

haracteristics	Frequency
o peripheral neuropathy	Once a year
eripheral neuropathy	Once every 6 months
eripheral neuropathy with peripheral artery disease and/or a foot deformity	Once every 3-6 months
eripheral neuropathy and a history of foot ulcer or lower-extremity amputation	Once every 1-3 months

## CARATTERISTICHE CLINICHE NELLE VARIE CLASSI DI RISCHIO ULCERATIVO DELL'INTERNATIONAL WORKING GROUP OF DIABETIC FOOT (IWGDF) DI UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI AFFETTI DA DIABETE MELLITO.

Podologo Silvia Magi

### INTRODUZIONE

Il diabete rappresenta la prima causa di amputazione non traumatica nel mondo occidentale [1]. Un'ulcera del piede precede il 71-85% delle amputazioni nei diabetici e circa il 70% delle persone che hanno subito un'amputazione maggiore muore entro 5 anni: il 30% muore entro l'anno, il 50% entro 3 anni ed il 70% entro 5 anni. Nei paesi in via di sviluppo queste percentuali tendono ad essere anche più alte per il fatto che le persone si rivolgono ai sanitari solo quando il loro arto e la loro vita sono molto compromesse [2]. La prevalenza delle ulcere varia dal 4 al 10% nelle persone con diabete, mentre l'incidenza varia dall'1 al 4,1%; l'incidenza nel corso della vita supera il 25% [3]. Nei paesi industrializzati circa il 4% delle persone con diabete presentano un'ulcera e questa percentuale utilizza il 12,5% delle risorse sanitarie per il diabete. Nei paesi in via di sviluppo questa percentuale sale al 40%.

Le ulcere si presentano nel DM tipo 1 e nel DM tipo 2, con **prevalenza** variabile tra 1,5 e 10% nelle varie popolazioni. Tale dato varia in base al tasso di anzianità, essendo più frequente nei soggetti >65 anni. L'**incidenza** annuale descritta nei paesi occidentali varia tra 2,2% e 5,9% ed è sicuramente più alta nei paesi in via di sviluppo, laddove la povertà, lo scarso accesso alle cure e il camminare a piedi scalzi, rappresentano importanti fattori di rischio.

Inoltre, il tipo di ulcerazione varia tra le diverse zone geografiche: nei paesi sviluppati, infatti, circa il 60% delle nuove lesioni sono associate con la vasculopatia mentre nei paesi in via di sviluppo, le lesioni neuropatiche sono più comuni.

Ci sono pochi studi sulla prognosi a lungo termine delle ulcere del piede diabetico. Apelqvist e coll. [4] hanno trovato che i tassi di recidive sono del 44% ad un anno, del 61% a 3 anni e del 70% a 5 anni.

Probabilmente più di 1 milione di persone perde un arto a causa del diabete ogni anno e ciò significa che in qualche parte del mondo vi è un'amputazione maggiore ogni 30 secondi [5].

Da un punto di vista psicosociale e di qualità di vita, l'amputazione maggiore genera un grado di disabilità profondamente maggiore rispetto alle amputazioni minori e tale condizione sembra non essere significativamente superata nemmeno dalla amputazione maggiore bilaterale [6]. Inoltre i costi di un'amputazione maggiore gravano enormemente sul sistema sanitario e sulla comunità e superano di gran lunga quelli per prevenire tale operazione [7].

Fra le diverse forme cliniche di neuropatia diabetica, solo la polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale pone il piede a rischio di ulcerazione e/o di sviluppo della Neuroosteartropatia di Charcot, le più importanti manifestazioni cliniche del cosiddetto "piede neuropatico" [8].

La neuropatia somatica colpisce almeno un terzo dei pazienti diabetici ed è proporzionale alla durata del diabete mellito: dopo 25 anni di durata di malattia il 50% dei pazienti presenta segni clinici di neuropatia diabetica [9].

Nel DCCT e nell'UKPDS l'aumento dell'emoglobina glicata corrisponde ad un aumento di prevalenza di neuropatia diabetica sia nel diabete mellito tipo 1 che tipo 2 [10,11].

La neuropatia somatica presenta due componenti, una sensitiva ed una motoria. Analizziamo il contributo di ogni singola componente alla genesi dell'ulcerazione.

