

Teresa Koblik

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Wczesne wykrywanie stopy cukrzycowej

Early dedection of diabetic foot syndrome

STRESZCZENIE

Prewencja zespołu stopy cukrzycowej i jego wczesne wykrywanie pozwoliły znacząco ograniczyć liczbę amputacji kończyn dolnych, jak i inwalidztwa w wyniku tego schorzenia.

Istotne elementy prewencji to edukacja pacjenta i dobór stosownego obuwia. Wczesne wykrywanie zespołu jest możliwe po uświadomieniu sobie ciągu zdarzeń prowadzących do uszkodzenia kończyn, czyli poznanie przyczyn, czynników sprawczych i czynników ryzyka. Uwzględniając powyższe elementy, należy przeprowadzić badanie kliniczne, badanie w kierunku neuropatii, ocenić stan naczyń oraz uzyskać dane z wywiadu. Regularnie wykonywane badania stóp pozwalają na wczesne wykrycie zmian prowadzących do owrzodzenia i infekcji stopy. Kolejny krok to zakwalifikowanie chorego do kategorii, czyli grupy ryzyka wystąpienia najistotniejszego powikłania — owrzodzenia lub/i infekcji. Pozwoli to ustalić intensywność obserwacji klinicznej. W podziałach zespołu stopy cukrzycowej PEDIS, Uniwersytetu w Teksasie, Wagnera czy *International Working Group in Diabetic Foot 2007* proponuje się klasyfikacje grup ryzyka. Jednak istotnym elementem wczesnego wykrywania zespołu stopy cukrzycowej jest dobrze wyedukowany pacjent i odpowiednio wyedukowany lekarz respektujący zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. (Diabet. Prakt. 2008; 9: 48–53)

Słowa kluczowe: stopa cukrzycowa, grupy ryzyka, wczesne wykrywanie

Adres do korespondencji: dr med. Teresa Koblik
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych CM UJ
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków
Diabetologia Praktyczna 2008, tom 9, 1, 48–53
Copyright © 2008 Via Medica

Nadesłano: 08.01.2008 Przyjęto do druku: 22.01.2008
Niniejsza praca obejmuje zagadnienia wygłoszone w czasie wykładu podczas VI Konferencji Diabetologii Praktycznej w październiku 2007 roku.

ABSTRACT

Prevention and early detection of the diabetic foot syndrome (DFS) may reduce markedly the number of lower limb amputations and diabetes-related disability.

Patient education and proper shoe selection is the mainstay of prevention. Early detection of the DFS is feasible if we are aware of the cascade of events leading to limb injury i.e. we understand the etiology, causative factors and risk factors. The next step is clinical assessment including a history, clinical examinations, screening for neuropathy and evaluation of the vessels. Regular foot examinations allow for early detection of lesions that may result in foot ulceration and infection. Then the patient is allocated to a specific risk category for developing complications such as ulcers and/or infection to determine the intensity of case management. The risk of the DFS can be defined according to PEDIS, University of Texas, Wagner or International Working Group on the Diabetic Foot 2007.

The key determinant of early detection of the DFS is a well educated patient and a well educated doctor who respects the guidelines of the Polish Diabetological Society. (Diabet. Prakt. 2008; 9: 48–53)

Key words: diabetic foot, risk category, early detection

Wstęp

Definicja stopy cukrzycowej określa to schorzenie jako infekcję, owrzodzenie i/lub destrukcję głębokich tkanek w połączeniu z zaburzeniami neurologicznymi oraz chorobami naczyń obwodowych w różnym stopniu zaawansowania w kończynach dolnych [1]. Wczesne wykrywanie tego zespołu, a najlepiej jego prewencja, umożliwi ograniczenie inwalidztwa i liczby amputacji kończyn dolnych

u chorych na cukrzycę. Aby możliwe było wczesne wykrywanie i zakwalifikowanie zmian jako stopy wysokiego ryzyka, należy określić:

- przyczyny (etiopatogeneza) wystąpienia zespołu stopy cukrzycowej;
- czynniki ryzyka;
- czynniki sprawcze;
- czynniki mechaniczne;
- kategorię zaburzeń w stopie cukrzycowej.

