

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ & ΕΙΔΙΚΗ
ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ**

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Π ΣΦΗΚΑΚΗΣ

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ
RGTA MATRIX ΣΤΗΝ ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΤΩΝ ΧΡΟΝΙΩΝ
ΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΕΛΚΩΝ**

ΓΕΩΡΓΙΑ ΣΑΜΑΚΙΔΟΥ

ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2024

Ημερομηνία αίτησης έναρξης διδακτορικής διατριβής: 22/11/2019

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 18/12/2019

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 21/02/2020

Ημερομηνία υποστήριξης διδακτορικής διατριβής: 4/12/2024

Βαθμός διδακτορικής διατριβής: Άριστα

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Τεντολούρης Νικόλαος (επιβλέπων): Καθηγητής Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ

Μακρυλάκης Κωνσταντίνος: Καθηγητής Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ

Κόκκινος Αλέξανδρος: Καθηγητής Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Αρκαδόπουλος Νικόλαος: Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Τεντολούρης Νικόλαος: Καθηγητής Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ

Γεωργόπουλος Σωτήριος: Καθηγητής Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ

Μακρυλάκης Κωνσταντίνος: Καθηγητής Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ

Κόκκινος Αλέξανδρος: Καθηγητής Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ

Λυμπερόπουλος Ευάγγελος: Καθηγητής Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ

Αγγελούση Άννα: Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Θανοπούλου Αναστασία: Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ

ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΟΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΣ. ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣ ΚΑΙ ΤΟΙΣ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ. ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ, ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΙΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ, ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ονοματεπώνυμο: Γεωργία Σαμακίδου

Ημερομηνία γέννησης: 14 Φεβρουαρίου 1991

Τόπος γέννησης: Λάρισα

ΣΠΟΥΔΕΣ

12/2019 - σήμερα

Υποψήφια διδάκτωρ

Ιατρική Σχολή Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Θέμα διδακτορικής διατριβής: «Μελέτη της επίδρασης της θεραπείας με RGTA matrix στην επούλωση των χρόνιων διαβητικών ελκών»

9/2017- 1/2019

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών: Η Διατροφή στην Υγεία και στη Νόσο

Σχολή Επιστημών Υγείας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Διπλωματική εργασία: «Παθοφυσιολογία της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης»

10/2008 - 6/2014

Πτυχίο Ιατρικής, Βαθμός: «Λίαν Καλώς – Οκτώ» (7,55)

Ιατρική Σχολή Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

3 μήνες κλινικής άσκησης και θεωρητικής εκπαίδευσης στο Université Catholique de Lille, Lille, France (πρόγραμμα Erasmus)

09/2005 - 06/2008

Απολυτήριο Λυκείου, Βαθμός: 19 και 9/10

Εκπαιδευτήρια Μ.Ν. Ράπτου

ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

9/2022 - σήμερα	Ειδικευόμενη Ιατρός Ενδοκρινολογικής Κλινικής Ειδικό Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Πειραιά ΜΕΤΑΞΑ
11/2021 – 9/2022	Ερευνήτρια στο πρόγραμμα «Μελέτη της επίδρασης διαφόρων μορίων σε διαβητικά έλκη ασθενών και κυτταροκαλλιέργειες» Ειδικός Λογαριασμός Κονδυλίου Έρευνας Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
12/2019 - 9/2022	Επιστημονική Συνεργάτις Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Διαβητολογικό Κέντρο ΓΝΑ «Λαϊκό»
1/2019 - 8/2020	Επιστημονική Συνεργάτις Β' Ογκολογική Κλινική Νοσοκομείου Metropolitan General
06/2017 - 05/2018	Ιατρός Υπηρεσίας Υπαίθρου ΚΥ Τυρνάβου – ΠΙ Βερδικούσιας (5η ΥΠΕ)
04/2015 - 06/2017	Ειδικευόμενη Ιατρός Παθολογικής Κλινικής Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. A Single Center, Randomized Controlled Trial on the Efficacy of Topical Application of ReGenerating Tissue Agents (RGTA) Technology in Diabetic Foot Ulcers.
Samakidou G, Eleftheriadou I, Anastasiou IA, Kosta O, Tentolouris A, Evangelou K, Tentolouris N Int J Low Extrem Wounds. 2024 Jun 4:15347346241259893. doi: 10.1177/15347346241259893. Epub ahead of print. PMID: 38832415.
2. Non-Classical Aspects of Obesity Pathogenesis and Their Relative Clinical Importance

for Obesity Treatment.

Samakidou GE, Koliaki CC, Liberopoulos EN, Katsilambros NL. Healthcare (Basel). 2023 May 3;11(9):1310. doi: 10.3390/healthcare11091310. PMID: 37174852; PMCID: PMC10178220.

3. The health benefits of olive oil in cardiovascular disease prevention: an update.

Samakidou G, Katsilambros N, Tentolouris N, Liberopoulos E. J Atherosclerosis Prev Treat. 2023 Jan-Apr;14(1):8-10 | doi:10.53590/japt.02.1042

4. Acute effect of coffee consumption on blood pressure, QTc interval, and heart rate variability in people with type 2 diabetes.

Zacharopoulou O, **Samakidou G**, Eleftheriadou I, Tentolouris A, Chatzieleftheriou N, Kosta O, Tentolouris N. Hellenic J Cardiol. 2022 Nov-Dec;68: 68-69. doi: 10.1016/j.hjc.2022.06.003. Epub 2022 Jun 24. PMID: 35753548.

5. The effect of vitamin D supplementation on mortality and intensive care unit admission of COVID-19 patients. A systematic review, meta-analysis and meta-regression.

Tentolouris N, **Samakidou G**, Eleftheriadou I, Tentolouris A, Jude EB. Diabetes Metab Res Rev. 2022 May;38(4):e3517. doi: 10.1002/dmrr.3517. Epub 2022 Jan 15. PMID: 34965318; PMCID: PMC9015406.

6. Nonpharmacological Management of Diabetic Foot Ulcers: An Update.

Eleftheriadou I, **Samakidou G**, Tentolouris A, Papanas N, Tentolouris N. Int J Low Extrem Wounds. 2021 Sep;20(3):188-197. doi: 10.1177/1534734620963561. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33073653.

7. Rare diabetic neuropathies: It is not only distal symmetrical polyneuropathy.

Samakidou G, Eleftheriadou I, Tentolouris A, Papanas N, Tentolouris N. Diabetes Res Clin Pract. 2021 Jul;177:108932. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108932. Epub 2021 Jun 30. PMID: 34216680.

8. Therapeutic Properties of Honey for the Management of Wounds; Is There a Role in the

Armamentarium of Diabetic Foot Ulcer Treatment? Results From In vitro and In vivo Studies.

Anastasiou IA, Eleftheriadou I, Tentolouris A, **Samakidou G**, Papanas N, Tentolouris N
Int J Low Extrem Wounds. 2021 Jun 18;15347346211026819. doi:
10.1177/15347346211026819. Epub ahead of print. PMID: 34142897.

9. Παθοφυσιολογία της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης.

Σαμακίδου Γ., Ντάιος Γ., Μακαρίτσης Κ. Αρτηριακή Υπέρταση, 28, 3: 270-281, 2019

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Συν- ερευνήτρια στη μελέτη FOCUS NN9535-4352 (Long-term Effects of Semaglutide on Diabetic Retinopathy in Subjects With Type 2 Diabetes) στο Διαβητολογικό Κέντρο της Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. **A single centre, randomised controlled trial on the efficacy of regenerating tissue agents technology in diabetic foot ulcers**

G. Samakidou, I. Eleftheriadou, I. A. Anastasiou, O. Kosta, A. Tentolouris, K. Evangelou, N. Tentolouris, Greece

60th annual meeting EASD, 9-13 September 2024 (προφορική ανακοίνωση)

2. **Lenvatinib ως πρώτη γραμμή θεραπείας σε μη εξαιρεσιμο μεταστατικό θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδή**

N. Μήρτσου¹, N. Σουρδάκος¹, O. Τσανταρλιώτη¹, M. Νησωτάκη¹, Δ. Μαζαράκης¹, Γ. **Σαμακίδου**¹, E. Φεργάδης², A. Δρακοπούλου¹, A. Δρόσου¹, B. Καλτζίδου¹, E. Βενιού¹

¹ Ενδοκρινολογικό Τμήμα, ΓΑΝΠ Μεταξά , ² Α΄ Παθολογική Κλινική, ΓΑΝΠ Μεταξά

50^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και Μεταβολισμού, 4-6 Μαΐου 2023

3. Καταγραφή ασθενών με οστεοαρθροπάθεια Charcot της τελευταίας δεκαετίας σε ένα τεταρτοβάθμιο ιατρείο διαβητικού ποδιού

Ουρανία Κώστα¹, Ιωάννα Ελευθεριάδου¹, Αναστασία Κουλουρή¹,
Γεωργία Σαμακίδου¹, Α. Τεντολούρης¹, Χ. Σιαφάρικας¹, Ιωάννα Αναστασίου¹,
Σταυρούλα Λόντου¹, Ελευθερία Παπαχριστοφόρου¹, Γ. Καραμανάκος¹,
Ν. Τεντολούρης¹

¹ Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών και Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΑ «Λαϊκό»

20^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, 18-21 Μαΐου 2022 (προφορική ανακοίνωση)

4. Εμφάνιση οστεοαρθροπάθειας Charcot μετά από οστεομυελίτιδα – έλκος κάτω άκρου σε ασθενή με διαβήτη: παρουσίαση κλινικών περιστατικών

Γεωργία Σαμακίδου¹, Ιωάννα Ελευθεριάδου¹, Ουρανία Κώστα¹, Α. Τεντολούρης¹,
Δ. Τσιλιγγίρης¹, Αναστασία Κουλουρή¹, Αγαθή Κοντογιαννάτου¹, Ιωάννα Αναστασίου¹,
Γεωργία Μάρκου¹, Φωτεινή Ντζιώρα¹, Ν. Τεντολούρης¹

¹ Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών και Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΑ Λαϊκό

20^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, 18-21 Μαΐου 2022

5. Εκτίμηση της αρθροπάθειας Charcot με τη μέθοδο της μικροκυματικής ραδιομετρίας

Α. Τεντολούρης, Ιωάννα Ελευθεριάδου, Ουρανία Κώστα, Γεωργία Σαμακίδου,
Δ. Τσιλιγγίρης, Παρασκευή Κοντραφούρη, Αικατερίνη Μπαρμπαγιάννη,
Θ. Μπεμπλιδάκης, Γ. Καραμανάκος, Δ. Μπασούλης, Ν. Τεντολούρης

Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική και Διαβητολογικό Κέντρο, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό»

20^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, 18-21 Μαΐου 2022

6. Επίδραση της θεραπείας με μιμητικό της θεικής ηπαράνης στην επούλωση των

χρόνιων διαβητικών ελκών: προκαταρκτικά αποτελέσματα τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης

Σαμακίδου Γεωργία, Ελευθεριάδου Ιωάννα, Κώστα Ουρανία, Τεντολούρης Αναστάσιος, Τσιλιγγίρης Δημήτριος, Λαμπρινός Δημήτριος, Κουλουρή Αναστασία, Παπαχριστοφόρου Ελευθερία, Ντζιώρα Φωτεινή, Μάρκου Γεωργία, Τεντολούρης Νικόλαος

Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών και Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΑ Λαϊκό

8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εταιρίας Μελέτης Παθήσεων Διαβητικού Ποδιού, 3-6 Φεβρουαρίου 2022 (προφορική ανακοίνωση)

7. Μελέτη της επίδρασης της καινοτόμου θεραπείας με μιμητικό της θεικής ηπαράνης στην επούλωση των χρόνιων διαβητικών ελκών

Γεωργία Σαμακίδου, Ιωάννα Ελευθεριάδου, Ουρανία Κώστα, Α. Τεντολούρης, Δ. Τσιλιγγίρης, Δ. Λαμπρινός, Αναστασία Κουλουρή, Ελευθερία Παπαχριστοφόρου, Φωτεινή Ντζιώρα, Ν. Τεντολούρης

19^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, 2-5 Ιουνίου 2021 (προφορική ανακοίνωση)

8. Μελέτη της επίδρασης της εφαρμογής Vergenix™ flowable gel στην επούλωση διαβητικών ελκών

Αναστασία Κουλουρή, Ιωάννα Ελευθεριάδου, Ουρανία Κώστα, **Γεωργία Σαμακίδου**, Α. Τεντολούρης, Δ. Λαμπρινός, Χ. Σιαφάρικας, Παρασκευή Κοντραφούρη, Ε. Παπαχριστοφόρου, Ν. Τεντολούρης

19^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, 2-5 Ιουνίου 2021

9. Η έκφραση της ιρισίνης στην οξεία αρθροπάθεια Charcot

Α. Τεντολούρης, Ιωάννα Ελευθεριάδου, Ιωάννα Αναστασίου, Ουρανία Κώστα, Δ. Τσιλιγγίρης, **Γεωργία Σαμακίδου**, Παρασκευή Κοντραφούρη, Κατερίνα Μπαρμπαγιάννη, Ευαγγελία Σιάμη, Ι. Μουρούζης, Ν. Τεντολούρης

19^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, 2-5 Ιουνίου 2021

10. Αξιολόγηση νέας συσκευής θερμού-ψυχρού για την ανίχνευση της απώλειας της προστατευτικής αισθητικότητας σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη.

Ουρανία Κώστα, Ιωάννα Ελευθεριάδου, **Γεωργία Σαμακίδου**, Αναστασία Κουλουρή, Α. Τεντολούρης, Άννα Κουτρομπέλη, Φωτεινή Ψαχούλια, Αγαθή Κοντογιαννάτου, Δ. Μπασούλης, Ν. Τεντολούρης

19^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, 2-5 Ιουνίου 2021

11. Συσχέτιση της εμφάνισης ελκών στα κάτω άκρα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη κατ' αντιστοιχία με το επικρατούν άνω άκρο

Δ. Λαμπρινός, Ιωάννα Ελευθεριάδου, Ουρανία Κώστα, **Γεωργία Σαμακίδου**, Αναστασία Κουλούρη, Παρασκευή Κοντραφούρη, Χ. Σιαφάρικας, Α. Τεντολούρης, Γ. Καραμανάκος, Αναστασία Παπαϊωάννου, Ν. Τεντολούρης

19^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, 2-5 Ιουνίου 2021

12. Rhabdomyolysis and acute kidney injury induced by treatment with lipid-lowering drugs: A case report

Georgia Samakidou, Dimitra Tsionara, Armonia Chatzigeorgiou, Ourania Triantafyllou, Konstantinos Pateras, Konstantinos Krapis, Konstantinos Karakousis, Theodora Konstantoula, Spiridon Karamagkiolis, Konstantinos Karamitsos

Department of Internal Medicine, General Hospital of Larissa, Larissa, Greece

10th International Congress of Internal Medicine, 22-24 March 2018

13. Συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου καρπιαίου σωλήνα σε υπέρβαρους προδιαβητικούς ασθενείς σε σχέση με υπέρβαρους μη προδιαβητικούς ασθενείς

Σ. Καραμαγκιώλης^{1,2}, Πολυξένη Χούση¹, Ουρανία Τριανταφύλλου², Δήμητρα Τσιονάρα², **Γεωργία Σαμακίδου**², Αρμονία Χατζηγεωργίου², Ευαγγελία Μάρη², Κ. Αβραμίδης³

¹ Διαβητολογικό Ε.Ι. Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, ² Παθολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, ³Ορθοπαιδική Κλινική + Ε.Ι. Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας
15^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, 15-18 Μαρτίου 2017

14. Hypercalcemic crisis induced by oral calcium and Vitamin D supplements in post-surgical hypoparathyroidism: A case report

Ourania Triantafyllou, **Georgia Samakidou**, Dimitra Tsionara, Flora Koumoutsou, Georgios Banis, Konstantinos Krapis, Spiridon Karamagkiolis, Konstantinos Karakousis, Konstantinos Karamitsos

Department of Internal Medicine, General Hospital of Larissa, Greece

9th International Congress of Internal Medicine, 9-11 March 2017

15. A case of visceral leishmaniasis in a young man with fever, weight loss and night sweats

Georgia Samakidou, Dimitra Tsionara, Ourania Triantafyllou, Armonia Chatzigeorgiou, Konstantinos Krapis, Theodora Konstantoula, Konstantinos Karakousis, Vasileios Lalos, Konstantinos Karamitsos

Department of Internal Medicine, General Hospital of Larissa, Greece

9th International Congress of Internal Medicine, 9-11 March 2017

16. Scleroderma (Systematic sclerosis) : A case report

¹Georgios Gkountouras,¹ Melpomeni Mparka,¹Dimitra Tsionara,¹**Georgia Samakidou**,
¹Ourania Triantafyllou,¹Nikolaos Aggelis, ¹Theodora Konstantoula,¹Konstantinos Krapis,¹ Vasileios Lalos,¹Konstantinos Karamitsos

¹Department of Internal Medicine, General Hospital of Larissa, Greece

8th Larissa International Congress of Internal Medicine, 17-19 March 2016

17. Portal vein thrombosis: An unexpected finding in a 34 years old male with abdominal pain: A case report

¹Dimitra Tsionara,¹**Georgia Samakidou**,¹Georgios Gkountouras,¹Ourania Triantafyllou,
¹Georgios Banis,¹Konstantinos Karakousis,¹Theodora Konstantoula,¹Konstantinos
Krapis, ¹Konstantinos Karamitsos

¹Department of Internal Medicine, General Hospital of Larissa

8th Larissa International Congress of Internal Medicine, 17-19 March 2016

ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Παρακολούθηση συνεδρίων, σεμιναρίων και ημερίδων: 26

Περιεχόμενα

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1	Εισαγωγή στον σακχαρώδη διαβήτη	17
2	Σύνδρομο διαβητικού ποδιού	18
2.1	Ορισμός- επιδημιολογικά στοιχεία	18
2.2	Αιτιοπαθογένεια διαβητικού ποδιού	20
2.2.1	Νευροπάθεια	21
2.2.2	Περιφερική αρτηριακή νόσος.....	22
2.2.3	Άλλοι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εξέλκωσης	23
3	Επούλωση των ελκών	25
3.1	Φάσεις της επούλωσης.....	25
3.1.1	Φάση αιμόστασης.....	25
3.1.2	Φλεγμονώδης φάση	26
3.1.3	Παραγωγική φάση	27
3.1.4	Φάση αναδιαμόρφωσης.....	29
3.2	Παθοφυσιολογία της επούλωσης στα διαβητικά έλκη.....	29
3.2.1	Χρόνια φλεγμονή	29
3.2.2	Υπεργλυκαιμία	30
3.2.3	Διαταραχές των κυττάρων της επούλωσης	31
3.2.4	Ιστική υποξία.....	32
3.2.5	Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και διαταραχές αγγειογένεσης.....	32
3.2.6	Διαταραχή της έκκρισης νευροπεπτιδίων	33
3.2.7	Διαταραχές εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και μεταλλοπρωτεΐναιών.....	34
4	Διαχείριση των ελκών.....	36
4.1	Καθιερωμένη θεραπεία.....	36

4.1.1	Αποφόρτιση	36
4.1.2	Τοπική φροντίδα του έλκους	37
4.1.3	Αντιμετώπιση της λοίμωξης	39
4.1.4	Έλεγχος και αποκατάσταση ιστικής αιμάτωσης	40
4.2	Συμπληρωματικοί παράγοντες	41
4.2.1	Αυξητικοί παράγοντες	41
4.2.2	Βιομηχανικά υποκατάστατα δέρματος	42
4.2.3	Ανθρώπινες αμνιακές μεμβράνες	42
4.2.4	Βλαστικά κύτταρα	43
4.2.5	Ακυτταρικά βιοπροϊόντα	44
4.2.6	Κερατινοκύτταρα και ινοβλάστες	44
4.2.7	Συστήματα μεταφοράς βιοϋλικών	45
4.2.8	Συστήματα μεταφοράς παραγόντων μέσω γονιδίων	46
4.2.9	Συστήματα αρνητικής πίεσης	46
4.2.10	Υπερβαρικό οξυγόνο	47
4.2.11	Θεραπείες Βασιζόμενες στην Ενέργεια	48
5	Συμβολή της τεχνολογίας ReGenerating Tissue Agents (RGTA) στην επούλωση των χρόνιων διαβητικών ελκών	49
5.1	Χαρακτηριστικά της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας	49
5.2	Θεϊκή ηπαράνη	50
5.3	Τεχνολογία ReGenerating Tissue Agents (RGTA)	50
5.4	Πειραματικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση των RGTA στην επούλωση	52
5.5	Κλινικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση των RGTA στην επούλωση	53

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1	Ερευνητική υπόθεση	56
2	Υλικό και μέθοδοι	57

2.1	Σχεδιασμός.....	57
2.2	Πληθυσμός.....	57
2.2.1	Κριτήρια εισαγωγής.....	57
2.2.2	Κριτήρια αποκλεισμού.....	58
2.3	Παρεμβάσεις.....	59
2.3.1	Προεισαγωγική περίοδος (2 εβδομάδες).....	59
2.3.2	Περίοδος παρέμβασης	63
2.3.3	Περίοδος παρακολούθησης	64
2.4	Καταληκτικά σημεία της μελέτης	64
2.4.1	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο	64
2.4.2	Δευτερογενή καταληκτικά σημεία	64
2.5	Λήψη βιοψιών και ανάλυση.....	65
2.6	Στατιστική ανάλυση	68
3	Αποτελέσματα.....	69
3.1	Χαρακτηριστικά ασθενών και ελκών κατά την ένταξη.....	69
3.2	Καταληκτικά σημεία	73
3.3	Αποτελέσματα ιστολογικής και ανοσοϊστοχημικής ανάλυσης	76
4	Συζήτηση.....	92
5	Συμπεράσματα	96
6	Περίληψη	98
7	Summary	100
8	Βιβλιογραφικές αναφορές.....	102

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1 Εισαγωγή στον σακχαρώδη διαβήτη

Ο όρος «σακχαρώδης διαβήτης» χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια ετερογενή ομάδα μεταβολικών νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από υπεργλυκαιμία λόγω διαταραχών στην έκκριση ή/και στη δράση της ινσουλίνης [1]. Ο σακχαρώδης διαβήτης ως μεταβολικό νόσημα έχει λάβει διαστάσεις «πανδημίας», καθώς έχει υπολογιστεί ότι προσβάλλει 537 εκατομμύρια ενήλικες παγκοσμίως (10.5% του πληθυσμού ηλικίας 20-79 ετών) [2]. Ιδιαίτερα δυσοίωνες είναι οι προβλέψεις για το μέλλον, καθώς υπολογίζεται ότι μέχρι το 2045 το νούμερο αυτό θα έχει αυξηθεί κατά 46% και αναμένεται να αγγίξει τα 783 εκατομμύρια [2].

Σύμφωνα με την τελευταία ταξινόμηση της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρίας [3] διακρίνονται οι εξής τύποι διαβήτη:

1. Τύπου 1 διαβήτης (λόγω αυτοάνοσης καταστροφής των β-κυττάρων του παγκρέατος)
2. Τύπου 2 διαβήτης (λόγω αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης που οδηγεί σε προοδευτική έκπτωση της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος)
3. Ειδικοί τύποι διαβήτη (σύνδρομα μονογονιδιακού διαβήτη, βλάβες της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, όπως παγκρεατίτιδα και κυστική ίνωση, διαβήτης επαγόμενος από φάρμακα, όπως τα γλυκοκορτικοειδή και οι αντιρετροϊκές αγωγές, διαβήτης μετά από μεταμόσχευση οργάνων)
4. Σακχαρώδης διαβήτης κύησης

Η υπεργλυκαιμία που χαρακτηρίζει τον σακχαρώδη διαβήτη διαταράσσει διάφορα μεταβολικά μονοπάτια. Συγκεκριμένα, αυξάνει την εναπόθεση προϊόντων αυξημένης γλυκοζυλίωσης (advanced glycation end-products, AGEs), ενεργοποιεί την οδό των πολυολών και της εξοζαμίνης και αυξάνει την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου συμβάλλοντας στη δημιουργία του οξειδωτικού stress. Οι διαταραχές αυτές σχετίζονται με την ανάπτυξη των χρόνιων επιπλοκών του διαβήτη, οι οποίες διακρίνονται σε δύο ευρείες κατηγορίες, στις μικροαγγειοπαθητικές (αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια, νεφροπάθεια) και στις μακροαγγειοπαθητικές (περιφερική αρτηριακή νόσος, αγγειακή εγκεφαλική νόσος και στεφανιαία νόσος) [4].

2 Σύνδρομο διαβητικού ποδιού

2.1 Ορισμός- επιδημιολογικά στοιχεία

Το σύνδρομο διαβητικού ποδιού ορίζεται ως η παρουσία λοίμωξης, εξέλκωσης ή/και καταστροφής των εν τω βάθει ιστών που σχετίζεται με την παρουσία νευροπάθειας ή/και περιφερικής αρτηριακής νόσου στα κάτω άκρα των ασθενών με διαβήτη [5].

Τα έλκη διαβητικού ποδιού είναι μια σοβαρή επιπλοκή του διαβήτη καθώς απασχολούν ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών και επιφέρουν σοβαρές συνέπειες τόσο σε επίπεδο ατόμου όσο και στα συστήματα υγείας [5]. Τα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα ελκών του διαβητικού ποδιού συχνά ποικίλλουν λόγω διαφορών στον σχεδιασμό των μελετών και στους υπό εξέταση πληθυσμούς [6]. Αναλυτικότερα, έχει αναφερθεί ότι ο επιπολασμός των ελκών στον γενικό πληθυσμό ατόμων με διαβήτη κυμαίνεται από 4-10%, με χαμηλότερα ποσοστά να καταγράφονται στους νέους (1.5-3.5%) συγκριτικά με τους πιο ηλικιωμένους (5-10%) [5]. Σύμφωνα με δεδομένα της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη, 40 με 60 εκατομμύρια άνθρωποι με διαβήτη παγκοσμίως έχουν έλκος στον άκρο πόδα [2]. Σε μία μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2017, ο επιπολασμός των διαβητικών ελκών παγκοσμίως υπολογίστηκε στο 6.3%. Διαφορές υπήρχαν μεταξύ των ηπείρων και ενδεικτικά, τα ποσοστά της Βόρειας Αμερικής και της Ευρώπης ήταν αντιστοίχως 13,0% (95% διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval, CI): 10,0-15.9%) και 5,1% (95%CI: 4.1-6.0%) [7]. Σύμφωνα με μια μελέτη των Armstrong και συνεργατών, ο κίνδυνος για ένα άτομο με σακχαρώδη διαβήτη να αναπτύξει εξέλκωση κατά τη διάρκεια της ζωής του κυμαίνεται από 19- 34% [8]. Εξ αυτών, περίπου το 20% θα χρειαστεί ακρωτηριασμό, είτε ελάσσονα (κάτωθεν του αστραγάλου), είτε μείζονα (άνωθεν του αστραγάλου) [8], ενώ το 10% δεν θα επιβιώσει πάνω από έναν χρόνο μετά τη διάγνωση της εξέλκωσης [6]. Ιδιαίτερα μετά από ακρωτηριασμό, η θνητότητα υπερβαίνει το 70% μετά από 5 έτη για όλους τους ασθενείς με διαβήτη, ενώ αγγίζει το 74% μετά από μόλις 2 έτη για τους ασθενείς με διαβήτη υπό θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας [8]. Ένα άλλο στατιστικό δεδομένο που απασχολεί ιδιαίτερος την επιστημονική κοινότητα και τους επαγγελματίες υγείας που δραστηριοποιούνται στον τομέα του διαβητικού ποδιού είναι τα υψηλά ποσοστά επανεμφάνισης ελκών (ulcer recurrence). Ως επανεμφάνιση ορίζεται η ανάπτυξη έλκους είτε σε περιοχή προηγηθείσας εξέλκωσης είτε σε νέα περιοχή μετά από πλήρη

επούλωση παλαιότερου έλκους [9]. Έχει υπολογιστεί ότι περίπου 40% των ασθενών θα έχουν επανεμφάνιση του έλκους σε διάστημα 1 έτους μετά την πλήρη επούλωση, ενώ τα ποσοστά αυτά διαμορφώνονται σε 60% και 65% σε 3 και 5 έτη αντίστοιχα [8]. Χαρακτηριστικά, η προηγηθείσα εξέλκωση θεωρείται ο κυριότερος προγνωστικός παράγοντας επανεμφάνισης έλκους· έχει προταθεί, λοιπόν, ότι ο όρος «ασθενής σε ύφεση» είναι πιο δόκιμος από τον όρο «θεραπευμένος ασθενής» όταν πρόκειται για άτομα με διαβήτη που επιτυγχάνουν πλήρη επούλωση ενός έλκους [8].

Τα έλκη διαβητικού ποδιού επιφέρουν σημαντική οικονομική επιβάρυνση τόσο στον ασθενή όσο και στα συστήματα υγείας. Αναλυτικότερα, από δεδομένα από τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) από το 2007 έως το 2013, προέκυψε ότι τα έλκη και οι συνοδές λοιμώξεις τους αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο προσέλευσης στα τμήματα επειγόντων, καθώς και τον κίνδυνο νοσηλείας. Μάλιστα, τα ποσοστά αύξησης ήταν παρόμοια ή, σε κάποιες περιπτώσεις, υπερείχαν αυτών άλλων χρόνιων νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου, της αγγειακής εγκεφαλικής νόσου, της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και της ισχαιμικής καρδιοπάθειας [10]. Συνεπώς, τα άμεσα κόστη της θεραπείας των διαβητικών ελκών και των επιπλοκών τους, υπερβαίνουν το κόστος της θεραπείας κάποιων κοινών μορφών καρκίνου [8]. Στην οικονομική ανάλυση των ελκών, εκτός του «άμεσου» κόστους, που αφορά τα νοσήλεια των νοσοκομείων, τα αντιβιοτικά, τα επιθέματα, τις συσκευές αποφόρτισης, τις διαγνωστικές εξετάσεις και τις θεραπευτικές παρεμβάσεις, θα πρέπει να συνυπολογίζεται και το «έμμεσο» κόστος, που αφορά την απώλεια εισοδήματος λόγω απουσίας από την εργασία, την πρόωρη συνταξιοδότηση και το κόστος της αποκατάστασης [5]. Η μελέτη EURODIALE κατέληξε ότι το μέσο συνολικό κόστος ενός διαβητικού έλκους το 2005 προσέγγιζε τα 10.000 ευρώ. Βασιζόμενοι λοιπόν σε επιδημιολογικά δεδομένα της Ευρώπης για το έτος 2017, όταν ο επιπολασμός του διαβήτη υπολογίστηκε στα 58 εκατομμύρια και η ετήσια επίπτωση ελκών στον πληθυσμό των ατόμων με διαβήτη στο 2%, το ετήσιο κόστος των ελκών θα μπορούσε να αγγίζει τα 11,6 δισεκατομμύρια ευρώ ετησίως [5]. Σε πρόσφατες αναλύσεις από τις ΗΠΑ, το άμεσο και έμμεσο ετήσιο κόστος της διαχείρισης του σακχαρώδη διαβήτη αγγίζει τα 273 και 90 δισεκατομμύρια δολάρια, αντιστοίχως. Το διαβητικό πόδι ως επιπλοκή αυξάνει σημαντικά το ετήσιο κόστος, σε ποσοστά από 50 έως 200% άνωθεν του βασικού κόστους της φροντίδας των ατόμων με διαβήτη [6].