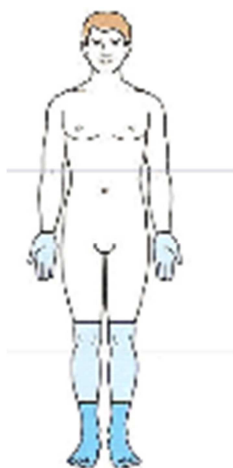
La **componente sensitiva** è caratterizzata dalla distribuzione a guanto o a calza dei sintomi; questi ultimi possono essere *positivi*, cioè percepiti dal paziente (parestesie, disestesie, dolore urente) oppure *negativi* cioè non avvertiti dal paziente e costituiti da ipoestesia, ipopallestesia e atassia; tra le due categorie i sintomi negativi con la perdita della sensibilità dolorifica sono più direttamente legati al rischio di ulcerazione.

La riduzione della sensibilità tattile superficiale e propriocettiva è dovuta alla perdita delle fibre sensitive di grosso calibro ( $A\alpha$ ), mentre la riduzione della percezione dolorifica e termica è dovuta alla perdita delle fibre di piccolo calibro ( $A\delta$  e C). Come già anticipato, due studi prospettici hanno confermato il valore predittivo della neuropatia sull'ulcerazione: in uno, eseguito in un singolo centro, l'alterata funzione delle grosse fibre (perdita della sensibilità vibratoria), era associata con un 5% di rischio annuale di ulcerazione; nell'altro, multicentrico, la perdita della medesima sensibilità era associata con un 7% di incidenza annuale di ulcerazione [12]. Non è necessario che la sensibilità sia persa completamente perché si sviluppino ulcere nei soggetti diabetici. Un soggetto neuropatico non ha perso la capacità di sentire gli stimoli dolorosi, ma semplicemente li avverte ad un livello più elevato di stimolazione, che però non è più protettivo per l'integrità della cute. Il piede può essere vulnerabile alle lesioni prima che la perdita della sensibilità sia evidente al paziente stesso. E' così evidente quanto possa essere utile identificare il grado di perdita di sensibilità che espone il soggetto a rischio.

La **componente motoria** comporta alterazioni anatomo-funzionali che favoriscono l'instaurarsi di una lesione. La perdita delle fibre di grosso calibro può determinare atrofia dei muscoli intrinseci con conseguente alterazione dell'anatomia del piede e squilibrio nella funzione dei muscoli estensori e flessori che è responsabile delle deformità che si osservano a carico dei piedi, come ad esempio le *dita ad artiglio o a martello*, *l'alluce valgo* o *il cavismo del piede* [11]. Dita ad artiglio, dita a martello, alluce valgo sono tutte deformità del piede che pur non essendo peculiari della neuropatia diabetica, quando si manifestano come conseguenza di questa, sono particolarmente pericolose. Esse, da una parte,

generano un conflitto con la calzatura (ad esempio dita ad artiglio alloggiare dentro scarpe che non hanno sufficiente spazio nella regione anteriore con possibilità di frizione della cute del piede con la calzatura stessa) e, dall'altra parte, si associano ad una riduzione della sensibilità e quindi ad una minore capacità di difesa dal danno meccanico.

Inoltre, queste deformità favoriscono lo sviluppo di aree di iperpressione, specialmente a livello delle teste metatarsali, aree in cui dapprima si sviluppano delle ipercheratosi reattive ed in un secondo momento delle ulcerazioni [13].



In presenza di neuropatia la deformità del piede è responsabile dello spostamento anteriore dei cuscinetti adiposi sottometatarsali, per cui le teste metatarsali entrano direttamente in conflitto con il terreno [14].

È in questa situazione che lo sviluppo dell'ipercheratosi, che è un meccanismo di risposta all'iper carico, finisce per determinare esso stesso un'iperpressione. D'altronde è stato dimostrato come la rimozione di un'ipercheratosi sia in grado di ridurre un'iperpressione anche del 30% [15]. Le aree di iperpressione sono state messe in relazione con il successivo sviluppo di ulcerazione [16].

