

# HET DIABETISCH ULCUS: PATHOFYSIOLOGIE, DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING.

## DEEL 1 VAN EEN OVERZICHTSARTIKEL

L.C. Schreuder\*, K. Bakker\*\*, G.J.M. Akkersdijk\*\*\*

Het voetulcus is een veelvoorkomende en ernstige complicatie bij diabetes mellitus. Prompte en adequate behandeling is van groot belang. Neuropathie, biomechanische overbelasting en slechte perifere vascularisatie zijn etiologische factoren. Infectie kan het proces verergeren. Naast anamnese en lichamelijk onderzoek dient aanvullend onderzoek hiernaar plaats te vinden. De behandeling is gericht op etiologische factoren, waaronder drukontlasting en eventuele vaatreconstructie, en lokaal op het ulcus met debrideren en infectiebestrijding. Bloedglucose-waarden dienen goed te worden gereguleerd.

Over de juiste wondbehandeling bestaat geen consensus. In gerandomiseerde onderzoeken moet de optimale effectiviteit van verschillende wondverband-middelen worden vastgesteld. Met biotechnologische technieken zijn nieuwe middelen ontwikkeld. Een overzicht wordt gegeven. Een multidisciplinaire voetenzorg is essentieel voor de behandeling en follow up van diabetische voetulcera.

In dit eerste deel van het overzichtsartikel over het diabetisch ulcus komen achtereenvolgend de pathofysiologie, de diagnostiek en de behandeling aan de orde. In het tweede deel, getiteld 'Het diabetisch ulcus: nieuwe ontwikkelingen in de behandeling', dat in het volgende WCS Nieuws zal verschijnen, worden nieuwe behandelingsmethoden besproken. Het tweede deel zal eindigen met een beschouwing door de auteurs, als afsluiting van dit overzichtsartikel.

### INLEIDING

Het aantal mensen met diabetes mellitus in Nederland bedraagt ongeveer 300.000 en zal in 2005 zijn toegenomen tot circa 355.000 (1). De aandoening kent vele complicaties, waaronder hart- en vaatziekten, neuropathie, retinopathie en nierinsufficiëntie. Een andere, ernstige complicatie betreft de diabetische voet. De definitie hiervan, geformuleerd in de International Consensus on the Diabetic Foot, luidt: "infectie, ulceratie en/of destructie van diepe weefsels van de voet geassocieerd met neurologische afwijkingen en perifeer vaatlijden van het onderbeen" (2).

De incidentie van de diabetische voet wordt geschat op 10% (3) en leidt tot vele en langdurige ziekenhuisopnamen. Een amputatie van (een deel van) de voet is hierbij niet altijd te voorkomen. De kwaliteit van leven, mede gebaseerd op mobiliteit en zelfstandigheid, vermindert bij een langdurig voetprobleem. Het voorkomen of anderszins tijdig en adequaat behandelen van diabetische voetulcera is essentieel.

In dit artikel wordt de pathofysiologie van de diabetische voet besproken. Vervolgens komen de diagnostiek en de algemene behandelingsprincipes aan bod. Op lokale wondbehandeling wordt ingegaan aan de

hand van verscheidene wondverbandmiddelen, gebruikt in de dagelijkse praktijk. Tevens zal aandacht worden geschonken aan nieuwe ontwikkelingen vanuit de biotechnologie. Tot slot volgt een behandelingsoverzicht zoals die wordt gevolgd door het voetenteam in het Spaarne Ziekenhuis Heemstede.

### PATHOFYSIOLOGIE

Bij het ontstaan van een diabetisch voetulcus zijn drie factoren van belang: neuropathie van perifere zenuwen, vasculaire afwijkingen in het onderbeen en verminderde gewrichtsmobiliteit, in de angelsaksische literatuur 'limited joint mobility' (LJM) genoemd.

