

Samenvatting

SAMENVATTING

Wereldwijd werd het aantal mensen met diabetes mellitus in 2021 geschat op 537 miljoen. Zonder urgente en preventieve maatregelen, zal dit aantal naar verwachting stijgen tot ongeveer 783 miljoen in 2045; dat is 1 op de 8 mensen. Een veelvoorkomende complicatie van diabetes is perifere neuropathie, een verminderde zenuwfunctie van de ledematen, wat leidt tot verlies van het beschermende gevoel in het zachte weefsel onder de voetzool (plantair) en bijdraagt aan een abnormaal looppatroon. Diabetes-gerelateerde voetulcera ontstaan meestal door overmatige mechanische belasting op het gevoelloze plantaire weefsel. Overmatige mechanische belasting kan leiden tot overmatige eeltvorming of voorstadia van een voetulcus, ook wel pre-ulceratieve laesies genoemd. Vervolgens kunnen kleine trauma's en ontstekingen door herhaaldelijke mechanische belasting leiden tot bloedingen onder het eelt. Verwijdering van het eelt kan dan een wond of ulcus onder de voet onthullen. Dit mechanisme wordt in de literatuur vaak beschreven als de meest voorkomende oorzaak van een plantair voetulcus. Wereldwijd leven 18,6 miljoen mensen met een diabetes-gerelateerd voetulcus; daarnaast lopen nog eens 130 miljoen mensen een verhoogd risico om een voetulcus te ontwikkelen. De verwachting is dat deze aantallen de komende jaren zullen stijgen door de wereldwijde toenemende incidentie van diabetes. Diabetes-gerelateerde voetulcera verhogen het risico op infectie, ziekenhuisopname, amputatie, en sterfte, en resulteren in hoge behandelingskosten. Om deze ernstige gevolgen te verminderen, is een effectievere preventie van diabetes-gerelateerde voetulcera nodig.

Hoge plantaire mechanische druk op blote voeten is een risicofactor op voetulcera bij mensen met diabetes en perifere neuropathie. Echter, blootvoetse plantaire druk op zichzelf is slechts een matige voorspeller van plantaire voetulcera. Het plantaire weefsel van de voeten van mensen met diabetes staat bloot aan een verscheidenheid aan mechanische belastingen die afhankelijk zijn van verschillende biomechanische en gedragsmatige belastingsfactoren van de voet. Andere factoren die een rol spelen bij de belasting van het plantaire weefsel zijn: de plantaire druk in de schoenen, het type en de hoeveelheid gewichtsdragende activiteit en het al dan niet dragen (therapietrouw) van voorgeschreven schoeisel tijdens deze activiteiten. De mechanische belasting van de voet is echter niet het resultaat van één belastingsfactor, maar het resultaat van de wisselwerking tussen deze factoren, ook wel bekend als cumulatieve plantaire weefselbelasting (CPTS, dat komt van het Engelse 'cumulative plantar tissue stress'). Hoewel het

belang van CPTS bij plantaire voetulcera wordt erkend in de literatuur, is het de afgelopen twintig jaar nauwelijks onderzocht. Eerder studies vonden geen statistisch significante associaties tussen CPTS en de ontwikkeling of genezing van plantaire ulcera. Wel werden lagere niveaus van CPTS gevonden bij mensen met betere klinische uitkomsten. Vanwege de erkenning van CPTS als parameter om de mechanische belasting te kwantificeren en het beperkte onderzoek tot nu toe, is er behoefte aan verder onderzoek naar CPTS en de impact ervan op de ontwikkeling van een voetulcus. Om beter inzicht te krijgen in CPTS en de interactie van de voetbelastingfactoren bij plantaire voetulcera bij mensen met diabetes en een hoog risico, werd de DIALOAD-studie ontworpen.

Dit proefschrift presenteert de resultaten van mijn promotieonderzoek die hebben bijgedragen aan een beter begrip van mechanische belasting en de interactie van de voetbelastingfactoren bij het ontstaan van plantaire voetulcera. Het algemene doel van dit proefschrift was om de voorspellende waarde van CPTS in het ontstaan van plantaire voetulcera te onderzoeken bij mensen met diabetes met een hoog risico op voetulcera. Om het niveau van CPTS te bepalen, hebben we eerst een nauwkeurig en allesomvattend biomechanisch model ontwikkeld door verschillende voetbelastingfactoren te integreren. Daarnaast hebben we de individuele voetbelastingfactoren – plantaire druk, gewichtdragende activiteit (activiteitsniveau en looppatroon) en therapietrouw aan het dragen van schoeisel – en hun bijdrage aan de hoeveelheid CPTS onderzocht.

In **hoofdstuk 1** werden de diabetes-gerelateerde voetziekte, het mechanisme achter het ontstaan van plantaire voetulcera, en het looppatroon van mensen met diabetes en perifere neuropathie geïntroduceerd. Daarnaast werd de veronderstelde en te onderzoeken rol van CPTS en de onderliggende voetbelastingfactoren voorgesteld bij het veroorzaken van voetproblemen bij mensen met diabetes.