Τα διαβητικά έλκη επιφέρουν σημαντική επιβάρυνση στην ψυχολογία και στην ποιότητα ζωής των ασθενών, καθώς επηρεάζουν την ικανότητά τους να εκτελούν καθημερινές δραστηριότητες [5]. Τα χρόνια έλκη, ο περιορισμός της κινητικότητας και οι μείζονες ακρωτηριασμοί έχουν συσχετιστεί με χειρότερη ποιότητα ζωής τόσο των ασθενών, όσο και των οικείων τους. Αντιθέτως, η επούλωση, ακόμη και μετά από ελάσσονα ακρωτηριασμό, επιφέρει σημαντική βελτίωση τόσο στη δραστηριότητα όσο και στην ποιότητα ζωής [6].

2.2 Αιτιοπαθογένεια διαβητικού ποδιού

Οι κύριοι παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνιση εξέλκωσης είναι η νευροπάθεια, η περιφερική αρτηριακή νόσος και το τραύμα [5, 6, 11]. Η νευροπάθεια αυξάνει τον κίνδυνο εξέλκωσης κατά 7 φορές [12] και θεωρείται ότι εμπλέκεται στην παθογένεια των διαβητικών ελκών στο 90% των περιπτώσεων [5]. Η περιφερική νευροπάθεια είναι συχνή στα άτομα με διαβήτη (2-8 φορές πιο συχνή σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό [5]) και προδιαθεσικός παράγοντας στο 50-70% των ελκών [6]. Βάσει λοιπόν της παρουσίας των ανωτέρω καταστάσεων τα διαβητικά έλκη ταξινομούνται ως αμιγώς νευροπαθητικά (35%), αμιγώς ισχαιμικά (15%) και μικτά νευροϊσχαιμικά (50%) [6]. Εντούτοις, η νευροπάθεια και η περιφερική αρτηριακή νόσος, παρά τον καθοριστικό ρόλο τους στην παθογένεια, δεν αρκούν για την εμφάνιση εξέλκωσης· χρειάζεται ένας επιπλέον παράγοντας, το τραύμα [5, 6]. Το τραύμα είναι συνήθως συνεχές και μικρής έντασης, όπως για παράδειγμα λόγω τριβής από ακατάλληλα υποδήματα, αυξανόμενης πίεσης στην πελματιαία επιφάνεια του ποδός λόγω ανατομικών παραμορφώσεων ή τύλων, ή λόγω μη αντιληπτής βλάβης εξαιτίας έλλειψης αισθητικότητας (τυπικό παράδειγμα τα εγκαύματα ή οι τραυματισμοί από καρφιά και αιχμηρά αντικείμενα σε ασθενείς με απώλεια της αισθητικότητας) [13]. Επιπλέον, έχουν αναγνωριστεί και άλλοι παράγοντες οι οποίοι συμβάλλουν στην ανάπτυξη της εξέλκωσης· οι παράγοντες αυτοί διακρίνονται αδρά σε εξαρτώμενους από τον ασθενή και εξαρτώμενους από το άκρο. Στους εξαρτώμενους από τον ασθενή παράγοντες υπάγονται μεταξύ άλλων η χρόνια νεφρική νόσος, η αμφιβληστροειδοπάθεια, το κάπνισμα και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα. Οι εξαρτώμενοι από το άκρο παράγοντες αφορούν την παρουσία τύλων, το ιστορικό εξέλκωσης, και νόσου Charcot, καθώς και τις παραμορφώσεις των κάτω άκρων, όπως τον βλαισό μέγα δάκτυλο, την πλατυποδία και την εξάλειψη της ποδικής καμάρας [6].

2.2.1 Νευροπάθεια

Με τον όρο «διαβητική νευροπάθεια» περιγράφεται ένα φάσμα κλινικών συνδρόμων που αδρά κατατάσσονται σε γενικευμένες και εστιακές ή πολυεστιακές, αναλόγως της κλινικής τους εικόνας [14]. Η πιο συχνή μορφή είναι η συμμετρική αισθητικοκινητική ή περιφερική νευροπάθεια, η οποία αποτελεί το 75% των περιπτώσεων και ορίζεται ως η παρουσία συμπτωμάτων ή/και σημείων νευρικής δυσλειτουργίας σε άτομα με διαβήτη μετά των αποκλεισμό άλλων αιτιών νευροπάθειας [15]. Για λόγους συντομίας, στο παρόν κείμενο οπουδήποτε αναφέρεται ο όρος «νευροπάθεια» αυτός θα αναφέρεται στην περιφερική νευροπάθεια.

Η τυπική κλινική εικόνα της διαβητικής νευροπάθειας αφορά τη συμμετρική προσβολή των περιφερικών νεύρων κυρίως των κάτω άκρων και σε προχωρημένα στάδια και των άνω άκρων με τη χαρακτηριστική κατανομή «δίκην κάλτσας και γαντιών» [4]. Η συμπτωματολογία των ασθενών εξαρτάται από τον τύπο των νευρικών ινών που προσβάλλονται. Στην προσβολή των μικρών νευρικών ινών το κυρίαρχο σύμπτωμα είναι ο νευροπαθητικός πόνος, που συχνά είναι βασανιστικός για τους ασθενείς και εκδηλώνεται με καυσαλγίες, παραισθησίες, υπεραισθησίες, αλλοδυνία και διαξιφιστικά άλγη. Αντιθέτως, στην προσβολή των μεγάλων νευρικών ινών, η συχνότερη κλινική εκδήλωση είναι η απώλεια της αισθητικότητας και η αίσθηση ενός «μουδιασμένου» ή «νεκρού ποδιού» [4, 15]. Η διαβητική νευροπάθεια, λοιπόν, προκαλεί κυρίως αισθητικού τύπου βλάβες, αλλά μπορεί να συνυπάρχουν και βλάβες κινητικού τύπου, ιδιαίτερα σε προχωρημένες καταστάσεις [4]. Χαρακτηριστικό, επίσης, είναι ότι η πλειονότητα των ασθενών με νευροπάθεια είναι ασυμπτωματικοί και μόνο ένα 20-30% παραπονιούνται για νευροπαθητικό πόνο [5].

Η διαταραχή της αίσθησης του πόνου, της θερμοκρασίας και του προσανατολισμού του άκρου στον χώρο προκαλεί τη λεγόμενη «απώλεια της προστατευτικής αισθητικότητας» (loss of protective sensation-LOPS), καθώς και διαταραχές στη βάδιση [6]. Εξαιτίας αυτών των παραγόντων, το άκρο υπόκειται σε επαναλαμβανόμενους μικρούς τραυματισμούς που δεν γίνονται αντιληπτοί από τον ασθενή. Είναι, άλλωστε, χαρακτηριστικό ότι αρκετές φορές η διάγνωση της νευροπάθειας γίνεται κατά την προσέλευση των ασθενών στα Ιατρεία Διαβητικού ποδιού λόγω εκτεταμένων βλαβών από τραυματισμούς ή ακόμη και εγκαύματα. Όπως

προαναφέρθηκε, η διαβητική νευροπάθεια προκαλεί και κινητικού τύπου βλάβες, όπως μυϊκή αδυναμία και ατροφία [4]. Η ατροφία των μεσόστεων μυών είναι χαρακτηριστική και προσβάλλει κυρίως τους καμπτήρες έναντι των εκτείνοντων μυών. Με αυτόν τον τρόπο προκαλούνται οι τυπικές παραμορφώσεις των κάτω άκρων των ασθενών με διαβήτη (όπως η γαμψοδακτυλία), με αποτέλεσμα να δημιουργούνται περιοχές αυξημένης πίεσης που είναι ευάλωτες ως προς την εμφάνιση ελκών [5, 6].

Ένας άλλος τύπος διαβητικής νευροπάθειας που συμβάλλει στην παθογένεια του διαβητικού ποδιού είναι η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, η οποία προσβάλλει τους νευρώνες του αυτόνομου νευρικού συστήματος (συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού) και εκδηλώνεται με πληθώρα σημείων και συμπτωμάτων [15]. Σχετικά με τα κάτω άκρα, η προσβολή του αυτόνομου νευρικού προκαλεί μειωμένη εφίδρωση, ξηροδερμία, ανάπτυξη τύλων και εύθραυστο δέρμα ευπαθές σε εξελκώσεις [16]. Επίσης, δημιουργούνται αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις (arteriovenous shunting) που προκαλούν μικροαγγειακή δυσλειτουργία, με υπεροχή της φλεβικής ροής έναντι της αρτηριακής, μειωμένη παροχή οξυγόνου, αύξηση της θερμοκρασίας και οίδημα του άκρου, δυσχεραίνοντας με αυτόν τον τρόπο την επούλωση [5, 6].

2.2.2 Περιφερική αρτηριακή νόσος

Η περιφερική αρτηριακή νόσος είναι 2-4 φορές πιο συχνή στα άτομα με διαβήτη συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό [17]. Ο επιπολασμός της συχνά υποεκτιμάται σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών για διάφορους λόγους, όπως είναι η συχνή απουσία συμπτωμάτων, η παρουσία της νευροπάθειας που αμβλύνει τα επώδυνα συμπτώματα, καθώς και οι περιορισμοί που ενέχουν οι διαγνωστικές εξετάσεις στα άτομα με διαβήτη, όπως η μέτρηση του κνημοβραχιόνιου δείκτη [18]. Παρά αυτές τις δυσκολίες, υπολογίζεται ότι ο εφόρου ζωής επιπολασμός της περιφερικής αρτηριακής νόσου στα άτομα με διαβήτη κυμαίνεται από 20 έως 50% [6].

Η παθοφυσιολογία που συνδέει τον διαβήτη με την περιφερική αρτηριακή νόσο είναι σύνθετη και περιλαμβάνει τη χρόνια φλεγμονή, την αγγειοσύσπαση, τη διαταραχή της λειτουργικότητας των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τη δημιουργία μιας κατάστασης υπερπηκτικότητας [6, 18]. Η εκδήλωση της περιφερικής αγγειοπάθειας που αποδίδεται στον διαβήτη παρουσιάζει κάποιες ιδιαιτερότητες σε σχέση με τη μη-διαβητικής αιτιολογίας νόσο. Συγκεκριμένα, εμφανίζεται σε νεαρότερη ηλικία,

προσβάλλει πιο συχνά τις μικρές, κάτωθεν του γόνατος αρτηρίες και έχει πολυτμηματική και αμφοτερόπλευρη εντόπιση. Επίσης, χαρακτηρίζεται από ασβέστωση του μέσου χιτώνα (σκλήρυνση Mockenberg), διαταραχή στη δημιουργία παράπλευρου δικτύου, καθώς και πιο γρήγορη εξέλιξη με αυξημένο κίνδυνο ακρωτηριασμού [6, 19]. Το χαρακτηριστικό σύμπτωμα της νόσου είναι η διαλείπουσα χωλότητα, η οποία ορίζεται ως πόνος ή κράμπες των κάτω άκρων που προκαλείται από το περπάτημα και υποχωρεί με την ανάπαυση. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις, οι ασθενείς παρουσιάζουν άλγος ηρεμίας ή και απώλεια ιστού/ γάγγραινα [20].

Ενώ, λοιπόν, πριν το 1980 η πλειονότητα των ελκών που αντιμετωπίζονταν στα ιατρεία διαβητικού ποδιού ήταν αμιγώς νευροπαθητικά, τώρα τα νευρο-ισχαιμικά έλκη είναι ιδιαίτερα συχνά, ιδίως στους ηλικιωμένους ασθενείς [5]. Η περιφερική αρτηριακή νόσος θεωρείται αιτιολογικός παράγοντας στο 50-70% των ελκών [6] και συσχετίζεται με καθυστέρηση στην επούλωση, λοιμώξεις, αυξημένα ποσοστά ακρωτηριασμών και αυξημένη θνητότητα [6, 21].

2.2.3 Άλλοι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εξέλκωσης

Οι παραμορφώσεις των κάτω άκρων, όπως η πλατυποδία, η κοιλοποδία και ο βλαισός μέγας δάκτυλος συνιστούν παράγοντες κινδύνου εξέλκωσης, καθώς διαταράσσουν τη φυσιολογική κατανομή των πιέσεων στον άκρο πόδα [5, 6]. Παρομοίως, η παρουσία τύλων, το ιστορικό νόσου Charcot και η προηγηθείσα εξέλκωση ή ακρωτηριασμός αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο νέας βλάβης [6, 8]. Επιπρόσθετα, παράγοντες εξαρτώμενοι από τον ασθενή έχουν μελετηθεί σχετικά με την επίδρασή τους στην εμφάνιση ελκών διαβητικού ποδιού [13]. Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι πιο συχνή κατά 2-4 φορές στα άτομα με έλκος, πιθανώς λόγω της συνυπάρχουσας διαταραχής στην όραση, που καθιστά το άτομο πιο ευάλωτο σε πτώσεις και τραυματισμούς. Κυρίως, όμως, διότι και οι 2 επιπλοκές συνιστούν δείκτες προχωρημένης μικροαγγειοπαθητικής νόσου, γεγονός που εν μέρει εξηγεί τη συχνή συνύπαρξή τους [6]. Παρομοίως, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και ιδίως η νόσος τελικού σταδίου αυξάνει τον κίνδυνο εξέλκωσης ενώ συνδέεται και με χειρότερη πρόγνωση (καθυστέρηση στην επούλωση και αυξημένα ποσοστά ακρωτηριασμού) [6, 22]. Αμφίδρομη συσχέτιση έχει παρατηρηθεί και μεταξύ της καρδιαγγειακής νόσου και του συνδρόμου του διαβητικού ποδιού· μάλιστα, η επιθετική αντιμετώπιση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου θεωρείται καθοριστικής σημασίας στην πρόληψη και αντιμετώπιση των ελκών [6]. Το κάπνισμα είναι επίσης σημαντικός

παράγοντας κινδύνου, λόγω της θετικής συσχέτισής του τόσο με την περιφερική αγγειοπάθεια όσο και με τη νευροπάθεια [5, 6]. Άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες που έχουν μελετηθεί είναι η προχωρημένη ηλικία, η κακή γλυκαιμική ρύθμιση, η υποθρεψία, το άρρεν φύλο, το χαμηλό κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα [5, 6, 13].

3 Επούλωση των ελκών

Η διαδικασία της επούλωσης είναι σύνθετη και προϋποθέτει την καλά ενορχηστρωμένη απάντηση διάφορων βιολογικών και μοριακών οδών που ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των κυττάρων και την εναπόθεση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Το είδος, το μέγεθος και το βάθος της βλάβης επηρεάζουν τον τρόπο της επούλωσης. Συγκεκριμένα, οι βλάβες που περιορίζονται στα επιφανειακά στρώματα του δέρματος, επουλώνονται και από τις άκρες και από τον πυθμένα τους, χάρη στα εναπομείναντα λειτουργικά κερατινοκύτταρα. Αντίθετα, οι βλάβες που αφορούν όλες τις στιβάδες του δέρματος, όπως τα διαβητικά έλκη του άκρου πόδα, επουλώνονται μόνο από τις άκρες τους και εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τη σύσπαση-ρίκνωση του τραύματος [23]. Η επούλωση διακρίνεται αδρά σε 4 φάσεις: φάση της αιμόστασης, φλεγμονώδης φάση, παραγωγική φάση και φάση αναδιαμόρφωσης [24]. Χαρακτηριστικό των χρόνιων τραυμάτων είναι η δυσχέρεια μετάπτωσης από τη μία φάση στην επόμενη, καθώς και η ασυγχρονία φάσεων μεταξύ διαφορετικών περιοχών της ίδιας βλάβης [23].

3.1 Φάσεις της επούλωσης

3.1.1 Φάση αιμόστασης

Το πρώτο στάδιο της επούλωσης είναι η ενεργοποίηση των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων από το εκτεθειμένο κολλαγόνο του τραυματισμένου ιστού και κατόπιν η συσσώρευση και προσκόλλησή τους στο ενδοθήλιο. Η επακόλουθη ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης οδηγεί στη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινική και στον σχηματισμό του θρόμβου και της προσωρινής θεμέλιας ουσίας [24]. Το δίκτυο ινικής συγκρατεί τον τραυματισμένο ιστό, ενώ παράλληλα εξυπηρετεί τη συσσώρευση των κυττάρων της φλεγμονής και αργότερα των ινοβλαστών [25]. Τα αιμοπετάλια διαδραματίζουν κυρίαρχο ρόλο στην πρώτη φάση της επούλωσης· εκτός της δράσης τους στην αιμόσταση, εκκρίνουν διάφορους μεσολαβητές, όπως ο αυξητικός παράγοντας που προέρχεται από τα αιμοπετάλια (platelet-derived growth factor-PDGF), ο αυξητικός παράγοντας μεταμόρφωσης-β (transforming growth factor b-TGF-β) και η ιντερλευκίνη-1 (interleukin 1- Il-1) [26]. Οι παράγοντες αυτοί, μετά την ενεργοποίησή τους,

συμβάλλουν στη στρατολόγηση των κυττάρων και στον σχηματισμό της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας [23].

3.1.2 Φλεγμονώδης φάση

Αμέσως μετά τον τραυματισμό ενεργοποιείται η φάση της φλεγμονής, με τα ουδετερόφιλα να είναι τα πρώτα κύτταρα που στρατολογούνται [24]. Οι σελεκτίνες και ιντεγκρίνες του τραυματισμένου ενδοθηλίου καθυστερούν τη ροή των ουδετερόφιλων και, μέσω της διαδικασίας της διαπίδυσης, συμβάλλουν στη διέλευσή τους στον εξωκυττάριο χώρο [23]. Τα ουδετερόφιλα εκκρίνουν κυτταροκίνες και αυξητικούς παράγοντες που προωθούν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων [27]. Επιπρόσθετα, συμβάλλουν στον καθαρισμό του τραύματος, προστατεύουν ενάντια της λοίμωξης και παράγουν πρωτεάσες που αποδομούν την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία [28]. Στη συνέχεια ενεργοποιούνται τα μονοκύτταρα στο περιβάλλον του έλκους και μετατρέπονται σε ιστικά μακροφάγα, τα οποία ακολούθως εκκρίνουν αυξητικούς παράγοντες, όπως ο PDGF και ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (vascular endothelial growth factor- VEGF) [26]. Σε αυτή τη φάση, τα μακροφάγα διαφοροποιούνται στον κλασικά ενεργοποιημένο M1- φαινότυπο. Ο M1 φαινότυπος ενεργοποιείται κυρίως από την παραγωγή ιντερφερόνης- γ (interferon- γ - IFN- γ) από τα CD4⁺ T βοηθητικά κύτταρα. Τα M1-μακροφάγα έχουν ενισχυμένη ικανότητα αντιγονοπαρουσίασης, φαγοκυττάρωσης ιστικών υπολειμμάτων, ξένων σωμάτων, αποπτωτικών στοιχείων και βακτηρίων, στρατολόγησης κυκλοφορούντων μονοκυττάρων και έκκρισης φλεγμονωδών διαμεσολαβητών, όπως παράγοντα νέκρωσης όγκου - α (tumor necrosis factor- α - TNF- α), ιντερλευκίνης-1b (IL-1b), ιντερλευκίνης-12 (IL-12) και ιντερλευκίνης-6 (IL-6) [29, 30]. Τα μαστοκύτταρα κύτταρα έχουν επίσης θέση στη φλεγμονώδη φάση της επούλωσης μέσω της αλληλεπίδρασής τους με τα μακροφάγα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τους ινοβλάστες. Η απελευθέρωση διαφόρων ουσιών, όπως TNF- α , ισταμίνης,, VEGF, PDGF, TGF- β , νευροτροφικού παράγοντα (nerve growth factor- NGF), ιντερλευκινών και άλλων, σταθεροποιεί τον θρόμβο, αυξάνει την ενδοθηλιακή διαπερατότητα και την αγγειοδιαστολή, διευκολύνει τη μετανάστευση των μονοκυττάρων και των ουδετερόφιλων, ενεργοποιεί τους ινοβλάστες και τα κερατινοκύτταρα και προάγει την επαναεπιθηλιοποίηση [31]. Τα T-ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα εισέρχονται στο περιβάλλον του τραύματος στα μεταγενέστερα στάδια της φλεγμονώδους φάσης [24]. Τα T-ρυθμιστικά, μέσω του μονοπατιού του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor receptor- EGFR),

ρυθμίζουν την ιστική φλεγμονή, περιορίζοντας την παραγωγή της IFN- γ και τη συσσώρευση των κλασικά ενεργοποιημένων μακροφάγων [32].

3.1.3 Παραγωγική φάση

Η φάση αυτή ξεκινά 3-4 μέρες μετά τον τραυματισμό και συνεχίζεται για 2 -4 εβδομάδες [33]. Η έναρξή της σηματοδοτείται με την υποχώρηση της φλεγμονής και τη μετατροπή των μακροφάγων από τον φλεγμονώδη φαινότυπο M1 στον φαινότυπο M2 (M1-M2 switch) [24, 32]. Ανάλογα με το είδος των μεσολαβητών που εκκρίνουν μετά την ενεργοποίησή τους, τα M2 μακροφάγα διακρίνονται σε 3 υπότυπους (M2a M2b και M2c) [30]. Τα M2 ή εναλλακτικά ενεργοποιημένα μακροφάγα υιοθετούν έναν επανορθωτικό φαινότυπο και εμπλέκονται ποικιλοτρόπως στην παραγωγική φάση της επούλωσης. Αναλυτικότερα, εκκρίνουν αντιφλεγμονώδεις διαμεσολαβητές, συμβάλλουν στη σύνθεση πρωτεϊνών και στη δημιουργία της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και ρυθμίζουν την αγγειογένεση μέσω της παραγωγής αυξητικών παραγόντων, όπως του VEGF [32, 34]. Στη φάση αυτή αρχίζει ο σχηματισμός του κοκκιώδους ιστού, ο οποίος χρησιμοποιείται ως ικρίωμα για τη μετανάστευση των ενεργοποιημένων από τα μακροφάγα ινοβλαστών, τον πολλαπλασιασμό τους και την παραγωγή κολλαγόνου και άλλων στοιχείων της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας [24]. Η ανωτέρω διαδικασία ονομάζεται ινοπλασία και ρυθμίζεται από διάφορα μόρια που παράγονται στο περιβάλλον του τραύματος (αυξητικοί παράγοντες, ινωδονεκτίνη, αλυσίδες ινωδογόνου), τα οποία διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και την έκφραση στην επιφάνειά τους ειδικών υποδοχέων ιντεγκρίνης που βοηθούν στη μετανάστευσή τους [33]. Οι ιντεγκρίνες είναι διαμεμβρανικοί υποδοχείς που εκφράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παραγωγική φάση της επούλωσης, καθώς συνιστούν έναν τρόπο επικοινωνίας των κυττάρων μεταξύ τους και με την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία [23].

Η παράγωγή νέων αιμοφόρων αγγείων γίνεται με δύο τρόπους: με την παραγωγή τους από το προϋπάρχον δίκτυο τριχοειδών, καθώς και με τη de novo σύνθεσή τους από τα αρχέγονα ενδοθηλιακά κύτταρα (endothelial progenitor cells- EPCs). Τα EPCs εκφράζουν στην επιφάνειά τους αντιγόνα αιμοποιητικών και ενδοθηλιακών κυττάρων και εδράζονται στον μυελό των οστών, από όπου στρατολογούνται μετά από τη διέγερσή τους από διάφορα ερεθίσματα, το

ισχυρότερο των οποίων θεωρείται η ιστική υποξία. Έχουν καθοριστικό ρόλο στη διαδικασία της αγγειογένεσης, καθώς έχουν τη δυνατότητα να σχηματίζουν αγγειακό δίκτυο και να εκκρίνουν αγγειογεντικούς παράγοντες, όπως VEGF [35, 36]. Η αγγειογένεση είναι μια καλά ενορχηστρωμένη διαδικασία, απαραίτητη για την επούλωση, καθώς εξασφαλίζει την παροχή οξυγόνου και απαραίτητων θρεπτικών συστατικών στα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα. Ρυθμίζεται από αυξητικούς παράγοντες, όπως ο παράγοντας αύξησης των ινοβλαστών (fibroblast growth factor - FGF) που εκκρίνεται πρώιμα στο περιβάλλον της πληγής αμέσως μετά τον τραυματισμό, ο VEGF, που παράγεται μετά από 3 ημέρες με κύριο ερέθισμα την ιστική υποξία και αντιαγγειογεντικούς παράγοντες που δρουν στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο κοκκιώδης ιστός που σχηματίζεται στα αρχικά στάδια της παραγωγικής φάσης, σταδιακά γίνεται λιγότερο αγγειοβριθής και μετατρέπεται στον νέο συνδετικό ιστό, που αποτελείται από ινοβλάστες, φλεγμονώδη κύτταρα, στοιχεία της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και νέα αγγεία [24].

Παράλληλα με τη δημιουργία του κοκκιώδους ιστού, ξεκινάει και η διαδικασία της επιθηλιοποίησης από τα κερατινοκύτταρα [24]. Αρχικά τα κερατινοκύτταρα πρέπει να μεταναστεύσουν από τις άκρες του τραύματος στον πυθμένα του. Για τη μετανάστευση αυτή είναι απαραίτητη η αποδόμηση των δεσμοσωματίων και ημιδεσμοσωματίων, δηλαδή των συνδέσεων μεταξύ των κυττάρων και μεταξύ κυττάρου και βασικής μεμβράνης. Ακολούθως, τα βασικά κερατινοκύτταρα πρέπει να αρχίσουν να πολλαπλασιάζονται προκειμένου να ολοκληρωθεί η επιθηλιοποίηση [37]. Οι διαδικασίες αυτές ρυθμίζονται από πολλούς παράγοντες, όπως είναι οι μεταλλοπρωτεϊνάσες (metalloproteinases - MMPs), μόρια του εξωκυττάρια χώρου, οι ιντεγκρίνες και οι κερατίνες. Επίσης, πολύ σημαντική είναι και η δράση διάφορων αυξητικών παραγόντων, όπως των επιδερμικών αυξητικών παραγόντων (epidermal growth factors - EGFs), του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών-2 (fibroblast growth factor-2 - FGF-2) και του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα- 1 (insulin growth factor-1 - IGF-1). Οι MMPs δρουν ως μοριακά ψαλίδια, αποδομούν την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και επιτρέπουν τη μετακίνηση των κυττάρων. Επίσης, μέσω της πρωτεόλυσης, απελευθερώνουν τους αυξητικούς παράγοντες που είναι συνδεδεμένοι με τα δομικά στοιχεία της θεμέλιας ουσίας, αυξάνοντας τη δραστηριότητά τους και ενισχύοντας τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων [23, 37].

3.1.4 Φάση αναδιαμόρφωσης

Η φάση της αναδιαμόρφωσης (remodeling) ξεκινάει 2-3 εβδομάδες μετά τον τραυματισμό και διαρκεί αρκετούς μήνες έως και χρόνια [38]. Κατά τη φάση αυτή η αγγειογένεση υποχωρεί και κυριαρχεί η συνεχής αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, με τη σύνθεση κολλαγόνου τύπου I και αποδόμηση του κολλαγόνου τύπου III [39]. Οι ινοβλάστες υφίστανται φαινοτυπικές αλλαγές επαγόμενες από τον TGF- β και μετατρέπονται σε μυοϊνοβλάστες [23]. Οι μυοϊνοβλάστες παράγουν MMPs και αναστολείς των MMPs (tissue inhibitors of metalloproteinases - TIMPs), η συνεργική δράση των οποίων αναδιαμορφώνει την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία, με αποτέλεσμα το κολλαγόνο τύπου III που αρχικά κυριαρχεί στον κοκκιώδη ιστό, να αντικαθίσταται από το πιο ώριμο και ισχυρό κολλαγόνο τύπου I [39]. Επίσης, οι μυοϊνοβλάστες έχουν τη δυνατότητα συστολής του τραύματος, μέσω της οποίας πλησιάζουν τα χείλη του τραύματος και μειώνεται η επιφάνειά του [24]. Η μέγιστη αντοχή του τραύματος μπορεί να φτάσει στο 60% του προηγούμενου υγιούς δέρματος [23].

3.2 Παθοφυσιολογία της επούλωσης στα διαβητικά έλκη

Τα διαβητικά έλκη ξεκινάνε ως οξείες βλάβες, αλλά παρουσιάζουν καθυστέρηση των φάσεων της επούλωσης και αδυναμία μετάπτωσης από τη μία φάση στην επόμενη, με αποτέλεσμα να μετατρέπονται σε χρόνιες βλάβες. Πολλοί παράγοντες εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της επούλωσης των διαβητικών ελκών, όπως η χρόνια φλεγμονή, η υπεργλυκαιμία, η ιστική υποξία, οι διαταραχές των κυττάρων, της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και των νευροπεπτιδίων, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η μειωμένη αγγειογένεση.

3.2.1 Χρόνια φλεγμονή

Ο σακχαρώδης διαβήτης χαρακτηρίζεται γενικά σαν μια κατάσταση χρόνιας, χαμηλού βαθμού φλεγμονής [24]. Χαρακτηριστικά, από πειραματικά μοντέλα και μελέτες σε ανθρώπους με διαβήτη, ανεξαρτήτως του κινδύνου εμφάνισης έλκους, έχει βρεθεί αυξημένη διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων στην επιδερμίδα και περιαγγειακά [40]. Στα διαβητικά έλκη παρατηρείται μια παράταση της φλεγμονώδους φάσης, η οποία καθυστερεί και διαταράσσει την επούλωση [24].

Η δυσλειτουργία των μακροφάγων συμβάλλει σημαντικά στην καθυστέρηση της επούλωσης και αφορά τον αυξημένο αριθμό τους, τη διαταραχή της μετατροπής του φαινοτύπου M1 σε M2 και τη μειωμένη φαγοκυτταρική ικανότητα. Αναλυτικότερα, οι διαταραχές αυτές ξεκινούν από τον μυελό των οστών, όπου η χρόνια φλεγμονή και το μεταβολικό stress τροποποιούν τα αιμοποιητικά κύτταρα, οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή μονοκυττάρων και τροποποιώντας τον φαινότυπό τους. Στο περιβάλλον της πληγής τα αυξημένα επίπεδα των AGEs και των φλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών επάγουν το φλεγμονόσωμα NLRP3 και τη σύνδεση με τον υποδοχέα της IL-1, καθώς και άλλα μονοπάτια, προκαλώντας επικράτηση του φαινοτύπου M1 έναντι του M2. Ακόμη, από μελέτες έχει αναδειχθεί η μειωμένη φαγοκυτταρική ικανότητα των μακροφάγων στον διαβήτη, η οποία οδηγεί στη συσσώρευση αποπτωτικών ουδετερόφιλων και νεκρωτικών υπολειμμάτων, τα οποία παρατείνουν τον φαύλο κύκλο της χρόνιας φλεγμονής [41].