#### Neuropathie van perifere zenuwen

Diabetische neuropathie is gedefinieerd als de aanwezigheid van tekenen of symptomen van perifere zenuwdysfunctie in mensen met diabetes, nadat andere oorzaken zijn uitgesloten (2). Omdat het sluipend ontstaat, bestaat het gevaar dat de patiënt het niet direct bemerkt. De zenuwdysfunctie is onder te verdelen in sensorische, motorische en autonome neuropathie.

- Sensorische neuropathie leidt tot een vermindering in proprioceptie voor pijn, temperatuur en druk. De patiënt zal traumata of wrij-

ving- en drukplaatsen niet bemerken.

- Aantasting van het motorische deel van zenuwen leidt tot atrofie van de kleine voetspieren, wat leidt tot een dysbalans tussen antagonistische spiergroepen. De positie van botdelen ten opzichte van elkaar verandert, waardoor de normale voetstand verdwijnt. Er kunnen hamertenen ontstaan, waarbij de metatarsalia-kopjes naar plantair prominieren (4). Een verkeerde drukbelasting ontstaat. De voet kan minder goed gebruikt worden, met loopstoornissen als gevolg.
- Autonome neuropathie verandert de bloedstroomregulatie en vermindert transpiratie. Fissuren ontstaan in de droge huid. De veranderde bloedstroomregulatie verhoogt de flow door arterio-veneuze shunts, waarmee de arteriolen buiten spel worden gezet. Er ontstaat een warme voet, met opgezette venen.

#### Vasculaire afwijkingen

Vasculaire afwijkingen bij diabetes mellitus worden verdeeld in microangiopathie en macroangiopathie. Macroangiopathie ontstaat door atherosclerose. De onderbeenarteriën zijn vaak aangedaan, de voetarteriën blijven relatief gespaard. Atherosclerose kan het gevolg zijn

van roken, hypertensie of metabole stoornissen, zoals dyslipidemie. Micro-angiopathie wordt veroorzaakt door een verdikking van de basaalmembraan en zwelling van het endotheel in de capillairen. Het is onduidelijk of deze micro-angiopathie een rol speelt bij het optreden van ischemie en ulceratie (4). Bij end-arteriën, zoals in tenen, ontstaat er sneller ischemie wanneer de weefselperfusie vermindert. Vasculaire afwijkingen zijn een comorbiditeit bij de mens met diabetes. In de Framingham studie had de helft van de patiëntenpopulatie met diabetes mellitus afwezige voetpulsaties, een klinisch teken voor perifeer vaatlijden (5). In het onderzoek van LoGerfo uit 1984 werd een statistisch significante relatie gevonden tussen atherosclerose in het onderbeen en weefselischemie (6). Mogelijk zou perifeer vaatlijden invloed hebben op het ontstaan van diabetische ulcera. Een verandering in circulerende lipoproteïnen bij diabetes mellitus zou hieraan mede ten grondslag liggen. Een atherogeen lipidspectrum is dan het gevolg: een laag HDL-cholesterol met een hoge triglyceriden-bloedwaarde.

#### **Verminderde gewrichtsmobiliteit (LJM)**

De gewrichtsmobiliteit verandert bij mensen met diabetes. Mogelijk ontstaat dit ten gevolge van bindweefselveranderingen, secundair optredend na glycosylering van spier-, pees- en kapselwitte (4). Deze metabole stoornis veroorzaakt verstijving van de voetgewrichten. Tezamen met een veranderde voetstand door motorische neuropathie en een abnormaal looppatroon ontstaat een veranderde biomechaniek van de voet. De natuurlijke schokdemping verdwijnt en drukverhoging op de huid ontstaat. Door neuropathisch sensibiliteitsverlies worden deze stimuli niet meer opgevangen. Als een normale, fysiologische reactie op drukverhoging ontstaat callus, waardoor lokaal de druk juist verder toeneemt.

#### **Andere factoren**

De volgende factoren kunnen een rol spelen in de totstandkoming of ver-

ergering van een diabetisch ulcus.

