997. Vol. 7. P. 156–162.
9. Mankovsky B., Ziegler D. Stroke in patients with diabetes mellitus // *Diabetes metab res rev.* 2004. Vol. 20. P. 268–287.
10. Nakatou T., Nakata K., Nakamura A. Carotid haemodynamic parameters as risk factors for cerebral infarction in type 2 diabetic patients // *Diabet med.* 2004. Vol. 21. P. 223–229.
11. Shen J., Xue Y., Zhang Y. The application of transcranial Doppler in detecting diabetic cerebral macroangiopathy and microangiopathy // *Diabetologia.* 2002. Vol. 4. P. 172–174.

12. Thomas G., Lin J., Lam W. Albuminuria is a marker of increasing intracranial and extracranial vascular involvement in type 2 diabetic Chinese patients // *Diabetologia*. Vol. 47. P. 1528–1534.

References

1. Andreeva NV. Mikroangiopatii u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa pozhilogo i starcheskogo vozrasta [dissertation]; 2006. Russian.
2. Andreeva YuV, Khadartsev AA. Gemodinamicheskie pokazateli pri lazeroforeze yantarnoy kislotoy u bol'nykh sakharnym diabetom II tipa. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya: XIII Mezhdunarodnaya nauchnaya konferentsiya «Aktual'nye voprosy nauki i obrazovaniya»* (Moskva, 21-23 maya 2012). Moscow. 2012;6:31-2. Russian.
3. Yanishevskiy SN, Golokhvastov SYu, Tsygan NV, et al. Ispol'zovanie ul'trazvukovykh metodik dlya diagnostiki tserebral'noy mikroangiopatii u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. *Vestn. Ros. voen.-med. akad.* 2013;4(44):11-4. Russian.
4. Cersosimo E, DeFronzo R. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. *Diabetes metab res rev.* 2006;22:423-36.
5. Guerci B, Kearney-Schwartz A, Bohme P. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes. Part 1: physiology and methods for exploring the endothelial function. *Diabetes metab.* 2001;27:425-34.
6. Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, Melle G. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology.* 2004;62:1558-62.
7. Lee K, Sohn Y, Baik J. Arterial pulsatility as an index of cerebral microangiopathy in diabetes. *Stroke.* 2000;31:1111-5.
8. Lippera S, et al. Diabetic retinopathy and cerebral hemodynamic impairment in type II diabetes. *Eur j ophthalmol.* 1997;7:156-62.
9. Mankovsky B, Ziegler D. Stroke in patients with diabetes mellitus. *Diabetes metab res rev.* 2004;20:268-87.
10. Nakatou T, Nakata K, Nakamura A. Carotid haemodynamic parameters as risk factors for cerebral infarction in type 2 diabetic patients. *Diabet med.* 2004;21:223-9.
11. Shen J, Xue Y, Zhang Y. The application of transcranial Doppler in detecting diabetic cerebral macroangiopathy and microangiopathy. *Diabetologia.* 2002;4:172-4.
12. Thomas G, Lin J, Lam W. Albuminuria is a marker of increasing intracranial and extracranial vascular involvement in type 2 diabetic Chinese patients. *Diabetologia*;47:1528-34.