

Den diabetiske Charcots fod

Læge Tomas Møller Christensen, overlæge Knud Yderstræde, overlæge Niels Ejskjær, afdelingslæge Poul Erik Jakobsen, overlæge Inge Lunding Kjær, overlæge Steen Levin, læge Anne Lervang Nielsen, læge Ole Lander Svendsen & overlæge Per Holstein

Bispebjerg Hospital, Endokrinologisk og Gastroenterologisk Afdeling, Endokrinologisk Forskningsenhed og Videnscenter for Sårheling, Odense Universitetshospital, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling og Nuklearmedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Medicinsk Afdeling M, Aalborg Sygehus, Endokrinologisk Afdeling, Medicinerhuset, Fod-Ankel Fagområdet, Ortopædkirurgi, og Steno Diabetes Center, Fodklinikken

Resume

Charcots artropati er en sjælden senkomplikation ved diabetes med samtidig perifer neuropati. Diagnosen stilles ved ødem, rødme og en temperaturforskel på minimum 2 °C sammenholdt med den kontralaterale fod. Tilstanden er karakteriseret ved patologiske frakturer og dislokation af led og kan ende med deformitet. Behandlingen består i aflastning. Når patienten afslutter den immobiliserende behandling og går over til at bruge tilpasset fodtøj, skal det ske gradvist. Herefter skal der være livslang kontrol af fødder og fodtøj.

Osteoartropati eller neuroartropati (Charcots artropati (CA)) er en senkomplikation til diabetes med samtidig perifer sensorisk/sensomotorisk neuropati. Tilstanden er karakteriseret ved patologiske frakturer og dislokation af led, oftest i foden, og kan ende med deformitet ved sen eller manglende behandling. Klinisk anvendes betegnelsen Charcots fod såvel om den akutte tilstand som om den kronisk deformerede fod. Tilstanden blev oprindeligt beskrevet af *J.K. Mitchell* (1793-1858) i 1831, men *Jean-Martin Charcot* (1825-1893) [1] redegjorde mere detaljeret for denne form for artropati og fremførte mulige patogenetiske mekanismer. De primære beskrivelser af tilstanden relateredes til følger af tertiær syfilis, syringomyeli, lepra, og alkoholrelateret neuropati. Tilstanden blev beskrevet som komplikation i forbindelse med diabetes i 1936 [2], og diabetes er i dag den hyppigste årsag til CA. I udenlandske undersøgelser opgives en prævalens på 0,2% hos patienter med diabetes [3] og op til 13% i en population, som har højrisiko for fodproblemer og følges i en fodklinik [4]. I en dansk opgørelse er der fundet en incidens på 0,3% i en population på 5.000 personer, der havde diabetes og blev fulgt i over ti år [5].

Metode

Der er søgt i PubMed og Cochrane Library på *Charcot foot*, *osteoarthropathy*, *neuroarthropathy* og kombinationer med ordene *diagnosis*, *guidelines*, *etiology*, *osteomyelitis* og *prognosis*.

Patogenese

Slutstadiet for en fod med CA er en tilstand, hvor den normale anatomiske arkitektur er forandret. Det er en proces, der strækker sig over måneder og år med en i reglen relativt akut debut, og patogenesen til CA er multifaktoriel.