Czynniki decydujące o wystąpieniu zespołu stopy cukrzycowej

Czynniki etiopatogenetyczne

Do czynników etiopatogenetycznych zespołu stopy cukrzycowej zalicza się:

- neuropatię obwodową [2–5];
- obwodowe zmiany niedokrwienne [6–8];
- czynniki mechaniczne.

Czynniki ryzyka

Wymienione poniżej stany zwiększają ryzyko wystąpienia owrzodzenia [9]. Należą do nich:

- długotrwała, źle wyrównana cukrzyca;
- obecność neuropatii — głównie utrata czucia bólu;
- zaburzenia ukrwienia — choroba naczyń obwodowych;
- zaburzona biomechanika — ograniczona ruchomość stawów, deformacje stopy, nieprawidłowy rozkład sił nacisku, modzele;
- masa ciała;
- owrzodzenie w wywiadzie;
- czynniki społeczne i ekonomiczne;
- starszy wiek;
- obecność innych powikłań, na przykład osłabienie wzroku;
- ignorowanie stanu zdrowia.

Czynniki sprawcze

Są to czynniki bezpośrednio wywołujące na przykład owrzodzenie stopy cukrzycowej. Niestety z powodu występującego u chorych braku czucia bólu lub temperatury są one nierejestrowane, nieświadomione przez chorych. Należą do nich:

- zła higiena (np. niewłaściwe obcinanie paznokci, stosowanie na odciski maści);
- źle dobrane obuwie (za mały rozmiar, za wąskie);
- uraz mechaniczny (np. obce ciało w bucie, kopanie piłki, ciasno zawiązane sznurowadła);
- uraz termiczny (zbyt ciepła woda, ogrzewanie nóg piecykiem lub termoforem);
- uraz chemiczny (stosowanie maści na odciski bądź innych środków chemicznych).

Czynniki mechaniczne

Jest to zespół czynników powodujących nieprawidłowy rozkład oraz podwyższone wartości ciśnienia wywieranego na stopę [10, 11]. W okolicach stopy o zwiększonym nacisku szczególnie łatwo powstają owrzodzenia. Czynniki mechaniczne dzieli się na wewnętrzne i zewnętrzne.

Czynniki wewnętrzne to:

- deformacje stopy;
- wyniosłości kostne, na przykład uwydatnienie główki kości śródstopia, deformacje stopy po ostrym epizodzie stawu Charcota;
- ograniczona ruchomość stawów (brak adaptacji stopy do podłoża w czasie chodzenia, obciążanie stałych miejsc na stopie);
- deformacje stawów;
- modzele (miejsce największego nacisku i braku ukrwienia);
- zmienione właściwości tkanek (np. obecność w skórze patologicznego glikowanego kolagenu);
- neuroartropatia.

Czynniki zewnętrzne to:

- obuwiu (źle dopasowane, za mały rozmiar, zbyt niskie czuby, nierówne powierzchnie wkładek, zbyt mocno zawiązane sznurowadła);
- chodzenie boso (zastosowanie skarpetek lub wkładek znacznie zmniejsza nacisk na stopę);
- urazy mechaniczne (niewłaściwe obcinanie paznokci, otarcia);
- ciała obce (w bucie lub na podłożu).

Klasyfikacja zespołu stopy cukrzycowej

Stosuje się różne systemy klasyfikacji zmiany w stopie i ich zaawansowania. Spośród wielu podziałów najczęściej przytaczane to klasyfikacja według Wagnera [2] i klasyfikacja Uniwersytetu w Teksasie [3]. Powszechnie używa się podziału według Wagnera, najbardziej prosty jednak wydaje się podział zaproponowany przez Edmonsa i Foster [12]. Zgodnie z Zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) na 2008 rok [13] obowiązuje jeszcze klasyfikacja Wagnera, jednak planuje się wprowadzenie klasyfikacji PEDIS [1].

Przedstawiona poniżej klasyfikacja Wagnera zawiera stopień 0 — czyli kategorię stopy wysokiego ryzyka, do której zalicza się osoby, u których stwierdza się już neuropatię, zmiany naczyniowe czy deformacje, ale jeszcze nie doszło do owrzodzenia. Zagrożenie amputacją najczęściej jest wynikiem infekcji obecnego owrzodzenia.