La **componente autonoma** predispone all'ulcerazione del piede; infatti la secchezza cutanea dovuta alla denervazione delle ghiandole sudoripare e sebacee determina una ridotta idratazione della cute [17,18]. Spesso in questi soggetti si assiste ad una sudorazione compensatoria della metà superiore del corpo. Un piede non idratato è secco e squamoso. In tale situazione la cheratina degli strati superficiali della cute diventa dura e fragile, perde la sua elasticità e si rompe principalmente nei punti di flessione della cute. Tali fissurazioni possono costituire il punto d'ingresso per i batteri che si rendono responsabili di infezioni cutanee [19,20]. La neuropatia vegetativa, in particolare la componente simpatica, inoltre, provoca alterazioni del circolo a livello del piede caratterizzate da perdita del tono vasocostrittore e vasodilatazione periferica, associate ad apertura di shunt artero-venosi. Ne consegue un aumento del flusso ematico cutaneo che spiega il caratteristico calor e rubor del piede neuropatico.

I sintomi di neuropatia periferica dovrebbero essere valutati mediante l'uso di questionari validati e bisognerebbe evitare di rilevare solo i sintomi riferiti spontaneamente dal paziente. Esistono diversi questionari disponibili in letteratura che possono essere usati nella valutazione dei pazienti diabetici. Fra essi vanno ricordati il Neuropathy Symptom Score (NSS), il Neuropathy Symptom Profile (NSP), il Total Symptom Score (TSS) ed il Neuropathy Symptoms and Change (NSC).

L'esame clinico deve valutare i riflessi achilleo e rotuleo, il trofismo e la forza dei muscoli distali degli arti e le diverse forme di sensibilità cutanea. Al fine della valutazione della forza muscolare possono essere fatte eseguire al paziente delle semplici manovre come camminare sui talloni e sulla punta dei piedi, ovvero estendere e flettere l'alluce contro resistenza.

Per lo studio della sensibilità tattile si utilizza il monofilamento di Semmes-Weinstein (10 g), un filo di nylon di peso predeterminato che viene premuto su 9 zone prestabilite del piede; questo test semiquantitativo è suggestivo di perdita della sensibilità tattile qualora il paziente non avverta la pressione in un numero maggiore uguale a 6 punti [21].

L'esame (semi) quantitativo della sensibilità vibratoria si basa sulla valutazione della soglia di sensibilità vibratoria (**VPT – vibration perception threshold**). Gli strumenti più frequentemente adottati (biotesiometro e neurotesiometro) utilizzano una sonda che viene appoggiata sulla punta dell'alluce e sul malleolo laterale, la cui ampiezza di vibrazione viene fatta aumentare da 0 a 50 volts fino a che il paziente inizia ad avvertire la sensazione vibratoria. La VPT cresce con l'età per cui è necessario disporre di valori di riferimento standardizzati per età al fine di una corretta interpretazione dei risultati; tuttavia, in generale valori <25 volts sono considerati normali; valori più elevati correlano con un maggior rischio ulcerativo [22].

Quindi secondo gli Standard Italiani per la Cura del Diabete mellito SID-AMD 2014, per poter effettuare un efficace test di screening sono sufficienti il monofilamento di Semmes-Weinstein da 10 g e il biotesiometro; questi esami, infatti, rivelano la LOPS (Loss of

Protective Sensation) e sono in grado di evidenziare la presenza di un elevato rischio ulcerativo.

L'arteriopatia obliterante cronica è definita come la presenza di placche aterosclerotiche che riducono (stenosi) o interrompono (ostruzioni) il flusso di sangue in una o più arterie dell'arto inferiore.

Ha una prevalenza nella popolazione generale di circa il 4,3% [23]; se però si va ad indagare la prevalenza nella popolazione diabetica i dati sono ben più allarmanti in quanto da uno studio multicentrico italiano emerge come il 8% dei pazienti con DM tipo 2 di nuova diagnosi abbia uno screening per arteriopatia patologica [24]; in particolare dall'Hoorn study emerge come anche nelle prime fasi delle alterazioni glicidiche (alterata glicemia a digiuno, ridotta tolleranza ai carboidrati) la prevalenza sia già intorno al 9,5% [25] ma aumenta proporzionalmente alla durata e alla gravità del diabete [26].