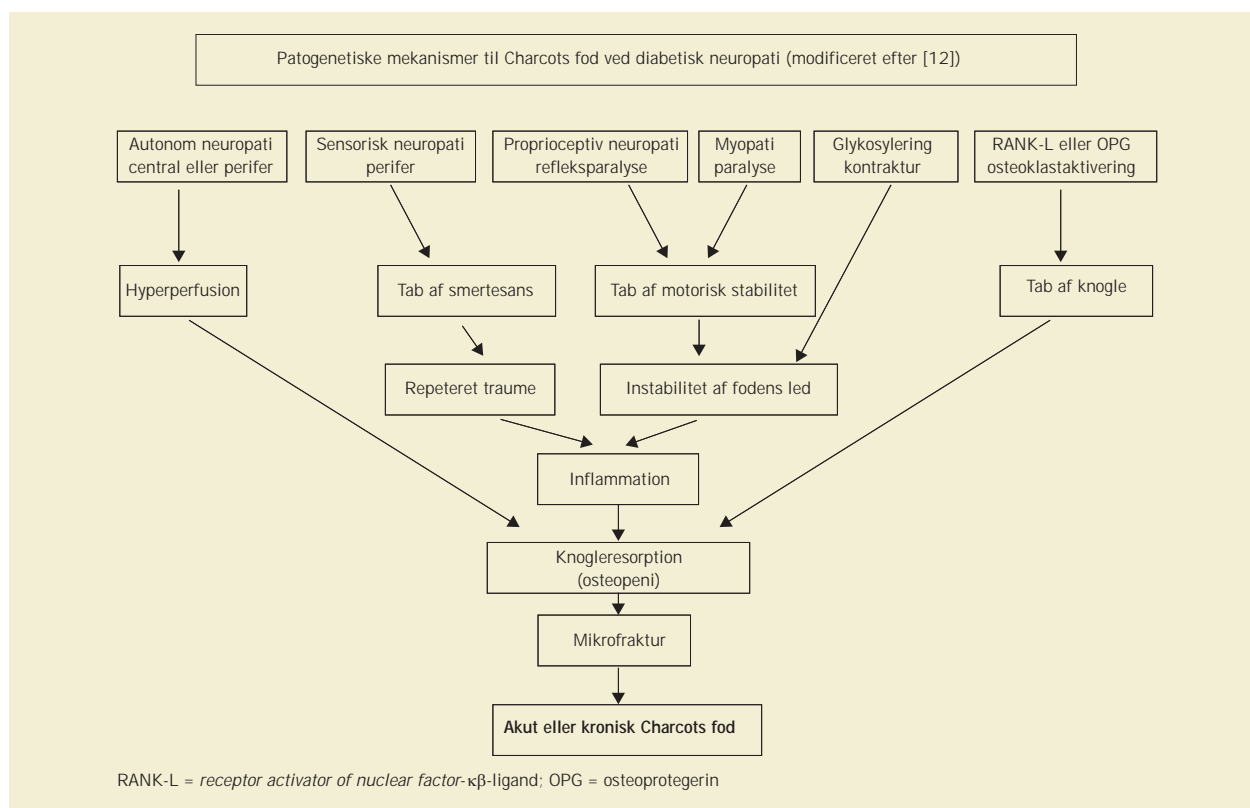
Den neuropatiske komponent bevirker nedsat sensibilitet og instabilitet, hvilket kan lede til patologiske (trætheds-) frakturer. Lokaliseret osteopeni bidrager til øget risiko for mikro- og træthedsfrakturer, og generelt er det påvist, at den diabetiske fod hos patienter med CA og type 1-diabetes ofte er osteopenisk [6, 7]. Endvidere er den diabetiske neuropatiske fod præget af stive led, forkortede sener, prominierende knogler og forkortet akillesene. Der er påvist øget tryk under forfoden ved gang, og fodens skelet bliver således udsat for øget belastning, hvilket giver en øget risiko for træthedsfrakturer.

Ubehandlet vil skaderne forværres og ved »domineffekt« brede sig til naboknoglerne, således at fodens skelet bliver ustabil og synker sammen. Blodgennemstrømningen i fødderne er øget pga. autonom sympatisk denervering [8], hvilket muligvis kan medføre demineralisering og ændring af osteoklast-osteoblast-interaktionen. Inflammation ved Charcot-processen fører til yderligere stigning i blodgennemstrømning og omlægning af mikrocirkulationen, hvilket måske kan medvirke til resorptivt knogletab [9]. Det er vist, at tumornekrosefaktor α og interleukin 1- β har en stimulerende effekt på nukleære transkriptionsfaktorer, der medfører øget ekspresion af osteoklastaktiviteten. Herudover har *receptor activator of nuclear factor- κ B*-ligand (RANKL)/osteoprotegerin (OPG)-systemet [10] også været tillagt betydning for den lokale svækkelse af knoglestrukturen, samtidig med at det også er tillagt en plads i patogenesen til vaskulære kalcifikationer (Mønnenbergs-klerose), som hyppigt ses hos patienter med CA [11] (Figur 1).

Klinisk præsentation

Den akutte Charcots fod forekommer i reglen i tilknytning til fodbelastende forhold som f.eks. uvant lange gåture, typisk under en ferie. Tilstanden opstår ligeledes, når fodskelet er svækket af immobilisation, f.eks. som komplikation i forbindelse med ankelbrud [13] eller kirurgi på foden. I danske studier er det beskrevet efter akilleseneforlængelse [14] og efter transmetatarsal amputation [15], sidstnævnte med en frekvens på 24%.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL



Figur 1. Skematisk diagram over mulige mekanismer involveret i udviklingen af Charcots fod.

