

Синдром ограниченной подвижности суставов при сахарном диабете

Паневин Т.С.^{1,2,3}, Алексеева Л.И.¹, Мельниченко Г.А.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва, Россия; ³ФГКУ «Консультативно-диагностический центр Генерального штаба Вооруженных сил Российской Федерации», Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; ³119019, Москва, Кольчужный пер., 7, стр. 4

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²National Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia; ³Consulting and Diagnostic Center, General Staff of the Armed Forces of the Russian Federation, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²11, Dmitry Ulyanov St., Moscow 117036; ³7, Kolyuzhny Lane, Build. 4, Moscow 119019

Контакты:
Тарас Сергеевич Паневин;
tarasel@list.ru

Contact:
Taras Panevin;
tarasel@list.ru

Поступила 19.11.2019

У больных сахарным диабетом (СД) часто встречаются изменения опорно-двигательного аппарата (ОДА), в частности хайроартропатия — специфическое поражение соединительнотканых структур кисти в условиях персистирующей гипергликемии, приводящее к ограничению подвижности суставов, как правило, в отсутствие болевого синдрома. Некоторые авторы для описания поражения ОДА при СД используют термин «синдром ограниченной подвижности суставов» (ОПС), поскольку при длительном течении в патологический процесс вовлекаются мелкие и крупные суставы не только верхней, но и нижней конечности. ОПС является одним из малоизученных и плохо диагностируемых состояний в сравнении с традиционными микро- и макрососудистыми осложнениями СД, которым, ввиду прямой корреляции с продолжительностью жизни, уделяется большее внимание. Синдром ОПС ассоциирован с другими поздними осложнениями СД и может значимо нарушать функциональную активность, самообслуживание и ухудшать качество жизни. Считается, что повреждения околоуставных тканей и суставов при СД вызваны накоплением конечных продуктов гликирования. Решающую роль в диагностике хайроартропатии играет клинический осмотр.

Ключевые слова: сахарный диабет; хайроартропатия; конечные продукты гликирования; синдром ограниченной подвижности суставов; диабетическая стопа; полинейропатия; осложнения сахарного диабета.

Для ссылки: Паневин Т.С., Алексеева Л.И., Мельниченко Г.А. Синдром ограниченной подвижности суставов при сахарном диабете. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):330-335.

LIMITED JOINT MOBILITY SYNDROME IN DIABETES MELLITUS

Panevin T.S.^{1,2,3}, Alekseeva L.I.¹, Melnichenko G.A.²

Patients with diabetes mellitus (DM) often show changes in the locomotor apparatus (LMA), in particular cheiroarthropathy, a specific lesion of the connective tissue structures of the hand in the presence of persistent hyperglycemia, which leads to limited joint mobility (LJM) generally in the absence of pain syndrome. Some authors use the term «LJM syndrome» to describe LMA lesion in DM, since in the long course of the disease, the small and large joints of not only the upper, but also the lower limbs are involved in the pathological process. LJM is one of the little studied and poorly diagnosed conditions in comparison with traditional micro- and macro-vascular complications of DM, which, due to their direct correlation with life expectancy, receive more attention. The LJM syndrome is associated with other late complications of DM and can significantly impair functional activity, self-care, and quality of life. Damages to periarticular tissue and joints in DM are believed to be caused by the accumulation of glycation end products. A clinical examination plays a key role in the diagnosis of cheiroarthropathy.

Keywords: diabetes mellitus; cheiroarthropathy; glycation end products; limited joint mobility syndrome; diabetic foot; polyneuropathy; complications of diabetes mellitus.

For reference: Panevin TS, Alekseeva LI, Melnichenko GA. Limited joint mobility syndrome in diabetes mellitus. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(3):330-335 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-330-335

Сахарный диабет (СД) представляет глобальную медико-социальную угрозу здоровью человека и общества, темпы роста распространенности которой приобрели масштаб мировой эпидемии. Медицинские, социальные и экономические проблемы, обусловленные СД и его осложнениями, диктуют необходимость поиска активных мер, направленных на снижение ущерба от данной патологии. Общая численность пациентов с СД к началу 2018 г. составила 4 498 955 (3,06% населения Российской Федерации), из них СД 1-го типа — 5,7%, СД 2-го типа — 92,1%, другие типы СД — 1,9% [1].

