

Research Article

Clinical Manifestation of Peripheral Artery Disease in Type 2 Diabetes Mellitus with Ankle Branchial Index Measurement

Winny W Nasution^{*}, Henhen Heryaman^{**}, Januar W Martha^{}, Apen A Ridwan^{****}***

**Faculty of Medicine Padjadjaran University*

*** Department of Basic Medical Science Faculty of Medicine Padjadjaran University*

**** Department of Basic Medical Science*

Faculty of Medicine Padjadjaran University- Hasan Sadikin General Hospital

Jl. Prof. Eyckman No. 38 Bandung 40161 Indonesia

*****Department of Internal Medicine Annisa Medical Centre Hospital*

Jl. Raya Cileunyi Bandung

Email : windiany.winny@gmail.com

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease that has a high prevalence in Asia, including Indonesia. One of the complications of DM is Peripheral Artery Disease (PAP). Ankle Brachial Index (ABI) measurement is a simple and non-invasive methods that can be used for PAP evaluation. This study aims to provide an overview of the clinical manifestations of PAP and the value of ABI as early detection of PAP in patients with type-2 DM. This research uses quantitative descriptive design studies. The research variables used to assess PAP were ABI values, age, sex, duration of diabetes mellitus, hypertension, and clinical manifestations of PAP such as pain, intermittent claudication, muscle atrophy, skin discoloration, sweating, wound healing impairment, and gangrene. This study involved 92 research subjects. From the study we found out that the normal ABI value and the ABI value of the PAP category in patients with type 2 diabetes were 91.3% and 7.6%. The ABI value of the PAP category in DM patients is more commonly found in women (6.5%), adult patients (5.4%), duration of DM up to 2 years (5.4%), and with hypertension (5.4%) . Pain and numbness are the most common clinical manifestations of PAP in DM patients.

Keywords: *diabetes mellitus, ankle brachial index, peripheral artery disease.*

Research Article

Gambaran Manifestasi Klinis Penyakit Arteri Perifer pada Penderita Diabetes Melitus Tipe-2 dengan Pengukuran *Ankle Brachial Index*

Winny W Nasution^{*}, Henhen Heryaman^{**}, Januar W Martha^{***},
Apen A Ridwan^{****}

^{*}Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

^{**}Departemen Ilmu Kedokteran Dasar, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

^{***}Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran – Rumah Sakit Umum Hasan Sadikin Bandung

Jl. Prof. Eyckman No.38 Bandung

^{****}Departemen Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Annisa Medical Centre

Jl. Raya Cileunyi Bandung

Email : windiany.winny@gmail.com

Abstrak

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang memiliki prevalensi yang cukup tinggi di Asia, termasuk Indonesia. Salah satu komplikasi DM yang sering terjadi adalah Penyakit Arteri Perifer (PAP). Pengukuran *Ankle Brachial Index* (ABI) menjadi salah satu metode sederhana dan non-invasif yang dapat digunakan untuk evaluasi PAP. Penelitian ini bertujuan memberikan gambaran manifestasi klinis PAP beserta nilai ABI sebagai deteksi dini PAP pada penderita DM tipe-2. Penelitian ini menggunakan studi disain deskriptif kuantitatif. Variabel-variabel penelitian yang digunakan untuk menilai PAP adalah nilai ABI, usia, jenis kelamin, lama menderita DM, hipertensi, dan manifestasi klinis PAP yaitu adanya nyeri, klaudikasio intermiten, atrofi otot, perubahan warna kulit, berkeringat, luka sulit sembuh, dan gangren. Penelitian ini melibatkan 92 subjek penelitian. Hasil penelitian didapatkan nilai ABI normal dan nilai ABI kategori PAP pada penderita DM tipe-2 adalah 91,3% dan 7,6%. Nilai ABI kategori PAP pada penderita DM lebih banyak didapatkan pada wanita (6,5%), penderita dewasa (5,4%), durasi menderita DM hingga 2 tahun (5,4%), dan dengan hipertensi (5,4%). Nyeri dan kebas merupakan manifestasi klinis PAP terbanyak pada penderita DM.

Kata Kunci: diabetes mellitus, *ankle brachial index*, penyakit arteri perifer.