Tilstanden viser sig ved ensidig hævelse, varme og evt. rødme (**Figur 2**). Patienterne anfører ofte, at de har ukarakteristiske symptomer i form af uro, murren og fornemmelse af instabilitet, men de har i reglen ingen smerter. CA kan opstå symptomfattigt, blot med hævelse og øget hudtemperatur, men diagnosen bør alligevel have i mente, og foden bør straks aflastes (se nedenfor). En del af patienterne har et mindre traume. Et næsten gennemgående karakteristikum er et forløb på 1-3 måneder mellem symptomstart og diagnose. Dette indebærer ofte udvikling af deformitet, inden behandlingen sættes ind. Deformitet er oftest karakteriseret ved sammenfald af fodbuen, i værste fald i form af en såkaldt gængefod (*rocker-bottom*)-deformitet med plantar konvexitet (**Figur 3**). På grund af den ændrede fodarkitektur vil disse patienter have en abnorm trykfordeling plantart. Dette kombineret med neuropatien medfører callusdannelse og en øget forekomst af fodsår [5]. Risikoen for fodsår er øget med en faktor 4-5, svarende til en incidens på knap 20% [16].

Der findes forskellige klassifikationer af CA, hvoraf den mest anvendte er beskrevet af *Eichenholz* i 1966. Denne klassifikation er primært radiologisk og har tre faser: en nedbrydningsfase med ossøs destruktion, en koalescensfase med knoglegenopbygning og sluttelig en rekonstruktiv fase med ankylose. Ydermere kan CA inddeles efter anatomisk lokalisation. Type I involverer metatarsofalangeal- og interfalange-

alled. Type II involverer tarsometatarsalled (LisFrancs ledrække). Type III involverer tarsale led (Choparts ledrække). Type IV involverer ankelen og de subtalare led, og type V involverer calcaneus. Den hyppigste kliniske affektion er i mellemfoden (type II og III) [12].

Et nyt klassifikationssystem baseret på magnetisk resonans (MR)-skanning er for nyligt foreslået [17].

Diagnostiske principper

Diagnosen akut CA er fortsat en klinisk diagnose baseret på diffust ødem af en fod, evt. ankel og en øget hudtemperatur på minimum 2 °C sammenholdt med den kontralaterale fod. Man skal dog være opmærksom på de sjældne tilfælde med dobbeltsidig Charcot.

Der findes forskellige stadienddelinger af CA [18]. I det tidlige stadium er symptomerne meget beskedne. Ofte fortsættes belastningen af foden derfor uændret, hvilket fører til knoglesammenfald, instabilitet og deformitet, yderligere hævelse og evt. sår. Det er imidlertid af yderste vigtighed, at klinisk mistanke om CA straks medfører aflastning i gips eller behandlingsstøve f.eks. Aircast. Videre diagnostik foretages herefter med konventionel knoglerøntgen og knogleskintigrافي [19]. Knogleskintigrafien har høj sensitivitet, men ringe specificitet. Røntgenoptagelsen viser ofte helt normale forhold i de første uger, hvilket selvsagt kan afspore diagnostik-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Figur 2.
A. Typisk klinisk præsentation af den akutte Charcots fod.
B. På røntgenbilledet ses en normal fod.



Figur 3.
A. Typisk klinisk præsentation af den kroniske Charcots fod med deformation og udslettet svangbue.
B. På røntgenbilledet ses svære destruktions, halisterese og dannelse af rocker-bottom-fod.



ken. Det understreges, at man med knoglerøntgen, der viser normale forhold, ikke kan udelukke CA, og aflastning bør fortsætte, til yderlige undersøgelser foreligger. I tvivlstilfælde er MR-skanning nyttig. Ved denne opnås den bedste billedmæssige fremstilling af knoglestrukturen. **Figur 4** viser en klinisk anvendelig algoritme til diagnostisk udredning.