Отмечена высокая распространенность поражения опорно-двигательного аппарата (ОДА) при СД [2], в частности специфического позднего осложнения — хайроартропатии. Она представляет собой поражение соединительнотканых структур кисти в условиях персистирующей гипергликемии, приводящее к ограничению подвижности суставов, как правило, в отсутствие болевого син-

дрома. Некоторые авторы для описания поражения ОДА и при СД используют термин «синдром ограниченной подвижности суставов» (ОПС), поскольку при длительном течении в патологический процесс вовлекаются мелкие и крупные суставы не только верхней, но и нижней конечности. Ряд авторов в своих исследованиях используют термин «хайроартропатия» для описания всех диабет-ассоциированных поражений верхней конечности: при СД часто встречаются синдром «замороженного» плеча, разрыв вращательной манжеты плечевого сустава, контрактура Дюпюитрена, синдром «щелкающего пальца», а также синдром карпального канала [3, 4]. Кроме того, наблюдаются поражения нижней конечности, а именно: тендинопатия ахиллова сухожилия, подошвенный фасциит, ограничение подвижности в голеностопном и подтаранном суставах, что в совокупности с полинейропатией может приводить к появлению раневых дефектов стоп [5, 6].

Синдром ОПС был впервые описан К. Lundbaek в 1957 г. [7]. В 1974 г. А. Rosenbloom и J. Frias [8] отметили прямую связь между наличием тугоподвижности суставов и длительностью течения СД 1-го типа у детей. Распространенность ОПС варьирует от 8 до 58% в зависимости от исследуемых групп пациентов с СД и спектра скелетно-мышечных нарушений, включаемых в понятие ОПС [9–13]; в здоровой популяции отдельные проявления ОПС встречаются в 4–26% случаев [14, 15].

ОПС является одним из малоизученных и плохо диагностируемых состояний в сравнении с традиционными микро- и макрососудистыми осложнениями СД, которым ввиду их прямой корреляции с продолжительностью жизни уделяется большее внимание, несмотря на то что ОПС ассоциировано с другими поздними осложнениями СД, может значительно нарушать функциональную активность, самообслуживание и ухудшать качество жизни [9, 16].

Наиболее крупная работа, оценивающая вовлечение ОДА у пациентов с СД, выполнена М. Larkin и соавт. [17] на основании исследований DCCT и EDIC [18, 19]. В ней хайроартропатия была классифицирована как любое из вышеперечисленных поражений ОДА верхней конечности, включая положительный тест молящегося (см. далее). В исследовании DCCT и EDIC было включено 1217 больных СД 1-го типа со средней длительностью наблюдения 24 года. Для определения степени гликирования коллагена исследовалась аутофлюоресценция кожи сгибательной поверхности проксимальной трети предплечья. Хайроартропатия присутствовала у 807 (66%) обследованных. Наиболее частыми проявлениями были адгезивный капсулит, обнаруженный у 372 (31%) пациентов, синдром карпального канала – 362 (30%), теносиновит сгибателей (синдром щелкающего пальца) – 340 (28%), положительный тест молящегося – 251 (22%) и контрактура Дюпюитрена – 105 (9%). Четыреста больных (33%) имели одно проявление хайроартропатии или положительный тест молящегося; 241 (20%) – два проявления, 124 (10%) – три и 42 (3%) – четыре или пять проявлений. Среди пациентов с двумя видами поражений наиболее распространенным было сочетание синдрома карпального канала и сгибательного теносиновита (31%), вторым по частоте – синдрома запястного канала и адгезивного капсулита (17%). Вероятность возникновения хайроартропатии была выше в 1,6 раза [95% доверительный интервал (ДИ) 1,14–2,24] при наличии полинейропатии и в 1,45 раза выше (95% ДИ 0,99–2,11) при наличии ретинопатии. Хайроартропатия и более высокий уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) были связаны с более высокими показателями опросника DASH (Disability of the Arm, Shoulder and Hand), который отражает функциональную недостаточность верхней конечности. Выраженность функциональных ограничений коррелировала с количеством компонентов хайроартропатии.

N. Gocken и соавт. [20], исследовав 239 больных с различными нарушениями углеводного обмена в течение 14 мес, обнаружили синдром ОПС в 35,1% случаев, встречаемость ОПС была схожей у мужчин и женщин. Примечательно, что частота ОПС у пациентов с предиабетом была выше, чем при СД. Не отмечено корреляции с диабетической нефропатией и ретинопатией, однако у пациентов с ОПС более часто встречалась полинейропатия. В другом исследовании скелетно-мышечные проявления у пациентов с предиабетом встречались так же часто, как и у больных СД. Наиболее часто выявлялись остеоартрит коленно-

го сустава, синдром карпального канала, повреждения вращательной манжеты плеча [21].