L'esame obiettivo inizia con l'ispezione del piede alla ricerca di cianosi, ipotermia, scalino termico, ipotrofia, rarefazione del pilifero, anche se nessuna di queste caratteristiche è stata associata alla diagnosi di vasculopatia documentata strumentalmente [27]. La palpazione dei polsi arteriosi, pedidio e tibiale posteriore, è un passo fondamentale nell'approccio diagnostico e documentare l'assenza di un polso arterioso è indicativo di malattia occlusiva arteriosa, tuttavia questa metodica non può indicare la sede e la gravità dell'arteriopatia [28]. Inoltre i polsi arteriosi presentano una variabilità anatomica descritta in letteratura fino anche al 30% [29].

La valutazione primaria della vasculopatia si conclude con la misurazione della pressione sistolica alla caviglia con Doppler ad onda continua con sonde ad 8 MHz. Questo strumento, di facile reperibilità, permette di calcolare il rapporto pressorio caviglia/braccio (ABI) misurando la pressione sistolica a livello della tibiale posteriore e a livello dell'arteria omerale; questo test è considerato ad elevata sensibilità e specificità [30,31].

L'ADA (American Diabetes Association) ha stratificato la severità dell'arteriopatia obliterante cronica in base all'ABI, come mostrato nella tabella sottostante.

<i>ABI</i>	<i>Grado di AOPC</i>
>1,3	Sclerosi di Monckeberg
0,91-1,3	Normale
0,7-0,91	Lieve
0,4-0,69	Moderata
<0,4	Severa

Sempre secondo l'ADA, lo screening con l'ABI dovrebbe essere eseguito in tutti i pazienti diabetici con età maggiore di 50 anni oppure in pazienti di età inferiore ma con altri fattori di rischio cardiovascolare (fumo, dislipidemia, ipertensione arteriosa, familiarità, etc) [32,33].

Una volta eseguiti i test strumentali e l'esame clinico suddetto è possibile stratificare i pazienti secondo le classi di rischio ulcerativo identificate dalla International Working Group of Diabetic Foot (IWGDF).

**Table 1:** The IWGDF Risk Classification System 2015 and preventative screening frequency

Category	Characteristics	Frequency
0	No peripheral neuropathy	Once a year
1	Peripheral neuropathy	Once every 6 months
2	Peripheral neuropathy with peripheral artery disease and/or a foot deformity	Once every 3-6 months
3	Peripheral neuropathy and a history of foot ulcer or lower-extremity amputation	Once every 1-3 months

## SCOPO DELLO STUDIO

Valutare le caratteristiche cliniche e la prevalenza di comorbidità nelle varie classi di rischio ulcerativo in una popolazione di pazienti affetti da diabete mellito afferenti in prima visita c/o la SC Diabetologia dal 1 Settembre 2014 al 30 Settembre 2016.

## MATERIALI E METODI

Tutti i pazienti giunti in prima visita diabetologia c/o la S.C: Diabetologia dell'Ospedale San Donato di Arezzo sono stati indirizzati ad eseguire lo Screening per le complicanze agli arti inferiori del Diabete mellito. Tutti i pazienti hanno ricevuto un questionario per la rilevazione dei sintomi legati alla neuropatia (Michigan Neuropathy Score Instrument, MNSI) e sono stati sottoposti all'esame obiettivo del piede per la rilevazione di ulcere, zone di ipercarico e/o deformità, alla palpazione dei polsi arteriosi, alla misurazione dell'indice caviglia/braccio o di Winsor mediante Doppler ad onda continua, alla misurazione della sensibilità vibratoria (Vibration Perception Threshold, VPT) mediante biotesiometro, alla misurazione della sensibilità tattile mediante monofilamento di Semmes-Weinstein 10 g, alla rilevazione dei riflessi rotuleo e achilleo. Al termine della visita ogni paziente è stato assegnato alla corrispondente classe di rischio ulcerativo, è stata eseguita l'educazione terapeutica strutturata volta alla prevenzione delle lesioni ulcerative, coinvolgendo il familiare o il care-giver qualora fosse necessario. Infine per ogni paziente è stato programmato il follow-up in base alla classe di rischio. In presenza di nuova lesione ulcerativa, il paziente è stato prontamente riferito all'Ambulatorio per la cura del Piede diabetico.