Ένας άλλος μηχανισμός που θεωρείται ότι παραβιάζει την επούλωση είναι η συσσώρευση και αυξημένη δραστηριότητα των ουδετερόφιλων, τα οποία παράγουν δραστικές ρίζες οξυγόνου και πρωτεάσες που καταστρέφουν τους φυσιολογικούς ιστούς [24]. Όταν τα ουδετερόφιλα εισέρχονται στο περιβάλλον του έλκους έχουν τη δυνατότητα απελευθέρωσης εξωκυτταρικών παγίδων (neutrophil extracellular traps- NETs). Τα NETs αποτελούνται από ένα δίκτυο χρωματίνης και πρωτεασών, που παγιδεύουν και εξουδετερώνουν μικροοργανισμούς εξωκυττάρια. Συνιστούν, λοιπόν, σημαντικό μηχανισμό δράσης έναντι των παθογόνων, αλλά η υπερβολική απελευθέρωσή τους δύναται να είναι κυτταροτοξική και να καταστρέψει τους υγιείς ιστούς [42]. Στον διαβήτη έχουν βρεθεί αυξημένοι βιοδείκτες ενδεικτικοί της απελευθέρωσης NETs, μια κατάσταση η οποία συσχετίζεται με διαταραχές της επούλωσης. Ένας προτεινόμενος μηχανισμός είναι η διαταραχή των ισορροπιών που ρυθμίζουν αυτή τη διαδικασία και η μετάβαση των ουδετερόφιλων σε μια συνεχή κατάσταση «επίθεσης», η οποία είναι κυτταροτοξική, αλλά συχνά αναποτελεσματική έναντι κοινών παθογόνων [43].

3.2.2 Υπεργλυκαιμία

Η υπεργλυκαιμία οδηγεί στη μη- ενζυματική γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών και λιπών και στη δημιουργία των AGEs [24]. Τα AGEs συνδέονται με πρωτεΐνες τροποποιώντας τη δομή τους, καθώς και με υποδοχείς, ενεργοποιώντας σηματοδοτικά μονοπάτια σχετιζόμενα με την

ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων, τη φλεγμονή και την απόπτωση. Η συσσώρευση των AGEs διαταράσσει την επούλωση μέσω διαφόρων μηχανισμών. Αναλυτικότερα, η σύνδεση των AGEs με τους υποδοχείς τους ενεργοποιεί το μονοπάτι του μεταγραφικού πυρηνικού παράγοντα kB (Nuclear factor kappa B - NF-kB), αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο την έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Επίσης, τα AGEs συσχετίζονται με διαταραγμένη λειτουργία των μακροφάγων, μειωμένο πολλαπλασιασμό και αυξημένη απόπτωση των ινοβλαστών, μειωμένη δραστηριότητα του FGF, γλυκοζυλίωση του κολλαγόνου και ενισχυμένη δραστηριότητα των MMPs. Οι διαταραχές αυτές προκαλούν μειωμένη παραγωγή και αυξημένο καταβολισμό του κολλαγόνου, ενώ, παράλληλα, το παραγόμενο κολλαγόνο είναι λιγότερο ελαστικό και με λιγότερη μηχανική αντοχή [44].

3.2.3 Διαταραχές των κυττάρων της επούλωσης

Το «εχθρικό» περιβάλλον του χρόνιου διαβητικού έλκους, όπου κυριαρχεί η χρόνια φλεγμονή και η υπεργλυκαιμία έχει δυσμενείς επιπτώσεις και στα άλλα κύτταρα που συνεργάζονται με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως είναι οι ινοβλάστες και τα κερατινοκύτταρα. Αναλυτικότερα, έχει βρεθεί ότι οι ινοβλάστες που απομονώνονται από χρόνια διαβητικά έλκη είναι «γερασμένοι», παρουσιάζουν παθολογική ανταπόκριση στους αυξητικούς παράγοντες, μειωμένη ικανότητα πολλαπλασιασμού και μετανάστευσης, διαταραχή της διαφοροποίησής τους σε μυο-ινοβλάστες και αυξημένη απόπτωση [23, 24, 42, 45]. Επιπρόσθετα, παραβλάπτεται η λειτουργία των κερατινοκυττάρων σε διάφορα επίπεδα, όπως είναι ο πολλαπλασιασμός, η μετανάστευση και η επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων λόγω δυσλειτουργίας των μεταξύ τους χασμοσυνδέσμων (gap-junctions). Ακόμη, έχει βρεθεί ότι τα κερατινοκύτταρα στα διαβητικά έλκη υπόκεινται σε αυξημένο οξειδωτικό στρες και εκκρίνουν αυξημένες ποσότητες φλεγμονωδών κυτταροκινών και MMPs. Αντίθετα, παρατηρείται μειωμένη έκκριση παραγόντων που προάγουν την αγγειογένεση, όπως ο VEGF και ο FGF [46]. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι αυξητικοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε όλα τα στάδια της επούλωσης. Στα χρόνια έλκη συχνά υπάρχουν ανεπαρκή επίπεδα αυξητικών παραγόντων, λόγω μειωμένης παραγωγής και απελευθέρωσής τους, εγκλωβισμού και αυξημένης αποδόμησής τους ή αντίσταση στη δράση τους [24, 47, 48].

3.2.4 Ιστική υποξία

Η ιστική υποξία λόγω βλάβης των αγγείων μετά τον τραυματισμό είναι ένα φαινόμενο που φαίνεται ότι έχει ευεργετικές δράσεις και, υπό φυσιολογικές συνθήκες, προάγει την επούλωση [23]. Η ιστική υποξία οδηγεί στη σταθεροποίηση του επαγόμενου από την υποξία μεταγραφικού παράγοντα (hypoxia-inducible factor-1- HIF-1) ο οποίος συντονίζει πολλές κυτταρικές διεργασίες, όπως την παραγωγή αυξητικών παραγόντων, την αγγειογένεση, την ερυθροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων [49, 50]. Επιπλέον, θεωρείται ότι η προσαρμογή στο υποξικό μικροπεριβάλλον των κυττάρων του έλκους, όπως των φλεγμονωδών κυττάρων, των κερατινοκυττάρων, των ενδοθηλιακών και των μεσεγχυματικών κυττάρων του στρώματος, είναι σημαντική για την προώθηση της επούλωσης [51]. Έχει βρεθεί ότι στον διαβήτη, παρά τα μειωμένα επίπεδα οξυγόνου, η έκφραση του HIF-1α και των σχετιζόμενων με αυτόν γονιδίων είναι χαμηλή, προκαλώντας μειωμένη απάντηση στην υποξία και ιδίως διαταραχές στην αγγειογένεση [42]. Επίσης, η παρατεταμένη υποξία αυξάνει τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και, σε συνδυασμό με την επαγόμενη από την υπεργλυκαιμία χρόνια φλεγμονή, επιτείνει το οξειδωτικό στρες και καθυστερεί την επούλωση [24].

3.2.5 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και διαταραχές αγγειογένεσης

Η καλή λειτουργία του ενδοθηλίου είναι καίριας σημασίας για την επούλωση. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα επικαλύπτουν την εσωτερική επιφάνεια των αγγείων και ρυθμίζουν τα επίπεδα των αγγειοδραστικών παραγόντων και, συνεπώς, τη διαστολή και τη συστολή των αγγείων. Οι δράσεις τους εξαρτώνται σε σημαντικό βαθμό από τον VEGF και ποικίλλουν αναλόγως της φάσης της επούλωσης. Στη φλεγμονώδη φάση τα ενδοθηλιακά κύτταρα παρουσιάζουν στην επιφάνεια τους μόρια προσκόλλησης και ιντεγκρίνες, τα οποία συμβάλλουν στη στρατολόγηση των λευκοκυττάρων στην πληγή. Στην παραγωγική φάση, ο VEGF διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενώ στη φάση της αναδιαμόρφωσης, προάγει τη συσσώρευσή τους και τον σχηματισμό του αγγειακού αυλού. Στην υπεργλυκαιμία η λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων παραβλάπεται μέσω διαφόρων οδών, όπως είναι η αύξηση των AGEs και η ενεργοποίηση του υποδοχέα τους, το μονοπάτι των πολυολών και η ενεργοποίηση διάφορων υποτύπων της πρωτεϊνικής κινάσης C. Οι μηχανισμοί αυτοί έχουν ως αποτέλεσμα τη διαταραγμένη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων, τα οποία

χάνουν την ακεραιότητά τους, καθίστανται πιο ευπαθή στην απόπτωση και κατακερματίζονται μέσα στον αγγειακό αυλό, διαταράσσοντας την αγγειογένεση. [52].

Τόσο η de novo αγγειογένεση όσο και η παραγωγή αγγείων από το προϋπάρχον αγγειακό δίκτυο περιγράφονται ως ελλιπείς στον διαβήτη [24]. Σε ασθενείς με διαβητικά έλκη έχουν βρεθεί μειωμένα επίπεδα VEGF, του κύριου παράγοντα διέγερσης και ρύθμισης της αγγειογένεσης. Παρομοίως, χαμηλά είναι και τα επίπεδα του FGF-2, του παράγοντα που διευκολύνει τη μετανάστευση των νεοσχηματιζόμενων αγγείων κατά μήκος της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας [53]. Επιπρόσθετα, είναι γνωστό ότι ο σακχαρώδης διαβήτης επηρεάζει τη βιολογική λειτουργία των EPCs, διαταράσσοντας, τον πολλαπλασιασμό, την προσκόλληση και την ενσωμάτωσή τους στις αγγειακές δομές [35, 54]. Άλλη μελέτη ανέδειξε μειωμένο αριθμό EPCs σε ασθενείς με ενεργά έλκη, καθώς και σε αυτούς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εξέλκωσης [55]. Ο μειωμένος αριθμός των EPCs αποδίδεται στη διαταραγμένη μετανάστευσή τους από τον μυελό των οστών στην περιοχή του τραύματος [35]. Επίσης, η εκκριτική λειτουργία των EPCs παραβλάπτεται στον διαβήτη, καθώς φαίνεται ότι τα κύτταρα χάνουν την ικανότητα έκκρισης παραγόντων που προάγουν την αγγειογένεση, ενώ μπορεί να εκκρίνουν και αντι-αγγειογενετικούς παράγοντες [35]. Οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της δυσλειτουργίας των EPCs είναι σύνθετοι και οι κυρίαρχοι αιτιολογικοί παράγοντες είναι η υπεργλυκαιμία και η χρόνια φλεγμονή. Επιμέρους μηχανισμοί που ενοχοποιούνται είναι η αυξημένη παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου και το οξειδωτικό στρες, η διαταραχή στο μονοπάτι του μονοξειδίου του αζώτου, η αυτοφαγία και η γήρανση των κυττάρων. Επίσης, σημαντική θέση κατέχουν τα AGEs, τα οποία εκτός των δυσμενών επιδράσεων στα κύτταρα, φαίνεται ότι επηρεάζουν και τα τοιχώματα των αγγείων, ιδίως τη βασική μεμβράνη τους, συμβάλλοντας στη μειωμένη προσκόλληση των EPCs στο τραυματισμένο ενδοθήλιο [35, 36, 50, 56].

3.2.6 Διαταραχή της έκκρισης νευροπεπτιδίων

Μέσω των νευροπεπτιδίων επιτυγχάνεται η επικοινωνία μεταξύ του νευρικού συστήματος και των άλλων ιστών, όπως είναι το δέρμα. Αναλυτικότερα, μετά από τραυματισμό, η έκκριση ισταμίνης από τα μαστοκύτταρα έχει ως αποτέλεσμα τη διέγερση των περιφερικών νευρικών ινών και την επακόλουθη απελευθέρωση νευροπεπτιδίων, τα οποία κατόπιν δρουν στα κύτταρα

στόχους με παρακρινή ή ενδοκρινική δράση [24, 57]. Έχει βρεθεί ότι τα νευροπεπτίδια διεγείρουν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, όπως τα ουδετερόφιλα, τα μακροφάγα και τα λεμφοκύτταρα, επηρεάζοντας με αυτόν τον τρόπο τη φλεγμονώδη φάση της επούλωσης. Επίσης, μέσω του υποδοχέα του πεπτιδίου που σχετίζεται με το γονίδιο καλσιτονίνης (calcitonin gene related peptide - CGRP) αλληλεπιδρούν και με άλλα κύτταρα, όπως με τα κερατινοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τους ινοβλάστες, ρυθμίζοντας και τις άλλες φάσεις της επούλωσης [57].

Στα διαβητικά έλκη έχουν βρεθεί μειωμένα επίπεδα ορισμένων νευροπεπτιδίων, όπως της ουσίας p, του CGRP και του νευροπεπτιδίου Y [58]. Η ουσία p προάγει την αγγειοδιαστολή, την προσκόλληση των κυττάρων του ανοσοποιητικού, την αγγειογένεση, την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου και την επιθηλιοποίηση. Τα χαμηλά επίπεδά της οφείλονται στην αποδόμησή της από τη νεπριλυσίνη, μία ενδοπεπτιδάση που παράγεται σε αυξημένο βαθμό στα χρόνια διαβητικά έλκη. Παρομοίως, το CGRP και το νευροπεπτίδιο Y ασκούν φλεγμονώδεις δράσεις και ρυθμίζουν την αγγειογένεση [57, 59]. Επομένως, η μείωση των επιπέδων των ανωτέρω νευροπεπτιδίων στο περιβάλλον του διαβητικού έλκους δύναται να συμβάλλει στην καθυστερημένη επούλωση. Αντίθετα, η έκφραση κάποιων άλλων νευροπεπτιδίων, όπως του εκλυτικού παράγοντα της κορτικοτροπίνης (CRF), της ορμόνης διέγερσης των α-μελανοκυττάρων (α-Melanocyte-stimulating hormone - α-MSH) και της νευροτενσίνης αυξάνεται στα χρόνια έλκη, επηρεάζοντας μεν διαφορετικούς μηχανισμούς αλλά καταλήγοντας πάλι στο ίδιο αποτέλεσμα, στην καθυστέρηση της επούλωσης [58].

3.2.7 Διαταραχές εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και μεταλλοπρωτεϊνών

Η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία αποτελεί ένα δίκτυο μακρομορίων που συμβάλλει στη διατήρηση της δομής και της ομοιοστασίας του ιστού. Η παραγωγή και αναδιαμόρφωσή της εξαρτάται από διάφορα μόρια, όπως δομικές πρωτεΐνες, πρωτεΐνες σύνδεσης, ένζυμα, πρωτεογλυκάνες, γλυκοζαμινογλυκάνες, κυτταροκίνες και αυξητικούς παράγοντες. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, επιτυγχάνεται μια ισορροπία μεταξύ της αποδόμησης και της σύνθεσης και ωρίμανσης της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, η οποία είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική πρόοδο των φάσεων της επούλωσης. Όμως, στον διαβήτη η ισορροπία αυτή διαταράσσεται μέσω διάφορων μηχανισμών [60]. Αρχικά, όπως προαναφέρθηκε, η υπεργλυκαιμία προκαλεί γλυκοζυλίωση των

πρωτεϊνών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και οδηγεί στον σχηματισμό των AGEs [61], με αποτέλεσμα τη μείωση της ελαστικότητάς της και τη διαταραχή της επικοινωνίας με τα κύτταρα. Επίσης, στο περιβάλλον των χρόνιων ελκών παρατηρείται διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των MMPs και των TIMPs. Συγκεκριμένα, λόγω της υπεργλυκαιμίας και της υποξίας, παρατηρείται αύξηση των MMP-1, MMP-2, MMP-8, MMP- 9 είτε άμεσα είτε έμμεσα μέσω φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως του TNF-a, της IL-1 και IL-6 [42, 60, 62]. Η αύξηση του λόγου MMP προς TIMP έχει ως αποτέλεσμα την αποδόμηση πρωτεϊνών, κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων [24, 47]. Αυτά τα ευρήματα, σε συνδυασμό και με άλλες διαταραχές που έπονται της υπεργλυκαιμίας, όπως η μειωμένη παραγωγή κολλαγόνου και η αυξημένη διασύνδεσή του (cross-linking), καταλήγουν σε τροποποίηση της δομής και της λειτουργικότητας της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και διαταραχές στη διακυτταρική σηματοδότηση και στις κυτταρικές λειτουργίες (πολλαπλασιασμός, μετανάστευση, σύσπαση). Συνεπώς, διαιωνίζεται η φλεγμονώδης φάση και παρεμποδίζεται η μετάβαση στις επόμενες φάσεις της επούλωσης [60].

4 Διαχείριση των ελκών

Η διαχείριση των διαβητικών ελκών του άκρου πόδα βασίζεται στους εξής πυλώνες: στην αποφόρτιση, στην τοπική φροντίδα του έλκους, στην αποκατάσταση της αγγειακής αιμάτωσης, στην αντιμετώπιση της λοίμωξης και στη διαχείριση του ασθενούς ως σύνολο (βελτίωση γλυκαιμικής ρύθμισης, αντιμετώπιση παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, εκπαίδευση του ασθενή και του περιβάλλοντος, έλεγχος και αντιμετώπιση σημείων κατάθλιψης). Όλα τα ανωτέρω συνιστούν την καθιερωμένη θεραπεία των ελκών διαβητικού ποδιού. Επιπλέον, αρκετές προηγμένες μέθοδοι που στοχεύουν στην παθοφυσιολογία της επούλωσης μελετώνται ως πιθανές συμπληρωματικές θεραπείες των διαβητικών ελκών

4.1 Καθιερωμένη θεραπεία

4.1.1 Αποφόρτιση

Οι υψηλές πιέσεις στην πελματιαία επιφάνεια έχουν αναγνωριστεί ως κύριος παράγοντας κινδύνου για τη δημιουργία ελκών του ποδιού και η αποτελεσματική αποφόρτιση θεωρείται ο βασικός πυλώνας της αντιμετώπισης του διαβητικού ποδιού [63]. Διάφορες συσκευές είναι διαθέσιμες για την αποφόρτιση των ελκών, όπως γύψοι ολικής επαφής, μη αφαιρούμενες ή αφαιρούμενες μπότες στο ύψος του γόνατος, αφαιρούμενες συσκευές αποφόρτισης στο ύψος του αστραγάλου και θεραπευτικά υποδήματα [64]. Η επιλογή της κατάλληλης μεθόδου αποφόρτισης εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά του έλκους, τις προτιμήσεις του ασθενούς και την εκπαίδευση του προσωπικού [9, 65]. Οι οδηγίες για την αποφόρτιση των ελκών που δημοσιεύτηκαν από τη Διεθνή Ομάδα Εργασίας για το Διαβητικό Πόδι (IWGDF) συστήνουν μη αφαιρούμενες συσκευές αποφόρτισης στο ύψος του γόνατος ως την πρώτη επιλογή θεραπείας για νευροπαθητικά έλκη της πρόσθιας ή της μέσης πελματιαίας επιφάνειας του ποδός, χωρίς λοίμωξη ή ισχαιμία. Σε περίπτωση άρνησης ή μη ανοχής του ασθενούς, συστήνονται ως δεύτερη και τρίτη επιλογή θεραπείας αφαιρούμενες συσκευές αποφόρτισης στο ύψος του γόνατος και του αστραγάλου αντίστοιχα, ενώ τα θεραπευτικά υποδήματα σε συνδυασμό με αφρώδες υλικό μπορεί να θεωρηθούν ως η τέταρτη επιλογή θεραπείας αποφόρτισης. Όταν οι συντηρητικές θεραπείες αποτυγχάνουν, χειρουργικές τεχνικές αποφόρτισης, όπως η επιμήκυνση του Αχίλλειου τένοντα, η οστεοτομία, η αρθροπλαστική, η εξωτερική σταθεροποίηση, η μεταφορά ή η τομή

του τένοντα του εκτείνοντος μυός και η χρήση υποστηρικτικών ιστών, όπως σιλικόνης ή λίπους, μπορούν να αποτελέσουν εναλλακτικές για επιλεγμένους ασθενείς [64]. Η συμμόρφωση του ασθενούς στην αποφόρτιση έχει αναγνωριστεί ως καθοριστικός παράγοντας στη διαχείριση του διαβητικού ποδιού, και η ανεπαρκής αποφόρτιση είναι ένας από τους πιο συχνούς λόγους για καθυστερημένη επούλωση της πληγής [64, 66]. Η αναγνώριση της σημασίας της συμμόρφωσης και η παρακολούθησή της στην κλινική πρακτική μπορεί να συμβάλει σημαντικά στην επούλωση του έλκους. Η χρήση τεχνολογιών, όπως ένα σύστημα ελέγχου της θερμοκρασίας ή ένας μικροαισθητήρας που είναι προσαρμοσμένος σε μια συσκευή αποφόρτισης, επιτρέπει τη μέτρηση του χρόνου χρήσης, καθώς και την ανάλυση των δεδομένων από ένα λογισμικό σύστημα. Μια άλλη συσκευή που έχει δοκιμαστεί είναι ένα ζευγάρι υποδημάτων με ειδικούς «έξυπνους» πάτους, που συνδυάζονται με ένα «έξυπνο» ρολόι. Το σύστημα αυτό αναλύει δεδομένα πραγματικού χρόνου και στέλνει ειδοποιήσεις όταν αυξάνονται οι πιέσεις που δέχεται το άκρο. Αυτή η συσκευή αξιολογήθηκε πρόσφατα σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη και αποδείχθηκε αποτελεσματική στη μείωση της επανεμφάνισης των ελκών [66].

4.1.2 Τοπική φροντίδα του έλκους

4.1.2.1 Καθαρισμός

Ο καθαρισμός αφορά την αφαίρεση του νεκρωτικού ιστού, του τύλου, των ξένων υπολειμμάτων και των βακτηρίων από τα χρόνια έλκη και είναι ζωτικής σημασίας για τη διαχείριση των ελκών. Ενεργοποιεί τις διαδικασίες της επούλωσης, καθώς έχει βρεθεί ότι μετατρέπει ένα χρόνιο έλκος σε οξύ, ενώ παράλληλα συμβάλλει στη διαχείριση του βακτηριακού φορτίου του έλκους [67, 68]. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι καθαρισμού, όπως ο χειρουργικός, ο βιολογικός [θεραπεία με προνύμφες (maggots)], ο αυτολυτικός (υδρογέλες), ο ενζυματικός (κολλαγενάση του κλοστριδίου) και η θεραπεία με υπέρηχους [68, 69]. Ο χειρουργικός καθαρισμός είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη τεχνική, αλλά είναι αρκετά υποκειμενική καθώς εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την εμπειρία του επαγγελματία υγείας [67]. Η θεραπεία με maggots περιλαμβάνει την εφαρμογή αποστειρωμένων προνυμφών *Lucilia sericata* στην πληγή, οι οποίες αφαιρούν τους νεκρωτικούς ιστούς, καταστέλλουν τη βακτηριακή ανάπτυξη και προωθούν τον σχηματισμό κοκκιώδους ιστού και την επούλωση. Μία καινοτόμος προσέγγιση που αξιολογήθηκε σε μια πειραματική μελέτη ήταν η δημιουργία γενετικά τροποποιημένων προνυμφών που εκκρίνουν

αυξητικό παράγοντα προερχόμενο από τα αιμοπετάλια-BB (PDGF-BB), εισάγοντας την έννοια ενός πιθανού συστήματος διανομής αυξητικών παραγόντων στο έλκος [70]. Οι υδρογέλες είναι πολυμερή με ιδιότητες κατακράτησης ύδατος, που ρυθμίζουν το επίπεδο υγρασίας στο έλκος και συμβάλλουν στην αυτόλυση [71]. Οι υδρογέλες [68, 69, 72], η κολλαγενάση [68, 73, 74], η θεραπεία με maggots [69] και ο χειρουργικός καθαρισμός [69] έχουν βρεθεί να έχουν πιθανά οφέλη στη θεραπεία των ελκών. Ωστόσο, τα στοιχεία είναι ελλιπή καθώς προέρχονται από μελέτες με υψηλό κίνδυνο προκατάληψης και σημαντικούς περιορισμούς [68, 69, 73]. Παρά την έλλειψη ισχυρών δεδομένων, ο χειρουργικός καθαρισμός συνιστάται ως η θεραπεία εκλογής στις περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες [68, 75].

4.1.2.2 Επιθέματα

Τα επιθέματα χρησιμοποιούνται ευρέως για τη διαχείριση των διαβητικών ελκών, καθώς παρέχουν έναν προστατευτικό φραγμό έναντι της βακτηριακής επιμόλυνσης, ενώ παράλληλα διατηρούν τα επίπεδα υγρασίας σε κατάλληλα επίπεδα ώστε να προωθείται η επούλωση [76]. Υπάρχουν πολλά διαφορετικά επιθέματα με διακριτές ιδιότητες διαθέσιμα για τη θεραπεία των ελκών και μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε: βασικά επιθέματα επαφής (απορροφητική γάζα), προηγμένα επιθέματα (αλγινικά, αφρώδη, υδρογέλες, και υδροκολλοειδή), αντιμικροβιακά επιθέματα (μέλι, αργύρου, και ιωδιούχα), και εξειδικευμένα επιθέματα (επιθέματα που τροποποιούν τη δραστηριότητα των πρωτεασών του στρώματος) [77]. Κάποια ασθενή ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι υδρογέλες προωθούν την επούλωση των ελκών σε σύγκριση με τα βασικά επιθέματα, ενώ δεν έχει αναφερθεί σημαντική υπεροχή των υδροκολλοειδών, αλγινικών, ή αφρώδων επιθεμάτων σε σύγκριση με άλλους τύπους επιθεμάτων [71, 77-80]. Μία πρόσφατη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη 240 ασθενών αξιολόγησε τη συμβολή του επιθέματος sucrose octasulfate στη διαχείριση των νευροισχαιμικών ελκών. Παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό επούλωσης στις 20 εβδομάδες στην ομάδα παρέμβασης έναντι της ομάδας ελέγχου [81]. Τα αποτελέσματα αυτής της καλά σχεδιασμένης μελέτης υποδεικνύουν ότι το επίθεμα sucrose octasulfate θα μπορούσε να έχει θέση στη διαχείριση των χρόνιων νευροισχαιμικών ελκών [81, 82]. Τα προτεινόμενα κριτήρια για την επιλογή του κατάλληλου επιθέματος είναι ο έλεγχος του εξιδρώματος, η άνεση του ασθενούς, και το κόστος [75]. Προς το παρόν, εκτός από κάποια θετικά αποτελέσματα από μελέτες χαμηλής ποιότητας σχετικά με τις υδρογέλες [71, 76, 80] και την προαναφερθείσα μελέτη για την αποτελεσματικότητα της sucrose

octasulfate [81], δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν την υπεροχή ενός συγκεκριμένου τύπου επιθέματος στη διαχείριση των διαβητικών ελκών.

4.1.3 Αντιμετώπιση της λοίμωξης

Οι λοιμώξεις των διαβητικών ελκών αποτελούν την πιο συχνή αιτία νοσηλείας στα άτομα με διαβήτη και χρόνιες επιπλοκές, σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και απαιτούν συχνές ιατρικές επισκέψεις, χρήση αντιβιοτικών και συχνά χειρουργικές επεμβάσεις. Επίσης, είναι το πιο συχνό συμβάν πριν από τον ακρωτηριασμό των κάτω άκρων και επιφέρουν σημαντικό οικονομικό κόστος στα συστήματα υγείας [83, 84]. Λόγω της κρισιμότητας της κατάστασης, η λοίμωξη του διαβητικού ποδιού απαιτεί ταχεία διάγνωση, σωστή λήψη καλλιεργειών, έναρξη στοχευμένης αντιβιοτικής αγωγής και, σε ορισμένες περιπτώσεις, αποφασιστικότητα για τη διενέργεια χειρουργικών επεμβάσεων. Καθίσταται, λοιπόν, εμφανής η ανάγκη για ολιστική αντιμετώπιση από μια ομάδα επιστημόνων διαφόρων ειδικοτήτων (ενδοκρινολόγων, διαβητολόγων, λοιμωξιολόγων, μικροβιολόγων, χειρουργών), οι οποίοι συνεργάζονται για τη βέλτιστη διαχείριση του ασθενούς [85]. Η διάγνωση της λοίμωξης του διαβητικού ποδιού είναι κλινική, βασίζεται στην παρουσία τουλάχιστον δύο σημείων φλεγμονής [86] και πρέπει να διαχωρίζεται από τον αποικισμό, που είναι η απομόνωση μικροβίων από το περιβάλλον του έλκους [87]. Μετά τη διάγνωση, απαραίτητη είναι η αξιολόγηση της σοβαρότητας της λοίμωξης, η οποία μπορεί να γίνει με τη χρήση διάφορων συστημάτων ταξινόμησης [84, 88]. Επίσης, καθοριστική είναι η αναγνώριση συστηματικών σημείων και συμπτωμάτων, τα οποία μπορεί να συνοδεύουν μια λοίμωξη απειλητική για το άκρο ή και τη ζωή του ασθενούς [88]. Η σωστή λήψη καλλιεργειών είναι σημαντική για τη στοχευμένη θεραπεία της λοίμωξης βάσει αντιβιογράμματος. Γι' αυτό το λόγο, παρόλο που η λήψη μιας επιφανειακής καλλιέργειας με στυλεό είναι πιο εύκολη στην κλινική πράξη, δεν προτείνεται λόγω της χαμηλής ευαισθησίας και ειδικότητας ως μεθόδου [89]. Αντιθέτως, η λήψη δείγματος ιστού, ή οστικού τεμαχίου σε περιπτώσεις οστεομυελίτιδας, παρά τις τεχνικές δυσκολίες της και του μικρού κινδύνου αιμορραγίας ή δυσφορίας του ασθενή, θεωρείται ότι υπερέχει [84].