Ved vurdering af knoglerøntgen skal man især iagttage overgangen ved mellemfodens ledflader (Lisfrancs ledlinje), idet små forskydninger i ledfladen kan være første tegn på CA, specielt er afstanden mellem basis af metatars type I og II ofte øget som det første tegn. Det er nyttigt også at få foretaget siderøntgen af den belastede fod for at se hele fodbuen og vise eventuelle forandringer i eksempelvis Lisfrancs ledlinje med plantar forskydning af metatarsal i forhold til tarsalknoglerne. Knogleskintigrafisk ses der et diffust øget isotopoptag i det afficerede område med tydelig sideforskel. Den højeste diagnostiske specificitet opnås ved MR-skanning [20]. I den initiale fase af sygdommen forekommer der knoglemarvsødem, før forandringerne kan ses på røntgen. De differentialdiagno-

stiske overvejelser går primært på bløddelsinfektion, hæmatom, dyb venetrombose, osteomyelitis, arthritis urica og fraktur af anden genese. Traumatiske frakturer, spontanfrakturer og distorsioner hos diabetikere, hvor der ikke kan påvises neuropati, bliver ikke til CA. Men såfremt der er neuropati, bør der institueres behandling som ved CA, da disse tilstande meget ofte initierer processen mod udvikling af CA. I denne forbindelse er det vigtigt at påpege, at helingsprocessen ved traumatiske brud (typisk ankelbrud) i tilfælde af neuropati må påregnes at være 2-3 gange forlænget og med høj frekvens af komplikationer [21].

Den diagnostiske specificitet af leukocytskintigrafi er meget beskedent, men kan være relevant ved mistanke om bløddelsinfektion ikke mindst ved samtidigt sår. Der er kun få og små studier [22, 23], hvor man har forsøgt at differentiere mellem CA og osteomyelitis ved brug af leukocytskintigrafi. Den nøjagtige præcision af undersøgelsen kendes ikke. I en metaanalyse er det påvist, at leukocytskintigrafi har en sensitivitet på 84% og en specificitet på 80% ved osteomyelitis [24].

Alle patienter med CA har neuropati, oftest i svær grad. Diagnosen stilles simplest ved anvendelse af Semmes-Weinstein-monofilament (10 g) gerne suppleret med undersøgelse af vibrationssansen (biotesiometri eller stemmegaffel). Temperaturmåling foretages med en probe placeret på det varmeste sted på foden. En temperaturforskel på op til 6 °C i forhold til den kontralaterale side er almindelig. Målingerne foretages efter 15-20 minutters akklimatisering til omgivelsernes temperatur. Temperaturforskellen aftager over måneder og indgår i vurderingen af tilstandens aktivitet og immobiliseringens effektivitet