## RISULTATI

Abbiamo incluso nello studio 2150 pazienti consecutivi, di cui il 60,7% appartenenti alla classe di rischio assente, il 27,7% appartenenti alla classe di rischio medio, il 10,2% appartenenti alla classe di rischio elevato, l'1,3% appartenenti alla classe di rischio elevatissimo, per le cui caratteristiche si rimanda alla Tabella 1.

Tabella 1.

Caratteristiche	Classe di rischio	Classe di rischio	Classe di rischio	p
-----------------	-------------------	-------------------	-------------------	---

	medio	elevato	elevatissimo	
Nr	27,7%	10,2%	1,3%	
M/F	51%/49%	63%/37%	61%/39%	
Età media	68,9±9,2	72,28±7,9	71,55±9,8	
DM1/DM2	3%/97%	3%/97%	0/100%	
Durata DM	13,55±10,6	16,45±12,5	13,2±10,6	
Terapia insulinica	19%	26%	27,8%	<0,005
ADO	65%	60%	66%	<0,005
Terapia mista	12%	12%	0	<0,005
Dieta	3%	1,5%	5,5%	
Retinopatia	12%	18%	17%	>0,005
IRC	9%	20%	28%	
Cerebrovasculopatia	8%	11%	11%	<0,005
Cardiopatia ischemica	29,9%	50%	72%	<0,005
AOCP	1%	4%	5%	
Pregressa rivascolarizzazione miocardica	14%	27%	39%	<0,005
Pregressa PTA/BP arti inferiori	0,3%	4,4%	11,1%	<0,01
Riflessi achillei alterati	1,9%	7%	0	
VPT alterata	55%	80%	89%	
ABI <0,9%	12,8%	35%	39%	

## CONCLUSIONI

Nonostante un bias di selezione dei pazienti dovuto alla esecuzione dello screening in una popolazione di riferimento per il servizio di Diabetologia e non comprensiva dei pazienti in carico al Chronic Care Model (CCM), lo studio ha fotografato la presenza di caratteristiche cliniche peculiari delle calsi di rischio ulcerativo più severe.

Nella nostra realtà, la popolazione a rischio elevatissimo è pari a 1,3%, inferiore ai dati riportati in letteratura per i paesi sviluppati. La presenza di cardiopatia aumenta progressivamente passando dalla classe di rischio assente alla classe di rischio elevatissimo, così come la presenza di rivascolarizzazione miocardica. La nefropatia differisce nei tre gruppi anche se la numerosità dei pazienti nefropatici sembra essere molto bassa e la differenza non risulta statisticamente significativa. Infine le restanti comorbidità non differiscono nelle tre classi.

A nostro avviso nei pazienti diabetici e cardiopatici lo screening delle complicanze agli arti inferiori dovrebbe essere eseguito routinariamente. Successive valutazioni potrebbero fornire indicatori ulteriori per ottimizzare lo screening in questa popolazione.