Το είδος και η οδός χορήγησης της θεραπευτικής αγωγής εξαρτάται από διάφορους παράγοντες. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων χορηγείται από του στόματος αντιβιοτική αγωγή. Η παρεντερική οδός επιλέγεται σε σοβαρές λοιμώξεις ή σε περιπτώσεις που ο ασθενής δεν μπορεί

να ανεχτεί τη χορήγηση από του στόματος [88]. Η τοπική αντιμικροβιακή θεραπεία γενικά δεν προτείνεται [84]. Η αρχική επιλογή της αντιβιοτικής αγωγής γίνεται εμπειρικά και συνήθως αφορά ένα σχήμα αποτελεσματικό έναντι των Gram⁺ παθογόνων, κάποιων συχνά ανευρισκόμενων Gram⁻ και έναντι αναερόβιων, σε περιπτώσεις σοβαρών λοιμώξεων [84]. Σε περιπτώσεις που ο ασθενής έχει παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από ψευδομονάδα (*Pseudomonas aeruginosa*) ή χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο ανθεκτικό στη μεθικιλίνη (*methicillin resistant staphylococcus aureus* – MRSA), προτείνεται η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή να καλύπτει και τα ανωτέρω παθογόνα [90]. Σε κάθε περίπτωση, η αρχική θεραπεία θα πρέπει να προσαρμόζεται βάσει των αποτελεσμάτων των καλλιιεργειών αλλά και της κλινικής ανταπόκρισης του ασθενούς. Η διάρκεια της θεραπείας κυμαίνεται από 1-2 εβδομάδες για ήπιες λοιμώξεις έως και 6 εβδομάδες για οστεομυελίτιδες, πάντα αξιολογώντας κλινικά τον ασθενή και λαμβάνοντας υπόψιν την ανταπόκρισή του. Η κλινική επαγρύπνηση και η αναζήτηση χειρουργικής εκτίμησης είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις που περιπλέκονται από νεκρωτικές λοιμώξεις, γάγγραινα, αποστήματα ή σοβαρή ισχαιμία των κάτω άκρων [84].

4.1.4 Έλεγχος και αποκατάσταση ιστικής αιμάτωσης

Όπως προαναφέρθηκε, η περιφερική αρτηριακή νόσος είναι συχνή στα άτομα με διαβήτη και συμβάλλει σημαντικά στην αύξηση του κινδύνου εξέλκωσης. Στους ασθενείς που προσέρχονται με διαβητικό έλκος πρέπει να λαμβάνεται ενδεδειγμένο ιστορικό προς αναζήτηση συμπτωμάτων αρτηριακής νόσου, και να πραγματοποιείται κλινική εξέταση με ψηλάφηση των αρτηριών του άκρου ποδός [19]. Παρόλα αυτά, η ευαισθησία αυτής της μεθόδου είναι χαμηλή [91]. Συνεπώς, προτείνεται η συνεκτίμηση και με κάποια άλλη εξέταση παρά την κλίνη του ασθενή, όπως είναι η μέτρηση του κνημοβραχιόνιου δείκτη ή των δακτυλικών πιέσεων, καθώς και ο έλεγχος των κυματομορφών στο υπερηχογράφημα με Doppler [19]. Σε περιπτώσεις παθολογικών ευρημάτων και ενδείξεων ισχαιμίας, ή ακόμη και χωρίς παθολογικά ευρήματα αλλά σε αποτυχία επούλωσης του έλκους μετά από 4-6 εβδομάδες παρά τη λήψη της βέλτιστης θεραπείας, συστήνεται να πραγματοποιείται επείγουσα απεικόνιση των αγγείων και επέμβαση επαναγγείωσης [19, 92, 93]. Σχετικά με την επιλογή της μεθόδου επαναγγείωσης (ανοιχτή, ενδοαγγειακή ή υβριδική), αυτή θα βασιστεί σε διάφορους παράγοντες, όπως στη μορφολογία των αγγείων, στην έκταση της στένωσης, στις συνοσηρότητες του ασθενούς και στην κλινική εμπειρία του χειρουργού. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να γίνεται ολιστική προσέγγιση του ασθενούς με εντατική ρύθμιση της

υπέρτασης, των λιπιδίων και της γλυκαιμίας, έναρξη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και αυστηρή σύσταση για διακοπή του καπνίσματος [19].

4.2 Συμπληρωματικοί παράγοντες

4.2.1 Αυξητικοί παράγοντες

Η συνεισφορά των αυξητικών παραγόντων στη διαχείριση των ελκών έχει αξιολογηθεί σε πολλές πειραματικές και κλινικές μελέτες, καθώς έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν όλα τα στάδια της επούλωσης [94]. Παρά την πληθώρα των μελετών σχετικά με τη συνεισφορά διαφορετικών αυξητικών παραγόντων στην επούλωση των ελκών, δεν υπάρχουν ισχυρά στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση τους. Μια συστηματική ανασκόπηση που συμπεριέλαβε 28 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες και αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα 11 διαφορετικών αυξητικών παραγόντων, κατέληξε ότι οι τελευταίοι δεν μειώνουν τους ακρωτηριασμούς των κάτω άκρων, αλλά μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα πλήρους επούλωσης του έλκους· παρόλα αυτά, τα δεδομένα ήταν χαμηλής ποιότητας [95]. Ο ανασυνδυασμένος ανθρώπινος προερχόμενος από τα αιμοπετάλια αυξητικός παράγοντας- BB (recombinant human platelet-derived growth factor-BB - rhPDGF-BB) ή becaplermin έχει βρεθεί αποτελεσματικός στην επούλωση χρόνιων νευροπαθητικών ελκών [96, 97], αλλά αυτά τα θετικά αποτελέσματα δεν έχουν επιβεβαιωθεί στην κλινική πράξη [94]. Παρά το γεγονός ότι έχει εγκριθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για χρήση σε νευροπαθητικά έλκη με επαρκή περιφερική κυκλοφορία [94], το IWGDF δεν συνιστά τη χρήση του becaplermin για τη διαχείριση των ελκών διαβητικού ποδιού [82]. Μία πρόσφατη διπλή- τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη 167 ασθενών κατέληξε ότι η εφαρμογή ανασυνδυασμένου ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (recombinant human epidermal growth factor - rhEGF) στα έλκη διαβητικού ποδιού οδήγησε σε υψηλότερα ποσοστά και ταχύτερη επούλωση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [98]. Η αποτελεσματικότητα του rhEGF για τη θεραπεία των ελκών έχει επίσης επιβεβαιωθεί σε πρόσφατες μετα-αναλύσεις, αλλά η ποιότητα των δεδομένων ήταν χαμηλή [97, 99-101]. Το σύστημα LeukoPatch, το οποίο είναι ένα επίθεμα που αποτελείται από αυτόλογα λευκοκύτταρα, αιμοπετάλια και ινική, αξιολογήθηκε σε μία καλά σχεδιασμένη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη 269 ασθενών, και βρέθηκε να σχετίζεται με σημαντικά υψηλότερα ποσοστά επούλωσης, μεγαλύτερη μείωση της επιφάνειας του έλκους και ταχύτερη

επούλωση [102]. Το LeukoPatch προτείνεται επί του παρόντος ως συμπληρωματική θεραπεία για τα χρόνια διαβητικά έλκη χωρίς λοίμωξη [82].

4.2.2 Βιομηχανικά υποκατάστατα δέρματος

Τα βιομηχανικά υποκατάστατα δέρματος μπορούν να θεωρηθούν ως ικριώματα που υποκαθιστούν την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και ενεργοποιούν την έκφραση κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων, μετατρέποντας ένα χρόνιο έλκος σε οξύ [103, 104]. Το Apligraf, ένα μόσχευμα αποτελούμενο από κερατινοκύτταρα, ινοβλάστες και κολλαγόνο, καθώς και το Dermagraft, ένα υποκατάστατο ανθρώπινου δέρματος που αποτελείται από ινοβλάστες σε ένα υπόστρωμα πολυγλακτίνης, έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε μελέτες που αξιολογούν την αποτελεσματικότητά τους [103, 105, 106] και έχουν λάβει έγκριση από τον FDA για τη διαχείριση των διαβητικών ελκών [107, 108]. Λειτουργούν ως ικριώματα που επιτρέπουν τη μετανάστευση των ινοβλαστών και κερατινοκυττάρων του ασθενούς, ενώ ταυτόχρονα τα κυτταρικά τους στοιχεία απελευθερώνουν αυξητικούς παράγοντες. Και τα δύο υποκατάστατα δέρματος έχουν βρεθεί να προωθούν την επούλωση των ελκών σε σύγκριση με την καθιερωμένη θεραπεία και έχουν λάβει έγκριση για τη θεραπεία χρόνιων ανθεκτικών νευροπαθητικών ελκών χωρίς έκθεση τένοντα, μυός ή οστού [109-111].

4.2.3 Ανθρώπινες αμνιακές μεμβράνες

Οι ανθρώπινες αμνιακές μεμβράνες αποτελούνται από εξωκυττάρια θεμέλια ουσία, κολλαγόνο και βιολογικά ενεργά κύτταρα και εκκρίνουν αυξητικούς παράγοντες που συμμετέχουν στην αγγειογένεση και τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, καθώς και κυτταροκίνες και TIMPs [112]. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που περιέλαβε 465 συμμετέχοντες έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν ανθρώπινη αμνιακή μεμβράνη σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν μόνο την καθιερωμένη φροντίδα είχαν διπλάσια πιθανότητα πλήρους επούλωσης του έλκους στις 12 εβδομάδες, καθώς και μικρότερο χρόνο επούλωσης (περίπου 30 ημέρες) [113]. Επιπλέον, μερικές μελέτες έδειξαν υψηλότερη πιθανότητα επούλωσης για τους ασθενείς που έλαβαν προϊόντα ανθρώπινης αμνιακής μεμβράνης σε σύγκριση με βιομηχανικά υποκατάστατα δέρματος [114, 115]. Ωστόσο, δύο αναδρομικές αναλύσεις δεδομένων προερχόμενων από την κλινική πράξη, έδειξαν υπεροχή των βιομηχανικών υποκατάστατων δέρματος [116, 117]. Αυτή η αντίφαση θα μπορούσε να οφείλεται σε διάφορους παράγοντες, όπως στον σχεδιασμό των

μελετών, στις διαφορές μεταξύ των πραγματικών ασθενών και του πληθυσμού της μελέτης, και στο γεγονός ότι οι περισσότερες μελέτες χρηματοδοτούνται από τη φαρμακευτική βιομηχανία. Παρά την αντίφαση και βασιζόμενοι στα θετικά αποτελέσματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα των ανθρώπινων αμνιακών μεμβρανών, το IWGDF συνιστά τη χρήση αυτών των προϊόντων ως συμπληρωματικές θεραπείες σε ανθεκτικά έλκη, χωρίς λοίμωξη [82].

4.2.4 Βλαστικά κύτταρα

Τα βλαστικά κύτταρα έχουν τη δυνατότητα αυτό-ανανέωσης και διαφοροποίησης σε κύτταρα διάφορων ιστών. Είναι ικανά να εντοπίζουν τους τραυματισμένους ιστούς, να εκκρίνουν αυξητικούς παράγοντες, να διαφοροποιούνται σε αγγειακά και μη αγγειακά στοιχεία και να ενισχύουν την επούλωση των πληγών επηρεάζοντας την αγγειογένεση, τον σχηματισμό κοκκιδώδους ιστού και την αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας [118, 119]. Πολλοί διαφορετικοί τύποι βλαστικών κυττάρων (μονοπύρηννα κύτταρα προερχόμενα από το μυελό των οστών ή από το περιφερικό αίμα, μεσεγχυματικά κύτταρα εκ του μυελού των οστών και κύτταρα προερχόμενα από τον λιπώδη ιστό), αυτόλογα ή αλλογενή, έχουν αξιολογηθεί σε προκλινικές και κλινικές μελέτες για τη διαχείριση των διαβητικών ελκών [120]. Ευνοϊκά αποτελέσματα έχουν αναφερθεί σε πειραματικές μελέτες. Επίσης, μικρές κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ενδομυϊκές ενέσεις αυτόλογων μονοπύρηννων κυττάρων εκ του περιφερικού αίματος ή μεσεγχυματικών κυττάρων προερχόμενων από τον μυελό των οστών στα κάτω άκρα ασθενών με διαβήτη και κρίσιμη ισχαιμία βελτίωσαν τη ροή του αίματος και συνέβαλαν στην επούλωση των ελκών [121-124]. Η τοπική εφαρμογή αυτόλογων κυττάρων από τον μυελό των οστών έχει επίσης αναφερθεί ότι οδηγεί σε βελτιωμένη επούλωση των ελκών [125, 126]. Τα βλαστικά κύτταρα προερχόμενα από το λιπώδη ιστό είναι πολυδύναμα κύτταρα που ανανεώνονται συνεχώς και μπορούν να συλλεχθούν εύκολα από το λιπώδη ιστό. Έχουν αξιολογηθεί σε προκλινικές και κλινικές μελέτες με θετικά αποτελέσματα [127]. Προσφάτως, υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον για τα επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα, τα οποία προέρχονται από σωματικά κύτταρα ενηλίκων και μπορούν να διαφοροποιηθούν σε οποιονδήποτε τύπο κυττάρων υγιούς δέρματος. Αυτά τα κύτταρα μπορούν να συλλεχθούν εύκολα από οποιονδήποτε ιστό, συμπεριλαμβανομένου του δέρματος, εξαλείφοντας την ανάγκη για επεμβατικές διαδικασίες, όπως βιοψίες του μυελού των οστών. Πιο σημαντικό, ακόμη και αν αυτά τα κύτταρα προέρχονται από ασθενείς με χρόνιες παθήσεις, μετά τον επαναπρογραμματισμό τους μπορούν

να παράξουν νέα κύτταρα όμοια με τα προερχόμενα από υγιή άτομα [128, 129]. Τα επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα έχουν αξιολογηθεί σε πολλές προκλινικές μελέτες, όπου σχετίζονται με αυξημένη έκφραση αυξητικών παραγόντων, ενισχυμένη αγγειογένεση και εναπόθεση κολλαγόνου, καθώς και επιταχυνόμενη επούλωση των πληγών. Όμως, η πιθανότητα καρκινογένεσης συνιστά εμπόδιο στην κλινική τους εφαρμογή, το οποίο θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί με τη χρήση εξωκυττάρων κυστιδίων [128]. Ορισμένες μετα-αναλύσεις που ερεύνησαν την αποτελεσματικότητα των βλαστικών κυττάρων στη διαχείριση των ελκών έχουν παρουσιάσει θετικά αποτελέσματα [130, 131]. Ωστόσο, αυτά τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνευτούν με προσοχή, καθώς προέρχονται από μελέτες με μικρό δείγμα και διαφορετικά ερευνητικά πρωτόκολλα (τύποι και αριθμός κυττάρων που χρησιμοποιούνται, οδός χορήγησης). Συμπερασματικά, παρά τα ευνοϊκά προκαταρκτικά αποτελέσματα, απαιτούνται κλινικές μελέτες υψηλής ποιότητας για την αξιολόγηση του προφίλ ασφάλειας και του πιθανού ρόλου της θεραπείας με βλαστικά κύτταρα στη συμπληρωματική διαχείριση των διαβητικών ελκών.

4.2.5 Ακυτταρικά βιοπροϊόντα

Η λογική πίσω από τη χρήση ακυτταρικών βιοπροϊόντων στη διαχείριση των ελκών είναι ο καθοριστικός ρόλος της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας στην επούλωση, καθώς παρέχει δομική υποστήριξη και συμβάλλει στην ενίσχυση της επικοινωνίας μεταξύ των κυττάρων και των αυξητικών παραγόντων στους τραυματισμένους ιστούς [132]. Έχουν αναπτυχθεί διάφορα προϊόντα, όπως μοσχεύματα προερχόμενα από ζώα [133], ψάρια [134] και ανθρώπινα [135, 136], τα οποία έχουν δείξει κάποια ενθαρρυντικά αλλά περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που συνέκρινε τα ανθρώπινα μοσχεύματα με την καθιερωμένη φροντίδα και συμπεριέλαβε 312 έλκη, συμπέρανε ότι τα πρώτα ήταν πιο αποτελεσματικά ως προς την επούλωση εντός μιας περιόδου 16 εβδομάδων [137]. Ωστόσο, όπως αναφέρουν οι συγγραφείς, αυτή η μελέτη είχε αρκετούς περιορισμούς και τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνευτούν με προσοχή. Προς το παρόν, το IWGDF δεν συνιστά τη χρήση ακυτταρικών βιοπροϊόντων στη διαχείριση των διαβητικών ελκών [82].

4.2.6 Κερατινοκύτταρα και ινοβλάστες

Έχει βρεθεί ότι οι ινοβλάστες των ελκών εμφανίζουν μειωμένη δυνατότητα πολλαπλασιασμού και μετανάστευσης, ενώ τα κερατινοκύτταρα χαρακτηρίζονται από αυξημένο πολλαπλασιασμό

αλλά μειωμένη δυνατότητα μετανάστευσης [24]. Υπάρχει πληθώρα δημοσιευμένων μελετών σχετικά με τη χρήση αυτών των κυττάρων στη διαχείριση των ελκών [138-141]. Μια μελέτη 79 ασθενών που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα των αυτόλογων ινοβλαστών και κερατινοκυττάρων, έδειξε καλύτερα ποσοστά επούλωσης για την ομάδα παρέμβασης μόνο για τα έλκη της ραχιαίας επιφάνειας του ποδός [138]. Μία πιο πρόσφατη μελέτη 180 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν θεραπεία με αυτόλογα κύτταρα ή με γάζα παραφίνης έδειξε παρόμοια ποσοστά επούλωσης του έλκους στις 12 εβδομάδες μεταξύ των δύο ομάδων. Επίσης, παρατηρήθηκε σχεδόν τετραπλάσια πιθανότητα επούλωσης των πληγών μετά από θεραπεία με αυτόλογα σε μια υποομάδα ασθενών με ανθεκτικά στην επούλωση έλκη της ραχιαίας επιφάνειας [139]. Μία άλλη μελέτη με 59 ασθενείς αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της εβδομαδιαίας εφαρμογής αλλογενών καλλιεργημένων κερατινοκυττάρων για 11 εβδομάδες έναντι εικονικού φαρμάκου και έδειξε πλήρη επούλωση του έλκους στο 100% στην ομάδα θεραπείας και 69% στην ομάδα ελέγχου [140]. Το ίδιο προϊόν δοκιμάστηκε σε μια πρόσφατη μελέτη παρατήρησης, όπου το 79% των 71 ασθενών είχε πλήρη επούλωση μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας [141].

4.2.7 Συστήματα μεταφοράς βιοϋλικών

Η τοπική χορήγηση φαρμάκων ή άλλων στοιχείων, όπως αυξητικών παραγόντων, σε ένα εχθρικό περιβάλλον σαν το έλκος είναι μια δύσκολη και συχνά αναποτελεσματική διαδικασία. Μια πιθανή εξήγηση είναι το γεγονός ότι οι αυξητικοί παράγοντες έχουν μικρό χρόνο ημιζωής και αποσυντίθενται γρήγορα στο περιβάλλον της πληγής, εξαιτίας της χρόνιας φλεγμονής και της αυξημένης δραστηριότητας των MMPs [142]. Η χρήση βιοδιασπώμενων συστημάτων μεταφοράς βιοϋλικών έχει τη δυνατότητα να αντιμετωπίσει αυτό το πρόβλημα, καθώς τα βιοϋλικά προστατεύουν το φορτίο τους από την αποσύνθεση, εξασφαλίζουν τη συνεχή απελευθέρωσή του και εξαλείφουν την ανάγκη για συχνές χορηγήσεις [143]. Ένα συχνά χρησιμοποιούμενο και εγκεκριμένο από τον FDA βιοϋλικό είναι το πολυγαλακτικό-γλυκολικό οξύ (poly-lactic-co-glycolic acid) , το οποίο έχει βρεθεί ότι προάγει την αγγειογένεση και την επούλωση μέσω της δημιουργίας γαλακτικού [142]. Άλλα συχνά χρησιμοποιούμενα βιοϋλικά είναι τα φυσικής προέλευσης, όπως κολλαγόνο, χιτοζάνη, υαλουρονικό οξύ, ινική και δεξτράνη, καθώς και τα συνθετικά, όπως πολυγλυκολικό οξύ, πολυλακτικό οξύ, και πολυκαπρολακτόνη. Τα προαναφερθέντα υλικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία τρισδιάστατων δομών, όπως πλεγμάτων, μικρο- ή νανο-σωματιδίων, υδρογελών και επιθεμάτων, στα οποία

μπορούν να ενσωματωθούν φάρμακα ή άλλα στοιχεία. Αυτά τα συστήματα έχουν δοκιμαστεί σε πολλά ζωικά μοντέλα με ενθαρρυντικά αποτελέσματα όσον αφορά την επούλωση των πληγών [142, 143]. Η κλινική τους αποτελεσματικότητα παραμένει να διαπιστωθεί σε μεγάλες κλινικές δοκιμές, ωστόσο, φαίνεται ότι η δυνατότητά τους να απελευθερώνουν τοπικά το φορτίο τους και να ρυθμίζουν τη συγκέντρωσή του, θα μπορούσε να φανεί χρήσιμη στο εχθρικό περιβάλλον των διαβητικών ελκών.

4.2.8 Συστήματα μεταφοράς παραγόντων μέσω γονιδίων

Η μεταφορά γονιδίων που κωδικοποιούν αυξητικούς παράγοντες ή κυτταροκίνες μέσω ιικών ή χημικών μεταφορέων έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία χρόνιων διαβητικών ελκών [143]. Ο αδενοϊός έχει χρησιμοποιηθεί για τη μεταφορά VEGF, PDGF και άλλων αυξητικών παραγόντων σε προκλινικές μελέτες, όπου παρατηρήθηκε αυξημένη αγγειογένεση, δημιουργία κοκκιώδους ιστού, επανεπιθηλιοποίηση και εναπόθεση κολλαγόνου [24, 143, 144]. Ωστόσο, λόγω της πολυπαραγοντικής παθοφυσιολογίας των ελκών, ένας ιικός διανομέας που θα μπορούσε να μεταφέρει πολλά γονίδια και, συνεπώς, πολλούς αυξητικούς παράγοντες θα ήταν πιθανότατα πιο αποτελεσματικός [145]. Πρέπει, όμως, να ληφθεί υπόψη ότι η έκφραση των γονιδίων των αυξητικών παραγόντων μπορεί να διαρκέσει περισσότερο από την επιθυμητή περίοδο, οδηγώντας σε ανεπιθύμητα αποτελέσματα που παραμένουν να διευκρινιστούν. Επιπλέον, παρόλο που δεν έχει αναφερθεί μέχρι τώρα καμία σοβαρή συστηματική ανεπιθύμητη ενέργεια ως αποτέλεσμα της γονιδιακής θεραπείας, η ασφάλειά της πρέπει να ερευνηθεί σε περαιτέρω προκλινικές και κλινικές δοκιμές. Για να ξεπεραστούν αυτά τα ζητήματα, χημικοί μεταφορείς, όπως κατιονικά πολυμερή και λιπίδια έχουν εξεταστεί ως συστήματα μεταφοράς [143]. Μέχρι να γίνουν διαθέσιμες κλινικές μελέτες, η χρήση των γονιδίων ως συστημάτων μεταφοράς παραμένει μια μελλοντική θεραπευτική προοπτική για τη θεραπεία των διαβητικών ελκών.

4.2.9 Συστήματα αρνητικής πίεσης

Η θεραπεία ελκών με αρνητική πίεση προωθεί την επούλωση, καθώς ρυθμίζει την ποσότητα του εξιδρώματος και επάγει την νεοαγγειογένεση και τον σχηματισμό κοκκιώδους ιστού μέσω των διαδικασιών της μακρο- και μικρο-παραμόρφωσης (macro- and microdefromation). Η μακροπαραμόρφωση αναφέρεται στις ευεργετικές επιδράσεις της αρνητικής πίεσης στη συστολή

της πληγής, ενώ η μικροπαραμόρφωση στη μεταφορά της μηχανικής έντασης στα κύτταρα, η οποία ενεργοποιεί τον καταρράκτη της επούλωσης [146]. Παρά τα θετικά αποτελέσματα που προέρχονται από διάφορες μελέτες [147-150], τα δεδομένα δεν είναι αρκετά ισχυρά για να υποστηρίξουν την εφαρμογή των συστημάτων αρνητικής πίεσης στην καθημερινή κλινική πρακτική, καθώς προέρχονται από μελέτες με μεγάλη ετερογένεια και πολλές μεθοδολογικές ατέλειες [151]. Μια πρόσφατη πολυκεντρική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη συμπέρανε ότι η θεραπεία με αρνητική πίεση δεν ήταν ανώτερη από την καθιερωμένη θεραπεία ως προς τα ποσοστά και τον χρόνο επούλωσης των ελκών [152]. Ωστόσο, υπάρχει μια σύσταση για τη χρήση των συστημάτων αρνητικής πίεσης σε συνδυασμό με την καθιερωμένη φροντίδα για τη διαχείριση των ασθενών με διαβήτη και μετεγχειρητικές πληγές [82].

4.2.10 Υπερβαρικό οξυγόνο

Η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο έχει βρεθεί να επιταχύνει την επούλωση των ελκών, ενισχύοντας την αντιμικροβιακή άμυνα του ξενιστή και διεγείροντας τη δραστηριότητα των ινοβλαστών και την απελευθέρωση των βλαστικών κυττάρων από τον μυελό των οστών, οδηγώντας σε αυξημένη σύνθεση κολλαγόνου και αγγειογένεση [153, 154]. Παρόλο που η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο χρησιμοποιείται ευρέως σε ορισμένες χώρες, τα επιστημονικά δεδομένα είναι μάλλον αντιφατικά [155]. Ορισμένες μελέτες αναφέρουν θετικά αποτελέσματα όσον αφορά τα ποσοστά επούλωσης [153, 156], ενώ άλλες συμπεραίνουν ότι η προσθήκη του υπερβαρικού οξυγόνου στην καθιερωμένη φροντίδα δεν βελτιώνει το κλινικό αποτέλεσμα των ασθενών όσον αφορά την επούλωση των ελκών ή τα ποσοστά ακρωτηριασμών [157, 158]. Επίσης, συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις δεν έχουν καταλήξει σε ισχυρές αποδείξεις υπέρ του υπερβαρικού οξυγόνου [154, 155, 159, 160]. Η κατάσταση των αγγείων του ασθενούς και η παρουσία περιφερικής αρτηριακής νόσου έχουν προταθεί ως σημαντικοί παράγοντες για την επιλογή των ασθενών που μπορεί να επωφεληθούν από την παρέμβαση [159]. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 729 ασθενών με διαβητικά έλκη και περιφερική αρτηριακή νόσο έδειξε ότι η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο βελτίωσε τα ποσοστά μείζονων ακρωτηριασμών αλλά όχι την επούλωση των ελκών [161]. Μια συστηματική ανασκόπηση μελετών όπου αναλύθηκαν ασθενείς με μη ισχαιμικά έλκη συμπέρανε ότι το υπερβαρικό οξυγόνο δεν επιταχύνει την επούλωση των ελκών και δεν προλαμβάνει τους ακρωτηριασμούς σε ασθενείς χωρίς περιφερική αρτηριακή νόσο [162]. Συνολικά, η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο

θεωρείται ως πιθανή συμπληρωματική θεραπεία για ασθενείς με ισχαιμικά, ανθεκτικά στην επούλωση διαβητικά έλκη που δεν ανταποκρίνονται στην καθιερωμένη φροντίδα [82, 163].

4.2.11 Θεραπείες Βασιζόμενες στην Ενέργεια

Αρκετές θεραπείες βασιζόμενες στην ενέργεια μελετώνται ως πιθανές εναλλακτικές για τη διαχείριση των διαβητικών ελκών, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με κρουστικό υπέρηχο, της φωτοθεραπείας, της ηλεκτρικής διέγερσης και της θεραπείας με μαγνητικά πεδία. Η θεραπεία με κρουστικό υπέρηχο διεγείρει την επούλωση των πληγών μέσω της μετατροπής της μηχανικής ενέργειας σε χημική και της επακόλουθης αύξησης της περιφερικής κυκλοφορίας και της αγγειογένεσης, της αποδιοργάνωσης του biofilm και της παραγωγής αυξητικών παραγόντων [164, 165]. Τα δεδομένα από 2 πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που περιλάμβαναν 336 ασθενείς οδήγησε στην έγκριση από τον FDA μιας συσκευής θεραπείας με κρουστικό υπέρηχο για τη διαχείριση των διαβητικών ελκών διάρκειας >30 ημερών [165]. Η φωτοθεραπεία έχει αναφερθεί ότι αυξάνει την έκκριση αυξητικών παραγόντων και κυτταροκινών, τη σύνθεση κολλαγόνου και εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, ενώ επάγει τη μετανάστευση, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων [166]. Ορισμένες συστηματικές ανασκοπήσεις συμπέραναν ότι η φωτοθεραπεία μπορεί να έχει κάποια θέση ως συμπληρωματική θεραπεία των ελκών, αλλά τα επιστημονικά δεδομένα είναι χαμηλής ποιότητας [166-168]. Η ηλεκτρική διέγερση θεωρείται ότι προάγει την επούλωση μιμούμενη το ηλεκτρικό ρεύμα που διαπερνά τους τραυματισμένους ιστούς, προκαλώντας κυτταρικό πολλαπλασιασμό, έκκριση αυξητικών παραγόντων και αναστολή της βακτηριακής ανάπτυξης [169, 170]. Ορισμένα θετικά αποτελέσματα έχουν προκύψει από κλινικές μελέτες, αλλά δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να προταθεί η χρήση της στην κλινική πρακτική [169, 171]. Τέλος, η χρήση της θεραπείας μαγνητικού συντονισμού, με προτεινόμενο μηχανισμό δράσης την αλληλεπίδραση των μαγνητικών πεδίων με βιολογικές διαδικασίες που οδηγούν στην αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και στη μείωση των φλεγμονώδων κυτταροκινών [172], δεν μπορεί να υποστηριχθεί από τα υπάρχοντα δεδομένα [173, 174]. Συμπερασματικά, επί του παρόντος, η ενσωμάτωση θεραπειών βασισμένων στην ενέργεια στη διαχείριση των διαβητικών ελκών δεν μπορεί να υποστηριχθεί.

5 Συμβολή της τεχνολογίας ReGenerating Tissue Agents (RGTA) στην επούλωση των χρόνιων διαβητικών ελκών

5.1 Χαρακτηριστικά της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας

Η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία είναι ένα δίκτυο μακρομορίων που βρίσκονται σε δυναμική ισορροπία τόσο μεταξύ τους όσο και με τα περιβάλλοντα κύτταρα, προκειμένου να διατηρήσουν τη δομή και την ομοιοστασία των ιστών. Διακρίνεται στον διάμεσο συνδετικό ιστό, που περιβάλλει τα κύτταρα και στη βασική μεμβράνη, που διαχωρίζει το επιθήλιο από τον υποκείμενο ιστό [175]. Οι λειτουργίες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας είναι πολλαπλές και περιλαμβάνουν τη μηχανική υποστήριξη, την καθήλωση και τον προσδιορισμό του προσανατολισμού των κυττάρων, τον καθορισμό του μικροπεριβάλλοντος και την παροχή μηχανικού σκελετού αναγέννησης των ιστών, την αποθήκευση και παρουσίαση διάφορων ρυθμιστικών μορίων και τον έλεγχο του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των κυττάρων.