Het systematische literatuuronderzoek in **hoofdstuk 2** geeft een overzicht van alle bestaande studies die individuele voetbelastingfactoren of combinaties daarvan (lees CPTS) associëren met voetulcus ontwikkeling en ulcusgenezing bij mensen met diabetes. Lagere blootvoetse plantaire druk werd geassocieerd met een lager risico op een voetulcus en kortere ulcus genezingstijd. Hogere therapietrouw van het dragen van schoeisel of hulpmiddelen leek geassocieerd te zijn met een lager risico op een voetulcus en kortere ulcus genezingstijd.



Verder werd onvoldoende bewijs gevonden met betrekking tot de associatie van gewichtdragende activiteit en plantaire druk gemeten in schoenen of hulpmiddelen met klinische uitkomsten. Daarnaast leek een lagere CPTS geassocieerd te zijn met een lager risico op een voetulcus en kortere ulcus genezingstijd. De kwaliteit van het bewijs was matig voor de associatie tussen blootvoetse plantaire druk en het risico op een voetulcus, en laag voor alle andere associaties. Dit systematische literatuuronderzoek toont de noodzaak van meer allesomvattend en prospectief onderzoek om beter inzicht te krijgen in de rol van de individuele en gecombineerde voetbelastingsfactoren in het ontstaan van diabetes-gerelateerde voetulcera.

In **hoofdstuk 3** staan de resultaten van het onderzoek naar de effecten van loopsnelheid en verschillende gewichtdragende activiteiten op de plantaire druk in de schoen bij mensen met diabetes met een hoog risico op een voetulcus beschreven. Bij toenemende loopsnelheid nam de plantaire piekdruk in de schoen significant toe en daalde de druk-tijd-integraal significant. Voor verschillende gewichtdragende activiteiten (lopen, staan, versnellen, vertragen, traplopen, lopen inclusief draaien, van zit naar sta en van sta naar zit transities) was de plantaire piekdruk in de schoen lager of niet verschillend in vergelijking met de plantaire piekdruk tijdens het lopen op zelfgekozen snelheid. De druk-tijd-integraal in de schoen was tijdens trap oplopen en afdalen hoger, tijdens staan lager, en bij andere activiteiten gelijk aan die bij lopen op zelfgekozen snelheid. De plantaire druk in de schoen hangt dus af van de loopsnelheid en het type gewichtdragende activiteit. In de huidige praktijk worden schoenen geëvalueerd door de plantaire druk te meten tijdens lopen op een zelfgekozen snelheid in een bewegingslaboratorium. In het dagelijks leven lopen mensen echter op verschillende snelheden en verrichten ze andere gewichtdragende activiteiten dan alleen lopen. De resultaten van deze studie suggereren dat de huidige methode voor schoenevaluatie mogelijk niet nauwkeurig de mechanische belasting op de voet weergeeft in het dagelijks leven van mensen met een hoog risico op een voetulcus.

De bevindingen van het onderzoek naar het verband tussen de aanwezigheid van perifere neuropathie en de kwaliteit van het lopen in het dagelijks leven bij mensen met diabetes staan beschreven in **hoofdstuk 4**. Mensen met diabetes en perifere neuropathie hadden een lagere loopsnelheid, lagere stapfrequentie, minder rompbeweging in verticale richting en minder symmetrie tussen de stappen met het rechter- en linkerbeen in verticale richting tijdens het lopen vergeleken met mensen met diabetes zonder

perifere neuropathie. Dit suggereert dat perifere neuropathie het looppatroon in het dagelijks leven negatief beïnvloedt, wat mogelijk leidt tot een slechtere loopkwaliteit. Een slechtere loopkwaliteit kan een factor zijn in het verhoogde valrisico bij mensen met diabetes en perifere neuropathie. Vergeleken met mensen met diabetes zonder perifere neuropathie hadden degenen met perifere neuropathie een kortere sta-tijd en minder zitmomenten in het dagelijks leven. Er was echter geen verschil in loopactiviteitsniveau (het dagelijks aantal stappen, loopmomenten en looptijd per dag). Dit suggereert dat perifere neuropathie en de negatieve impact ervan op de loopkwaliteit noch een oorzaak noch een gevolg lijken te zijn van het loopactiviteitsniveau in het dagelijks leven. Dit benadrukt het belang van het analyseren van de loopkwaliteit in het dagelijkse leven voor een grondig begrip van de impact van perifere neuropathie bij mensen met diabetes.