Патогенез

Развитие синдрома ОПС у пациентов с СД обусловлено несколькими причинами: механической перегрузкой, воспалением, регулярной микротравматизацией, генетической предрасположенностью, а также иммунологическими, биохимическими и эндокринными изменениями. Их вклад варьирует, как и клинические проявления ОПС у разных пациентов. Макрососудистые поражения нервной системы, сенсорная полинейропатия, миопатия, почечная недостаточность, ассоциированные с СД, также могут влиять на мышечную силу и функцию суставов, ограничивая диапазон движений.

Считается, что повреждения околосуставных тканей и суставов при СД вызваны накоплением конечных продуктов гликирования (КПГ) [6], которые образуются медленно, но непрерывно даже в здоровом организме. При СД, на фоне персистирующей гипергликемии, их образование значительно ускоряется. Ключевым свойством КПГ является способность образовывать ковалентные поперечные связи внутри коллагена, изменяя таким образом его структуру и функциональные свойства. Поперечные сшивки коллагена могут образовываться двумя различными путями: ферментативным (управляемым, альдегидным) и неферментативным, или индуцированным КПГ [22]. Считается, что поперечное сшивание КПГ вызывает ухудшение биологической и механической функций сухожилий и связок [23]. Фактически, после образования КПГ продолжительность их жизни равна длительности существования белка, связанного ими. Следовательно, наибольшее накопление КПГ происходит в тканях с медленным обновлением, таких как хрящевая, костная, и в ткани сухожилий.

Другая особенность КПГ связана с их взаимодействием с различными КПГ-связывающими рецепторами на поверхности клеток [24], что приводит к увеличению провоспалительной активности через сигнальный путь ядерного фактора (nuclear factor) κB (NF-κB), а также увеличивает внутриклеточное перекисное окисление липидов посредством генерации активных форм кислорода. Указанные нарушения приводят к ускорению перекрестного сшивания в коллагеновых волокнах. Другие негативные эффекты КПГ включают модификацию короткоживущих белков, таких как фактор роста фибробластов, с последующим резким снижением митогенной активности; внутриклеточное образование КПГ, приводящее к разрушению оксида азота и нарушению передачи сигналов фактора роста; усиленный апоптоз через окислительный стресс, повышенную активность каспаз и внешнюю передачу сигналов через проапоптотические цитокины [25]. В дополнение к КПГ-опосредованному патогенетическому механизму гипергликемия сама по себе может привести к изменениям окислительно-восстановительного потенциала, особенно через полиольный путь, что приводит к внутриклеточному отеку.

Как и прочие поздние осложнения СД, ОПС может иметь место уже на момент установления диагноза СД 2-го типа [26], поскольку клиническая картина СД 1-го типа имеет ярко выраженные проявления в дебюте заболевания и, соответственно, сахароснижающая терапия чаще назначается раньше, чем при СД 2-го типа. Микроангиопатии при СД также могут способствовать повреждению сухожи-

лий, что приводит к гипоксии тканей, избытку свободных радикалов кислорода и повышает склонность к апоптозу [27]. Отмечается снижение неоваскуляризации в дегенеративно измененных сухожилиях по данным ультразвуковой доплерографии, а также снижение содержания фактора роста эндотелия сосудов и уменьшение ангиогенеза [28]. Кроме того, избыток КПП приводит к снижению уровня γ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR- γ), что может ограничивать нейрогенез и ангиогенез, уменьшая созревание нейрональных клеток-предшественников, разрастание аксонов, выживание нейронов и пролиферацию шванновских клеток [29]. Это приводит к нарушению восприятия болевого импульса и чрезмерному повреждению соединительнотканых структур.

Сообщается о более частой кальцификации сухожилий (в частности, ахиллова сухожилия) у пациентов с СД. К отложению кальция предрасполагают некроз сухожилия, вторичный по отношению к локальной ишемии, разрыв коллагеновых волокон и гиалиновая дегенерация [30]. Многие морфогенетические белки (остеопонтин, декорин, агрекан, бигликан и фибромодулин) могут быть вовлечены в эктопический хондрогенез и последующее окостенение [31]. Кроме того, кальцификация сухожилий может быть обусловлена вторичным гиперпаратиреозом в рамках диабетической нефропатии [32].

СД 2-го типа часто связан с избыточной массой тела, висцеральным ожирением и другими метаболическими нарушениями, которые также могут быть факторами поражения суставов. Повреждение сухожилий при ожирении связано с двумя механизмами: повышенной нагрузкой и биохимическими изменениями дисметаболического характера, поскольку жировая ткань в настоящее время признана основным эндокринным органом, продуцирующим адипокины [33], которые способны модулировать цитокины и протанойды, а также повышать выработку матриксных металлопротеиназ, простагландина E_2 , фактора некроза опухоли α и лейкотриена B_4 , поддерживая таким образом системное воспаление и нарушая гомеостаз тканей сухожилий [34].