- Slechtzittend schoeisel of een voettrauma kan de initiële oorzaak zijn.
- Het wondbed is een ideale voedingsbodem voor bacteriën. Infecties van weke-delen (cellulitis) of bot (osteomyelitis) kunnen het gevolg zijn. De wondgenezing wordt vertraagd doordat de ontstekingsfase langer duurt, gezond weefsel afsterft en afzet van nieuw weefsel wordt verhinderd (7). Door de verminderde immuunrespons bij diabetes mellitus ontstaan infecties sneller. Pathogene micro-organismen worden minder adequaat door het afweer-systeem onschadelijk gemaakt.
- Algemene risicofactoren zijn onder andere een slechte visus, alleen wonen en een lage socio-economische status. Dit laatste kan worden verklaard door non-compliance of mogelijke zelfverwaarlozing, slechte educatie en/of voorlichting en moeilijk toegang vinden tot het zorgcircuit (2).

Neuropathie is de belangrijkste factor, aanwezig in bijna de helft van diabetische voetulcera. Bij een minderheid van deze voetulcera is het vaatlijden de belangrijkste oorzakelijke factor (15-20%), of bestaat er een gemengd neuro-ischemisch beeld (20-40%) (8).

#### **DIAGNOSTIEK**

##### **Neuropathische pathologie**

Nachtelijke klachten van pijn, hitte- of koude-sensaties en paresthesiën kunnen optreden of een afwezig gevoel van de voet kan op de voorgrond staan. In het algemeen is het lichamenlijk onderzoek waardevoller daar de patiënt door sensorische uitval volstrekt klachtenvrij kan zijn. Tekenend voor neuropathische voetpathologie zijn spieratrofie en een droge huid. De voet kan warm zijn, met opgezette venen op de voetrug. Er kan sprake zijn van een voetdeformiteit, zoals klauwtenen, hallux rigidus of een Charcot-voet. Callus kan aanwezig zijn op druk- of schuurplekken. Tevens is er sprake van een verminderde sensibiliteit voor pijn, temperatuur en vibratie. Hiervoor dient de voet neurologisch te worden onderzocht.

Het testen van vibratieperceptie wordt uitgevoerd met een 128 Hz stemvork, die aangeslagen op de halux wordt gezet. Een verminderde vibratiezin is een risicofactor voor het ontstaan van voetulcera. Het testen van de drukperceptie wordt uitgevoerd met behulp van Semmes-Weinstein monofilamenten (10g). Het bepaalt de mate van protectieve (beschermende) sensibiliteit. Het filament dient loodrecht op de huid te worden gedrukt totdat het filament doorbuigt. Zodoende wordt iedere keer eenzelfde hoeveelheid druk uitgeoefend. De patiënt moet aangeven of de druk wordt gevoeld en de plaats benoemen. Deze methode heeft een hoog voorspellende waarde over het ontstaan van een diabetisch voetulcus in de toekomst (2).

Het testen van de fijne tastzin wordt uitgevoerd met behulp van een watje of veertje. Inspectie van de schoen kan de lokalisatie van druk- en/of schuurplekken verklaren.

#### **VASCULAIRE PATHOLOGIE**

Bij perifeer vaatlijden kunnen klachten van claudicatio intermittens (Fontaine stadium II) of nachtelijke en/of continue rustpijn (Fontaine stadium III en IV) bestaan. Toch kan er ook zonder klachten een uitgebreid perifeer vaatlijden bestaan bij diabetes patiënten met neuropathisch sensibiliteitsverlies. Gericht moet gevraagd worden naar algemene risicofactoren voor atherosclerose, zoals roken en alcoholgebruik. Afwezigheid van pulsaties van de a. tibialis posterior en de a. dorsalis pedis zijn een aanwijzing voor perifeer vaatlijden. Er kan een vertraagde capillary refill aanwezig zijn, verergerd door elevatie. In principe voelt de voet koud aan. Bij aanwezigheid van neuropathie kan de voet juist warm aanvoelen. Bij inspectie van het ulcus ziet men veelal een slecht doorbloed ulcus met weinig tekenen van granulatie en paars-rode huidverkleuringen.