Η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία αποτελείται κυρίως από πρωτεΐνες και πολυσακχαρίτες. Οι πρωτεΐνες διακρίνονται στις δομικές και σε αυτές που επιτελούν ρόλο σύνδεσης με άλλα μόρια. Οι δομικές πρωτεΐνες είναι κατά κύριο λόγο το κολλαγόνο και η ελαστίνη, ενώ στις πρωτεΐνες σύνδεσης περιλαμβάνονται η ινωδονεκτίνη, η λαμινίνη και μικρές γλυκοπρωτεΐνες, όπως οι σελεκτίνες και οι καντχερίνες. Οι πρωτεΐνες σύνδεσης είναι απαραίτητες για την αλληλεπίδραση των κυττάρων μεταξύ τους, την αλληλεπίδραση κυττάρου-εξωκυττάριου στρώματος και τη λειτουργική σύνδεση δέρματος και βασικής μεμβράνης. Οι γλυκοζαμινογλυκάνες είναι πολυσακχαρίτες που χαρακτηρίζονται από μία επαναλαμβανόμενη δισακχαριτική μονάδα, που αποτελείται από μία N-ακετυλογλυκοζαμίνη ή ακετυλογαλακτοζαμίνη και από ένα γλυκουρονικό ή ιδουρονικό οξύ. Ο ρόλος των γλυκοζαμινογλυκάνων είναι πολλαπλός και αφορά την οργάνωση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, τη διαμόρφωση των μηχανικών ιδιοτήτων του συνδετικού ιστού, την αλληλεπίδραση των κυττάρων με τη θεμέλια ουσία και με άλλα κύτταρα και τη διάχυση των θρεπτικών ουσιών, των αυξητικών παραγόντων, των ορμονών και των μεταβολιτών. Οι πρωτεογλυκάνες είναι μακρομόρια που αποτελούνται από αλυσίδες γλυκοζαμινογλυκανών, ομοιοπολικά δεσμευμένων σε μία κεντρική πρωτεΐνη και συμβάλλουν

στη δομή της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, ενώ παράλληλα λειτουργούν ως δεξαμενές αυξητικών παραγόντων [176].

5.2 Θεική ηπαράνη

Η θεική ηπαράνη είναι ένα σημαντικό μόριο για την ομοιοστασία της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, στην οποία ανευρίσκεται ως πρωτεογλυκάνη της θεικής ηπαράνης [175]. Οι πρωτεογλυκάνες της θεικής ηπαράνης είναι γλυκοπρωτεΐνες που αποτελούνται από μόρια θεικής ηπαράνης ομοιοπολικά συνδεδεμένα με μια κεντρική πρωτεΐνη. Ανάλογα με την εντόπισή τους, διακρίνονται σε μεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες, σε εκκρινόμενες στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και σε αυτές που σχηματίζουν εκκριτικά κυστίδια. Οι δράσεις τους είναι πολλαπλές. Αναλυτικότερα, μέσω της παρουσίας τους στη βασική μεμβράνη, συνεργάζονται με άλλα στοιχεία του στρώματος και προσφέρουν ένα δίκτυο υποστήριξης για τη μετανάστευση των κυττάρων. Επίσης, συνεργάζονται με τις ιντεγκρίνες και άλλες πρωτεΐνες προσκόλλησης, ευνοώντας τη διακυτταρική επικοινωνία καθώς και την επικοινωνία των κυττάρων με την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία. Μία άλλη δράση είναι η σύνδεσή τους με κυτταροκίνες, χημειοκίνες και αυξητικούς παράγοντες και η προστασία αυτών έναντι της πρωτεόλυσης. Με αυτόν τον τρόπο δημιουργείται ένα απόθεμα αυτών των παραγόντων οι οποίοι μπορούν να απελευθερωθούν μέσω της εκλεκτικής αποδόμησης των αλύσων της θεικής ηπαράνης. Επιπλέον, οι μεμβρανικές πρωτεογλυκάνες της θεικής ηπαράνης δρουν ως συνυποδοχείς για διάφορους υποδοχείς αυξητικών παραγόντων τύπου τυροσινικής κινάσης, με αποτέλεσμα να μειώνουν τον ουδό ενεργοποίησής τους και να μεταβάλλουν τη διάρκεια της σηματοδότησής τους. Επιπρόσθετα, μπορούν να ρυθμίζουν τη δραστικότητα πρωτεασών, είτε με την αποθήκευσή τους σε εκκριτικά κυστίδια και τη διατήρησή τους σε ενεργή κατάσταση, είτε με τη δράση τους ως υποδοχείς ή αναστολείς τους [177].

5.3 Τεχνολογία ReGenerating Tissue Agents (RGTA)

Τα RGTA είναι χημικά κατασκευασμένα πολυμερή με υποκατάστατα θεικών και καρβοξυλομάδων, στα οποία μπορούν να συνδεθούν άλλα μόρια, όπως λιπαρά οξέα, αμινοξέα ή ουσίες φαρμακολογικού ενδιαφέροντος. Τα μόρια αυτά δρουν ως μιμητικά της θεικής ηπαράνης και στοχεύουν στην αποκατάστασή της στον τραυματισμένο ιστό και στην προαγωγή της επούλωσης [175].

Μετά από τραυματισμό του ιστού, η θεική ηπαράνη αποδομείται από τις γλυκανάσες, με αποτέλεσμα να μη μπορεί να προσκολληθεί στις πρωτεΐνες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Κατά συνέπεια, οι πρωτεΐνες αυτές καθίστανται ευάλωτες στη δράση των πρωτεασών και αποδομούνται, προκαλώντας την αποδιοργάνωση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και τη διαταραχή της ομοιοστασίας των ιστών. Παράλληλα, η αποδόμηση της θεικής ηπαράνης προκαλεί την απελευθέρωση των συνδεδεμένων με αυτήν αυξητικών παραγόντων και κυτταροκινών. Όλες οι παραπάνω δράσεις, πυροδοτούν τη διαδικασία της επούλωσης, που σε φυσιολογικές συνθήκες οδηγεί στην αποκατάσταση της συνέχειας των ιστών. Όμως, στην περίπτωση των χρόνιων διαβητικών ελκών, εξαιτίας της εμμένουσας, χαμηλού βαθμού φλεγμονής και της παράτασης της φλεγμονώδους φάσης της επούλωσης, η δράση των γλυκανασών και των πρωτεασών επιτείνεται. Συνεπώς, παρατηρείται υπέρμετρη αποδόμηση των πρωτεϊνών, της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και των αυξητικών παραγόντων και δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος ιστικής αποκατάστασης και καταστροφής [175].

Σε αντίθεση με τις δισακχαριδικές υπομονάδες της φυσικής θεικής ηπαράνης, που συνδέονται μεταξύ τους με β1-4 δεσμούς άνθρακα, οι υπομονάδες του RGTA συνδέονται με δεσμούς άνθρακα στις θέσεις α1-6. Με αυτόν τον τρόπο, τα RGTA καθίστανται ανθεκτικά στην ενζυμική αποδόμηση από ένζυμα που αποδομούν τις φυσικές γλυκοζαμινογλυκάνες, όπως η δεξτρανάση, η υαλουρονιδάση και οι ηπαρινάσες I, II και III [178]. Στο περιβάλλον του τραυματισμένου ιστού, συνδέονται με τις ελεύθερες «θέσεις πρόσδεσης της ηπαράνης», οι οποίες εντοπίζονται στις πρωτεΐνες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, όπως το κολλαγόνο, η λαμίνη και η ινωδονεκτίνη. Η πρόσδεση αυτή συμβάλλει στην αποκατάσταση του ικριώματος της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, μια διαδικασία απαραίτητη για την ομαλή επανόρθωση των ιστών, ενώ επίσης προστατεύει τις πρωτεΐνες αυτές από αποδόμηση. Μια δεύτερη δράση των RGTA είναι η προστασία των μορίων που προσδένονται σε αυτά, όπως των αυξητικών παραγόντων συμπεριλαμβανόμενων των FGF[179], VEGF[180], TGF[181] και των χημειοκινών. Στις χρόνιες πληγές, λόγω της αυξημένης πρωτεόλυσης και του οξειδωτικού στρες, τα λειτουργικά επίπεδα των αυξητικών παραγόντων μειώνονται. Η πρόσδεση των αυξητικών παραγόντων στα RGTA συμβάλλει ποικιλοτρόπως στην αποκατάσταση του δικτύου επικοινωνίας της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Συγκεκριμένα, τα RTGA προστατεύουν τους αυξητικούς παράγοντες από αποδόμηση (είτε άμεσα μέσω της πρόσδεσης, είτε έμμεσα

αναστέλλοντας τη δράση διάφορων πρωτεολυτικών ενζύμων), αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητά τους και ενισχύει τη συγγένεια για τους υποδοχείς τους. Με αυτόν τον τρόπο, τα μόρια RGTA προάγουν ποικίλες διαδικασίες απαραίτητες για την επούλωση, όπως τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την κυτταρική διαφοροποίηση και την αγγειογένεση.

Φαίνεται, λοιπόν, ότι το μοντέλο δράσης των μορίων RGTA είναι σχετικά απλό και αφορά στην αντικατάσταση της αποδομημένης θειικής ηπαράνης στην εξωκυττάρια ουσία, στην προστασία των πρωτεϊνών και των αυξητικών παραγόντων και στην αποκατάσταση της ομοιοστασίας του ιστού και τη δημιουργία ενός ικριώματος, απαραίτητου για την προαγωγή της επούλωσης. Δεν υπάρχει κάποιος ειδικός υποδοχέας των μορίων RGTA, αντίθετα οι δράσεις τους διενεργούνται μέσω των περιοχών δέσμευσης της θειικής ηπαράνης. Επίσης, τα RGTA δεν μεταβολίζονται μέσα στα κύτταρα, αλλά καταβολίζονται μέσω της λυσοσωματικής οδού, πληρώντας τις προϋποθέσεις της ιατροτεχνολογικής συσκευής [175].

Το εκνέφωμα CACIPLIQ20® είναι ένα εμπορικό προϊόν που βασίζεται στην τεχνολογία των RGTA και στον νανο-βιοδιασπώμενο πολυσακχαρίτη OTR4120 (πολύ-γλυκόζη άλφα 1-6, καρβοξυμεθυλ-θειϊκή δεξτράνη). Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι προκειμένου το CACIPLIQ20® να εισχωρήσει στο έλκος και να δράσει, πρέπει να προηγηθεί χειρουργικός καθαρισμός της επιφάνειάς του. Συγκεκριμένα, πρέπει να αφαιρεθεί η ινική, καθώς το ινωδογόνο προσδένεται με την ηπαράνη σε διάφορες θέσεις· αυτή η ιδιότητα θα μπορούσε να σημαίνει και τη σύνδεσή του με το CACIPLIQ20® με αποτέλεσμα τον περιορισμό της δράσης του. Γι' αυτό, λοιπόν, η επιτυχία της θεραπείας με CACIPLIQ20®SPRAY προϋποθέτει την τακτική εκτίμηση από τον επαγγελματία υγείας που θα προβεί στον απαραίτητο χειρουργικό καθαρισμό [182]

5.4 Πειραματικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση των RGTA στην επούλωση

Οι δυνατότητες της τεχνολογίας RGTA να προάγουν την επούλωση έχουν αξιολογηθεί σε πολλά πειραματικά μοντέλα με θετικά αποτελέσματα. Τα μοντέλα αυτά αφορούν διάφορων ειδών βλάβες, όπως δερματικές (ισχαιμικές πληγές σε έδαφος διαβήτη, χειρουργικές τομές, εγκαύματα, νεκρωτικά έλκη), έλκη κερατοειδούς, βλάβες της στοματικής και γαστρεντερικής οδού (όπως μετά από χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή περιοδοντίτιδα), καθώς και βλάβες σχετιζόμενες με τα οστά, τους τένοντες και τους μυς [175]. Μια εκτενέστερη αναφορά θα γίνει στα πειραματικά

μοντέλα του δέρματος. Συγκεκριμένα, οι Tong και συνεργάτες μελέτησαν την επίδραση της εβδομαδιαίας ενδομυϊκής χορήγησης RGTA σε ισχαιμικά έλκη διαβητικών ποντικών. Η μελέτη κατέληξε ότι η θεραπεία με RGTA ενίσχυσε σημαντικά την επούλωση, μειώνοντας τον χρόνο επούλωσης και αυξάνοντας τα ποσοστά πλήρους επούλωσης. Οι δράσεις αυτές αποδόθηκαν στην υποχώρηση της φλεγμονής, που διαπιστώθηκε από τη μείωση της ουδετεροφιλικής διήθησης και της συσσώρευσης των μακροφάγων, καθώς και στην ενίσχυση της αγγειογένεσης. Επίσης, παρατηρήθηκε ωρίμανση του κολλαγόνου με αύξηση του σύνθεσης των ινών τύπου I και μείωση των ινών τύπου III και ενίσχυση της μηχανικής αντοχής του τραύματος [183]. Σε ένα άλλο πειραματικό μοντέλο νεκρωτικών ελκών σε μύες, η θεραπεία με RGTA μείωσε τη διήθηση των ουδετερόφιλων και τη φλεγμονή, ενώ παράλληλα αποκατέστησε την αναλογία των ινών κολλαγόνου τύπου I προς III, προσομοιάζοντας στο φυσιολογικό δέρμα [184]. Παρομοίως, σε μοντέλα χειρουργικών τομών σε μύες, φάνηκε ότι η εφαρμογή RGTA οδήγησε σε ενίσχυση της μηχανικής αντοχής και της αγγειοδιαστολής, υποχώρηση της φλεγμονής, προαγωγή της αγγειογένεσης και της επιθηλιοποίησης, καθώς και σε ωρίμανση του κολλαγόνου και αυξημένο σχηματισμό κοκκιώδους ιστού [185, 186].

5.5 Κλινικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση των RGTA στην επούλωση

Η τεχνολογία RGTA έχει χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη για τη θεραπεία δερματικών πληγών και ελκών του κερατοειδούς. Σχετικά με τις δερματικές πληγές, αυτές συνιστούν βλάβες ποικίλης αιτιολογίας, όπως διαβητικά ή φλεβικά έλκη, έλκη σχετιζόμενα με ισχαιμία των άκρων, εγκαύματα, έλκη δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, βλάβες μετά από ακτινοθεραπεία και μετεγχειρητικά έλκη [175, 182]. Όμως, τα δημοσιευμένα δεδομένα είναι λίγα. Αναλυτικότερα, μία προοπτική μελέτη συμπεριέλαβε 18 πληγές ποικίλης αιτιολογίας: έλκη από πίεση (41%), αγγειακής αιτιολογίας (36%), σχετιζόμενα με διαβήτη (9%), μετεγχειρητικά (9%) και εγκαύματα ως αποτέλεσμα χημειοθεραπείας/ακτινοθεραπείας (4.5%). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με RGTA 2 φορές την εβδομάδα για διάστημα 4 εβδομάδων. Πλήρης επούλωση παρατηρήθηκε στο 22% των ελκών κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, ενώ ο πόνος που μετρήθηκε με οπτική αναλογική κλίμακα πόνου παρουσίασε μείωση κατά 60% [187]. Σε μια σειρά 12 ασθενών με 14 έλκη κάτω άκρων με σοβαρή ισχαιμία, η θεραπεία με RGTA συσχετίστηκε με μείωση του μεγέθους του έλκους κατά 35% και 53% στις 4 και 8 εβδομάδες αντίστοιχα, ενώ 5 έλκη είχαν πλήρη επούλωση. Μετά από 3 μήνες, το 50% των ελκών είχε επουλωθεί και σε

μακροχρόνια παρακολούθηση 9 ασθενών δεν παρατηρήθηκε υποτροπή των ελκών ούτε πραγματοποιήθηκε κάποιος σχετιζόμενος ακρωτηριασμός [188]. Σε μια μελέτη 10 ασθενών με διαβήτη και έλκη ανθεκτικά στη θεραπεία και χωρίς στοιχεία λοίμωξης, η τοπική εφαρμογή RGTA 2 φορές την εβδομάδα για διάστημα 10 εβδομάδων οδήγησε σε μείωση της επιφάνειας του έλκους κατά 25% και 47% μετά από 1 και 4 εβδομάδες εφαρμογής αντιστοίχως. Επίσης, μετά από 10 εβδομάδες θεραπείας, 6 στους 10 ασθενείς παρουσίασαν πλήρη επούλωση του έλκους, ενώ στους υπόλοιπους 4 η επιφάνεια του έλκους μειώθηκε πάνω από 80%. Ακολούθως, οι ασθενείς που δεν θεραπεύτηκαν επέστρεψαν στην καθιερωμένη πρότυπη αγωγή. Έπειτα από 6 μήνες, ολική επούλωση παρατηρήθηκε σε έναν επιπλέον ασθενή και καμία περαιτέρω αλλαγή στους υπόλοιπους 3 ασθενείς. Δύο ασθενείς ακολούθησαν ξανά αγωγή με RGTA για ένα μήνα: ο ένας θεραπεύτηκε, ο άλλος βελτιώθηκε εκ νέου κατά 50%. Εννέα μήνες μετά, τα θεραπευμένα, επουλωμένα τραύματα δεν υποτροπίασαν, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια ως αποτέλεσμα της θεραπείας [189]. Σε μια άλλη μελέτη συμπεριληφθήκαν 12 ασθενείς με διαβήτη και νευροπάθεια που είχαν ανθεκτικά στη θεραπεία έλκη. Όλοι οι ασθενείς είχαν πλήρη επούλωση του έλκους μετά από μέση διάρκεια θεραπείας 4,9 μηνών (2-12 μήνες) και η αγωγή ήταν από όλους καλά ανεκτή [190]. Εντούτοις, παρά τα αναφερόμενα θετικά αποτελέσματα, δεν υπάρχουν ακόμη ισχυρά δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες που να υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η προσθήκη της τεχνολογίας RGTA στην καθιερωμένη θεραπεία συμβάλλει στην επούλωση των χρόνιων διαβητικών ελκών.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1 Ερευνητική υπόθεση

Τα διαβητικά έλκη των κάτω άκρων επιδεινώνουν σημαντικά τη γενική κατάσταση και την ποιότητα ζωής των ασθενών, ενώ παράλληλα αυξάνουν τη θνητότητα, καθιστώντας την αντιμετώπισή τους καθοριστικής σημασίας. Η διαχείρισή τους βασίζεται στην τοπική φροντίδα (με καθοριστικό τον ρόλο του χειρουργικού καθαρισμού), στην αποφόρτιση, στην αποκατάσταση της αγγειακής ροής, στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων και στην ολιστική αντιμετώπιση του ασθενούς (γλυκαιμική ρύθμιση, επιθετική αντιμετώπιση παραγόντων κινδύνου και εκπαίδευση). Θεραπείες που προσδοκούν να διορθώσουν μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της επούλωσης μελετώνται ως συμπληρωματικές αγωγές στη διαχείριση των ελκών. Τα μόρια RGTA είναι μιμητικά της θεικής ηπαράνης, ανθεκτικά στην ενζυμική αποδόμηση, τα οποία συμβάλλουν στην αποκατάσταση της δομής και της λειτουργίας της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, ενώ, παράλληλα, προστατεύουν τους αυξητικούς παράγοντες του περιβάλλοντος του έλκους και ρυθμίζουν τη βιοδιαθεσιμότητά τους. Τα δημοσιευμένα πειραματικά δεδομένα, καθώς και λίγα κλινικά δεδομένα από μικρές σειρές ασθενών, είναι ενθαρρυντικά σχετικά με την προαγωγή της επούλωσης. Βασιζόμενοι, λοιπόν, στις ιδιότητες των RGTA, στον καθοριστικό ρόλο της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας στην επούλωση των χρόνιων τραυμάτων και στα υπάρχοντα δημοσιευμένα ερευνητικά αποτελέσματα οδηγούμαστε στην υπόθεση ότι η θεραπεία με RGTA πιθανώς αποτελεί μια εναλλακτική ελπιδοφόρα μέθοδο διαχείρισης των χρόνιων διαβητικών ελκών. Η ερευνητική υπόθεση που διατυπώνουμε είναι ότι η προσθήκη της τεχνολογίας RGTA στην καθιερωμένη θεραπεία των χρόνιων διαβητικών ελκών είναι μια αποτελεσματική και καλά ανεκτή μέθοδος που συμβάλλει θετικά στην προαγωγή της επούλωσης.

2 Υλικό και μέθοδοι

2.1 Σχεδιασμός

Για τον σκοπό αυτό σχεδιάσαμε μια προοπτική ελεγχόμενη κλινική μελέτη όπου εισήχθησαν ασθενείς με χρόνια, νευροϊσχαιμικά, ανθεκτικά στην επούλωση έλκη άκρου ποδός διάρκειας μεγαλύτερης των 12 εβδομάδων. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1: 1 σε 2 ομάδες, στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου. Οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία των διαβητικών ελκών, ενώ οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία και επιπλέον την προσθήκη CACIPLIQ20® σε μορφή εκνεφώματος 2 φορές την εβδομάδα. Η πρώτη επίσκεψη πραγματοποιήθηκε 2 εβδομάδες πριν την έναρξη της μελέτης (προεισγωγική περίοδος). Ακολούθησε η περίοδος παρέμβασης, διάρκειας 12 εβδομάδων, και τελικά η περίοδος παρακολούθησης, διάρκειας 4 εβδομάδων. Όλοι οι ασθενείς έδωσαν τη συγκατάθεσή τους πριν την εισαγωγή τους στη μελέτη. Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου (Γ.Ν.Α Λαϊκό).

2.2 Πληθυσμός

Οι ασθενείς επιλέχθηκαν διαδοχικά από το τακτικό ιατρείο του Διαβητολογικού Κέντρου της Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Γ.Ν.Α. Λαϊκό). Προκειμένου να ενταχθούν στη μελέτη έπρεπε να πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια.

2.2.1 Κριτήρια εισαγωγής

Τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη ήταν τα κάτωθι:

- Ηλικία ≥ 18 ετών
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 ή τύπου 2
- Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) $\leq 40 \text{ kg/m}^2$
- Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c $\leq 10\%$)
- Διάρκεια έλκους ≥ 12 εβδομάδες

- Χαρακτηριστικά σύμφωνα με την ταξινόμηση PEDIS [191]:
 - i. Αιμάτωση: 2 (ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο, που ορίστηκε ως η παρουσία μονοφασικής ή διφασικής ροής σε οποιαδήποτε αρτηρία του άκρου ποδός μετά από υπερηχογραφική εξέταση και ανάλυση κυματομορφών με Doppler [192])
 - ii. Έκταση/ μέγεθος: 2-4 (επιφάνεια έλκους από οποιοδήποτε μέγεθος έως 25 cm² μετά από χειρουργικό καθαρισμό)
 - iii. Βάθος/ απώλεια ιστού: 1-2 (επιφανειακό ή βαθύ έλκος χωρίς έκθεση τένοντα ή οστού)
 - iv. Αισθητικότητα: 1-2 (με ή χωρίς απώλεια της προστατευτικής αισθητικότητας)
- Συμμόρφωση με μία μέθοδο αποφόρτισης

2.2.2 Κριτήρια αποκλεισμού

Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη είναι τα κάτωθι:

- Έλκη με επούλωση της επιφάνειάς τους σε ποσοστό μεγαλύτερο του 40% μετά την παρέλευση δύο εβδομάδων καθιερωμένης θεραπείας [193]
- Ασθενείς με οποιαδήποτε λοίμωξη του υπό μελέτη έλκους κατά την ημέρα της ένταξης, ενεργή ή εκτεταμένη κυτταρίτιδα, οστεομυελίτιδα, νέκρωση δακτύλων στο πόδι με το υπό μελέτη διαβητικό έλκος
- Ασθενείς με κλινικές ενδείξεις γάγγραινας σε οποιαδήποτε περιοχή
- Ενεργή οστεοαρθροπάθεια Charcot
- Μη δυνατή αποφόρτιση για οποιοδήποτε λόγο
- Χειρουργική επέμβαση στο υπό μελέτη έλκος σε διάστημα 3 εβδομάδων πριν την ένταξη του ασθενούς (εκτός του χειρουργικού καθαρισμού)
- Τυχαία μέτρηση σακχάρου > 350 mg/dl κατά την προεισαγωγική περίοδο
- Έλκη άλλης αιτιολογίας πλην του διαβήτη
- Παρουσία σοβαρής συνοσηρότητας (κακοήθεια, σοβαρή ηπατική νόσος, τελικού σταδίου χρόνια νεφρική νόσος) η οποία καθιστά τον ασθενή ακατάλληλο υποψήφιο
- Κατάχρηση αλκοόλ ή άλλων εξαρτησιογόνων ουσιών

Σε όλους τους ασθενείς μετρήθηκε ο κνημοβραχιόνιος δείκτης. Πιο συγκεκριμένα, έγινε μέτρηση της συστολικής ΑΠ της οπίσθιας κνημιαίας και της ραχιαίας αρτηρίας του άκρου ποδός και στα δύο κάτω άκρα με μικρό, φορητό μηχάνημα υπερήχων Doppler 5-10 Hz (dopplex II, Huntleigh Healthcare Ltd, Cardiff, UK). Επίσης, έγινε μέτρηση της συστολικής ΑΠ της βραχιόνιου αρτηρίας και στα δύο άνω άκρα με τον ίδιο τρόπο. Στη συνέχεια προσδιορίστηκε ο κνημοβραχιόνιος δείκτης ως το κλάσμα της μεγαλύτερης μετρούμενης συστολικής πίεσης στις αρτηρίες των κάτω άκρων προς τη μεγαλύτερη μετρούμενη συστολική πίεση στη βραχιόνιο αρτηρία. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε triplex αρτηριών κάτω άκρων. Η διάγνωση της περιφερικής αρτηριακής νόσου βασίστηκε στην παρουσία μονοφασικής ή διφασικής ροής σε οποιαδήποτε αρτηρία του άκρου ποδός μετά από υπερηχογραφική εξέταση και ανάλυση κυματομορφών με Doppler [192].

Επίσης, όλοι οι ασθενείς εκτιμήθηκαν ως προς την παρουσία συμπτωμάτων και σημείων περιφερικής νευροπάθειας. Για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης νευρολογικών συμπτωμάτων (neuropathy symptoms score –NSS) (Πίνακας 1), ενώ για την αξιολόγηση των σημείων ο δείκτης νευρολογικής ανικανότητας (neuropathy disability score–NDS) (πίνακας 2) [197]. Επιπλέον, ποσοτικοποιήθηκε η ουδός αντίληψης των δονήσεων (ΟΑΔ) με τη χρήση βιοθεσιόμετρου (Bio-Medical Instrument Company, Cleveland, OH, USA).

Τα κριτήρια για τη διάγνωση της περιφερικής νευροπάθειας ήταν: $NDS \geq 6$ με ή χωρίς συμπτώματα ή $NDS \geq 3-5$ και $NSS \geq 5$ ή παθολογική τιμή ΟΑΔ και παθολογικό $NSS \geq 3$ ή $NDS \geq 3$ [197].

Πίνακας 1: Δείκτης νευρολογικών σημείων (NSS)

Περιγραφή	Κόπωση, κράμπες, πόνος σαν σουβλιά	1
	Καύσος, αιμωδία, βελόνες	2
Εντόπιση	Μηρός	0
	Γάμπες	1
	Πόδια	2
Χρόνος επιδείνωσης	Ημέρα	0
	Διαλείπων	1
	Νύχτα	2
Ξυπνάει από τον ύπνο	Όχι	0
	Ναι	1
Ανακούφιση με	Ανάπαυση	0
	Όρθια θέση	1
	Περπάτημα	2

Πίνακας 2: Δείκτης νευρολογικής ανικανότητας (NDS)

		Δεξιά	Αριστερά
Μεγάλο δάκτυλο	Αίσθηση του πόνου	Φυσιολογικό= 0	Φυσιολογικό= 0
		Παθολογικό= 1	Παθολογικό= 1
	Αντίληψη δονήσεων	Φυσιολογικό= 0	Φυσιολογικό= 0
		Παθολογικό= 1	Παθολογικό= 1
Ράχη άκρου ποδός	Αίσθηση θερμού-ψυχρού	Φυσιολογικό= 0	Φυσιολογικό= 0
		Παθολογικό= 1	Παθολογικό= 1
Αχίλλεια αντανακλαστικά		Φυσιολογικό= 0	Φυσιολογικό= 0
		Με επίταση = 1	Με επίταση = 1
		Παθολογικό= 2	Παθολογικό= 2

Στην 1^η επίσκεψη έγινε καταγραφή του έλκους και μέτρηση της επιφάνειάς του με τη χρήση του προγράμματος Silhouette® digital wound assessment and information management solution. Όλοι οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτής έλαβαν την καθιερωμένη φροντίδα διαχείρισης του διαβητικού έλκους. Επίσης, τους εξηγήθηκε η σημασία της αποφόρτισης και τους συστήθηκε να χρησιμοποιήσουν μεθόδους αποφόρτισης, όπως πατερίτσες, περιπατητές, αναπηρικές καρέκλες, ειδικά κατασκευασμένες εσωτερικές σόλες καθώς και ειδικά υποδήματα για άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Στο τέλος των 2 εβδομάδων έγινε εκ νέου μέτρηση της επιφάνειας του έλκους. Όσοι ασθενείς παρουσίασαν μείωση της επιφάνειας του έλκους $\geq 40\%$ αποκλείστηκαν από τη μελέτη [193].