Некоторые металлопротеиназы и их ингибиторы являются известными биомаркерами микроангиопатии при СД. Согласно последним данным литературы [35], они могут участвовать в процессах фиброза кожи пациентов с СД 1-го типа. У пациентов с СД обнаружены значительно более высокие концентрации металлопротеиназ и их ингибиторов, чем у здоровых людей [36], а высокие концентрации этих факторов коррелировали с наличием сосудистых осложнений [37]. Считается, что одним из основных параметров, влияющих на уровень металлопротеиназ у больных СД, является метаболический фактор — хроническая гипергликемия. Повышенные концентрации металлопротеиназ и их ингибиторов, включая матриксную металлопротеиназу 2 и 9, тканевый ингибитор металлопро-

теиназ 2 и 9, были обнаружены у лиц с более низким уровнем контроля диабета и с более длительным течением СД [38].

Интересно также сообщение о двух пациентах с СД 1-го типа, у которых после проведения трансплантации почки и поджелудочной железы на фоне терапии алемтузумабом развилась диабетическая хайроартропатия, несмотря на целевые показатели гликемии [39].

Клиническая картина

Хайроартропатия характеризуется такими клиническими симптомами, как безболезненная ригидность суставов кистей, фиксированные сгибательные контрактуры, нарушение мелкой моторики рук и силы захвата, в пожилом возрасте возможны умеренная боль и парестезии, характерна «восковидная кожа». В случае наличия последнего симптома может потребоваться дифференциальная диагностика с системной склеродермией. Решающую роль для диагностики в данном случае играют результаты капилляроскопии ногтевого ложа и иммунологического анализа (антинуклеарный фактор, склеродермические антитела) [40]. Классическими подтверждающими клиническими методами диагностики хайроартропатии являются тест молящегося (Prayer sign) и тест опоры на столешницу (Table top sign), однако их можно использовать только при отсутствии перенесенных выраженных травматических повреждений и оперативных вмешательств, которые могли повлиять на возможность полного разгибания исследуемой кисти [41]. В нормальных условиях прижатые друг к другу ладонные поверхности кистей плотно контактируют между собой (рис. 1). При наличии сгибательных контрактур суставов кистей полное соприкосновение отсутствует и тест молящегося считается положительным. Тест опоры на столешницу (рис. 2) считается положительным



Рис. 1. Тест молящегося в норме (а) и у пациента с длительным стажем СД 1-го типа (б)

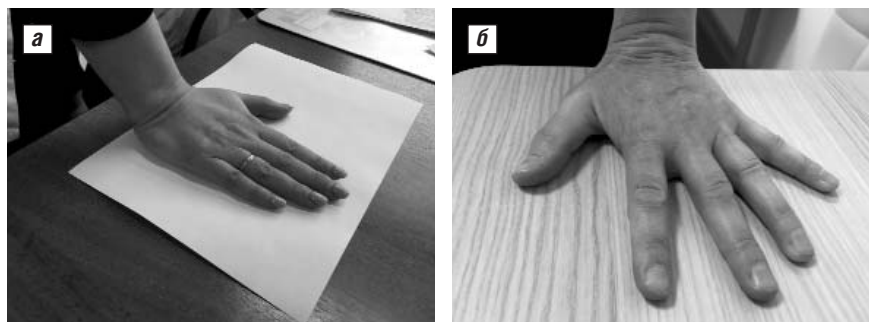


Рис. 2. Тест опоры на столешницу в норме (а) и у пациента с длительным стажем СД 1-го типа (б)

при наличии зазора между ладонной поверхностью кисти и столом, на который данная кисть опирается при разгибании до 90° в лучезапястном суставе.

ОПС также может возникать в мелких суставах стоп и при длительной гипергликемии способен привести к нарушению функции крупных суставов конечностей, а также позвоночника. В долгосрочной перспективе это может способствовать увеличению риска падения [42]. Ладонный и подошвенный апоневроз являются гомологичными тканями и имеют анатомическое сходство, в связи с чем ожидаемы сходные структурные изменения ОДА нижней конечности у пациентов с СД. Считается, что неферментативное гликирование приводит к утолщению подошвенного апоневроза и формированию деформации стопы с подошвенным сгибанием плюснефаланговых суставов [43]. Кроме того, утолщение апоневроза может приводить к вертикализации пяточной кости, уменьшая объем движений в подтаранном суставе, что обуславливает повышение плантарного давления во время ходьбы, нарушая амортизацию [44]. Неравномерное подошвенное давление в совокупности с наличием дистальной сенсорной полинейропатии может приводить к развитию язвенных дефектов стоп [45].