Research Article

Pendahuluan

Diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu penyakit metabolik dan dikategorikan dalam penyakit tidak menular. Di Asia, khususnya di Indonesia diabetes mellitus memiliki prevalensi cukup tinggi.¹ Data dari *World Health Organization* (WHO) menyatakan, penderita diabetes meningkat dari 108 (prevalensi 4,7%) juta pada tahun 1980, menjadi 422 (prevalensi 8,5%) juta di tahun 2014.² *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi di tahun 2040 jumlah orang dengan diabetes mellitus berjumlah 642 juta dengan prevalensi sebesar 10,4%.³ Diabetes mellitus (DM) dibagi menjadi beberapa tipe yaitu, DM tipe-1, DM tipe-2, DM gestasional, dan DM tipe lain dengan proporsi kejadian terbanyak pada DM tipe-2 dan sering kali sudah dengan komplikasi.²

Penderita DM juga diperkirakan akan semakin meningkat sebagai konsekuensi dari urbanisasi. Daerah kota (*urban*) dan pinggiran kota (*suburban*) merupakan tempat industrialisasi dan urbanisasi yang cepat. Sebuah penelitian yang dilakukan di pinggiran kota Beijing menemukan bahwa prevalensi diabetes di pinggiran kota lebih tinggi dibandingkan dengan keseluruhan populasi di China. Prevalensi DM yang sangat tinggi juga ditemukan pada populasi pinggiran kota (*suburban*) Ternate, Indonesia.⁴

Penderita DM tipe-2 harus menjaga kadar gula darah di rentang normal agar tidak berkembang menjadi DM dengan komplikasi. Penyakit Arteri Perifer (PAP) merupakan salah satu komplikasi yang sering terjadi pada penderita DM tipe-2 dengan persentase hampir mencapai 30% di dunia. Penyakit Arteri Perifer (PAP) terjadi akibat adanya plak aterosklerosis yang menyebabkan gangguan aliran di dalam pembuluh darah sehingga aliran darah ke daerah perifer terutama ke ekstremitas bawah berkurang.^{5,6} PAP umumnya asimtomatik dan hanya sebagian yang disertai gejala, hal ini menyebabkan dibutuhkan metode evaluasi pembuluh darah perifer yang dapat mendeteksi adanya gangguan sedini mungkin. Salah satu metode yang dapat digunakan yaitu dengan pengukuran *Ankle Brachial Index* (ABI).⁷ *Ankle Brachial Index* (ABI) merupakan metode yang sederhana dan non-invasif simpel untuk evaluasi arteri.⁸

Penelitian ini bertujuan memberikan gambaran manifestasi klinis PAP beserta nilai ABI sebagai deteksi dini PAP pada penderita DM tipe-2. Penelitian ini diharapkan dapat menurunkan morbiditas akibat komplikasi PAP dari penyakit DM. Pada penelitian ini, Rumah Sakit Annisa *Medical Centre* (RS AMC) Cileunyi dipilih karena letak rumah sakit ini terletak di pinggiran kota (*suburban*).

Research Article

Metode

Penelitian dilakukan pada bulan Juli 2018 di Rumah Sakit Annisa *Medical Centre* (AMC) dengan menggunakan studi desain deskriptif kuantitatif. Penelitian ini terlebih dahulu mendapatkan izin dari komite etik penelitian Universitas Padjadjaran 257/UN6.KEP/EC/2018 dan pihak RS AMC 337/SKET/RS AMC/DIKLAT/VI/2018. Subjek penelitian adalah penderita DM tipe-2 yang berada di RS AMC pada bulan Juli 2018 dan memenuhi kriteria inklusi yaitu merupakan penderita DM tipe-2, kooperatif, dan bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi disesuaikan dengan kontraindikasi pengukuran *Ankle Brachial Index* (ABI) yaitu penderita DM yang sedang merasakan rasa sakit luar biasa di ekstremitas bawah dan atau mengalami luka di ekstremitas bawah yang menghambat pengukuran ABI.⁹ Jumlah sampel yang didapatkan pada penelitian ini berjumlah 92 orang yang dihitung dengan menggunakan rumus sampel minimal desain deskriptif kuantitatif.