2.3.2 Περίοδος παρέμβασης

Οι ασθενείς που παρουσίασαν μείωση της επιφάνειας του έλκους $\leq 40\%$ κατά την προεισαγωγική περίοδο εισήχθησαν στη μελέτη και τυχαιοποιήθηκαν 1: 1 στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου. Οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου λάμβαναν την καθιερωμένη φροντίδα. Αναλυτικότερα, αρχικά γινόταν καθαρισμός του έλκους με αποστειρωμένο φυσιολογικό αλατούχο διάλυμα και στη συνέχεια χειρουργικός καθαρισμός με νυστέρι. Στη συνέχεια το έλκος καλυπτόταν με αποστειρωμένη γάζα και δίνονταν οδηγίες για καθημερινό καθαρισμό του τραύματος με φυσιολογικό ορό και αλλαγή. Στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης, μετά τον καθαρισμό του έλκους γινόταν ψεκασμός της επιφάνειάς του με CACIPLIQ20®. Στη συνέχεια το έλκος καλυπτόταν με αποστειρωμένες γάζες και συνίστατο να γίνει αλλαγή της γάζας την επόμενη μέρα. Κατόπιν, δίνονταν οδηγίες εφαρμογής του CACIPLIQ20®SPRAY κατ' οίκον από τους ασθενείς 2 φορές την εβδομάδα. Μετά την εφαρμογή, το έλκος καλυπτόταν με γάζα για 1 μέρα, ενώ στα μεσοδιαστήματα των χορηγήσεων γινόταν καθαρισμός του έλκους με φυσιολογικό αλατούχο διάλυμα. Οι ασθενείς επισκέπτονταν το κέντρο μας κάθε 2 εβδομάδες, όπου γινόταν καθαρισμός και περιποίηση του έλκους αναλόγως της ομάδας τυχαιοποίησης του ασθενούς και μέτρηση της επιφάνειάς του. Επίσης, σε κάθε επίσκεψη, αξιολογούταν η παρουσία πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περίπτωση λοίμωξης, αυτή αντιμετωπιζόταν σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες (αξιολόγηση της σοβαρότητας, λήψη καλλιεργείων, χορήγηση αρχικά εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής και ακολούθως τροποποίηση αυτής αναλόγως των αποτελεσμάτων των

καλλιέργειών). Η διάρκεια της περιόδου παρέμβασης ήταν 12 εβδομάδες (ή λιγότερο σε περίπτωση επούλωσης του έλκους νωρίτερα από τις 12 εβδομάδες).

2.3.3 Περίοδος παρακολούθησης

Μετά την περίοδο παρέμβασης ακολουθούσε η περίοδος παρακολούθησης, η οποία διαρκούσε 4 εβδομάδες. Κατά την περίοδο αυτή οι ασθενείς δεν ελάμβαναν κάποια θεραπεία. Στο τέλος της περιόδου γινόταν η τελική επίσκεψη, όπου γινόταν καταγραφή της επιφάνειας του έλκους.

2.4 Καταληκτικά σημεία της μελέτης

2.4.1 Πρωτογενές καταληκτικό σημείο

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν ο αριθμός των ελκών με πλήρη επούλωση στο τέλος της περιόδου παρέμβασης στις 2 ομάδες. Ως πλήρης επούλωση ορίστηκε η παρουσία πλήρους επιθηλιοποίησης μετά από αφαίρεση οποιασδήποτε υπερκεράτωσης που παραμένει για τουλάχιστον 2 εβδομάδες [193].

2.4.2 Δευτερογενή καταληκτικά σημεία

Τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία της μελέτης είναι:

- Ο αριθμός των ελκών με πλήρη επούλωση στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης
- Ο αριθμός των ελκών με επούλωση τουλάχιστον 80% της επιφάνειάς τους στο τέλος της περιόδου παρέμβασης
- Ο αριθμός των ελκών με επούλωση τουλάχιστον 80% της επιφάνειάς τους στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης
- Ο αριθμός των ελκών με επούλωση τουλάχιστον 50% της επιφάνειάς μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας
- Ο απαιτούμενος χρόνος για πλήρη επούλωση
- Το ποσοστό μείωσης της επιφάνειας του έλκους στο τέλος της περιόδου παρέμβασης
- Η απόλυτη μείωση της επιφάνειας του έλκους στο τέλος της περιόδου παρέμβασης
- Το ποσοστό μείωσης της επιφάνειας του έλκους στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης
- Η απόλυτη μείωση της επιφάνειας του έλκους στο τέλος της περιόδου παρέμβασης

- Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών (λοιμώξεις, ακρωτηριασμοί)

2.5 Λήψη βιοψιών και ανάλυση

Βιοψίες ελήφθησαν από τα όρια των ελκών από 4 ασθενείς (2 ασθενείς της ομάδας παρέμβασης και 2 της ομάδας ελέγχου) στην αρχική επίσκεψη, στις 6 και στις 12 εβδομάδες. Απαραίτητη προϋπόθεση για να πραγματοποιηθεί η λήψη της βιοψίας ήταν να μην έχει επουλωθεί πλήρως το έλκος. Η μελέτη διεξήχθη κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, όταν η πρόσβαση στα εργαστήρια ήταν περιορισμένη. Για το λόγο αυτό, η λήψη των βιοψιών έγινε από τους 4 τελευταίους ασθενείς που εισήχθησαν στη μελέτη. Οι βιοψίες μονιμοποιήθηκαν σε διάλυμα φορμόλης 10% για 24 ώρες πριν την ιστολογική χρώση. Παρασκευάστηκαν σε μπλοκ παραφίνης και ελήφθησαν τομές πάχους 4 μm με μικροτόμο. Οι τομές τοποθετήθηκαν σε γυάλινα πλακίδια και στη συνέχεια έγινε αποπαραφίνωση.. Αρχικά, όλες οι τομές επώαστηκαν στους 60 °C και ενυδατώθηκαν με ξυλόλη για 15 λεπτά. Στη συνέχεια, οι τομές επανυδατώθηκαν σε μια σειρά από διαλύματα αιθανόλης (ethanol - EtOH) (EtOH 100% για 10 λεπτά, EtOH 95% για 10 λεπτά, EtOH 80% για 5 λεπτά, EtOH 70% για 3 λεπτά, EtOH 50% για 3 λεπτά). Στις τομές που προορίζονταν για ιστολογική ανάλυση έγινε χρώση με αιματοξυλίνη για 3 λεπτά και ακολούθως με ηωσίνη. Τα πλακίδια αφυδατώθηκαν με την αντίστροφη σειρά των βημάτων της ενυδάτωσης και μονιμοποιήθηκαν με ειδικό διάλυμα. Για την ανοσοϊστοχημική ανάλυση, ακολουθήθηκαν τα βήματα για την αποκάλυψη των αντιγονικών επιτόπων. Οι τομές εκπλύθηκαν με ρυθμιστικό διάλυμα (tris buffered saline TBS) 1X για 5 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Τα δείγματα τοποθετήθηκαν σε κυβέτες και επώαστηκαν με διάλυμα κιτρικών 1X, pH 6.0 στον προθερμασμένο ατμομάγειρα για 25 λεπτά. Μετά την ολοκλήρωση της αποκάλυψης των επιτόπων, τα πλακίδια ψυχθήκαν με κρύο νερό (15-20 λεπτά) και μετά εκπλuthήκαν με TBS. Το EnVision FLEX Mini Kit, High pH της Dako (Code-Nr. K8023, Dako, Denmark) χρησιμοποιήθηκε στα ακόλουθα βήματα. Στις τομές έγινε αδρανοποίηση της ενδογενούς υπεροξειδάσης (SM801) για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου και μετά έγινε επώαση των τομών με διάλυμα 3% ορό μπλοκαρίσματος (αίγας) των μη ειδικών επιτόπων για μία ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθως, οι τομές επώαστηκαν με τα πρωτογενή αντισώματα (Πίνακας 3) για όλη τη διάρκεια της νύχτας στους 4 °C. Οι τομές εκπλύθηκαν με TBS για 5 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου και επώαστηκαν με mouse (K8021) ή rabbit (K8009) linker που ενισχύει την ένταση του σήματος για 15 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, οι

τομές επώσθηκαν με horseradish peroxidase (HRP) πολυμερές (SM802) για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου και ακολούθως εκπλύθηκαν σε TBS για 5 λεπτά. Για την εμφάνιση του καφέ σήματος χρησιμοποιήθηκε το χρωμογόνο 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB, DM827) με αραιώση μια σταγόνα χρωμογόνου σε 1 ml υποστρώματος (SM803) για 40-60 δευτερόλεπτα, παρατηρώντας την εξέλιξη της αντίδρασης στο μικροσκόπιο. Για να σταματήσει η αντίδραση έγινε έκπλυση με τρεχούμενο νερό βρύσης και τέλος στις τομές έγινε χρώση με αιματοξυλίνη (K8008) για 30 δευτερόλεπτα. Μετά από έκπλυση με τρεχούμενο νερό βρύσης για 5 λεπτά, τα δείγματα αφυδατώθηκαν (EtOH 50% για 3 λεπτά, EtOH 70% για 3 λεπτά, EtOH 80% για 5 λεπτά, EtOH 95% για 10 λεπτά, EtOH 100% για 10 λεπτά), εμβυθίστηκαν σε ξυλόλη και τοποθετήθηκαν σε διάλυμα μονιμοποίησης. Οι τομές χωρίς πρωτογενή αντισώματα χρησιμοποιήθηκαν ως αρνητικοί μάρτυρες.

Η αξιολόγηση της ανοσοϊστοχημείας πραγματοποιήθηκε σε μικροσκόπιο αντίθετης φάσης Leica DM LB2 (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Germany) σε μεγέθυνση 20x. Η ανοσοϊστοχημική ανάλυση έγινε στην τομή ανά 4 mm² και στη συνέχεια ποσοτικοποιήθηκε η αναλογία των θετικών κυττάρων ανάμεσα στον συνολικό αριθμό κυττάρων (ως ποσοστό). Έγινε αξιολόγηση των αντιγόνων CD64 (δείκτης M1 μακροφάγων), CD163 (δείκτης M2 μακροφάγων), COL1A1 και COL3A1 (κολλαγόνο τύπου I και τύπου III, αντιστοίχως), του υποδοχέα 2 του VEGF (VEGFR2), του ki67 (δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού) και της βιμεντίνης (δείκτης πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών).

Λόγω του μικρού αριθμού ασθενών από τους οποίους ελήφθησαν βιοψίες, στις ιστολογικές και ανοσοϊστοχημικές μετρήσεις δεν πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση.

Πίνακας 3: Πρωτογενή αντισώματα ανοσοϊστοχημικής ανάλυσης

Πρωτογενές αντίσωμα	Είδος από το οποίο απομονώθηκε	Δείκτης	Αραίωση	Αριθμός προϊόντος	#RRID	Προμηθευτής
CD163	Ποντίκι	M2 μακροφάγα	1:100	#NCL-L- CD163	AB_2756375	Leica Biosystems, United States
CD64	Ποντίκι	M1 μακροφάγα	1:100	ab140779	-	Abcam, United Kingdom
Ki67	Κουνέλι	Κυτταρικός πολλαπλασια σμός	1:100	ab16667	AB_302459	Abcam, United Kingdom
COL1A1	Κουνέλι	Κολλαγόνο 1 άλφα 1	1:50	#72026	AB_2904565	Cell Signaling Technology, United States
COL3A1	Κουνέλι	Κολλαγόνο 3 άλφα 1	1:250	#63034	-	Cell Signaling Technology, United States
VEGFR2	Κουνέλι	υποδοχέας 2 του VEGF	1:4000	#2479	AB_2212507	Cell Signaling Technology, United States
Vimentin	Κουνέλι	Πολλαπλασια σμός ινοβλαστών και διαφοροποίη ση κερατινοκυττ άρων	1:200	#5741	AB_10695459	Cell Signaling Technology, United States

2.6 Στατιστική ανάλυση

Όλα τα δεδομένα καταχωρήθηκαν σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων για τη στατιστική επεξεργασία. Χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Αρχικά έγινε έλεγχος της κανονικότητας των μεταβλητών με το τεστ Shapiro- Wilk. Οι μεταβλητές με κανονική κατανομή παρουσιάζονται σαν μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση, ενώ οι μεταβλητές χωρίς κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως διάμεση τιμή και ενδο-τεταρτημοριακό εύρος (25%, 75%). Για τη σύγκριση των ποσοτικών μεταβλητών με κανονική κατανομή μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης χρησιμοποιήθηκε το independent samples t-τεστ, ενώ για τις μεταβλητές με μη κανονική κατανομή το Mann- Whitney U τεστ. Για τη σύγκριση των ποιοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 ή το ακριβές τεστ Fisher ως ενδεικνυόταν. Οι έλεγχοι ήταν αμφίπλευροι και τιμές $p < 0.05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

3 Αποτελέσματα

3.1 Χαρακτηριστικά ασθενών και ελκών κατά την ένταξη

Τρεις ασθενείς της προεισαγωγικής περιόδου αποκλείστηκαν από τη μελέτη λόγω επούλωσης της επιφάνειας του έλκους $\geq 40\%$ της αρχικής του επιφάνειας. Τριάντα τέσσερις ασθενείς εισήχθησαν στη μελέτη, εκ των οποίων οι 3 χάθηκαν στο follow up, επομένως για την τελική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα 31 ασθενών .

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, καθώς και ο εργαστηριακός έλεγχος των ασθενών παρουσιάζονται στους πίνακα 4 και πίνακα 5, αντιστοίχως. Δεν παρατηρείται κάποια σημαντική διαφορά αναμεσα στις 2 ομάδες όσον αφορά τις ανωτέρω παραμέτρους. Τα χαρακτηριστικά των ελκών κατά την 1η επίσκεψη παρουσιάζονται στον πίνακα 6. Τα έλκη της ομάδας παρέμβασης είχαν διάμεση επιφάνεια 1.80 (0.70, 4.93) cm² έναντι 1.30 (0.60,1.90) cm² των ελκών της ομάδας ελέγχου, μια διαφορά που δεν ήταν στατιστικά σημαντική (p= 0.489).

Πίνακας 4: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών

	Ομάδα παρέμβασης	Ομάδα ελέγχου	p
N = 31	16	15	
Ηλικία (έτη)	67 ± 7.4	67 ± 11	0.970 *
Διάρκεια διαβήτη (έτη)	21 ± 11	17 ± 10	0.288 *
ΔΜΣ (kg/m ²)	27.33 ± 3.6	27.25 ± 3	0.943 *
Καπνιστές	5 (31.2%)	2 (13.3%)	0.224 **
Άρρεν φύλο	14 (87.5%)	11 (73.3%)	0.394 **
Υπέρταση	13 (81%)	12 (80%)	1.000 **
Στεφανιαία νόσος	7 (43.8%)	7 (46.7%)	1.000 **
Νευροπάθεια	11 (68.8%)	13 (86.7%)	0.394 **
Περιφερική Αρτηριακή Νόσος	16 (100%)	15 (100%)	1.000**

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση ή ως n (%).

* Τιμές p στατιστικής σημαντικότητας για σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων με το independent samples t-τεστ

** Τιμές p στατιστικής σημαντικότητας για σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων με το ακριβές τεστ Fisher

Πίνακας 5: Εργαστηριακοί παράμετροι ασθενών

	Ομάδα παρέμβασης	Ομάδα ελέγχου	p
N = 31	16	15	
HbA1c	6.7 (6.3, 7.4)	6.6 (6.1, 7.1)	0.692 **
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	125 ± 28	136 ± 40	0.341 *
HDL (mg/dl)	44 ± 7	48 ± 17	0.372 *
LDL (mg/dl)	56 (43, 72)	60 (55, 77)	0.374 **
TRG (mg/dl)	108 (78, 121)	104 (64, 122)	0.395 **
e GFR (ml/min/1.73m ²)	80 (55, 89)	79 (63, 93)	0.812 **
CRP (mg/l)	2.3 (1.3, 3.4)	1.7 (1.0, 2.9)	0.432 **
TKE (mmHg)	12 (10, 18)	17 (11, 36)	0.298 **
25(OH)D (ng/ ml)	18 ± 11	21 ± 3	0.534 *

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση ή ως διάμεσος τιμή (ενδο-τεταρτομοριακό εύρος)

* Τιμές p στατιστικής σημαντικότητας για σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων με το independent samples t τεστ

** Τιμές p στατιστικής σημαντικότητας για σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων με το Mann Whitney U τεστ

HbA1c: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, LDL: λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, HDL: λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, TRG: τριγλυκερίδια, GFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης, TKE: ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, CRP: c αντιδρώσα πρωτεΐνη, 25(OH)D: 25 –υδροξυ-βιταμίνη D.

Πίνακας 6: Χαρακτηριστικά των ελκών στην 1η επίσκεψη των ασθενών

	Ομάδα παρέμβασης	Ομάδα ελέγχου	p
N = 31	16	15	
Μήκος (cm)	1.75 (1.23, 3.95)	1.40 (1.10, 3.00)	0.429 **
Πλάτος (cm)	1.30 (0.83, 1.58)	1.10 (0.60, 1.40)	0.416 **
Βάθος (cm)	0.24 ± 0,16	0.23 ± 0.19	0.866 *
Επιφάνεια (cm ²)	1.80 (0.70, 4.93)	1.30 (0.60, 1.90)	0.489 **
Διάρκεια έλκους (ημέρες)	225 (109, 443)	213 (150,335)	0.843 **

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση ή ως διάμεσος τιμή (ενδο-τεταρτομοριακό εύρος)

* Τιμές p στατιστικής σημαντικότητας για σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων με το independent samples t τεστ

** Τιμές p στατιστικής σημαντικότητας για σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων με το Mann Whitney U τεστ

3.2 Καταληκτικά σημεία

Τα καταληκτικά σημεία της μελέτης παρουσιάζονται στον πίνακα 7. Σχετικά με το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο, 5 (31.2%) ασθενείς της ομάδας παρέμβασης είχαν πλήρη επούλωση του έλκους έναντι 0 ασθενών στην ομάδα ελέγχου και αυτή η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.043$). Από αυτούς τους ασθενείς, 2 που ανήκαν στην ομάδα παρέμβασης είχαν επανεμφάνιση του έλκους στην τελική επίσκεψη. Επιπλέον, περισσότεροι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης είχαν πλήρη επούλωση του έλκους στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [8 (50%) έναντι 2(13.3%), $p=0.054$]. Όσον αφορά τα υπόλοιπα καταληκτικά σημεία, η ομάδα παρέμβασης ήταν ανώτερη ως προς τον αριθμό των ελκών με τουλάχιστον 80% επούλωση της επιφάνειάς τους [10 (66.7%) έναντι 2 (13.3%), $p=0.008$], την απόλυτη μείωση της επιφάνειας του έλκους [1.5 (0.7, 5.2) cm^2 έναντι 0.6 (0.3, 1.0) cm^2 , $p=0.026$] και το ποσοστό μείωσης της επιφάνειας του έλκους [94 (67,100%) έναντι 40 (26,75%), $p=0.001$] στο τέλος της περιόδου παρέμβασης. Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων στα καταληκτικά σημεία που αφορούσαν το τέλος της περιόδου παρακολούθησης. Παρομοίως, ο χρόνος που απαιτούταν για πλήρη επούλωση ήταν παρόμοιος μεταξύ των 2 ομάδων. Επιπρόσθετα, περισσότερα έλκη στην ομάδα παρέμβασης είχαν επούλωση τουλάχιστον 50% της αρχικής τους επιφάνειας μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας έναντι της ομάδας ελέγχου [9 (64.3%) έναντι 2 (14.3%)] και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.018$). Ο αριθμός των ανεπιθύμητων ενεργειών (λοιμώξεις και ακρωτηριασμοί) ήταν παρόμοιος μεταξύ των 2 ομάδων.

Πίνακας 7: Καταληκτικά σημεία της μελέτης

	Ομάδα παρέμβασης	Ομάδα ελέγχου	p
N=31	16	15	
Αριθμός πλήρως επουλωμένων ελκών στο τέλος της περιόδου παρέμβασης	5 (31.2%)	0	0.043 **
Αριθμός πλήρως επουλωμένων ελκών στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης	8 (50%)	2 (13.3%)	0.054 **
Αριθμός ελκών με $\geq 80\%$ επούλωση στο τέλος της περιόδου παρέμβασης	10 (66.7%)	2 (13.3%)	0.008 **
Αριθμός ελκών με $\geq 80\%$ επούλωση στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης	8 (53.3%)	5 (35.7%)	0.462 **
Ποσοστό μείωσης της επιφάνειας του έλκους στο τέλος της περιόδου παρέμβασης	94 (67,100)	40 (26,75)	0.001 *
Ποσοστό (%) μείωσης της επιφάνειας του έλκους στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης	100 (60,100)	70 (43,85)	0.135 *
Απόλυτη μείωση της επιφάνειας του έλκους στο τέλος της περιόδου παρέμβασης (cm ²)	1.5 (0.7, 5.2)	0.6 (0.3, 1.0)	0.026 *
Απόλυτη μείωση της επιφάνειας του έλκους στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (cm ²)	1.4 (0.7, 3.5)	0.9 (0.38, 1.2)	0.304 *
Αριθμός ελκών με	9 (64.3%)	2 (14.3%)	0.018 *

τουλάχιστον 50% επούλωση μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας			
Χρόνος για πλήρη επούλωση (εβδομάδες)	16 (8.5, 16)	16	0.333 *
Λοιμώξεις	4 (25%)	4 (26.7%)	1.000 **
Ακρωτηριασμοί	1 (6.2%)	1 (6.7%)	1.000 **

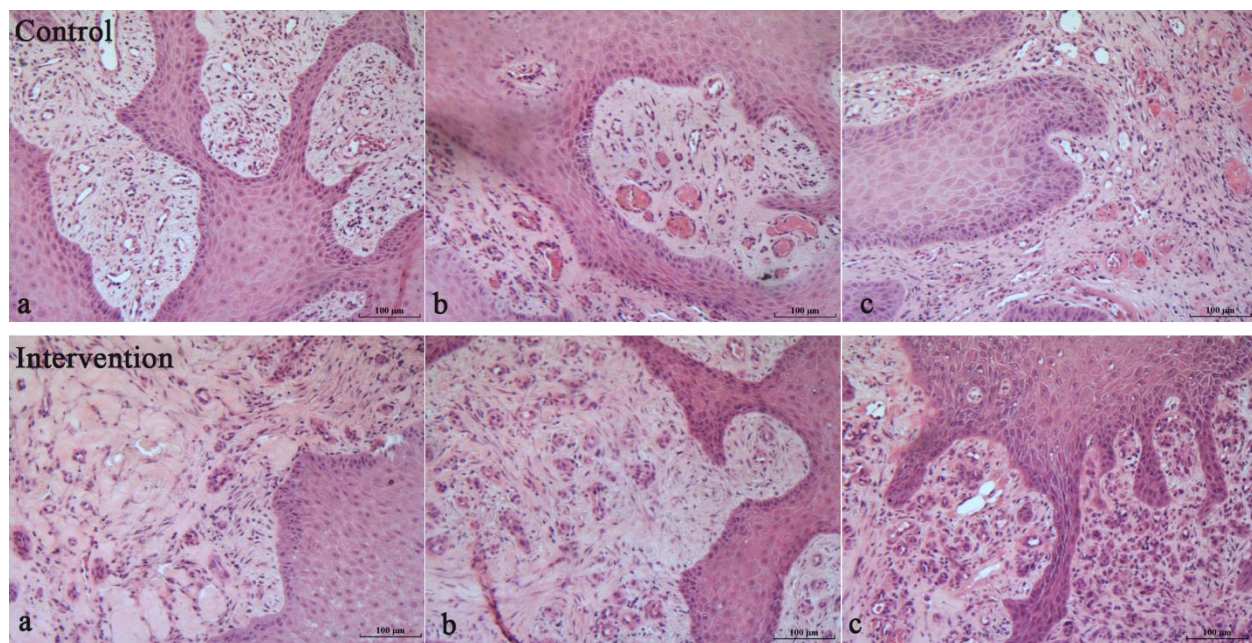
Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως διάμεσος τιμή (ενδο-τεταρτομοριακό εύρος) ή ως n (%)

* Τιμές p στατιστικής σημαντικότητας για σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων με το Mann Whitney U τεστ

** Τιμές p στατιστικής σημαντικότητας για σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων με το ακριβές τεστ Fisher

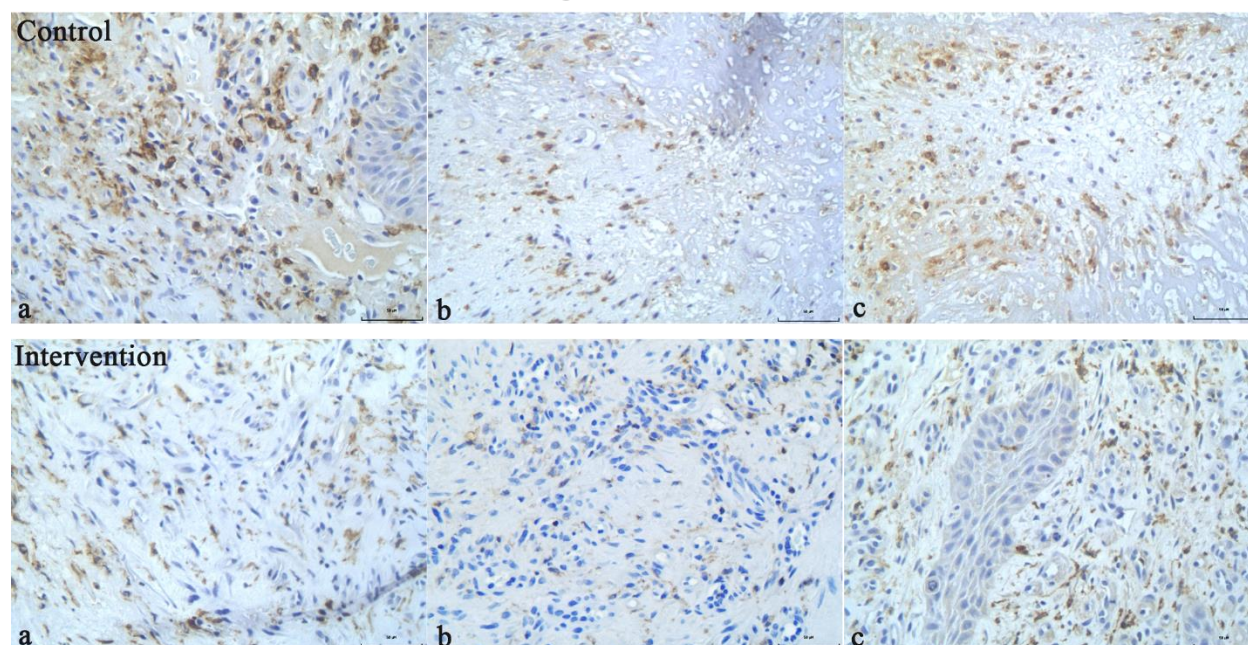
3.3 Αποτελέσματα ιστολογικής και ανοσοϊστοχημικής ανάλυσης

Η ιστολογική ανάλυση δεν ανέδειξε σημαντικές διαφορές σχετικά με την οξεία και τη χρόνια φλεγμονή και την παραγωγή νέων αγγείων μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου (εικόνα 1). Και στις 2 ομάδες η έκφραση του δείκτη CD64 ήταν χαμηλότερη στις 6 και 12 εβδομάδες συγκριτικά με την αρχική επίσκεψη. Φαίνεται όμως ότι η μείωση αυτή ήταν σημαντικότερη στην ομάδα παρέμβασης (εικόνα 2 και εικόνα 3). Η έκφραση του δείκτη CD163 στην ομάδα παρέμβασης ήταν υψηλότερη στις 6 και στις 12 εβδομάδες συγκριτικά με την αρχική επίσκεψη. Αντίστοιχα, στην ομάδα ελέγχου ήταν υψηλότερη στις 12 εβδομάδες συγκριτικά με την αρχική επίσκεψη, η διαφορά, όμως, αυτή φαίνεται ότι ήταν μικρότερη από αυτή της ομάδας παρέμβασης (εικόνα 4 και εικόνα 5). Η έκφραση του δείκτη COL1A1 δεν διέφερε σε καμία από τις 2 ομάδες στις 6 και 12 εβδομάδες σε σχέση με την αρχική επίσκεψη (εικόνα 6 και εικόνα 7). Η έκφραση του δείκτη COL3A1 αυξήθηκε και στις 2 ομάδες στις 6 και 12 εβδομάδες, αλλά η αύξηση αυτή φαίνεται ότι ήταν σημαντικότερη στην ομάδα παρέμβασης (εικόνα 8 και εικόνα 9). Η έκφραση του δείκτη VEGFR αυξήθηκε στις 6 και στις 12 εβδομάδες σε σχέση με την αρχική επίσκεψη μόνο στην ομάδα παρέμβασης (εικόνα 10 και εικόνα 11). Και στις 2 ομάδες παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση της έκφρασης του Ki67 στις 12 εβδομάδες συγκριτικά με την αρχική επίσκεψη (εικόνα 12 και εικόνα 13). Η έκφραση της βιμεντίνης φαίνεται οριακά αυξημένη στις 6 και 12 εβδομάδες στην ομάδα παρέμβασης, ενώ φαίνεται να μειώθηκε στις 12 εβδομάδες στην ομάδα ελέγχου (εικόνα 14 και εικόνα 15).

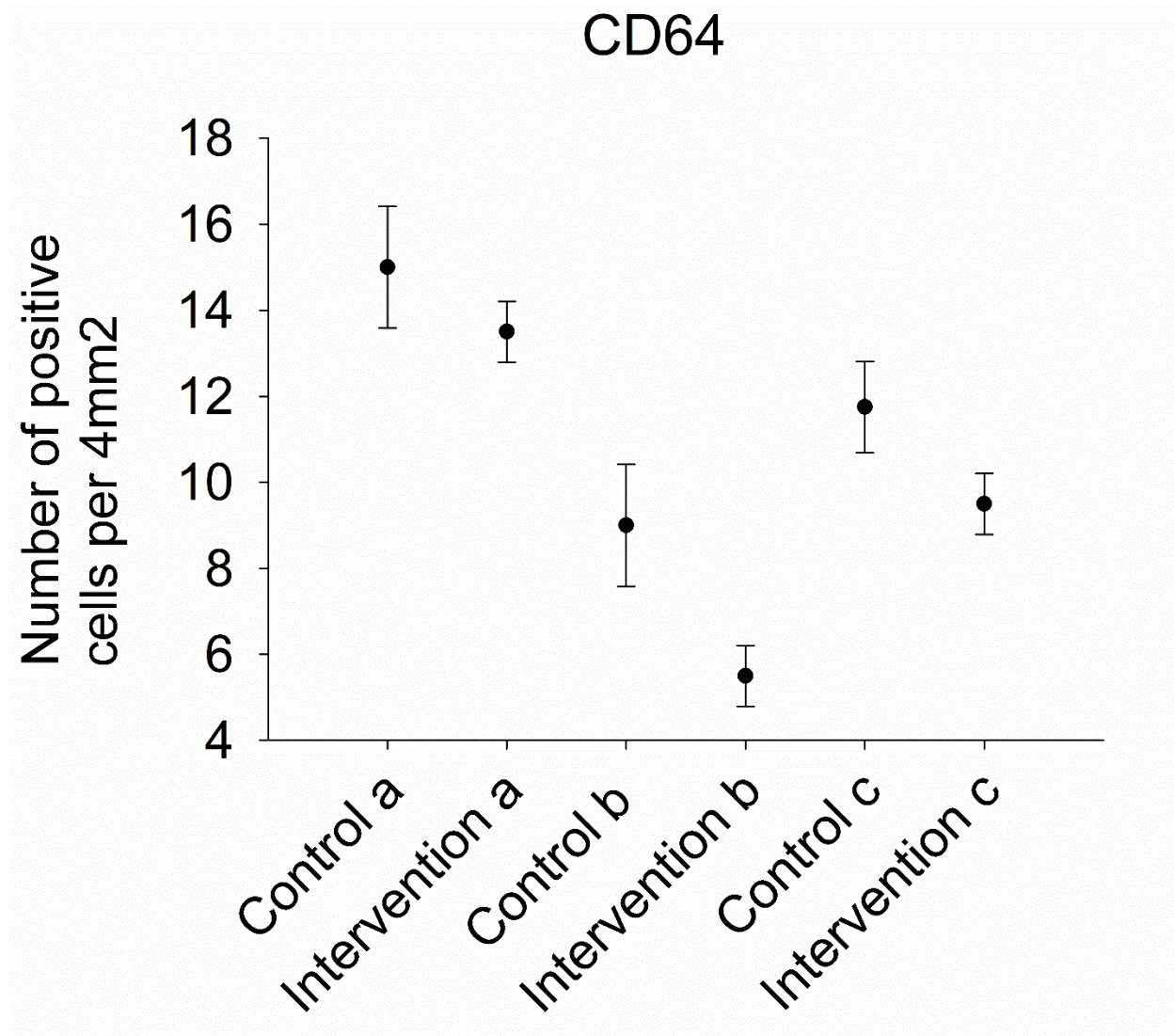


Εικόνα 1: Χρώση αιματοξυλίνης και ηωσίνης στις 2 ομάδες, ομάδα ελέγχου (control) και ομάδα παρέμβασης (intervention) (α: εικόνες αρχικής επίσκεψης, b: εικόνες μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, c: εικόνες μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας). Μεγέθυνση 10x, κλίμακα 100Μμ.