Иногда симптоматику ОПС трудно отличить от суставных жалоб иного характера у пациентов с СД. Некоторые заболевания ОДА, такие как контрактура Дюпюитрена, тендовагиниты, ладонный или подошвенный фасциит, у пациентов с СД встречаются чаще, чем в общей популяции. Комплексный регионарный болевой синдром, который проявляется выраженной хронической болью в конечности в сочетании с локальными вегетативными расстройствами и трофическими нарушениями, возникающий, как правило, после травматического воздействия, также следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики ОПС [46].

При использовании инструментальных методов, включая ультразвуковое исследование и магнитно-резонансную томографию, выявляется утолщение и уплотнение оболочки сухожилий сгибателей пальцев кистей и окружающих мягких тканей. По данным капилляроскопии ногтевого ложа могут отмечаться редукция капилляров и появление бессосудистых полей, что наряду с утолщением кожи может напоминать системную склеродермию. Дифференциальная диагностика проводится на основании совокупности данных анамнеза, клинического и иммунологического обследования [47]. Следует помнить о возможности сочетания СД 1-го типа и ревматических заболе-

ваний, в том числе в рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома (рис. 3) [48].

Высокоспецифичные лабораторные и инструментальные признаки, позволяющие подтвердить наличие синдрома ОПС, пока не выявлены, поэтому диагноз устанавливается преимущественно на основании клинической картины. Учитывая высокую распространенность (до 50%) синдрома ОПС, частое сочетание с микрососудистыми осложнениями, которые могут повышать риск ампутации нижних конечностей, скрининг ОПС у пациентов с СД должен быть частью ежегодного или, при необходимости, более частого обследования.

Лечение

Адекватный самоконтроль гликемии на всем протяжении с момента установки диагноза СД, вероятно, является лучшим способом профилактики развития и прогрессирования ОПС [49].

Специфические методы лечения с полноценной доказательной базой на сегодняшний день отсутствуют. Используется симптоматическая терапия: анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты или локальные инъекции глюкокортикоидов при наличии теносиновита или контрактуры сухожилий сгибателей, а также стенозирующего лигаментита. Оперативное лечение показано в случае выраженных функциональных ограничений. Лечебная физкультура, направленная на увеличение подвижности суставов кистей и стоп, также может предотвратить или задержать развитие прогрессирующей ригидности [50]. При ОПС суставов нижних конечностей, в сочетании с нейропатией или без нее, необходимы профессиональный уход за стопами, удобная и индивидуальная ортопедическая обувь для предотвращения развития трофических раневых дефектов стоп [51].

В нескольких исследованиях изучались эффективность и безопасность препаратов, ингибирующих образование КПП. Так, алагеприль (ALT-711) в экспериментальных условиях показал положительный эффект, но существует проблема безопасности его применения у людей [52]. Аминогуанидин оказывает профилактическое влияние на формирование и накопление КПП в экспериментальных исследованиях, но отсутствует убедительная доказательная база его эффективности у человека. Антиоксидантные агенты, ингибирующие КПП (например, пиридоксамин, бенфотиамин), продемонстрировали благоприятные результаты на животных, но эффективность их применения у человека еще не доказана [53].

Недавние исследования подчеркивают актуальность изоформ растворимого рецептора для КПП (РКПП) при некоторых заболеваниях. Обнаружены циркулирующие в плазме и ткани эндогенные растворимые изоформы РКПП. Их уровни ниже при сосудистых заболеваниях и СД, характеризующихся повышенной активностью лиганда РКПП, что указывает на значительную обратную корреляцию с повреждением сосудов [54]. Положительные результаты [55], полученные при использовании рекомбинантных растворимых РКПП на животных моделях, позволяют



Рис. 3. Комбинированное поражение верхних конечностей у пациентки с аутоиммунным полигландулярным синдромом 3d типа на фоне синдрома Рейно (СД 1-го типа, первичный гипотиреоз, лимитированная форма системной склеродермии, витилиго)

предположить, что они, связывая лиганд, могут предотвращать опосредованное им повреждение, препятствуя развитию диабетических осложнений и поражения ОДА.