De enkel-arm index (EAI), de transcutate zuurstofmeting en het echo doppler (duplex)-onderzoek zijn niet-invasieve meetmethodes. Bij perifeer vaatlijden moet de enkel-arm index juist geïnterpreteerd wor-

den aangezien de meetwaarde vals-verhoogd kan zijn door arterieverkalking (mediasclerosis door Moenckeberg sclerosis). Een onderzoek van McNeeley et al. classificeerde de EAI als een matige voorspeller van voetulcera (9). Meting van de systolische teendruk zou van additionele waarde kunnen zijn. Een transcutaan gemeten lage zuurstofspanning (<30 mmHg) heeft een goede voorspellende waarde voor een gestoorde wondgenezing. Een invasief onderzoek is angiografie, waarbij contrast intra-arterieel wordt gespoten om de arteriën te visualiseren. Om contrastnefropathie te voorkomen, dient de patiënt adequaat te worden gehydrateerd, eventueel door intraveneuze vochttoediening.

#### **Bijkomende problematiek: infecties**

In een al langer bestaand ulcus bevindt zich altijd kolonisatie door potentieel pathogene micro-organismen. De aanwezigheid van purulent wondvocht en twee of meer tekenen van ontsteking (erytheem, warmte, gevoeligheid, induratie en zwelling) wordt beschouwd als bewijzend voor een infectie (10). Soms heeft de patiënt koorts. Herkenning van een onderliggende infectie is niet altijd eenvoudig: door overliggend callus kan een infectie aan het oog worden onttrokken.

Door een adequaat afgenomen (diepe) wondkweek, met materiaal van de wondbodem, kunnen de bacteriën gedetermineerd worden. Laboratoriumonderzoek kan een verhoogd CRP of leucocytose aan het licht brengen. Bij ernstige infecties kan ontregeling van de bloedglucose plaatsvinden (hyperglycemie). Met een röntgenfoto, afgedrukt op hoog-kwalitatief mammografiefilm, kan het bestaan van osteïtis of osteomyelitis worden aangetoond. Eventueel kan als aanvulling een botsintigrafie of MRI-scan worden overwogen.

#### **BEHANDELING**

De algemene behandeling is gericht op de gehele etiologie. Het behandelplan omvat drukontlasting, circulatieherstel bij bewezen ischemie, bestrijding van infectie, wondverzor-

ging en metabole controle. Systemische behandeling heeft tevens aandacht. Hieronder valt de normalisering van de bloedglucosewaarde, het behandelen van eventueel aanwezige comorbiditeit, het nastreven van een goede voedings-toestand en het voorkomen van (enkel)oedeem. Medicatie met een negatief effect op de perifere circulatie dient zoveel mogelijk te worden vermeden.

Hieronder volgt een meer gedetailleerd overzicht van de verschillende behandelingen.

#### **Drukontlasting**

Callusverwijdering is een essentieel onderdeel van de behandeling. Druk wordt verminderd, en er ontstaat een beter zicht op het onderliggende weefsel. Deze handeling kan worden uitgevoerd door een podotherapeut. Bij een klein ulcus kan de druk soms worden opgevangen met eenvoudige maatregelen, zoals een aanpassing van de inlay, vilt in de schoen of een revalidatieschoen. Ortheses, zool- en schoenaanpassingen kunnen door een orthopedisch schoenmaker op maat worden gemaakt. Total contact cast (TCC) is een speciale gipsbehandeling van het onderbeen. Het gips dient elke twee weken te worden gewisseld totdat het ulcus is genezen. Het vermindert de druk door deze gelijkmatig te verdelen over het plantaire oppervlak. Dit is met name van belang bij ulcera die ontstaan zijn op plaatsen met verhoogde druk, bijvoorbeeld plantair onder MTP I. Een voordeel is dat de cast zelf gedeeltelijk gewichtdragend is. TCC is gecontraïndiceerd bij patiënten met een geïnfecteerde of ischemische wond (10). Een onderzoek tussen TCC en standaard maatregelen voor drukreductie liet een vermindering van het absoluut risico zien van bijna 60% bij patiënten behandeld met TCC(11).