Sejumlah 94 penderita DM yang menandatangani *informed consent* kemudian dilakukan penentuan kriteria inklusi dan eksklusi. Terdapat 92 dari 94 penderita DM yang memenuhi kriteria dan selanjutnya dilakukan pengukuran ABI. Variabel penelitian yang digunakan untuk menilai PAP adalah nilai ABI (terkategori kategori PAP jika nilai $ABI < 0,9$), usia, jenis kelamin, lama menderita DM, hipertensi, dan manifestasi klinis PAP yaitu adanya nyeri, klaudikasio intermiten, atrofi otot, perubahan warna kulit, berkeringat, luka sulit sembuh, dan gangren. Pada penderita DM yang memenuhi kriteria dilakukan anamnesis, observasi pada ekstremitas bawah, dan pengukuran ABI dengan menggunakan *Doppler*.

Pengukuran ABI dilakukan dengan cara pengukuran tekanan sistolik pada kedua lengan pada arteri brachial dan kedua ekstremitas bawah pada arteri dorsalis pedis dan posterior tibialis. Nilai ABI kanan dan kiri dihitung dengan nilai tertinggi dari tekanan sistolik kedua lengan dan nilai tertinggi dari tekanan sistolik pada ekstremitas bawah kanan dan kiri. Nilai ABI diambil yang terendah antara nilai ABI kanan dan kiri. Nilai ABI dan hasil pemeriksaan yang didapatkan selanjutnya diolah untuk dibuat kesimpulan.

Hasil

Jumlah sampel yang didapatkan pada penelitian ini sebanyak 92 penderita DM di RS AMC dengan rincian 84 (91,3%) penderita memiliki nilai ABI normal, 7 (7,6%) penderita memiliki nilai ABI di bawah normal, dan 1 (1,1%) penderita memiliki nilai ABI di atas normal.

Research Article

Tabel 1 Nilai ABI berdasarkan jenis kelamin

Jenis Kelamin	Nilai ABI n(%)		
	Normal	PAP	Tidak terkompresi
Wanita	50(54,3)	6(6,5)	1(1,1)
Pria	34(37,0)	1(1,1)	0

Tabel 1 menunjukkan nilai ABI berdasarkan jenis kelamin. Nilai ABI kategori PAP pada wanita lebih banyak daripada pria.

Tabel 2 Nilai ABI berdasarkan kategori usia

Kategori Usia	Nilai ABI n(%)		
	Normal	PAP	Tidak terkompresi
Dewasa	52(56,5)	5(5,4)	0
Lansia	32(34,8)	2(2,2)	1(1,1)

Tabel 2 menggambarkan nilai ABI berdasarkan kategori usia yaitu dewasa (18-59 tahun) dan lanjut usia (lansia) (≥ 60 tahun). Nilai ABI kategori PAP lebih banyak pada penderita DM dewasa dibandingkan lansia.

Tabel 3 Nilai ABI berdasarkan durasi menderita DM sejak terdiagnosis

Lama Menderita DM	Nilai ABI n(%)		
	Normal	PAP	Tidak terkompresi
≤ 1 tahun	31(33,7)	2(2,2)	1(1,1)
≤ 2 tahun	14(15,2)	3(3,2)	0
3 tahun	6(6,5)	0	0
4 tahun	1(1,1)	0	0
5 tahun	9(9,8)	1(1,1)	0
> 5-10 tahun	15(16,3)	1(1,1)	0
> 10 tahun	8(8,7)	0	0

Tabel 3 menggambarkan nilai ABI pada penderita DM yang berkaitan dengan durasi menderita DM. Nilai ABI kategori PAP terbanyak pada penderita DM dengan durasi 2 tahun. Rata-rata durasi penderita DM adalah 4 tahun.

Tabel 4 Nilai ABI pada penderita DM dengan dan tanpa hipertensi.

Hipertensi	Nilai ABI n(%)		
	Normal	PAP	Tidak terkompresi
Ya	22(23,9)	5(5,4)	0
Tidak	62(67,4)	2(2,2)	1(1,1)

Research Article

Tabel 4 menunjukkan nilai ABI pada penderita DM dengan hipertensi sebanyak 23,9% dan tanpa hipertensi sebanyak 67,4%. Nilai ABI kategori PAP lebih banyak pada penderita DM dengan penyerta hipertensi 5,4% dibandingkan tanpa hipertensi 2,2%.