CD64

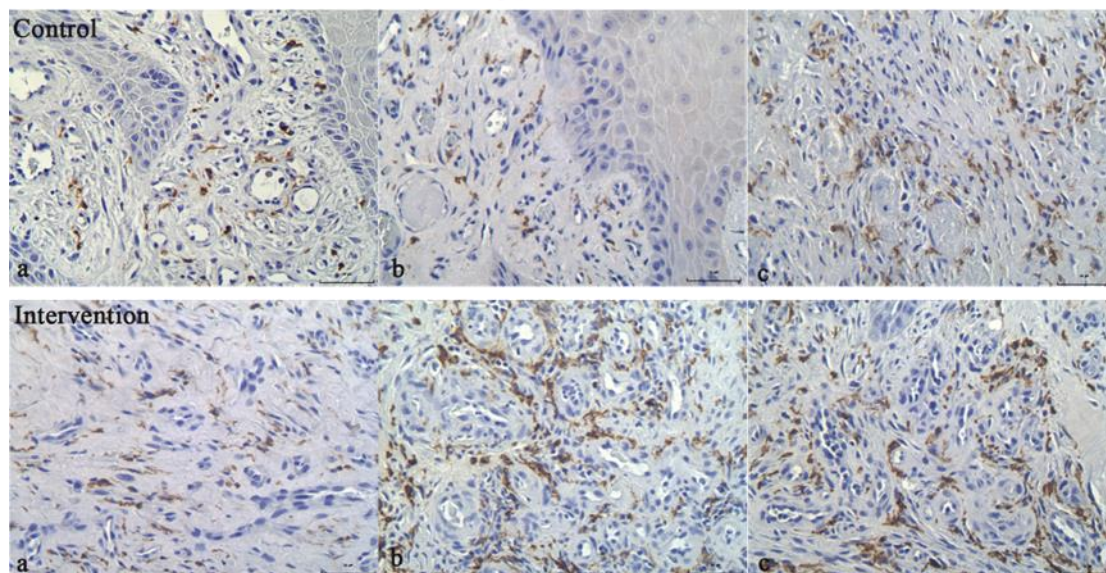


Εικόνα 2: Ανοσοϊστοχημική ανάλυση του δείκτη CD64 στις 2 ομάδες, ομάδα ελέγχου (control) και ομάδα παρέμβασης (intervention) (a: εικόνες αρχικής επίσκεψης, b: εικόνες μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, c: εικόνες μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας). Μεγέθυνση 20x, κλίμακα 50 Μμ.

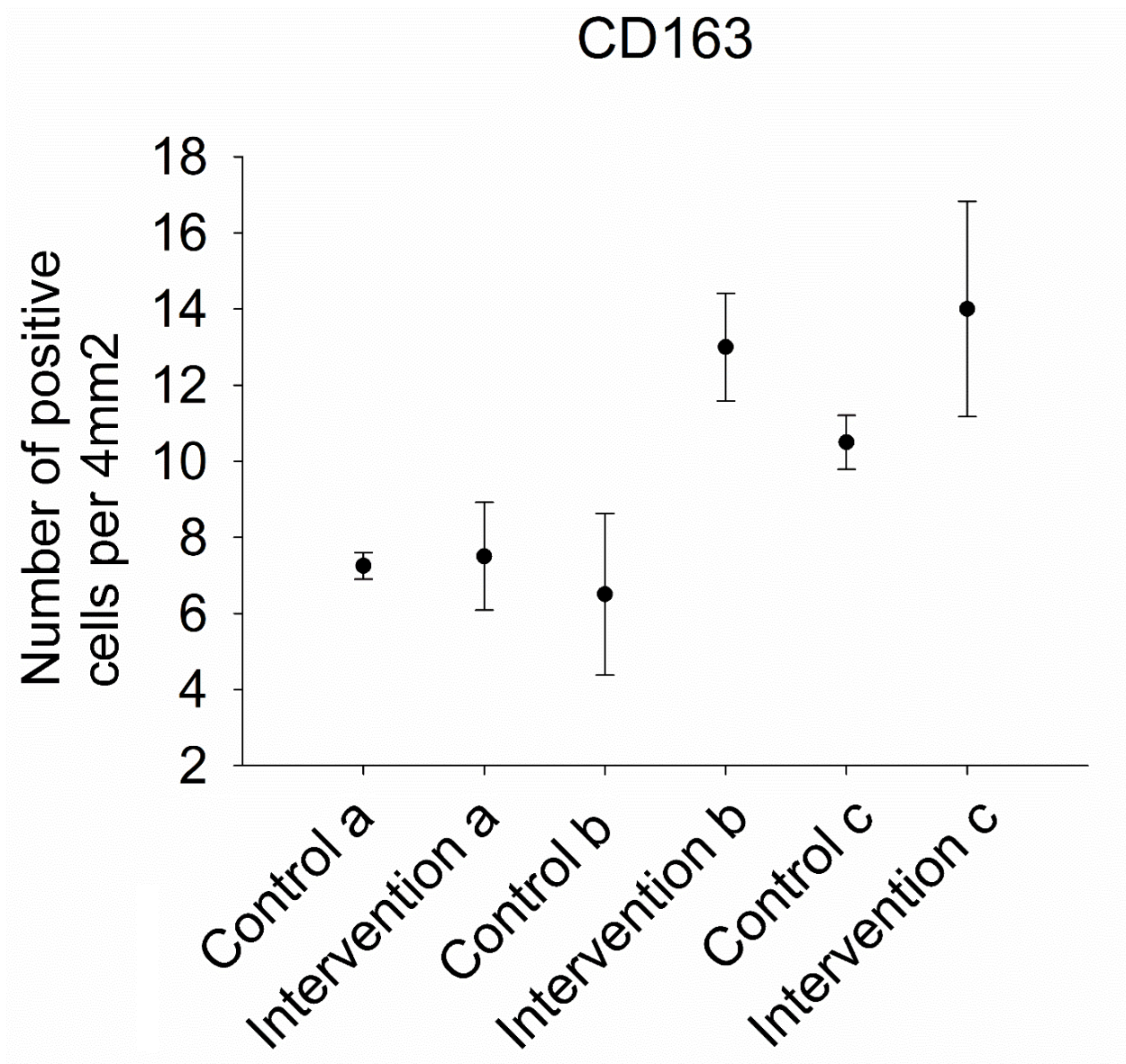


Εικόνα 3: Ανοσοϊστοχημική ανάλυση του δείκτη CD64 στις 2 ομάδες, ομάδα ελέγχου (control) και ομάδα παρέμβασης (intervention) (a: εικόνες αρχικής επίσκεψης, b: εικόνες μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, c: εικόνες μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας). Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση και αντιπροσωπεύουν τα ποσοτικά δεδομένα

CD163

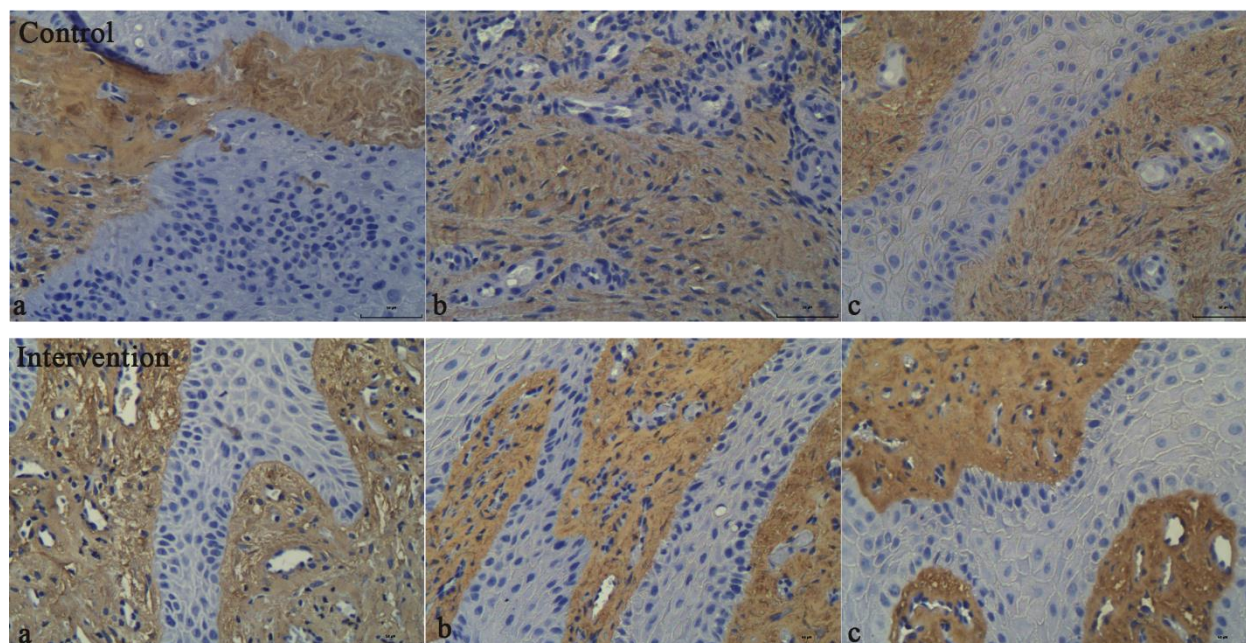


Εικόνα 4: Ανοσοϊστοχημική ανάλυση του δείκτη CD163 στις 2 ομάδες, ομάδα ελέγχου (control) και ομάδα παρέμβασης (intervention) (a: εικόνες αρχικής επίσκεψης, b: εικόνες μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, c: εικόνες μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας). Μεγέθυνση 20x, κλίμακα 50 Μμ.

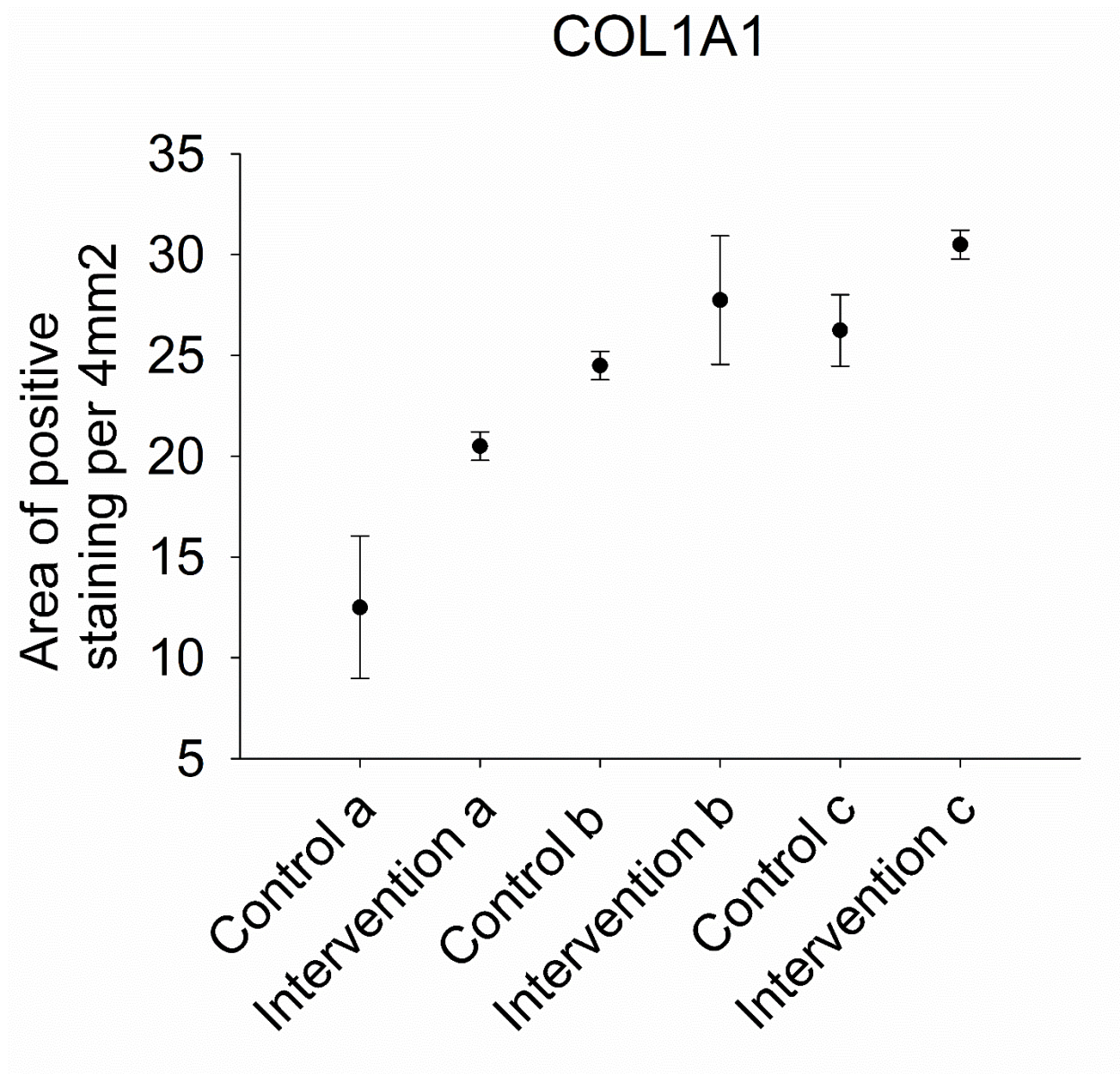


Εικόνα 5: Ανοσοϊστοχημική ανάλυση του δείκτη CD163 στις 2 ομάδες, ομάδα ελέγχου (control) και ομάδα παρέμβασης (intervention) (a: εικόνες αρχικής επίσκεψης, b: εικόνες μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, c: εικόνες μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας). Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση και αντιπροσωπεύουν τα ποσοτικά δεδομένα

COL1A1

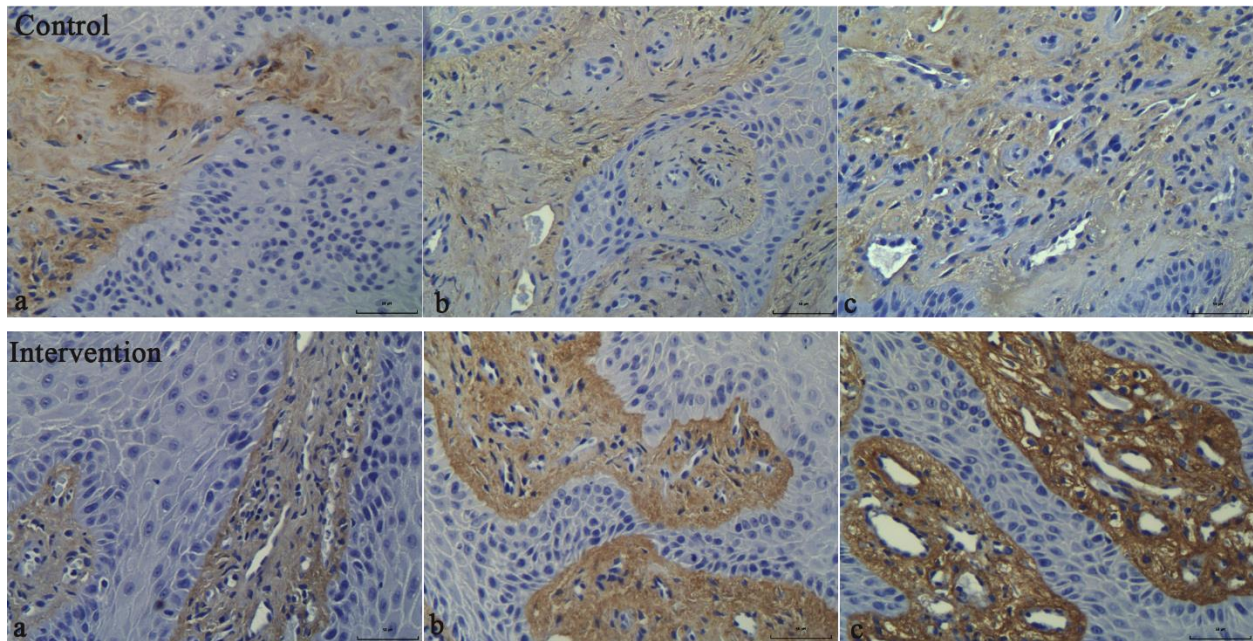


Εικόνα 6: : Ανοσοϊστοχημική ανάλυση του δείκτη COL1A1 στις 2 ομάδες, ομάδα ελέγχου (control) και ομάδα παρέμβασης (intervention) (a: εικόνες αρχικής επίσκεψης, b: εικόνες μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, c: εικόνες μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας). Μεγέθυνση 20x, κλίμακα 50 Μμ.

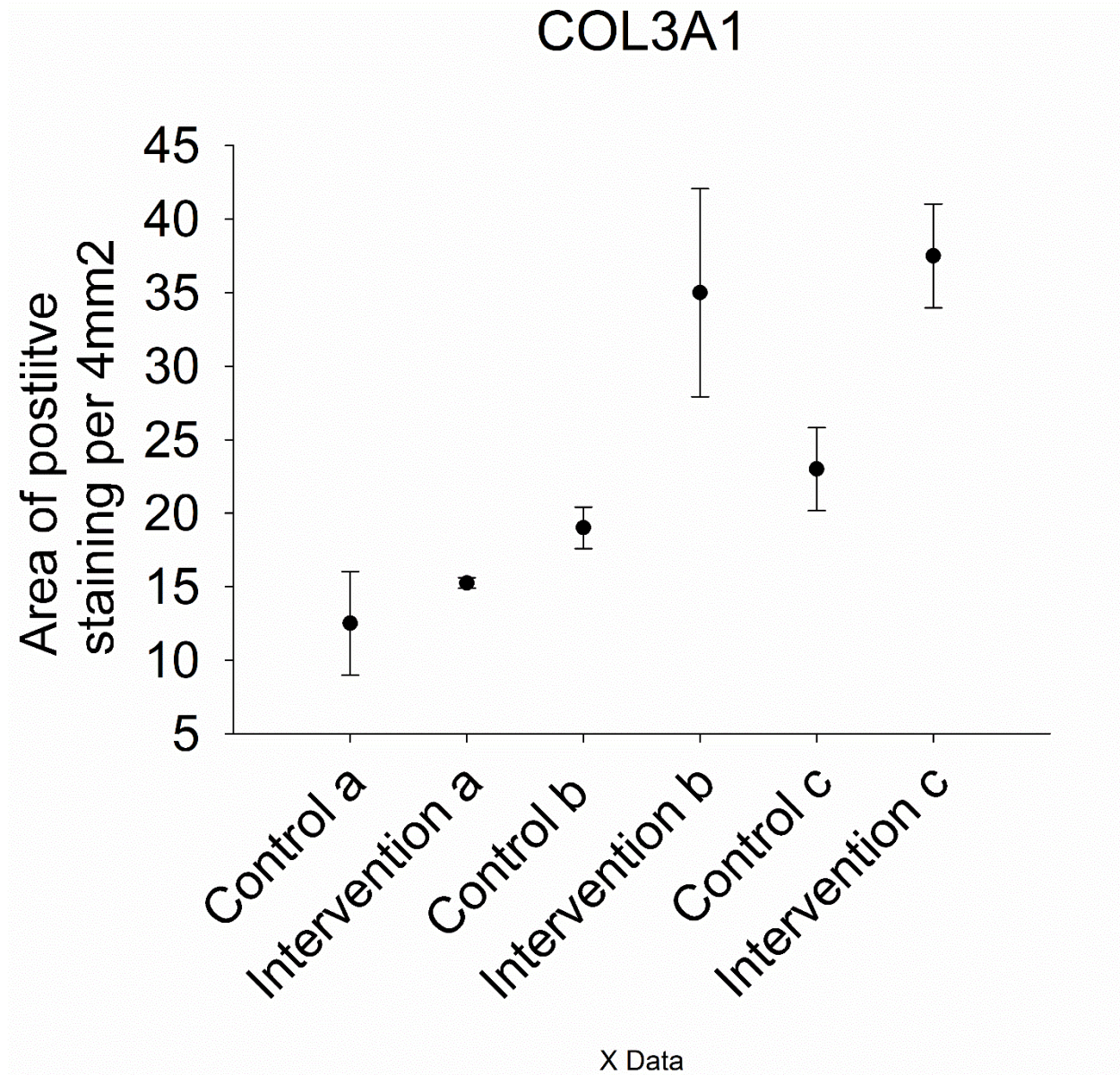


Εικόνα 7: Ανοσοϊστοχημική ανάλυση του δείκτη COL1A1 στις 2 ομάδες, ομάδα ελέγχου (control) και ομάδα παρέμβασης (intervention) (a: εικόνες αρχικής επίσκεψης, b: εικόνες μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, c: εικόνες μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας). Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση και αντιπροσωπεύουν τα ποσοτικά δεδομένα

COL3A1

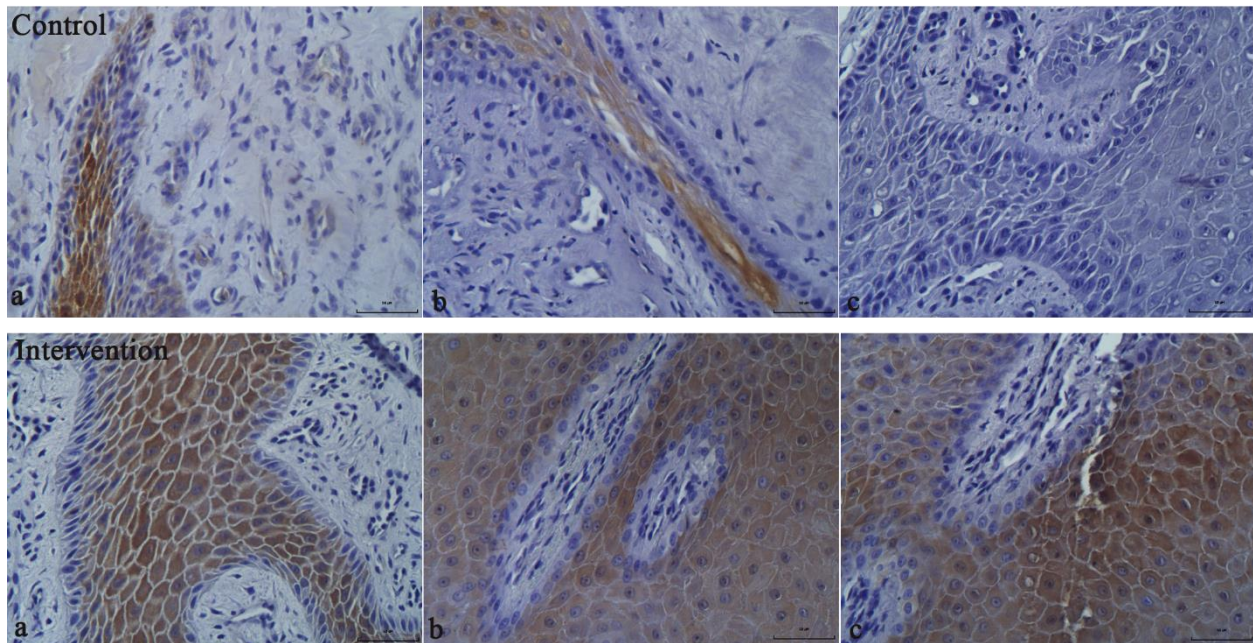


Εικόνα 8: Ανοσοϊστοχημική ανάλυση του δείκτη COL3A1 στις 2 ομάδες, ομάδα ελέγχου (control) και ομάδα παρέμβασης (intervention) (a: εικόνες αρχικής επίσκεψης, b: εικόνες μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, c: εικόνες μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας). Μεγέθυνση 20x, κλίμακα 50 Μμ.

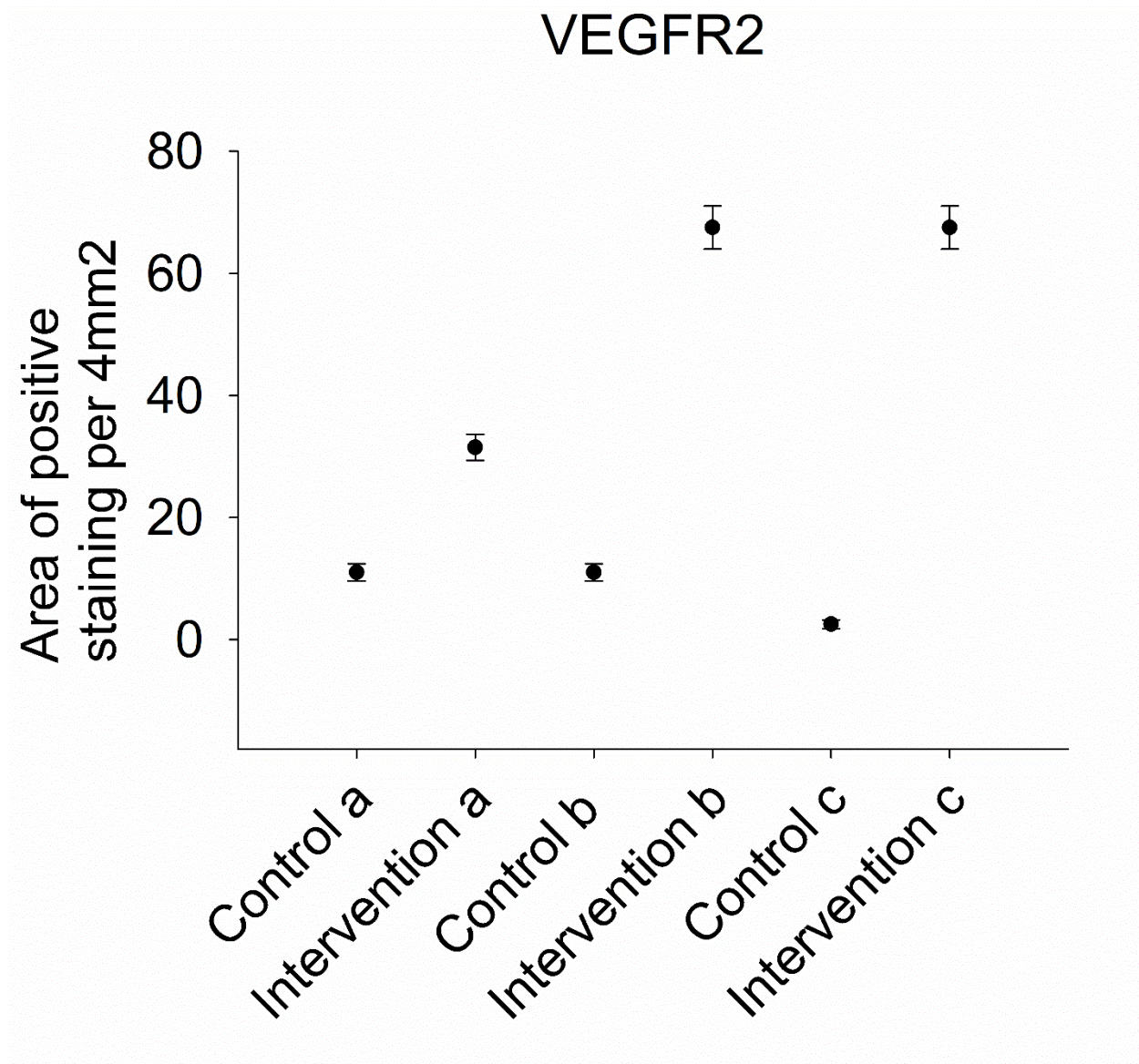


Εικόνα 9: Ανοσοϊστοχημική ανάλυση του δείκτη COL3A1 στις 2 ομάδες, ομάδα ελέγχου (control) και ομάδα παρέμβασης (intervention) (a: εικόνες αρχικής επίσκεψης, b: εικόνες μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, c: εικόνες μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας). Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση και αντιπροσωπεύουν τα ποσοτικά δεδομένα

VEGFR2

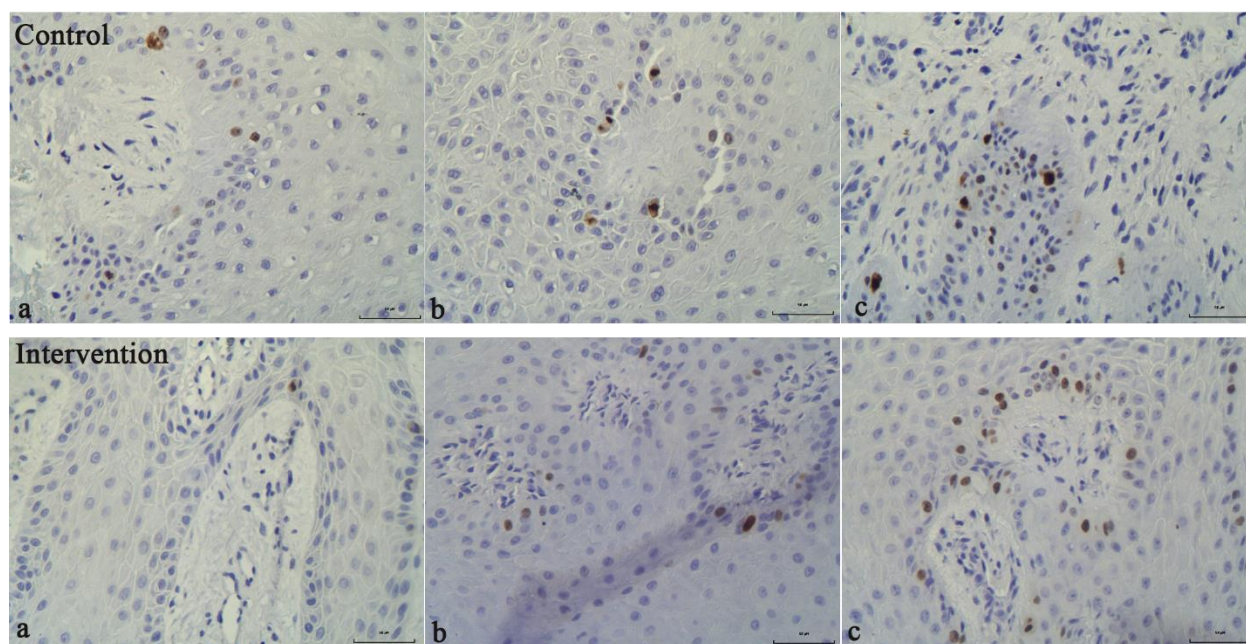


Εικόνα 10: Ανοσοϊστοχημική ανάλυση του δείκτη VEGFR2 στις 2 ομάδες, ομάδα ελέγχου (control) και ομάδα παρέμβασης (intervention) (a: εικόνες αρχικής επίσκεψης, b: εικόνες μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, c: εικόνες μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας). Μεγέθυνση 20x, κλίμακα 50 Μμ.