#### **Vaatbehandeling**

Geadviseerd moet worden om ongezonde leefgewoonten, zoals roken, te staken. Een lokale vernauwing in de grotere arteriën kan worden behandeld met ballondilatatie (dotteren). Indien dit niet mogelijk is, kan mogelijk reconstructieve vaatchirur-

gie plaatsvinden met autologe vene of een kunststofprothese. Vastgesteld is dat reconstructieve therapie een vasculair voetulcus kan genezen, of een amputatie kan voorkomen (12). Vaak is herstel van de arteriële bloedvoorziening niet meer mogelijk. Dan zal moeten worden overgegaan tot amputatie van (een deel van) de voet of het onderbeen, tot op een niveau met een adequate doorbloeding.

#### **Infectiebehandeling**

Debridement is het chirurgisch verwijderen van avitaal weefsel uit het wondgebied (2) en is zo mogelijk de eerste behandeling bij een diabetisch ulcus. Het is altijd noodzakelijk, ook indien het een klinisch niet geïnfecteerd ulcus betreft, want necrotisch weefsel is een ideale voedingsbodem voor bacteriën. Bij een klinisch beeld van infectie wordt gestart met antibiotica nadat kweken zijn afgenomen. Afhankelijk van de ernst van de infectie geschiedt dit per os of intraveneus. Lokale applicatie van antibiotica is niet succesvol. In de Consensus Diabetische Voet is de initiële keuze voor een antibioticum gebonden aan een specifieke wondindeling (13). Bij een oppervlakkig geïnfecteerd ulcus dient gestart te worden met flucloxacilline, met clindamycine als tweede keus. Staphylococci en streptococci zijn in dit geval de meest voorkomende verwekkers. Bij een diepe infectie dient een tweede generatie cefalosporine of ceftriaxon, in combinatie met clindamycine of metronidazol, te worden gegeven. Eventueel kan ook amoxicilline-clavulaanzuur worden gebruikt. Het derde-generatie antibioticum ciprofloxacine, gecombineerd met clindamycine, is de beste keuze bij een pseudomonas infectie. Het gebruik van deze laatste antibiotica-combinatie als 'blinde' therapie staat nog ter discussie. Bij sepsis of een dreigend verlies van het been kan een keuze worden gemaakt tussen imipenem-cilastatine, piperacilline-tazobactam of ceftazidime. In aanvang van deze therapie wordt eenmaal daags Gentamycine toegevoegd. Op geleide van de kweekuitslag kunnen de antibiotica worden aangepast tot een smaller werkings-

spectrum. Als een infectie te ver is gevorderd, zoals bij osteomyelitis bij een diep ulcus, zal het aangedane botdeel veelal moeten worden geamputeerd.

### Wondverzorging

Het doel van een wondverbandmiddel is het verkleinen van het infectierisico, het voorkomen van een zich herhalend trauma, en het optimaliseren van de kwaliteit van het wondbed (10). Een vochtig wondbed is een belangrijke voorwaarde voor efficiënte wondgenezing. De mogelijkheden voor lokale wondbehandeling zijn zeer divers. Een overzicht wordt gegeven in Tabel I en II. Factoren die invloed hebben op de keuze van een specifiek wondverbandmiddel zijn onder andere wondtype, aanwezigheid van exsudaat, conditie van de omringende huid, kans op recidiverende traumata en de kosten.