Tabel 5 Nilai ABI berdasarkan manifestasi klinis PAP pada penderita DM

Manifestasi Klinis		Nilai ABI n(%)		
		Normal	PAP	Tidak terkompresi
Nyeri	Ya	13(14,1)	1(1,1)	0
	Tidak	42(45,7)	6(6,5)	0
Kebas	Ya	20(21,8)	0	0
	Tidak	0	0	0
Klaudikasio intermiten	Ya	84(91,3)	7(7,6)	1(1,1)
	Tidak	0	0	0
Atrofi otot	Ya	84(91,3)	7(7,6)	1(1,1)
	Tidak	0	0	0
Gangren	Ya	84(91,3)	7(7,6)	1(1,1)
	Tidak	0	0	0
Perubahan warna kulit	Pernah	7(7,6)	2(2,2)	0
	Tidak	77(83,7)	5(5,4)	1(1,1)
Berkeringat	Pernah	5(5,4)	0	0
	Tidak	79(85,9)	7(7,6)	1(1,1)
Luka	Pernah	9(9,8)	0	0
	Tidak	75(81,5)	6(6,5)	1(1,1)
Luka sulit sembuh	Pernah	7(7,6)	0	0
	Tidak	77(83,7)	7(7,6)	1(1,1)

Tabel 5 menggambarkan nilai ABI dan manifestasi klinis PAP pada penderita DM. Manifestasi klinis PAP terbanyak pada penderita DM yaitu nyeri dan kebas. Nilai ABI kategori PAP terbanyak pada penderita yang tidak memiliki manifestasi klinis PAP. Seluruh penderita DM yang memiliki nilai ABI normal, kategori PAP, maupun kategori tidak terkompresi tidak memiliki manifestasi klinis PAP klaudikasio intermiten, atrofi otot, dan gangren. Manifestasi klinis PAP berupa perubahan warna kulit, berkeringat, dan luka sulit sembuh hanya terdapat pada kurang dari sepuluh penderita DM.

Diskusi

Pengukuran *Ankle Brachial Index* (ABI) menggunakan *Doppler* merupakan metode penapisan yang sederhana, non-invasif, dan efisien, dan dapat secara objektif menggambarkan adanya tanda PAP pada ekstremitas bawah.^{10,11} Pengukuran ABI seharusnya dilakukan pada penderita DM dan pada semua penderita berisiko karena PAP sering terjadi pada penderita DM dan sering diabaikan.^{12,13,14} Pada penelitian ini didapatkan penderita DM dengan nilai ABI

Research Article

normal sebesar 91,3% dan nilai ABI kategori PAP sebesar 7,6%. Prevalensi PAP cukup bervariasi tergantung pada populasi penelitian dan metode evaluasi PAP.¹⁵

Hasil penelitian menunjukkan bahwa PAP lebih banyak terjadi pada wanita yaitu dengan persentase 6,5% dibandingkan dengan pria 1,1%. Penelitian ini sesuai dengan penelitian Akio Ishida, et al. yang menyebutkan bahwa wanita lebih cenderung memiliki nilai ABI rendah.¹⁶ Tekanan sistolik yang dipengaruhi oleh profil lemak sebagai pemicu aterosklerosis lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria. Hormon estrogen juga memengaruhi metabolisme lemak dan fungsi hemostasis vaskular.¹⁷ Walaupun demikian, penelitian lain menyatakan bahwa nilai ABI rendah tidak berhubungan dengan jenis kelamin.¹⁸

Semakin bertambahnya usia, nilai ABI akan semakin menurun.¹⁹ Pada penelitian ini didapatkan bahwa persentase PAP pada lansia (≥ 60 tahun) lebih rendah 2,2% dibandingkan dewasa (18-59 tahun) 5,4%. Hal ini mungkin terjadi karena kepatuhan minum obat masih rendah pada penderita DM dengan usia yang lebih muda.²⁰ Usia rata-rata terjadinya PAP pada penderita DM adalah 40-60 tahun.²¹