## BIBLIOGRAFIA

1. Boulton AJ, Vileikyte L. The diabetic foot: the scope of the problem [In Process Citation] J

- Fam Pract. 2000;49(Suppl 11):S3-8.
2. Reiber GE. Epidemiology of foot ulcers and amputations in the diabetic foot. In: J. Bowker H, Pfeifer MA, editors. *The Diabetic Foot*. St. Louis: Mosby; 2001. pp. 13-32.
  3. Singh N, Armstrong DG, et al. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005;293:217-28
  4. Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD. Long-term prognosis for diabetic patients with foot ulcers. *J Intern Med*. 1993 Jun;233(6):485-91.
  5. Jeffcoate W, Bakker K. World Diabetes day: Footing the bill. *Lancet*. 2005 Apr 30-May 6;365(9470):1527.
  6. Stockl K, Vanderplas A, et al. Costs of lower-extremity ulcers among patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2129-34.
  7. Ragnarson Tennvall G, Apelqvist J. Health-economic consequences of diabetic foot lesions. *Clin Infect Dis*. 2004;39(Suppl 2):S132-9.
  8. Spallone V, Morganti R. Neuropatia diabetica. In Uccioli L editore: *il piede diabetico*. Società Editrice Universo, 2008, pagine 53-106.
  9. Simmons Z, Feldman EL. Update on diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2002 Oct;15(5):595-603.
  10. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
  11. No authors listed The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):977-86.
  12. Young M.J, Breddy JL, Veves A, Boulton AJ: The prediction os diabetic neuropathic foot ulceration using vibration preception thresholds. *Diabetes Care* 17:557,1994.
  13. Bus SA, Yang QX, Wang JH, Smith MB, Wunderlich R, Cavanagh PR. Intrinsic muscle atrophy and toe deformity in the diabetic neuropathic foot: a magnetic resonance imaging study. *Diabetes Care*. 2002 Aug;25(8):1444-50.
  14. Bus SA, Maas M, Cavanagh PR, Michels RP, Levi M. Plantar fat-pad displacement in neuropathic diabetic patients with toe deformity: a magnetic resonance imaging study. *Diabetes Care*. 2004 Oct;27(10):2376-81.
  15. Young MJ, Cavanagh PR, Thomas G, Johnson MM, Murray H, Boulton AJ: The effects of callus removal on dynamic plantar foot pressures in diabetic patients. *Diabet Med*. 9:55, 1992.
  16. Veves A, Murray HJ, Young MJ, Boulton AJ: The risk of foot ulceration in diabetic patients with high foot pressure: a prospective study. *Diabetologia* 35:660, 1992.
  17. Vinik AL, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med* 2001;68:928-944.
  18. Vinik AL, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003 May; 26(5):1553-79. Review.
  19. Brand PW. The diabetic foot. In: Ellenberg, Rifkin, Porter D, *Diabetes mellitus*. Simon e

- Schuster Company, Stamford, 1997.
20. Edmonds ME, Nicolaiades KH, and Watkins PJ: Autonomic neuropathy and diabetic foot ulceration. *Diabetic Med* 3:56, 1986.
  21. Dyck PJ: Severity and staging of diabetic polyneuropathy. In *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Eds. Stuttgart, Thieme, 2003, p. 170-175.
  22. Feng Y, Schlösser FJ, Sumpio BE. The Semmes Weinstein monofilament examination as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy. *J Vasc Surg*. 2009 Sep;50(3):675-82, 682.e1.
  23. van Deursen RW, Sanchez MM, Derr JA, Becker MB, Ulbrecht JS, Cavanagh PR. Vibration perception threshold testing in patients with diabetic neuropathy: ceiling effects and reliability. *Diabet Med*. 2001 Jun;18(6):469-75.
  24. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004 Aug 10;110(6):738-43. Epub 2004 Jul 19.
  25. Faglia E, Caravaggi C, Marchetti R, Mingardi R, Morabito A, Piaggese A, Uccioli L, Ceriello A; SCAR (SCReening for ARterioPathy) Study Group. Screening for peripheral arterial disease by means of the ankle-brachial index in newly diagnosed Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2005 Oct;22(10):1310-4.
  26. Spijkerman AM, Henry RM, Dekker JM, Nijpels G, Kostense PJ, Kors JA, Ruwaard D, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Prevalence of macrovascular disease amongst type 2 diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the Hoorn Screening Study. *J Intern Med*. 2004 Nov;256(5):429-36.
  27. Katsilambros NL, Tsapogas PC, Arvanitis MP, Tritos NA, Alexiou ZP, Rigas KL. Risk factors for lower extremity arterial disease in non-insulin-dependent diabetic persons. *Diabet Med*. 1996 Mar;13(3):243-6.
  28. Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach M. Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:2161-2177
  29. Brearley S, Shearman CP, Simms MH. Peripheral pulse palpation: an unreliable physical sign. *Ann R Coll Surg Engl* 1992;74:169-171
  30. Yamada T, Glociczki P, Bower TC, Naessens JM, Carmichael SW. Variations of the arterial anatomy of the foot. *Am J Surg* 1993;166:130-135
  31. Caruana MF, Bradbury AW, Adam DJ. The validity, reliability, reproducibility and extended utility of ankle to brachial pressure index in current vascular surgical practice. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:443-451.
  32. Sacks D, Bakal CW, Beatty PT, Becker GJ, Cardella JF, Raabe RD, Wiener HM, Lewis CA; Standards Division of the Society of Interventional Radiology. Position statement on the use of the ankle brachial index in the evaluation of patients with peripheral vascular disease. A consensus statement developed by the Standards Division of the Society of Interventional Radiology. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:S389
  33. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26: 333-41.