Wondverbandmiddelen kunnen absorberen, rehydreren, afdekkend zijn of gewoonweg comfort geven. Duidelijk moet zijn dat wondverbandmiddelen nooit chirurgisch debridement of drukontlasting kunnen vervangen. Door de voet hoog te leggen verdwijnt oedeem en vermindert de (interne)drukbelasting op de wond. Hierbij moet worden gelet op het ontstaan van hielnecrose. Hoogleggen van de voet heeft wel een nadelig effect op de vascularisatie. Een veel toegepast middel in de beginfase van de postoperatieve wondbehandeling is de 10% oplossing van jodiumverbindingen. De reden hiervoor is dat jodiumverbindingen bekend staan om hun sterk bacteriostatische effect, met een breed werkingsspectrum. Voor langdurig gebruik zijn deze te cytotoxisch doordat ze een snelle en primaire regeneratie van de dermis negatief beïnvloeden (14).

\* **L.C. Schreuders,**  
arts-assistente chirurgie

\*\* **Dr. K. Bakker,**  
internist-endocrinoloog

\*\*\* **Dr. G.J.M. Akkersdijk, chirurg**  
Spaarne Ziekenhuis, locatie Heemstede  
Afdelingen chirurgie en interne  
geneeskunde  
Postbus 354 2100 AJ Heemstede

### TABEL I. VERBANDMIDDELEN:

-alginaat (Seasorb®, Kaltostat®):	absorberen exsudaat
-poly-urethaan schuimverband (Biatain®):	absorberen exsudaat
-hydrocolloïden (Duoderm®):	handhaven wondvochtigheid
-vetgaas (Unitule®):	huidsoepelheid verbeteren
-povidonjoodgaas (Inadine®):	sterk antiseptisch

### TABEL II. WOND MIDDELEN:

-cadexomeerjood (Iodosorb®):	absorberen exsudaat, antiseptisch
-hydrogel (Purilon Gel®, Duoderm Hydrogel®):	rehydratie
-natriumchloride oplossing:	bevochtigend
-hyaluronzuur (Hyaff®)	neovascularisatie bevorderen
-povidonjood (Betadine®):	sterk antiseptisch
-natriumhypochloriet (Hypochloriet zalf FNA):	antimicrobieel, debridement
-collagenase (Novuxol®):	debridement (enzymatisch)
-eusol-paraffine:	debridement (chemisch)
-waterstofperoxide:	debridement (chemisch)

### LITERATUUR

- Bakker K, Dooren J. Een gespecialiseerde voetenpolikliniek voor diabetespatiënten vermindert het aantal amputaties en is kostenbesparend. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138(11): 565-569.
- International Consensus on the Diabetic Foot by the International Working Group on the Diabetic Foot. May 1999.
- Michels RPJ. Consensus 'diabetische voet'. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987; 131: 112-116.
- Boulton AJM. The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview. *Diab Med* 1996; 13: S12-S16
- Abbott RD, Brand FN, Kannel WB. Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: experiences from the Framingham study. *Am J Med* 1990; 88:376-381.
- LoGerfo FW, Coffman JD. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes: implications for foot care. *N Engl J Med* 1984; 311: 1615-1619.
- Robson MC, Stenberg BD, Heggars JP. Wound healing alterations caused by infection. *Clin Plast Surg* 1990; 17: 485-92.
- Edmonds ME, Blundeli MP, Morris HE, et al. Improved survival of the diabetic foot: the role of a specialised foot clinic. *Q J Med* 1986; 232: 763-71.
- McNeeley MJ, Boyko EJ, Ahroni JH, et al. The independent contributors of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulcerations. *Diabetes Care* 1995; 18:216-219.
- American Diabetes Association. Consensus Development Conference on diabetic foot wound care. *Diab Care* 1999; 22(8): 1354-60.
- Mueller MJ, Diamond JE, Sinacore DR, et al. Total contact casting in treatment of diabetic plantar ulcers. Controlled clinical trial. *Diab Care* 1989; 12:384-388.
- Logerfo FW, Gibbons GW, Pomposelli FB et al. Trends in the care of the diabetic foot: expanded role of arterial reconstruction. *Arch Surg* 1992; 127: 617-621.
- Nederlandse Diabetes Federatie (NDF) en Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Diabetische voet. In: NDF-CBO. Diabetische retinopathie, diabetische nefropathie, diabetische voet & hart-en vaatziekten bij diabetes mellitus 1998. Utrecht: CBO; 1998.
- Rodeheaver G, Bellamy W, Kody M. Bactericidal activity and toxicity of iodine-containing solutions in wounds.