Заключение

ОПС является, вероятно, одним из наиболее недооцененных поздних осложнений СД. Синдром ОПС ассоциирован с нефропатией, ретинопатией и нейропатией. Он также может быть ранним предиктором развития других микрососудистых осложнений. В ряде случаев ОПС может быть первым поздним осложнением СД. Учитывая отсутствие высокоэффективных методов лечения синдрома ОПС, а также простоту и доступность осмотра кистей и стоп, его целесообразно проводить при каждом визите

пациента к эндокринологу, поскольку раннее выявление ОПС позволяет сдерживать развитие функциональной недостаточности.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144-59. doi: 10.14341/DM9686 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Sakhamyi Diabet = Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-59. doi: 10.14341/DM9686 (In Russ.)].
2. Rosenbloom AL, Silverstein JH. Connective tissue and joint disease in diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996;25:473-83. doi: 10.1016/S0889-8529(05)70335-2
3. Smith LL, Burnet SP, McNeil JD. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. *Br J Sports Med*. 2003;37:30-5. doi: 10.1136/bjism.37.1.30
4. Pandey A, Usman K, Reddy H, et al. Prevalence of hand disorders in type 2 diabetes mellitus and its correlation with microvascular complications. *Ann Med Health Sci Res*. 2013;3:349-54. doi: 10.4103/2141-9248
5. Shinabarger NI. Limited joint mobility in adults with diabetes mellitus. *Phys Ther*. 1987;67:215-8. doi: 10.1093/ptj/67.2.215
6. Abate M, Schiavone C, Pelotti P, Salini V. Limited joint mobility in diabetes and ageing: recent advances in pathogenesis and therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23:997-1003. doi: 10.1177/039463201002300404
7. Lundbaek K. Stiff hands in long-term diabetes. *Acta Med Scand* 1957;158:447-51. doi: 10.1111/j. 0954-6820.1957.tb15511.x
8. Rosenbloom AL, Frias JL. Diabetes mellitus, short stature and joint stiffness — a new syndrome. *Clin Res*. 1974;22:92A.
9. Jennings AM, Milner PC, Ward JD. Hand abnormalities are associated with the complications of diabetes in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 1989;6:43-7. doi: 10.1111/j.1464-5491.1989.tb01137.x
10. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Lezotte DC, et al. Limited joint mobility in childhood diabetes mellitus indicates increased risk for microvascular disease. *N Engl J Med*. 1981;305:191-4. doi: 10.1056/NEJM198107 233050403
11. Jacobson AM, Braffett BH, Cleary PA, et al. The long-term effects of type 1 diabetes treatment and complications on health-related quality of life: a 23-year followup of the Diabetes Control and Complications/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Diabetes Care*. 2013;36:3131-8. doi: 10.2337/dc12-2109
12. Gamstedt A, Holm-Glad J, Ohlson CG, Sundström M. Hand abnormalities are strongly associated with the duration of diabetes mellitus. *J Intern Med*. 1993;234:189-93. doi: 10.1111/j.1365-2796.1993.tb00729.x
13. Sukenik S, Weitzman S, Buskila D, et al. Limited joint mobility and other rheumatological manifestations in diabetic patients. *Diabet Metab*. 1987;13:187-92.
14. Pal B, Anderson J, Dick WC, Griffiths ID. Limitation of joint mobility and shoulder capsulitis in insulin- and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Br J Rheumatol*. 1986;25:147-51. doi: 10.1093/rheumatology/25.2.147
15. Arkkila PE, Kantola IM, Viikari JS. Limited joint mobility in non-insulin-dependent diabetic (NIDDM) patients: correlation to control of diabetes, atherosclerotic vascular disease, and other diabetic complications. *J Diabet Complicat*. 1994;11:208-17. doi: 10.1016/S1056-8727(96)00038-4
16. Starkman HS, Gleason RE, Rand LI, et al. Limited joint mobility (LJM) of the hand in patients with diabetes mellitus: relation to chronic complications. *Ann Rheum Dis*. 1986;45:130-5. doi: 10.1136/ard.45.2.130
17. Larkin ME, Barnie A, Braffett BH, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group (2014) Musculoskeletal complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:1863-9. doi: 10.2337/dc13-2361
18. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401
19. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care*. 1999;22:99-111. doi: 10.2337/diacare.22.1.99
20. Gokcen N, Altuntas SC, Benlidayi IC. An overlooked rheumatologic manifestation of diabetes: diabetic cheiroarthropathy. *Clin Rheumatol*. 2019;38:927-32. doi: 10.1007/s10067-019-04454-z
21. Fatemi A, Iraj B, Barzani J, et al. Musculoskeletal manifestations in diabetic versus prediabetic patients. *Int J Rheum Dis*. 2015;18:791-9. doi: 10.1111/1756-185X.12712
22. Fujii K, Yamagishi T, Nagafuchi T, et al. Biochemical properties of collagen from ligaments and periarticular tendons of the human knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 1994;2:229-33. doi: 10.1007/BF01845593
23. Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 2010;21:195-214. doi: 10.1007/s00198-009-1066-z
24. Vazzana N, Santilli F, Cuccurullo C, Davi G. Soluble forms of RAGE in internal medicine. *Intern Emerg Med*. 2009;4:389-401. doi: 10.1007/s11739-009-0300-1
25. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products. *Circulation*. 2006;114(6):597-605. doi: 10.1161/circulationaha.106.621854
26. Abate M, Schiavone C, Di Carlo L, Salini V. Achilles tendon and plantar fascia in recently diagnosed type II diabetes: role of body mass index. *Clin Rheumatol*. 2012;31:1109-13. doi: 10.1007/s10067-012-1955-y