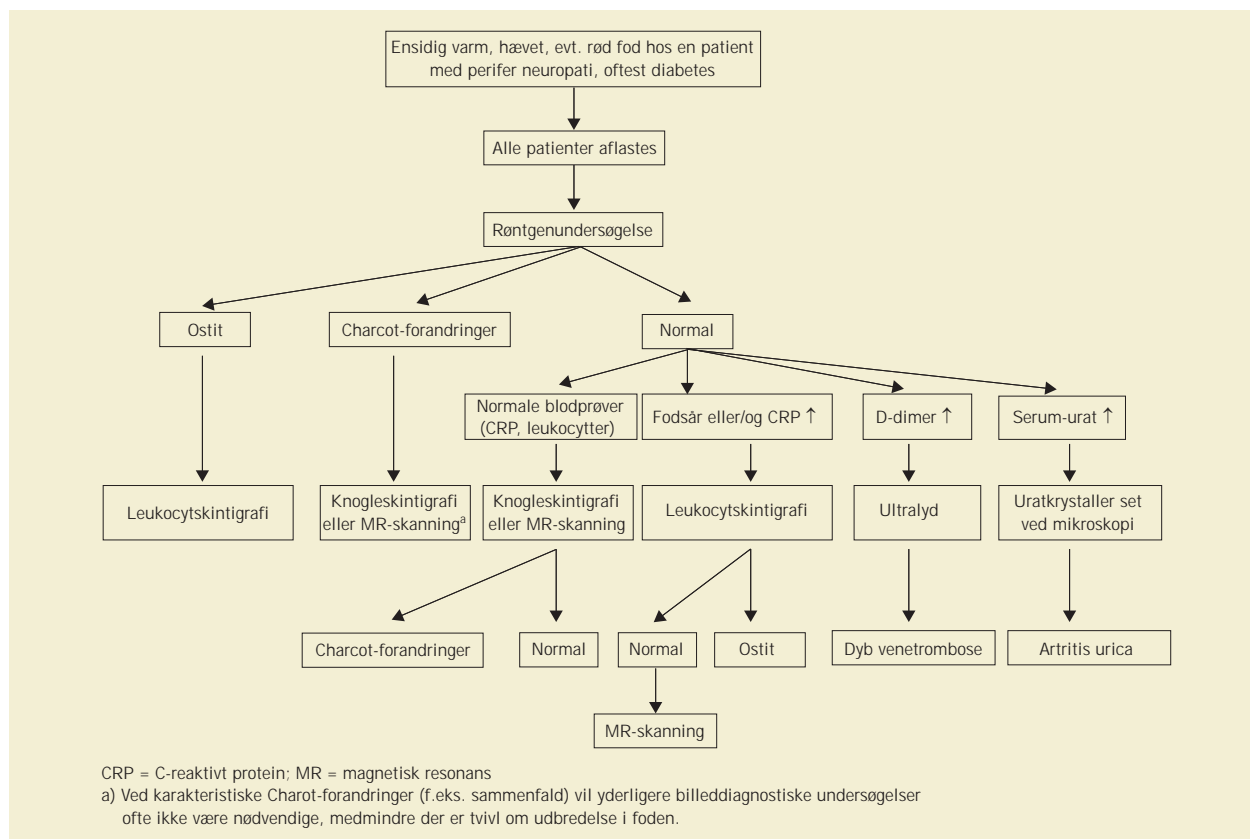
Behandling

Behandlingsmålene er: opheling på kortest mulig tid med mindst mulig deformitet og adækvat skoforsyning. Livslang kontrol, i reglen hos en fodterapeut, er obligatorisk.

Konservativ behandling

Den primære behandling ved mistanke om CA er aflastning. Gipsbandage anlagt som *total contact cast* har været anset som guldstandard. Gipsbehandling er resursekrævende, idet gipsen skal skiftes ugentligt for at reducere risikoen for gipsbetingede tryklæsioner. Gipsanlæggelsen på en fod med nedsat sensibilitet kræver stor rutine. I praksis anvendes der ofte andre former for aflastende bandager [25], f.eks. Aircast eller sandaler med stive såler, som bør udstyres med aflastende svangløft. Gips og Aircast er også effektive i behandlingen af ødemet, men kompressionsbind i Aircast kan være nødvendigt. En aftagelig plastikstøvle har været sammenlignet med gips i en klinisk kontrolleret undersøgelse vedrørende heling af neuropatiske fodsår. Undersøgelsen viste signifikant bedre helingsresultater ved gips [25, 26]. I en senere undersøgelse var der dog lige så gode resultater med støvle, når denne blev

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL



Figur 4. Forslag til algoritme ved udredning af den akutte Charcots fod.

gjort ikkeaftagelig med en låseanordning. Dette illustrerer, at komplians er et overordentlig vigtigt aspekt i behandlingen af diabetiske fodlæsioner. Patienterne skal instrueres nøje om sygdommens karakter. Utilfredsstillende fremgang vil i reglen skyldes, at aflastningen ikke anvendes korrekt. Total immobilisering anses for at være optimal, men er vanskelig at gennemføre i praksis og uhensigtsmæssig af hensyn til den metaboliske regulering og problemer med stigende vægt. Derfor er et indendørs regimen med belastning, helst under anvendelse af stokke, forsvarligt, og aktivitet tillades på en motionscykel eller en cykel (med Aircast).

Der er ikke konsensus eller videnskabelig dokumentation for nødvendig varighed af den aflastende behandling, men tre måneder er formentlig et minimum [25]. Forløbet monitoreres ved estimering af ødemtendens og måling af hudtemperatur. Instabilitet og løshed kontrolleres og svinder i reglen. En individuel vurdering skal altid lægges til grund, ikke mindst da tilstanden kan have et meget varierende tidsmæssigt forløb [4, 27, 28]. Når den akutte hævelse er væk kan patienten forsigtigt begynde mobilisering med vægtbelastning i gips (modelleret så den følger fodens svang) eller Aircast med optimalt svangstøttende indlæg.

En del patienter vil få tilbagefald og må atter immobiliseres [4]. Recidivfrekvenser på 18-33% er beskrevet. Den

gennemsnitlige behandlingstid i disse undersøgelser var henholdsvis fem måneder med Aircast og 11 måneder med gips.

Man ved fra undersøgelser af astronauter, at længere tids immobilisering i rummet giver et fald i knoglemineraltæthed (BMD) [29]. Der sker ligeledes et fald i BMD ved immobiliseringen af Charcots fod. For at undgå dette bør den aflastende behandling ikke vare for lang tid, og det er formentlig hensigtsmæssigt at forsøge mobilisering i hvert fald efter seks måneder, selv om der stadig er ødem og temperaturforskel på over 2 °C [30].