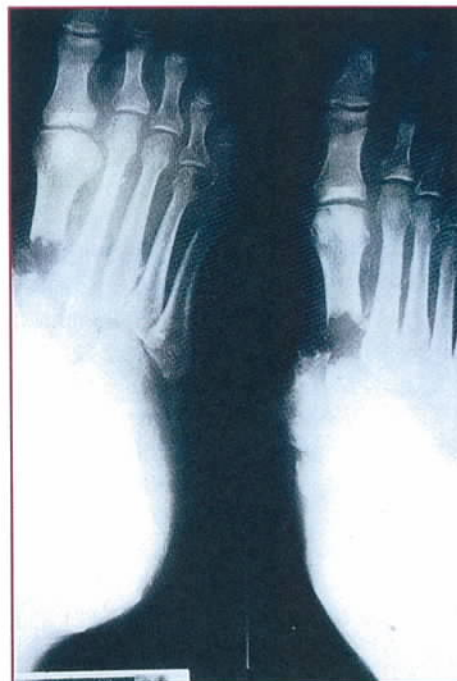
- Arch Surg 1982; 117: 181-185.
15. Pierce GF, Mustoe TA, Altrock BW, et al. Role of platelet-derived growth factor in wound healing. *J Cell Biochem* 1991; 45: 319-26.
  16. Grotendorst GR, Martin GR, Pencev D, et al. Stimulation of granulation tissue formation by platelet-derived growth factor in normal and diabetic rats. *J Clin Invest* 1985; 76: 2323.
  17. Ladin D. Becaplermin Gel (PDGF-BB) as Topical Wound Therapy. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105(3):1230-1231.
  18. Steed DL, Donohoe D, Webster M, et al. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 61-66.
  19. Wieman TJ, Smiell JM, Yachin S. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (Becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. *Diab Care* 1998; 21: 822-827.
  20. Sato N, Shimizu H, Suwa K, et al. MPO activity and generation of active O<sub>2</sub> species in leucocytes from poorly controlled diabetic patients. *Diab Care* 1992; 15: 1050-52.
  21. Marhoffer W, Stein M, Maeser E, et al. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diab Care* 1992; 15: 256-60.
  22. Bakker K, Schaper NC. Het diabetisch voetulcus: nieuwe ontwikkelingen in de behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144(9): 409-12.
  23. Gough A, Clapperton M, Rolando N, et al. Randomised placebo-controlled trial of granulocyte-colony stimulating factor in diabetic foot infection. *Lancet* 1997; 350: 855-9.
  24. Mason J, O'Keeffe, Hutchinson A, et al. A systematic review of foot ulcer in patients with Type 2 diabetes mellitus. II: treatment. *Diab Med* 1999; 16: 889-909.
  25. Edmonds ME, Foster AV, McColgan M. 'Dermagraft': a new treatment for diabetic foot ulcers. *Diab Med* 1997; 14: 1010-1011.



*Figuur 1. Oppervlakkig ulcus, veroorzaakt door mechanische stress bij hamertenen en voetstandverandering. Let op de spieratrofie.*



*Figuur 2. Gangreen van de vierde teen.*



*Figuur 3 + 4. Vijfzeventigjarige man met diepe voetinfectie en osteomyelitis.*