27. Franco R, Sanchez-Olea R, Reyes-Reyes EM, Panayiotidis MI. Environmental toxicity, oxidative stress and apoptosis: menage a trois. *Mutat Res*. 2009;674:3-22. doi: 10.1016/j.mrgen-tox.2008.11.012
28. Abate M, Schiavone C, Salini V. Neovascularization is reduced in chronic tendinopathies of type 2 diabetic patients. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25:757-61. doi: 10.1177/039463201202500322
29. Wang SH, Sun ZL, Guo YJ, et al. PPARgamma-mediated advanced glycation end products regulation of neural stem cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;307:176-84. doi: 10.1016/j.mce.2009.02.012
30. Oliva F, Giai Via A, Maffulli N. Physiopathology of intratendinous calcific deposition. *BMC Med*. 2012;10:95. doi: 10.1186/1741-7015-10-95
31. Rui YF, Lui PP, Chan LS, et al. Does erroneous differentiation of tendon-derived stem cells contribute to the pathogenesis of calcifying tendinopathy? *Chin Med J (Engl)*. 2011;124:606-10. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2011.04.022
32. Мокрышева НГ, Еремкина АК, Мирная СС и др. Патологические изменения в суставах и мышцах при первичном гиперпаратиреозе. *Остеопороз и остеопатия*. 2018;21(4):10-8. doi: 10.14341/osteo9783
[Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. Joint and muscle involvement in primary hyperparathyroidism. *Osteoporoz i Osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018;21(4):10-8. doi: 10.14341/osteo9783 (In Russ.)].
33. Conde J, Gomez R, Bianco G, et al. Expanding the adipokine network in cartilage: identification and regulation of novel factors in human and murine chondrocytes. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:551-9. doi: 10.1136/ard.2010.132399
34. Berry PA, Jones SW, Cicuttini FM, et al. Temporal relationship between serum adipokines, biomarkers of bone and cartilage turnover, and cartilage volume loss in a population with clinical knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:700-7. doi: 10.1002/art.30182
35. Shiau MY, Tsai ST, Tsai KJ, et al. Increased circulatory MMP-2 and MMP-9 levels and activities in patients with type 1 diabetes mellitus. *Mt Sinai J Med*. 2006;73:1024-8.
36. Derosa G, D'Angelo A, Tinelli C, et al. Evaluation of metalloproteinase 2 and 9 levels and their inhibitors in diabetic and healthy subjects. *Diabetes Metab*. 2007;33:129-34. doi: 10.1016/j.diabet.2006.11.008
37. Maxwell PR, Timms PM, Chandran S, Gordon D. Peripheral bloodlevel alterations of TIMP-1, MMP-2 and MMP-9 in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2001;18:777-80. doi: 10.1046/j.1464-5491.2001.00542.x
38. Florys B, Glowinska B, Urban M, Peczynska J. Metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 levels in children and adolescents with type 1 diabetes. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw*. 2006;12:184-9.
39. Shah AK, Clatworthy MR, Watson CJ. Diabetic cheiroarthropathy following simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Int*. 2009;22:670-1. doi: 10.1111/j.1432-2277.2008.00825.x
40. Паневин Т.С., Алекперов Р.Т., Мельниченко Г.А. Синдром Рейно в практике эндокринолога. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(4):37-45. doi: 10.14341/omet10245
[Panevin TS, Alekperov RT, Melnichenko GA. Raynaud's phenomenon in the endocrinologist's practice. *Ozhirenie i Metabolizm = Obesity and Metabolism*. 2019;16(4):37-45. doi: 10.14341/omet10245 (In Russ.)].
41. Sauseng S, Kästenbauer T, Irsigler K. Limited joint mobility in selected hand and foot joints in patients with type 1 diabetes mellitus: a methodology comparison. *Diabetes Nutr Metab*. 2002;15:1-6.