Når patienten afslutter den primære immobiliserende behandling og går over til at anvende tilpasset fodtøj (evt. behandlingsandaler), skal dette ske gradvist. Måltagning til specialfodtøj kan i reglen foretages de sidste par måneder i den forventede aflastningsfase, således at fodtøjet er klar til anvendelse, så snart mobilisering kan påbegyndes. Som udgangspunkt kræver CA håndsyet fodtøj, men i nogle situationer kan fabriksfremstillede sko med individuelt tilpasset indlæg være tilstrækkelig. Under alle omstændigheder skal skoene udstyres med total og stiv gængesål med rullefunktion. Da udvikling af kontralateral CA ligeledes er hyppig [5], bør begge sko udformes med denne gængefunktion. Efter tilpasning af fodtøj er det væsentligt med livslang kontrol af fødder

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

og fodtøj samt indlæg, idet der gradvist sker progression af foddeformiteter.

Farmakologisk behandling

Da diabetes, neuropati og CA er forbundet med nedsat BMD, har der været fokus på medicinsk behandling som ved osteoporose. Fra en patogenetisk synsvinkel kunne behandling med antiresorptive midler være relevant, men de ovennævnte teorier for CA's opståen spiller formentlig sammen, således at flere komponenter kan bidrage til tilstanden, og dermed opnås variabel effekt. For bisfosfonater foreligger der casestudier med en enkelt infusion af pamidronat, en randomiseret (ikke-placebokontrolleret) undersøgelse af alendronat 70 mg en gang ugentligt i seks måneder [31] og en dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret undersøgelse af en enkelt infusion af 90 mg pamidronat givet intravenøst [32]. Calcitonin (nasalspray 200 IE dagligt) og oralt indtaget calcium er også undersøgt [33]. Fælles for undersøgelseerne er manglen på et klinisk relevant effektmål. Desuden er virkningen målt ved indirekte effektmål (temperaturforskellen mellem Charcots fod og en rask fod, symptomscore, biokemiske markører for knogleomsætning) ikke entydig. Ydermere afspejler de biokemiske markører forholdene i hele skelettet, og ikke kun

i fodrodsknoglerne. Behandling med bisfosfonater eller en anden form for farmakologisk behandling er derfor ikke evidensbaseret, men bør undersøges i en regelret randomiseret dobbeltblindet, placebokontrolleret, klinisk undersøgelse med et klinisk relevant effektmål. Der er ikke konsensus om at screene patienter med CA for osteoporose, men det forekommer indtil videre rationelt.

Kirurgisk behandling

To tilstande kræver kirurgisk behandling, da de er ekstremitetstruende. Det drejer sig om kroniske sår under midtfoden forårsaget af knogleprominens, som ikke heler på aflastning, og CA i ankelregionen med kronisk instabilitet, som ikke lader sig kontrollere med ortose (evt. fodkapsel). Dette indebærer svær fejlstilling med udvikling af tryksår og ostitis. Midtfodssåret kan behandles med resektion af eksostosen [34, 35] eller genskabelse af svangbuen ved kileresektion og arthrodese [36], mens sygdommen er i en rolig fase. Ankelproblemet kræver arthrodese med ekstern eller intern fiksering og kompression. Disse indgreb udføres sjældent, er vanskelige og ekstensive og bør kun udføres på få afdelinger. Tidligere var resultaterne ringe, men der er nu en række arbejder, hvori det er dokumenteret, at mere end 90% af de opererede undgår amputation [21, 25, 37, 38].

Det opfattes af de fleste som kontraindiceret at foretage indgreb på en akut Charcots fod [38], da det kan afstedkomme øget inflammation og progression i tilstanden. Enkelte anbefaler dog multiplanær ekstern fiksering i den akutte fase [38].

Morbiditet/mortalitet

Der knytter sig en udpræget komorbiditet til CA. Mange patienter har retinopati og nefropati. Mortaliteten hos patienter med neuropati er øget, men det er uklart, om patienter med CA har yderligere øget mortalitet [39, 40]. Potentielt modificerbare risikofaktorer som hypertension, dyslipidæmi, rygning, forhøjet *body mass index* og de sendiabetiske komplikationer kræver intensiv medicinsk behandling og kontrol.

Centralisering af behandlingen

På grund af den komplekse diagnostik, monitorering og relative sjældenhed bør behandlingen centraliseres og varetages i centre, hvor man har erfaring i behandling af den diabetiske fod. Der skal derfor være entydige visitationsregler, og en vurdering skal kompetent kunne varetages på »straksbasis«. En tværfaglig centraliseret behandling bør involvere et team, der typisk består af en endokrinolog, en ortopædkirurg, en nuklearmediciner, en fodterapeut, en håndskomager og en bandagist.