Penelitian ini menunjukkan persentase nilai ABI kategori PAP terbanyak pada pasien DM dengan durasi 2 tahun yaitu sebesar 5,4%. Rata-rata durasi penderita DM adalah 4 tahun. Menurut teori, insiden terjadinya PAP seharusnya meningkat dengan semakin lama menderita DM. Akan tetapi hasil yang didapatkan pada penelitian ini tidak sesuai dengan teori tersebut. Hal ini mungkin karena penderita DM yang sudah lama menderita penyakit tersebut memiliki motivasi lebih untuk mengenali penyakit DM dan pengendaliannya seperti minum obat, aktivitas fisik, dan lebih sering memeriksakan diri ke dokter.²²

Penelitian yang dilakukan oleh Ali et al. menyatakan bahwa prevalensi PAP lebih tinggi pada penderita DM dengan hipertensi.²³ Penelitian ini juga menggambarkan PAP pada penderita DM dengan hipertensi lebih tinggi dengan persentase 5,4%. Nilai ABI kategori PAP pada pasien DM dengan hipertensi menjadi perhatian karena kemungkinan sudah mulai ada kerusakan organ target sehingga pada pasien hipertensi sehingga perlu pemeriksaan lebih lanjut.²⁴

Pada sekitar dua pertiga kasus penderita DM dengan PAP gejala terentang dari asimtomatik hingga gejala ringan seperti kebas dan nyeri.¹⁰ Pada penelitian ini, manifestasi klinis PAP terbanyak pada penderita DM yaitu kebas dan nyeri. Penelitian ini menggambarkan persentase penderita DM yang memiliki nyeri dengan risiko PAP sebesar 1,1%. Manifestasi klinis PAP yang terdapat pada penderita DM lebih sedikit karena kemungkinan adanya revaskularisasi yang membantu aliran darah ke perifer sehingga nilai ABI tidak semakin rendah.²⁵ Manifestasi klinis PAP yang paling banyak dikeluhkan oleh penderita DM adalah

Research Article

kebas dan nyeri walaupun dengan nilai ABI normal. Manifestasi PAP perubahan warna kulit, berkeringat, dan luka tidak terlalu signifikan terjadi pada penderita DM. Manifestasi PAP klaudikasio intermiten, atrofi otot, gangren tidak terdapat pada penderita DM yang menjadi subjek penelitian ini.

Keterbatasan dari penelitian ini di antaranya adalah penyakit penyerta dan faktor risiko yang mungkin memengaruhi nilai ABI tidak bisa dikonfirmasi dengan benar. Hal tersebut dikarenakan metode yang dilakukan dalam penelitian ini hanya melalui anamnesis dan observasi dengan pengukuran ABI.

Simpulan

Dari penelitian ini didapatkan bahwa penderita DM tipe-2 dengan nilai ABI normal dan nilai ABI kategori PAP di Rumah Sakit AMC adalah 91,3% dan 7,6%. Nilai ABI kategori PAP pada penderita DM dengan lebih banyak didapatkan pada wanita (6,5%), penderita dewasa (5,4%), durasi menderita DM selama 2 tahun (5,4%), dan dengan hipertensi (5,4%). Nyeri dan kebas merupakan manifestasi klinis PAP terbanyak pada penderita DM.

Saran untuk penelitian selanjutnya adalah dilakukan anamnesis lengkap terhadap faktor risiko PAP, pemeriksaan penunjang terhadap penyakit penyerta lain, dan menggunakan desain penelitian *case control* atau *cohort* agar mekanisme sebab akibat antara ABI dan variabel yang ingin dicari lebih tepercaya.