42. Lopez-Martin I, Benito Ortiz L, Rodriguez-Borlado B, et al. Association between limited joint mobility syndrome and risk of accidental falls in diabetic patients. *Semergen*. 2015;41:70-7. doi: 10.1016/j.semern.2014.03.007
43. Kidd R, Kidd R. The role of abnormal collagen synthesis in the pathomechanics of the diabetic foot: a reevaluation of the paradigm of neuropathy in podiatric practice. *Aust Pod*. 1993;(Dec):97-101.
44. Delbridge L, Perry P, Marr S, et al. Limited joint mobility in the diabetic foot: relationship to neuropathic ulceration. *Diabet Med*. 1988;5:333-7. doi: 10.1111/j.1464-5491.1988.tb01000.x
45. Fernando DJ, Masson EA, Vêves A, Boulton AJ. Relationship of limited joint mobility to abnormal foot pressures and diabetic foot ulceration. *Diabetes Care*. 1991;14:8-11. doi: 10.2337/diacare.14.1.8
46. Ismail AA, Dasgupta B, Tanqueray AB, Hamblin JJ. Ultrasonographic features of diabetic cheiroarthropathy. *Br J Rheumatol*. 1996;35:676-9. doi: 10.1093/rheumatology/35.7.676
47. Кондратьева Л.В., Попкова Т.В. Ревматические проявления сахарного диабета. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(5):603-12. doi: 10.14412/1995-4484-2018-603-612
[Kondratyeva LV, Popkova TV. Rheumatic manifestations of diabetes mellitus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):603-12. doi: 10.14412/1995-4484-2018-603-612 (In Russ.)].
48. Паневин Т.С., Молашенко Н.В., Трошина Е.А., Головенко Е.Н. Аутоиммунный полигланулярный синдром взрослых: современные представления о предикторах развития поражения миокарда и диагностике компонентов заболевания. *Клиническая и экспериментальная тиреология*. 2018;14(2):92-9. doi: 10.14341/ket9641
[Panevin TS, Molashenko NV, Troshina EA, Golovenko EN. Autoimmune polyglandular syndrome of adults: current ideas about predictors development of damage of a myocardium and diagnostics of components of a disease. *Klinicheskaya i Eksperimental'naya Tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2018;14(2):92-9. doi: 10.14341/ket9641 (In Russ.)].
49. Ramchurn N, Mashamba C, Leitch E, et al. Upper limb musculoskeletal abnormalities and poor metabolic control in diabetes. *Eur J Intern Med*. 2009;20:718-21. doi: 10.1016/j.ejim.2009.08.001
50. Francia P, Gulisano M, Anichini R, Seghieri G. Diabetic foot and exercise therapy: step by step the role of rigid posture and biomechanics treatment. *Curr Diabetes Rev*. 2014;10:86-99. doi: 10.2174/1573399810666140507112536
51. Lawall H, Diehm C. Diabetic foot syndrome from the perspective of angiology and diabetology. *Orthopade*. 2009;38:1149-15. doi: 10.1007/s00132-009-1501-z
52. Kim JB, Song BW, Park S, et al. Alagebrium chloride, a novel advanced glycation endproduct cross linkage breaker, inhibits neointimal proliferation in a diabetic rat carotid balloon injury model. *Korean Circ J*. 2010;40:520-6. doi: 10.4070/kcj.2010.40.10.520
53. Engelen L, Stehouwer CD, Schalkwijk CG. Current therapeutic interventions in the glycation pathway: evidence from clinical studies. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:677-89. doi: 10.1111/dom.12058
54. Katakami N, Matsuhisa M, Kaneto H, et al. Serum endogenous secretory RAGE level is an independent risk factor for the progression of carotid atherosclerosis in type 1 diabetes. *Atherosclerosis*. 2009;204:288-92. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.026
55. Hudson BI, Bucciarelli LG, Wendt T, et al. Blockade of receptor for advanced glycation endproducts: a new target for therapeutic intervention in diabetic complications and inflammatory disorders. *Arch Biochem Biophys*. 2003;419:80-8. doi: 10.1016/j.abb.2003.08.030

Паневин Т.С. <http://orcid.org/0000-0002-5290-156X>

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Мельниченко Г.А. <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>