Klasyfikacja według Wagnera

Podział ten obejmuje:

- Stopień 0 — stopa wysokiego ryzyka — o zmiennej morfologii, jeszcze bez owrzodzenia;
- Stopień 1 — powierzchowne owrzodzenie;
- Stopień 2 — owrzodzenie ze stanem zapalnym skóry i tkanek podskórnych;
- Stopień 3 — zaawansowana zmiana z zajęciem struktur kostnych, ropowica stopy;
- Stopień 4 — miejscowa martwica sucha leczona zachowawczo lub zgorzel wilgotna;
- Stopień 5 — rozległa zmiana martwicza, kwalifikowanie do amputacji.

Klasyfikacja według Edmonsa i Foster

Szczególnie w krajach anglosaskich stosowana klasyfikacja według Edmonsa i Foster wprowadza stopień 1 — stopy prawidłowej, a dopiero stopień 2 klasyfikuje stopę jako stopę wysokiego ryzyka.

- Stopień 1 — stopa prawidłowa;
- Stopień 2 — stopa wysokiego ryzyka — obecność jednego lub większej liczby czynników ryzyka wystąpienia owrzodzenia;
- Stopień 3 — niezakażone owrzodzenie, przerwanie ciągłości skóry;
- Stopień 4 — zakażone owrzodzenie — stan zapalny;
- Stopień 5 — martwica;
- Stopień 6 — amputacja.

Niekiedy określa się też stopień zaawansowania zaburzeń jako stopę ryzyka rozwoju i stopę dużego ryzyka rozwoju stopy cukrzycowej. Deformacje stopy, brak edukacji chorego, brak lub niewłaściwa higiena stóp, nieodpowiednie obuwie, obecność modzeli czy fakt długoletniej obecności cukrzycy stanowią ryzyko rozwoju, które rośnie przy stwierdzeniu neuropatii i/lub zmian naczyniowych, owrzodzenia w wywiadzie czy stawu Charcota w wywiadzie.

Natomiast *International Working Group on the Diabetic Foot* w 2007 roku wyróżnia 3 grupy ryzyka stopy cukrzycowej [1]:

- A — bez neuropatii;
- B — obecność neuropatii czuciowej;
- C — obecność neuropatii czuciowej, deformacji stopy, cech obwodowego niedokrwienia, owrzodzenia w wywiadzie, amputacji w wywiadzie.

Wczesne wykrywanie zespołu stopy cukrzycowej — regularne badanie stóp i identyfikacja stopy wysokiego ryzyka

Regularne badanie stóp umożliwia wczesną identyfikację stopy wysokiego ryzyka. Zgodnie z zaleceniami PTD na rok 2008 [12] kalendarium badania stóp przedstawia się następująco:

- wzrokowa ocena stanu stóp podczas każdej wizyty u lekarza;
- pełne badanie stóp — badanie struktury skóry, ocena neuropatii, zmian naczyniowych raz w roku;
- duże ryzyko rozwoju zespołu stopy cukrzycowej — badanie podczas każdej wizyty, przynajmniej raz na 3 miesiące;
- owrzodzenie — kontrola zgodnie z zaleceniem lekarza prowadzącego.

Stopę wysokiego ryzyka można zidentyfikować na podstawie danych z wywiadu i przeprowadzonego badania:

A — wywiad

Na podstawie danych z wywiadu ocenia się dolegliwości związane z neuropatią, zaburzeniem ukrwienia kończyn, nowe problemy ze stopami pojawiające się od momentu przeprowadzenia ostatniego badania. Ocenia się także stan wiedzy nabytej drogą edukacji.

B — badanie przedmiotowe

Badanie to obejmuje ocenę:

- biomechaniki stopy (kształt, deformacje, ruchomość w stawach);
- skóry — ciągłość, obrzęk, kolor, zgrubienia, modzele, otarcia, zadrapania;
- neuropatii — badanie czucia wibracji (widetki stroikowe 128 Hz), czucia nacisku (monofilament Semmesa-Weinsteina 5.07/10 G), czucia bólu (neurotips), czucia temperatury, odruchy ze ścięgna Achillesa;
- stanu naczyń — badanie tętna na tętnicy grzbietowej stopy, piszczelowej tylnej, podkolanowej i udowej; pomiar współczynnika kostka–ramię (ABI, *ankle-brachial index*);
- obuwia.