Fremtidige perspektiver

En gruppe læger har dannet Dansk Selskab for den Diabetiske Fod (DSDF) med det sigte at fokusere på ensartede behand-

Faktaboks

Charcots fod er en ensidig rød, varm, insensitiv fod hos en diabetespatient

Diagnostisk udredning ved formodning om Charcots artropati

Måling af hudtemperatur efter 15 minutter uden strømper og sko.

Røntgen af hele foden i side- og anterior-posterior-plan specielt midtfoden (Lisfrancs linje). Der ses ofte halisterese og evt. luksationer og frakturer. Ofte er der initialt normale forhold.

Knogleskintigrafi (trefaset) viser øget aktivitet, også i de tidlige faser.

Herefter

Magnetisk resonans-skanning af foden (især mhp. at finde bløddelsfortykkelse, marvødem og mikrofragmenter intrakortikalt).

Behandling

Total aflastning indtil hævelsen er svundet, herefter gradvis mobilisering/indendørsregimen, gips eller Aircast og to krykkestokke.

Differentialdiagnostiske overvejelser

Infektion/absces, osteomyelitis, fraktur af anden årsag (traume), artrit urica, venetrombose og distorsion (ude-lukkelsesdiagnose).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

lingsstrategier og at udveksle erfaring og initiering af fælles multicenterbaserede forskningsaktiviteter. CA falder naturligt ind under dette område.

Korrespondance: *Tomas Møller Christensen*, Endokrinologisk og Gastroenterologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV. E-mail: tomas@dadlnet.dk