De resultaten van het onderzoek naar voorspellers van therapietrouw aan het dragen van schoenen en variaties in therapietrouw en activiteitsniveau bij mensen met een hoog risico op een diabetes-gerelateerde voetulcus staan beschreven in **hoofdstuk 5**. De algehele therapietrouw aan het dragen van voorgeschreven schoeisel was 63%, de therapietrouw thuis was 59% en de therapietrouw buitenshuis was 74%. Er werd geen voorspeller voor de algehele therapietrouw gevonden. De therapietrouw thuis en buitenshuis verschilden significant van elkaar en bovendien waren ze matig gecorreleerd met elkaar. Een slechter ingestelde diabetes, op basis van een hoger HbA1c-niveau, werd geassocieerd met een lagere therapietrouw thuis, en een groter aantal dagelijkse stappen werd geassocieerd met een lagere therapietrouw buitenshuis. De gevonden voorspellers verklaarden minder dan 12% van de variantie in therapietrouw. Dit suggereert dat we andere potentiële voorspellers moeten onderzoeken, of de mogelijkheid moeten overwegen dat therapietrouw niet goed kan worden voorspeld op basis van meetbare gegevens. Vanwege de verschillen in voorspellers en mate van therapietrouw, kunnen therapietrouw binnenshuis en buitenshuis worden beschouwd als verschillende gedragingen. Daarom is het belangrijk om in toekomstig onderzoek de therapietrouw thuis en buitenshuis apart te bekijken, zodat we gerichtere strategieën kunnen ontwikkelen voor het dragen van schoeisel en het voorkomen van diabetes-gerelateerde voetulcera.

In **hoofdstuk 6** staan de nieuw ontwikkelde biomechanische CPTS-modellen van verschillende complexiteit beschreven, waarbij bestaande modellen werden uitgebreid met plantaire drukken verkregen uit verschillende



gewichtdragende activiteiten en loopsnelheden. Daarnaast staan in **hoofdstuk 6** de resultaten van de vergelijking van bestaande en nieuwe CPTS-modellen beschreven, waarin is onderzocht of ze qua nauwkeurigheid en uitvoerbaarheid overeenkomen met een referentiemodel bij mensen met diabetes met een hoog risico op een voetulcus. Bestaande CPTS-modellen omvatten alleen lopen als gewichtdragende activiteit, terwijl mensen in het dagelijks leven ook andere gewichtdragende activiteiten uitvoeren. Het meest uitgebreide CPTS-model dat mogelijk was gezien de beschikbare metingen (het referentiemodel) omvatte druk-tijd-integralen van elke loopstap (blootvoets en met schoenen aan), gespecificeerd voor snelheid; elk sta-moment (blootvoets en met schoenen aan); elke transitie en stap tijdens traplopen. Naast de bijdrage van lopen aan de berekende CPTS, was de bijdrage van staan aanzienlijk. Dit benadrukt de aanvullende waarde van het toevoegen van staan als gewichtdragende activiteit in het CPTS-model. Bovendien leverden blootvoets lopen en staan de grootste bijdrage aan de berekende CPTS. Dit benadrukt het belang van het onderscheid maken tussen blootvoetse en met schoenen aan uitgevoerde gewichtdragende activiteiten. Daarentegen waren de bijdragen van zit-sta-transities en traplopen aan de berekende CPTS minimaal vanwege de beperkte blootstelling. Daarom kwam het CPTS-model dat blootvoetse en in-schoen druk-tijd-integralen per loopstap en sta-moment omvatte het beste overeen met het referentiemodel. Dit model vereiste de minste aanvullende parameters naast de bestaande modellen om CPTS nauwkeuriger te bepalen.

Gebruikmakend van de kennis ontwikkeld in de voorgaande hoofdstukken werden de bevindingen van het onderzoek naar de voorspellende waarde van CPTS op het ontstaan van plantaire voetulcera – het hoofddoel van dit proefschrift – beschreven in **hoofdstuk 7**. Als secundaire analyse werd de associatie tussen CPTS en pre-ulceratieve laesies en overmatig eelt onderzocht. In totaal ontwikkelden 22 van de 60 (37%) deelnemers in de studie een plantair voetulcus. Het CPTS niveau was 1.06 GPa·s/dag bij deelnemers die een plantair ulcus ontwikkelden en 1.10 GPa·s/dag bij deelnemers die geen plantair ulcus ontwikkelden. Het niveau van CPTS bleek niet voorspellend voor het ontstaan van plantaire voetulcera bij mensen met diabetes die een hoog risico lopen. Significante voorspellers van plantaire voetulcera waren het hebben van een pre-ulceratieve laesie of overmatig eelt en een lagere loopsnelheid. Secundair vonden we dat een hoger niveau van CPTS significant geassocieerd is met de aanwezigheid van een pre-ulceratieve laesie of overmatig eelt op regio's in de voorvoet. Deze prospectieve studie vond dat CPTS geen directe voorspeller was voor het ontstaan van plantaire

voetulcera bij mensen met diabetes met een hoog risico op een voetulcus. We identificeerden echter wel dat een lagere loopsnelheid een voorspeller bleek op het ontstaan van plantaire voetulcera. Daarnaast ondersteunen onze bevindingen grotendeels het mechanisme achter het ontstaan van plantaire voetulcera, waarbij CPTS leidt tot pre-ulceratieve laesies of overmatig eelt, die op hun beurt leiden tot ulcera, en benadrukken het belang van de behandeling van pre-ulceratieve laesies en overmatig eelt.

Tenslotte staan in **hoofdstuk 8** de belangrijkste bevindingen van de studies uit dit proefschrift, de methodologische overwegingen met betrekking tot de DIALOAD studie, en aanbevelingen voor de klinische praktijk en toekomstig onderzoek.