C — inne badania

Do innych najczęściej zalecanych badań należą:

- RTG stóp — pozwala na identyfikację zmian, zwłaszcza kostnych, zwyrodnieniowych, a także deformacji stopy, które stanowią istotny czynnik ryzyka wystąpienia u chorego na cukrzycę zespołu stopy cukrzycowej;
- pedobarografia — jako graficzna i ilościowa ocena nacisku wywieranego na stopę w czasie stania lub chodzenia pozwala na wytypowanie miejsc największego ryzyka wystąpienia owrzodzenia. Ich identyfikacja umożliwia podjęcie działań (np. dobór wkładki) co pozwala na odciążenie i redukcję nacisku.

Neuropatia i jej ocena

Neuropatia cukrzycowa oznacza obecność objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych uszkodzenia czynności obwodowego układu nerwowego, występujących w przebiegu cukrzycy, po wykluczeniu innych możliwych przyczyn wywołujących [3]. Należy pamiętać, że w diagnostyce neuropatii czuciowej konieczne jest wykonanie pełnego badania klinicznego, obejmującego wywiad, badanie przedmiotowe oraz ewentualnie ilościowe badania elektrofizjologiczne. Brak dolegliwości nie wyklucza obecności neuropatii, podobnie jak prawidłowy wynik badania neurologicznego. Dyck [14] zaleca, aby rozpoznanie neuropatii czuciowej opierać na co najmniej 2 dodatnich wynikach spośród 5 wykonanych badań (wywiad, badanie przedmiotowe, przewodnictwo nerwowe, ilościowe badanie czucia, testy autonomiczne).

Stopień nasilenia neuropatii najprościej przedstawił Dyck [14]:

- 0 — brak neuropatii;
- 1 — neuropatia subkliniczna (bezobjawowa);
- 1A — brak objawów podmiotowych i przedmiotowych, nieprawidłowe wyniki testów neurofizjologicznych;
- 1B — brak objawów podmiotowych, obecne cechy neuropatii w badaniu neurologicznym i testach neurofizjologicznych;
- 2 — neuropatia kliniczna (objawowa);
- 2A — podmiotowe, przedmiotowe i diagnostyczne cechy neuropatii;
- 2B — 2A + osłabienie zginacza grzbietowego stopy;
- 3 — neuropatia upośledzająca sprawność chorego.

Diagnostyka neuropatii

Diagnostykę neuropatii należy przeprowadzić w przypadku cukrzycy typu 1 po 5 latach trwania choroby, o ile wcześniej nie wystąpią objawy sugerujące uszkodzenie obwodowego układu nerwowego. W przypadku cukrzycy typu 2, ze względu na jej możliwy długi, bezobjawowy przebieg, pierwsze badanie w kierunku neuropatii powinno się przeprowadzić w chwili rozpoznania [15].

Ocena dolegliwości subiektywnych jest trudna ze względu na różnice w definiowaniu poszczególnych wrażeń czuciowych oraz stopnia ich nasilenia. Opracowano wiele kwestionariuszy umożliwiających określenie nasilenia objawów podmiotowych.

W ocenie stopnia nasilenia bólu można się również posługiwać wizualnymi skalami analogowymi. Istnieje wiele systemów oceny zaawansowania klinicznego neuropatii cukrzycowej. *Neuropathy Disability Score* (NDS) jest najbardziej rozbudowanym

systemem klasyfikacji neuropatii cukrzycowej. Ogółem bada się 35 różnych objawów po obu stronach ciała, przyznając 0–4 punkty, w sumie maksymalnie 280. Inne testy to na przykład *Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs* (NIS-LL) czy *Neuropathy Examination* (DNE) [16–19].