Antaget: 7. december 2007
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Charcot J. Sur quelques arthropathies qui paraissent dépendre d'une lésion du cerveau ou de la moelle épinière. *Arch Des Phys Norm Path* 1868;1: 161-78.
- Jordan WR. Neuritic manifestations in diabetes mellitus. *Arch Int Med* 1936; 57:307-12.
- Sinha S, Munichoodappa CS, Kozak GP. Neuro-arthropathy (Charcot joints) in diabetes mellitus (clinical study of 101 cases). *Medicine (Baltimore)* 1972;51:191-210.
- Armstrong DG, Todd WF, Lavery LA et al. The natural history of acute Charcot's arthropathy in a diabetic foot specialty clinic. *Diabet Med* 1997; 14:357-63.
- Fabrin J, Larsen K, Holstein PE. Long-term follow-up in diabetic Charcot feet with spontaneous onset. *Diabetes Care* 2000;23:796-800.
- Cundy TF, Edmonds ME, and Watkins PJ. Osteopenia and metatarsal fractures in diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1985;2:461-4.
- Petrova NL, Foster AV, Edmonds ME. Calcaneal bone mineral density in patients with Charcot neuropathic osteoarthropathy: differences between Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;22:756-61.
- Shapiro SA, Stansberry KB, Hill MA et al. Normal blood flow response and vasomotion in the diabetic Charcot foot. *J Diabetes Complications* 1998;12: 147-53.
- Jeffcoate WJ, Game F, and Cavanagh PR. The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes. *Lancet* 2005;366:2058-61.
- Hofbauer LC, Schoppert M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004;292: 490-5.
- Jeffcoate W. Vascular calcification and osteolysis in diabetic neuropathy – is RANK-L the missing link? *Diabetologia* 2004;47:1488-92.
- Rajbhandari SM, Jenkins RC, Davies C et al. Charcot neuroarthropathy in diabetes mellitus. *Diabetologia* 2002;45:1085-96.
- Jones KB, Maiers Yelden KA, Marsh JL et al. Ankle fractures in patients with diabetes mellitus. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87:489-95.
- Holstein P, Lohmann M, Bitsch M et al. Achilles tendon lengthening, the panacea for plantar forefoot ulceration? *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20: 37-40.
- Bitsch M, Saunte DM, Dall C et al. Charcot's arthropathy following digital amputation in the diabetic foot. *J Foot Ankle Surg* 2003;9:217-20.
- Larsen K, Fabrin J, Holstein PE. Incidence and management of ulcers in diabetic Charcot feet. *J Wound Care* 2001;10:323-8.
- Chantelau E, Poll LW. Evaluation of the diabetic charcot foot by MR imaging or plain radiography – an observational study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:428-31.
- Sella EJ, Barrette C. Staging of Charcot neuroarthropathy along the medial column of the foot in the diabetic patient. *J Foot Ankle Surg* 1999;38: 34-40.
- Edmonds ME, Clarke MB, Newton S et al. Increased uptake of bone radiopharmaceutical in diabetic neuropathy. *Q J Med* 1985;57:843-55.
- Chantelau E, Richter A, Schmidt Grigoriadis P et al. The diabetic charcot foot: MRI discloses bone stress injury as trigger mechanism of neuroarthropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:118-23.
- Fabrin J, Larsen K, and Holstein PE. Arthrodesis with external fixation in the unstable or misaligned Charcot ankle in patients with diabetes mellitus. *Int J Low Extrem Wounds* 2007;6:102-7.
- Palestro CJ, Mehta HH, Patel M et al. Marrow versus infection in the Charcot joint: indium-111 leukocyte and technetium-99m sulfur colloid scintigraphy. *J Nucl Med* 1998;39:346-50.
- Seabold JE, Flickinger FW, Kao SCS et al. Indium-111-Leukocyte/Technetium-99m-MDP Bone and Magnetic Resonance Imaging: Difficulty of Diagnosing Osteomyelitis in Patients with Neuropathic Osteoarthropathy. *J Nucl Med* 1990;31:549-56.
- Termaat MF, Raijmakers PGHM, Scholten HJ et al. The Accuracy of diagnostic imaging for the assessment of chronic osteomyelitis: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:2464-71.
- Pinzur MS, Lio T, Posner M. Treatment of Eichenholtz stage I Charcot foot arthropathy with a weightbearing total contact cast. *Foot Ankle Int* 2006;27: 324-9.
- Pakarinen TK, Laine HJ, Honkonen SE et al. Charcot arthropathy of the diabetic foot. Current concepts and review of 36 cases. *Scand J Surg* 2002;91: 195-201.
- Saltzman CL, Hagy ML, Zimmerman B et al. How effective is intensive non-operative initial treatment of patients with diabetes and Charcot arthropathy of the feet? *Clin Orthop Relat Res* 2005;185-90.
- Sinacore DR. Acute Charcot arthropathy in patients with diabetes mellitus: healing times by foot location. *J Diabetes Complications* 1998;12:287-93.
- Goodship AE, Cunningham JL, Oganov V et al. Bone loss during long term space flight is prevented by the application of a short term impulsive mechanical stimulus. *Acta Astronaut* 1998;43:65-75.
- Hastings MK, Sinacore DR, Fielder FA et al. Bone mineral density during total contact cast immobilization for a patient with neuropathic (Charcot) arthropathy. *Phys Ther* 2005;85:249-56.
- Pitocco D, Ruotolo V, Caputo S et al. Six-month treatment with alendronate in acute Charcot neuroarthropathy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2005;28:1214-5.
- Jude EB, Selby PL, Burgess J et al. Bisphosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy: a double-blind randomised controlled trial. *Diabetologia* 2001;44:2032-7.
- Bem R, Jirkovska A, Fejfarova V et al. Intranasal calcitonin in the treatment of acute Charcot neuroosteoarthropathy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006;29:1392-4.
- Rosenblum BI, Giurini JM, Miller LB et al. Neuropathic ulcerations plantar to the lateral column in patients with Charcot foot deformity: a flexible approach to limb salvage. *J Foot Ankle Surg* 1997;36:360-3.
- Brodsky JW and Rouse AM. Exostectomy for symptomatic bony prominences in diabetic charcot feet. *Clin Orthop Relat Res* 1993;21-6.
- Simon SR, Tejwani SG, Wilson DL et al. Arthrodesis as an early alternative to nonoperative management of charcot arthropathy of the diabetic foot. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82-A:939-50.
- Pelton K, Hofer JK, Thordarson DB. Tibiotalocalcaneal arthrodesis using a dynamically locked retrograde intramedullary nail. *Foot Ankle Int* 2006;27: 759-63.
- Jolly GP, Zgonis T, Polyzois V. External fixation in the management of Charcot neuroarthropathy. *Clin Podiatr Med Surg* 2003;20:741-56.
- Gazis A, Pound N, Macfarlane R et al. Mortality in patients with diabetic neuropathic osteoarthropathy (Charcot foot). *Diabet Med* 2004;21:1243-6.
- Moulik PK, Mtonga R, Gill GV. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. *Diabetes Care* 2003;26:491-4.