Daftar Pustaka

1. Ramachandran A, Snehalatha C, Shetty AS, Nanditha A. Trends in prevalence of diabetes in Asian countries. *World J. Diabetes.* 2012; 3(6):110-7
2. World Health Organization. Global Report on Diabetes. World Health Organisation Global report on diabetes. 2016.
3. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017; 128:40–50
4. Soegondo S, Widyahening IS, Istantho R, Yunir E. Prevalence of diabetes among suburban population of Ternate--a small remote island in the eastern part of Indonesia. *Acta Med. Indones.* 2011; 43(2):99-104
5. Morley RL, Sharma A, Horsch AD, Hinchliffe RJ. Peripheral artery disease. *BMJ.* 2018; 360:j5842
6. Papatheodorou K, Papanas N, Banach M, Papazoglou D, Edmonds M. Complications of Diabetes 2016. *J Diabetes Res.* 2016; 2016:6989453
7. Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J. Diabetes.* 2015; 6(7):961–9
8. Wilkins JT, McDermott MM, Liu K, Chan C, Criqui MH, Lloyd-Jones DM. Associations of noninvasive measures of arterial compliance and ankle-brachial index: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Am. J. Hypertens.* 2012; 25(5):535-41
9. Wonc, J. Ankle Brachial Index Quick Reference Guide for Clinicians. *J Wound Ostomy Cont. Nurs;* 2012. 39(2 Suppl):S21–9
10. Rac M, Iliuta L, Guberna S, Sinescu C. The role of ankle-brachial index for predicting peripheral arterial disease. *Mædica.* 2014; 9(3):295–302
11. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the Ankle-Brachial Index: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012; 126(24):2890-909
12. Grenon SM., Gagnon J, Hsiang Y. Ankle–Brachial Index for Assessment of Peripheral Arterial Disease. *N. Engl.*

Research Article

- J. Med. 2010; 362(5):471
13. Potier L, Abi Khalil C, Mohammedi K, Roussel R. Use and utility of Ankle brachial index in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011; 41(1):110-6
 14. Faglia E. Characteristics of peripheral arterial disease and its relevance to the diabetic population. *Int. J. Low. Extrem. Wounds.* 2011; 10(3):152-66
 15. Khan TH, Farooqui FA, Niazi K. Critical review of the ankle brachial index. *Curr. Cardiol. Rev.* 2008; 4(2): 101-6
 16. Ishida A, Miyagi M, Kinjo K, Ohya Y. Age- and sex-related effects on ankle-brachial index in a screened cohort of Japanese: The Okinawa Peripheral Arterial Disease Study (OPADS). *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2014; 21(6):712-8
 17. Chen, SC, Lee MY, Huang JC, Mai HC, Kuo PL, Chang JM, et al. Association of diabetes mellitus with decline in ankle-brachial index among patients on hemodialysis: A 6-year follow-up study. *PLoS One.* 2017; 12(4):e0175363
 18. Solanki JD, Makwana AH, Mehta HB, Gokhle PA, Shah CJ, Hathila PB. Assessment of Ankle Brachial Index in Diabetic patients in Urban area of West India. *Int. J. Basic Appl. Physiol.* 2012; 54:10-68
 19. Aronow WS. Peripheral arterial disease of the lower extremities. *Arch Med Sci.* 2012; 8(2): 375-88
 20. Cornejo del Río V, Mostaza J, Lahoz C, Sánchez-Arroyo V, Sabin C, López S, et al. Prevalence of peripheral artery disease (PAD) and factors associated: An epidemiological analysis from the population-based Screening PRE-diabetes and type 2 DIAbetes (SPREDIA-2) study. *PLoS One.* 2017; 12(10):e0186220
 21. Muthiah A, Kandasamy R, Nagulan S, Madasamy A. A study on diabetic foot and its association with peripheral artery disease. *Int. Surg. J.* 2017; 4(4):1217-21
 22. Jack L, Liburd, LC, Tucker P, Cockrell T. Having their say: Patients' perspectives and the clinical management of diabetes. *Clinical Therapeutics.* 2014; 36(4):469-76
 23. Ali Z, Ahmed SM, Bhutto AR, Chaudhry A, Munir SM. Peripheral artery disease in type II diabetes. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2012; 22(11):686-9
 24. Monteiro R, Marto R, Neves MF. Risk factors related to low ankle-brachial index measured by traditional and modified definition in hypertensive elderly patients. *Int. J. Hypertens.* 2012; 2012:163807
 25. Chevtchouk L, Da Silva MHS, Do Nascimento OJM. Ankle-brachial index and diabetic neuropathy: study of 225 patients. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2017; 75(8):533-8