Istnieje liczna grupa prostych narzędzi diagnostycznych służących do oceny zaburzeń czucia. Do oceny czucia lekkiego dotyku służy monofilament Semmes-Weinsteina o wystandaryzowanej sile zgięcia 10 g (model 5.07). Czucie wibracji ocenia się za pomocą kamertonu (stroika) Rydel-Seifferra 128 Hz. Czucie bólu bada się neurotipsem — ostro zakończoną igłą z plastikowym uchwytem. Thermo-tips — plastikowy trzonek zakończony z jednej strony metalową częścią — stosuje się do badania czucia temperatury. Dyskryminator czucia to rodzaj koła z odchodzącymi od niego promieniami o różnej średnicy. Jest on wykorzystywany do oceny percepcji wielkości powierzchni. Bardziej skomplikowane urządzenia stosuje się do ilościowej oceny zaburzeń czucia (QST, *quantitative sensory testing*). Ilościowe zaburzenia czucia wibracji bada się za pomocą neuroteżometru, który generuje fale o ustalonej częstotliwości (np. 125–500 Hz) i zmiennej amplitudzie regulowanej ręcznie za pomocą pokręteł. Zwiększając powoli amplitudę drgań, określa się tak zwany próg czucia wibracji (VPT, *vibration perception threshold*). Jest to szczególnie ważne badanie, ponieważ zaburzenie czucia wibracji jest pierwszym objawem pojawiającej się neuropatii.

Do badań elektrofizjologicznych wykorzystywanych w diagnostyce polineuropatii cukrzycowej należą: badania szybkości przewodnictwa nerwowego i badania elektromiograficzne mięśni [20–22].

Do badań diagnostycznych wczesnej neuropatii należy też badanie za pomocą plastra Neuropad. Jest ono proste i możliwe do przeprowadzenia w domu pacjenta. Wykorzystuje reakcję barwną (z chlorkiem kobaltu). U osób z neuropatią autonomiczną wydzielanie potu jest upośledzone, dlatego plaster Neuropad nie zmienia zabarwienia w przeciwieństwie do zmiany zabarwienia u osób bez neuropatii.

Stan naczyń obwodowych i ich ocena

Poniżej przedstawiono badania stanu naczyń pozwalające na ocenę zaburzeń ukrwienia obwodowego [23]:

- wywiad — często niecharakterystyczny, zgłaszane dolegliwości to męczliwość, bóle mięśni przy chodzeniu ustępujące po odpoczynku; objawy chromania często są maskowane przez neuropatię;

- badanie przedmiotowe — polega na oglądaniu stóp, ocenie zmian koloru kończyny przy opuszczeniu nogi, stanu owłosienia, temperatury skóry, dystrofii paznokci;
- badanie tętna na tętnicy udowej, podkolanowej, piszczelowej tylnej i grzbietowej stopy;
- pomiar ABI — jest to iloraz najwyższego skurczowego ciśnienia tętniczego w obrębie kostki i najwyższego ciśnienia skurczowego na ramieniu (określany z użyciem ręcznej głowicy dopplerowskiej o częstotliwości 5–10 MHz oraz mankieta do pomiaru ciśnienia). Poniżej przedstawiono interpretację wyniku ABI:
 - poniżej 0,9 — wynik patologiczny,
 - 0,9–1,3 — wynik prawidłowy,
 - 0,7–0,9 — upośledzenie ukrwienia niewielkiego stopnia,
 - 0,4–0,69 — umiarkowany stopień niedokrwienia,
 - poniżej 0,4 — znaczne upośledzenie ukrwienia. Zwapnienie błony środkowej tętnic, często obecne w cukrzycy, może powodować fałszywie wysokie wartości ABI, co wiąże się ze zmniejszoną podatnością tętnic na ucisk [24]. Mimo wymienionych ograniczeń ABI należy obecnie uznać za diagnostyczną metodę referencyjną, ponieważ czułość tego badania wynosi 95%, a swoistość 100%;
- badanie czynnościowe na ruchomej bieżni
 - ze stopniowym zwiększaniem prędkości i kąta nachylenia; u pacjentów z chromaniem przestankowym obserwuje się spadek ciśnienia kostkowego o ponad 20 mm Hg;
- badanie ciśnienia na paluchu — ciśnienie poniżej 40 mm Hg jest wynikiem patologicznym;
- przezskórny pomiar ciśnienia parcjalnego tlenu (TcPO₂) — wynik poniżej 30 mm Hg wiąże się z upośledzonym gojeniem ran.

Dwa ostatnie przytoczone parametry są istotnymi czynnikami rokowniczymi gojenia owrzodzenia.

Do badań obrazowych stanu naczyń należą:

 - ultrasonografia dopplerowska w opcji *duplex* — pozwala na wizualizację naczyń;
 - angiografia rezonansu magnetycznego — metoda nieinwazyjna służąca do ustalania rozpoznania anatomicznego;
 - angiografia rentgenowska — wykonywana przed planowanym zabiegiem operacyjnym.

Podsumowanie

Najlepszym sposobem zapobiegania zespołowi stopy cukrzycowej, a także inwalidztwu i amputacji kończyn dolnych w jego przebiegu jest prewen-

cja tego schorzenia zgodna z ogólnymi zaleceniami dotyczącymi przewlekłych powikłań cukrzycy, z dobrym wyrównaniem metabolicznym cukrzycy na cele. Drugim elementem jest wczesne wykrywanie tych zaburzeń. Dobrze wyedukowany, uświadomiony pacjent i wnikliwy lekarz realizujący zalecenia PTD mogą podołać wyzwaniu polegającym na zapobieganiu i wczesnym wykrywaniu zespołu stopy cukrzycowej.

PIŚMIENNICTWO

1. International Consensus on the Diabetic Foot by the International Working Group on the Diabetic Foot 2007.
2. Vinik A.I., Park T.S., Stansberry K.B., Pittenger G.L. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000; 43: 957–973.
3. Consensus Statement. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes* 1988; 37: 1000–1004.
4. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. i wsp. American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 956–962.
5. Boulton A.J., Malik R.A., Arezzo J.C. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004; 27: 1458–1486.
6. Kannel W.B. Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories. *J. Cardiovasc. Risc.* 1994; 1: 3333–3339.
7. McDaniel M.D., Cronenwett J.L. Basic data related to the natural history of intermitten claudication. *Ann. Vasc. Surg.* 1989; 3: 273–277.
8. Dolan N.C., Liu K., Criqui M.H. i wsp. Peripheral artery disease, diabetes, and reduced lower extremity functioning. *Diabetes Care* 2002; 25: 113–120.
9. Reiber G.E., Who is at risk of limb loss and what to do about it. *J. Rehabil. Res. Dev.* 1994; 31: 357–362.
10. Veves A., Murray H.J., Young M.J. i wsp. The risk of foot ulceration in diabetic patients with high foot pressure, a prospective study. *Diabetologia* 1992; 35: 660–664.
11. Boulton A.J. Pressure and the diabetic foot: clinical science and offloading techniques. *Am. J. Surg.* 2004; 187: 17–24.
12. Edmonds M.E., Foster A.V.M., Sanders L.J. A practical manual of diabetic footcare. Blackwell Publishing, Oxford 2004.
13. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2007; 8 (supl. A).
14. Dyck P.J. Severity and staging of diabetic polyneuropathy. W: Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A. i wsp. red. *Textbook of diabetic neuropathy*. Thieme, Stuttgart 2003; 170–175.
15. Thomas P.K. Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997; 46 (supl. 2): S54–S57.
16. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 1: 277–299.
17. Melzack R. The McGill pain questionnaire: from description to measurement. *Anesthesiology* 2005; 103: 199–202.
18. Meijer J.W., van Sonderen E., Blaauwviekkel E.E. i wsp. Diabetic neuropathy examination: a hierarchical scoring system to diagnose distal polyneuropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 750–753.
19. Meijer J.W., Bosma E., Lefrandt J.D. i wsp. Clinical diagnosis of diabetic polyneuropathy with the diabetic neuropathy symptom and diabetic neuropathy examination scores. *Diabetes Care* 2003; 26: 697–701.
20. Boulton A.J.M., Gries F.A., Jarvell J.A. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet. Med.* 1998; 15: 508–514.

21. Bril V., Perkins B.A. Comparison of vibration perception thresholds obtained with the neurothesiometer and the CASE IV and relationship to nerve conduction studies. *Diabet. Med.* 2002; 19: 661–666.
22. Dimitrakoudis D., Bril V. Comparison of sensory testing on different toe surfaces: implication for neuropathy screening. *Neurology* 2002; 59: 611–613.
23. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Consensus statement. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2003; 26: 3333–3341.
24. Ankle-brachial index associates with coronary atherosclerosis, large artery stiffness, and peripheral vascular resistance. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2005; 70: 253–262.