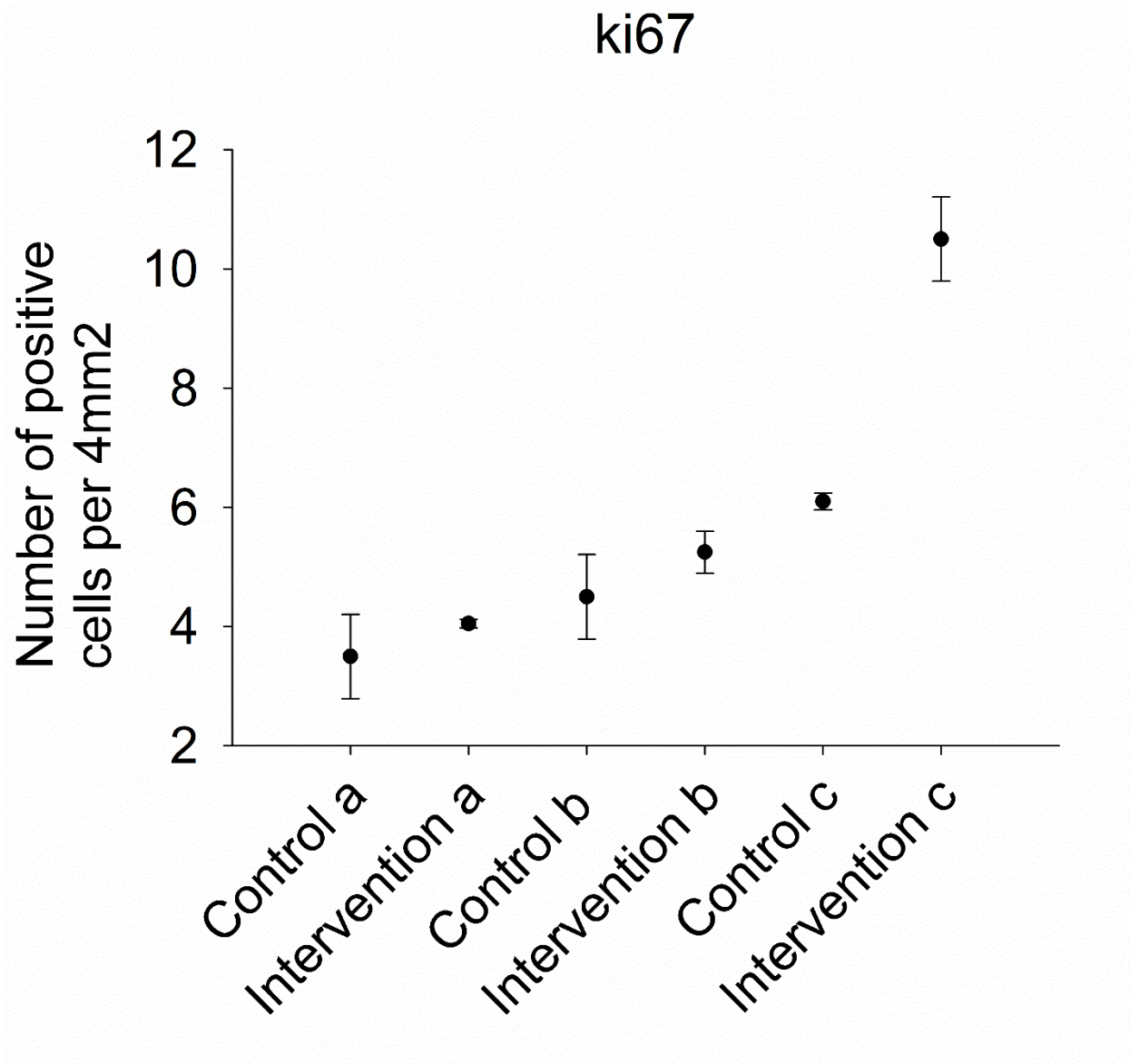


Εικόνα 11: : Ανοσοϊστοχημική ανάλυση του δείκτη COL3A1 στις 2 ομάδες, ομάδα ελέγχου (control) και ομάδα παρέμβασης (intervention) (a: εικόνες αρχικής επίσκεψης, b: εικόνες μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, c: εικόνες μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας). Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση και αντιπροσωπεύουν τα ποσοτικά δεδομένα

ki67

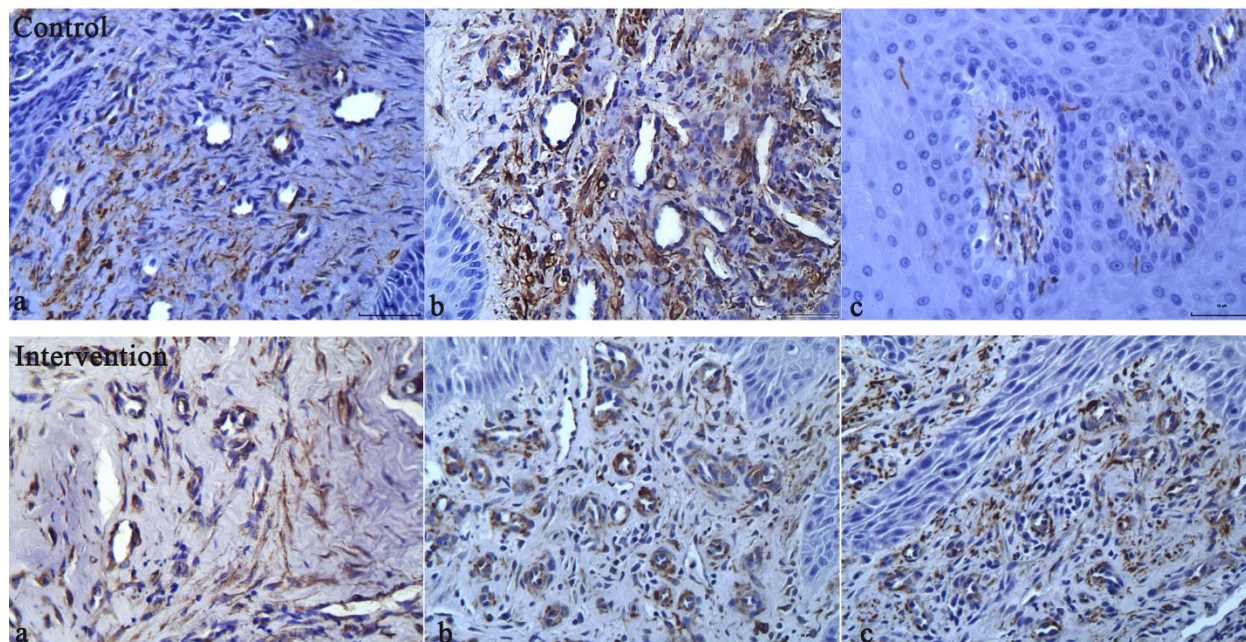


Εικόνα 12: Ανοσοϊστοχημική ανάλυση του δείκτη Ki67 στις 2 ομάδες, ομάδα ελέγχου (control) και ομάδα παρέμβασης (intervention) (α: εικόνες αρχικής επίσκεψης, b: εικόνες μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, c: εικόνες μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας). Μεγέθυνση 20x, κλίμακα 50 Μμ.

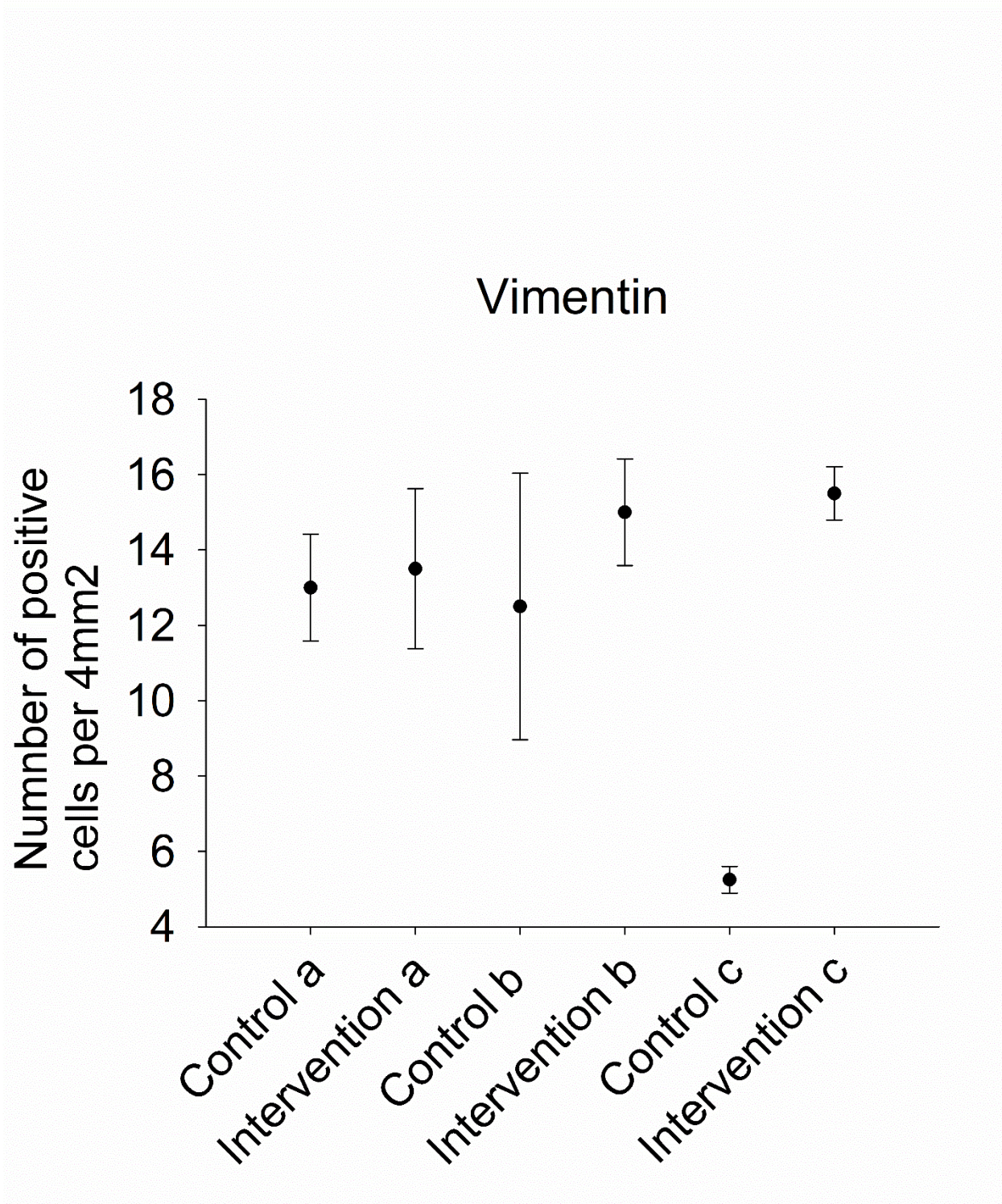


Εικόνα 13: Ανοσοϊστοχημική ανάλυση του δείκτη Ki67 στις 2 ομάδες, ομάδα ελέγχου (control) και ομάδα παρέμβασης (intervention) (a: εικόνες αρχικής επίσκεψης, b: εικόνες μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, c: εικόνες μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας). Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση και αντιπροσωπεύουν τα ποσοτικά δεδομένα

Vimentin



Εικόνα 14: Ανοσοϊστοχημική ανάλυση του δείκτη vimentin στις 2 ομάδες, ομάδα ελέγχου (control) και ομάδα παρέμβασης (intervention) (a: εικόνες αρχικής επίσκεψης, b: εικόνες μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, c: εικόνες μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας). Μεγέθυνση 20x, κλίμακα 50 Μμ.



Εικόνα 15: Ανοσοϊστοχημική ανάλυση του δείκτη vimentin στις 2 ομάδες, ομάδα ελέγχου (control) και ομάδα παρέμβασης (intervention) (a: εικόνες αρχικής επίσκεψης, b: εικόνες μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, c: εικόνες μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας). Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση και αντιπροσωπεύουν τα ποσοτικά δεδομένα

4 Συζήτηση

Εξ όσων γνωρίζουμε, η συγκεκριμένη μελέτη συνιστά την πρώτη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σχετικά με την επίδραση του CACIPLIQ20® στη διαχείριση των διαβητικών ελκών του άκρου πόδα. Καταλήξαμε, ότι η προσθήκη του CACIPLIQ20® στην καθιερωμένη θεραπεία των χρόνιων νευροϊσχαιμικών διαβητικών ελκών για 12 εβδομάδες είχε ως αποτέλεσμα περισσότερα πλήρως επουλωμένα έλκη, καθώς και περισσότερα έλκη με επούλωση τουλάχιστον 80% της επιφάνειάς τους στο τέλος της περιόδου παρέμβασης. Επιπρόσθετα, όταν η πλήρης επούλωση αξιολογήθηκε στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης, η ομάδα παρέμβασης ήταν ανώτερη της ομάδας ελέγχου, αλλά η διαφορά αυτή οριακά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.054$). Πιθανόν αυτή η έλλειψη σημαντικότητας να οφείλεται στο μικρό δείγμα ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη. Επιπλέον, ένα σημαντικό καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι ο αριθμός των ελκών με επούλωση τουλάχιστον 50% της επιφάνειάς τους μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας. Η ομάδα παρέμβασης υπερείχε έναντι της ομάδας ελέγχου [9 (64.3%) έναντι 2 (14.3%)] και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.018$). Το συγκεκριμένο καταληκτικό σημείο θεωρείται ένας ισχυρός προγνωστικός δείκτης επούλωσης στις 12 εβδομάδες [93], καθώς και ένα χρήσιμο εργαλείο εκτίμησης της πιθανότητας επούλωσης στην κλινική πράξη [198]. Επιπρόσθετα, η εφαρμογή του CACIPLIQ20® ήταν καλά ανεκτή από τους ασθενείς και δεν παρατηρήθηκε αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση του. Συμπερασματικά, λοιπόν, προκύπτει ότι η προσθήκη του CACIPLIQ20® στην καθιερωμένη θεραπεία των χρόνιων νευροϊσχαιμικών διαβητικών ελκών είναι μια ασφαλής πρακτική που δύναται να προάγει την επούλωση.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, παρά τη χρήση προηγμένων θεραπειών για ανθεκτικά στην επούλωση έλκη (αυξητικών παραγόντων, βλαστικών κυττάρων, βιομηχανικών υποκατάστατων δέρματος, συστημάτων αρνητικής πίεσης και άλλων [199]), τα αναφερόμενα ποσοστά πλήρους επούλωσης είναι συχνά χαμηλά, ακόμη και 30% [200]. Αναμφίβολα, μία παράμετρος που πιθανώς να ευθύνεται για αυτά τα χαμηλά ποσοστά είναι το γεγονός ότι το διαβητικό πόδι είναι ένας ιδιαίτερα απαιτητικός και συχνά παραμελημένος τομέας της έρευνας· συνεπώς, οι σχετικές μελέτες είναι συχνά χαμηλής ποιότητας [201]. Όμως, ακόμη και κάποιες μεγάλες, καλά σχεδιασμένες, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που έχουν δημοσιευτεί από ειδικούς στον

τομέα του διαβητικού ποδιού, αναφέρουν ποσοστά επούλωσης χαμηλότερα από 50% μετά την εφαρμογή προηγμένων θεραπειών. Για παράδειγμα, η πολυκεντρική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη των Game και συνεργατών, που αξιολόγησε την επίδραση του συστήματος Leukopatch, του επιθέματος που αποτελείται από αυτόλογα λευκοκύτταρα, αιμοπετάλια και ινική, στην επούλωση των ανθεκτικών στη θεραπεία διαβητικών ελκών, ανέφερε σημαντική προαγωγή της επούλωσης μετά από 20 εβδομάδες παρέμβασης. Τα ποσοστά επούλωσης ήταν 34% στην ομάδα παρέμβασης και 22% στην ομάδα ελέγχου ($p=0.0235$). Η επούλωση αξιολογήθηκε και στις 12 εβδομάδες θεραπείας και τότε τα ποσοστά ήταν ακόμη χαμηλότερα, 20% για την ομάδα παρέμβασης και 13% για την ομάδα ελέγχου ($p=0.882$) [102]. Μία άλλη πολύ σημαντική μελέτη είναι η πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη των Edmonds και συνεργατών, που αξιολόγησε την επίδραση του επιθέματος sucrose octasulfate έναντι ενός κοινού επιθέματος στην επούλωση των χρόνιων νευροϊσχαιμικών ελκών. Μετά από θεραπεία διάρκειας 20 εβδομάδων, 48% των ελκών της ομάδας παρέμβασης επουλώθηκαν πλήρως, έναντι 30% της ομάδας ελέγχου ($p=0.002$) [81].

Όπως προαναφέρθηκε, οι ευεργετικές δράσεις της τεχνολογίας RGTA στην επούλωση των χρόνιων διαβητικών ελκών βασίζεται στις ιδιαίτερες μηχανικές ιδιότητες των μορίων αυτών που επηρεάζουν τη διαδικασία της επούλωσης. Συνοπτικά, η αντικατάσταση της αποδομημένης φυσικής θεικής ηπαράνης από τα μόρια RGTA στο μικροπεριβάλλον του έλκους, συμβάλλει στην προστασία των πρωτεϊνών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και των αυξητικών παραγόντων. Με αυτόν τον τρόπο δημιουργείται ένα μηχανικό ικρίωμα απαραίτητο για την υποστήριξη της επούλωσης, ενώ παράλληλα ρυθμίζεται η συγκέντρωση και η δράση των σηματοδοτικών μορίων. Πειραματικά δεδομένα από προηγούμενες μελέτες παρέχουν περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την επίδραση των RGTA μορίων στους επιμέρους μηχανισμούς της επούλωσης, όπως είναι η υποχώρηση της φλεγμονής και η ενίσχυση της αγγειογένεσης [183, 186]. Οι ιστολογικές και ανοσοϊστοχημικές αναλύσεις της τρέχουσας μελέτης υποστηρίζουν τα ανωτέρω ευρήματα. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μείωση των κλασικά ενεργοποιημένων, φλεγμονωδών M1 μακροφάγων και μια αύξηση των εναλλακτικών ή επουλωτικών M2 μακροφάγων στις 6 και 12 εβδομάδες στην ομάδα παρέμβασης (εικόνες 2- 5). Η συγκεκριμένη μεταβολή αυτών των υποπληθυσμών είναι ενδεικτική της υποχώρησης της φλεγμονής και της προαγωγής της επούλωσης στην επόμενη φάση. Σχετικά με τις δομικές πρωτεΐνες, η έκφραση

των ινών κολλαγόνου τύπου I αυξήθηκε παρομοίως και στις 2 ομάδες (εικόνα 6 και εικόνα 7), ενώ η έκφραση των ινών κολλαγόνου τύπου III ήταν υψηλότερη στην ομάδα παρέμβασης (εικόνα 8 και εικόνα 9). Το εύρημα αυτό διαφέρει από τα ευρήματα προηγούμενων μελετών. Αναλυτικότερα, προηγούμενα πειραματικά δεδομένα αναφέρουν μείωση της έκφρασης των ινών κολλαγόνου τύπου III, ένα εύρημα το οποίο θεωρήθηκε ευεργετικό, καθώς οι ίνες κολλαγόνου τύπου III έχουν συσχετιστεί με σχηματισμό ουλώδους ιστού και κακής ποιότητας επούλωση [183, 184, 202]. Οι ίνες τύπου I συνιστούν μια πιο ώριμη μορφή κολλαγόνου που είναι υπεύθυνο για τη μηχανική σταθερότητα του ιστού. Όμως, η ωρίμανση αυτή εξαρτάται από τις ίνες τύπου III, μιας πιο πρόωρης μορφής κολλαγόνου [203]. Συνεπώς, θεωρούμε ότι το εύρημα της μελέτης μας πιθανώς αντιστοιχεί σε ένα αρχικό στάδιο της επούλωσης, ιδίως λαμβάνοντας υπόψιν το γεγονός ότι η φάση της αναδιαμόρφωσης μπορεί να διαρκέσει από αρκετές εβδομάδες έως και χρόνια [24]. Η ενίσχυση της αγγειογένεσης υποστηρίζεται από τη σημαντική αύξηση της έκφρασης του υποδοχέα 2 του VEGF, του κύριου υποδοχέα του συγκεκριμένου αυξητικού παράγοντα που διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στην αγγειογένεση (εικόνα 10 και 11) [204]. Σχετικά με την έκφραση του Ki67, ενός δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων (εικόνα 12 και εικόνα 13). Ένα άλλο ενδιαφέρον εύρημα είναι η αυξημένη έκφραση της βιμεντίνης στην ομάδα παρέμβασης συγκριτικά με τη μειωμένη έκφρασή της στην ομάδα ελέγχου στις 12 εβδομάδες (εικόνα 14 και εικόνα 15). Η βιμεντίνη ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, τη συσσώρευση του κολλαγόνου, τη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων και την επανεπιθηλιοποίηση. Η ανεπάρκεια βιμεντίνης διαταράσσει αυτές τις διαδικασίες και συμβάλλει στην παθολογική επούλωση [205].

Η παρούσα μελέτη έχει αρκετές αδυναμίες και περιορισμούς, η σημαντικότερη εκ των οποίων αφορά τον σχεδιασμό της. Συγκεκριμένα, δεν υπήρχε δυνατότητα χορήγησης εικονικού φαρμάκου στην ομάδα ελέγχου και οι ερευνητές δεν ήταν τυφλοί ως προς τη θεραπεία που λάμβανε ο κάθε ασθενής. Συνεπώς, υπάρχει ο κίνδυνος της μεροληψίας ως προς την κατανομή της θεραπείας και της αξιολόγησης των αποτελεσμάτων. Ένας άλλος περιορισμός είναι το μικρό δείγμα ασθενών, που θα μπορούσε να επηρεάσει τη στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων. Η ένταξη των ασθενών ήταν μία απαιτητική διαδικασία λόγω των αυστηρών κριτηρίων εισαγωγής (χρόνια έλκη διάρκειας τουλάχιστον 12 εβδομάδων, χωρίς σημεία

φλεγμονής και με τη σύγχρονη παρουσία περιφερικής αρτηριακής νόσου), καθώς και της πανδημίας COVID-19. Κατά τη διάρκεια της πανδημίας, διαταράχθηκε η ομαλή λειτουργία του Εξωτερικού Ιατρείου Διαβητικού Ποδιού με αποτέλεσμα να μειωθεί σημαντικά η προσέλευση των ασθενών. Επιπλέον, η συγκεκριμένη μελέτη διεξήχθη μόνο σε ένα ερευνητικό κέντρο, συνεπώς ο πληθυσμός της δεν μπορεί να συγκριθεί με άλλες πολυκεντρικές ή ακόμη και διεθνείς μελέτες στον τομέα της διαχείρισης των διαβητικών ελκών. Ένας άλλος περιορισμός είναι το γεγονός ότι, εξαιτίας της έλλειψης οικονομικών πόρων, δεν χρησιμοποιήθηκε μια κοινή και αξιόπιστη μέθοδος αποφόρτισης των ελκών, όπως ο γύψος ολικής επαφής. Σε όλους τους ασθενείς γινόταν επιμελής ενημέρωση σχετικά με τη σημασία της αποφόρτισης και συνταγογραφούνταν θεραπευτικά υποδήματα. Όμως, η συμμόρφωση των ασθενών στην αποφόρτιση δεν μπορεί να αποδειχθεί ούτε να ποσοτικοποιηθεί.

Παρά τους περιορισμούς, η συγκεκριμένη μελέτη έχει και κάποια δυνατά σημεία που είναι καλό να αναφερθούν. Καταρχάς, είναι η πρώτη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που αξιολόγησε τη συμβολή της θεραπείας με RGTA στη διαχείριση των χρόνιων διαβητικών ελκών. Επίσης, ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από ανθεκτικά στην επούλωση έλκη (hard to heal ulcers) λόγω της παρουσίας περιφερικής αρτηριακής νόσου, η οποία έχει συσχετιστεί με χαμηλότερες πιθανότητες επούλωσης και μεγαλύτερους χρόνους επούλωσης [21]. Ο λόγος που επιλέχθηκαν ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο, παρά την ιδιαιτερότητά τους και τις χειρότερες εκβάσεις, είναι η πρόθεση ο πληθυσμός της μελέτης να αντιπροσωπεύει μεγάλο αριθμό ασθενών που αντιμετωπίζονται στα ιατρεία Διαβητικού ποδιού στην κλινική πράξη και που συχνά δεν εκπροσωπούνται στις μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Προκειμένου να υπάρξει ομοιογένεια στο δείγμα ασθενών και να είναι πιο εύκολη η γενίκευση των αποτελεσμάτων, αποφασίστηκε η σύγχρονη παρουσία περιφερικής αρτηριακής νόσου να συνιστά κριτήριο εισαγωγής στη μελέτη. Επιπρόσθετα, ένα άλλο δυνατό σημείο της μελέτης ήταν η διενέργεια ιστολογικών και ανοσοϊστοχημικών αναλύσεων από βιοψίες ληφθείσες από ένα δείγμα ασθενών, οι οποίες υποστηρίζουν τη θετική επίδραση της τεχνολογίας RGTA στο μικροπεριβάλλον του έλκους.

5 Συμπεράσματα

Από την παρούσα μελέτη προκύπτει ότι η προσθήκη της τεχνολογίας RGTA στην καθιερωμένη θεραπεία των χρόνιων νευροϊσχαιμικών ελκών είναι μια ασφαλής πρακτική, η οποία δύναται να προάγει την επούλωση.

Συγκεκριμένα, 34 ασθενείς με νευροισχαϊμικά έλκη διάρκειας μεγαλύτερης των 12 εβδομάδων τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες, στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου. Οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία των διαβητικών ελκών (χειρουργικός καθαρισμός, επίδεση με γάζα και αποφόρτιση). Στους ασθενείς της ομάδας παρέμβασης, επιπλέον της καθιερωμένης θεραπείας, χορηγήθηκε CACIPLIQ20® 2 φορές την εβδομάδα. Η διάρκεια της παρέμβασης ήταν 12 εβδομάδες και το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν ο αριθμός των ελκών με πλήρη επούλωση της επιφάνειας του έλκους στο τέλος της περιόδου παρέμβασης.

Τριάντα ένα ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη (16 στην ομάδα παρέμβασης και 15 στην ομάδα ελέγχου). Οι 2 ομάδες δεν διαφέραν μεταξύ τους ως προς τα δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών, ούτε ως προς τα χαρακτηριστικά των ελκών κατά την ένταξη στη μελέτη. Περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα παρέμβασης είχαν πλήρη επούλωση του έλκους στο τέλος της περιόδου παρέμβασης έναντι της ομάδας ελέγχου [5 (31.2%) έναντι 0] και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.043$). Η ομάδα παρέμβασης ήταν ανώτερη ως προς την ομάδα ελέγχου και στα δευτερογενή καταληκτικά σημεία που αφορούσαν το τέλος της περιόδου παρέμβασης (τον αριθμό των ελκών με τουλάχιστον 80% επούλωση της επιφάνειας τους, την απόλυτη μείωση της επιφάνειας του έλκους και το ποσοστό μείωσης της επιφάνειας του έλκους), καθώς και στην επούλωση τουλάχιστον 50% της επιφάνειάς τους μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας. Όλες αυτές οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές. Σχετικά με τα καταληκτικά σημεία που αξιολογήθηκαν στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (4 εβδομάδες μετά το τέλος της παρέμβασης), υπήρξε μια τάση για σημαντικότητα ($p=0.054$) υπέρ της ομάδας παρέμβασης ως προς την πλήρη επούλωση. Όσον αφορά τα υπόλοιπα καταληκτικά σημεία, δεν καταγράφηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (λοιμώξεις, ακρωτηριασμοί) ήταν παρόμοιες μεταξύ των 2 ομάδων.

Οι ανοσοϊστοχημικές αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν σε ένα μικρό δείγμα ασθενών υποστηρίζουν τη θετική επίδραση της τεχνολογίας RGTA στην επούλωση των χρόνιων νευροϊσχαιμικών ελκών. Από την αξιολόγηση της μεταβολής των δεικτών ανοσοϊστοχημείας προκύπτει ότι η παρέμβαση με RGTA οδήγησε σε υποχώρηση της φλεγμονής, αύξηση της σύνθεσης του κολλαγόνου και ενίσχυση της αγγειογένεσης.

Τα χρόνια διαβητικά έλκη είναι μια συχνή επιπλοκή του διαβήτη που επιφέρει σημαντικές συνέπειες στον ασθενή και επιβαρύνουν το σύστημα υγείας. Η παρουσία περιφερικής αρτηριακής νόσου δυσχεραίνει την επούλωση και αυξάνει τον κίνδυνο ακρωτηριασμών. Τα ποσοστά της επούλωσης των ελκών παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα, παρά τη θέσπιση μιας καθιερωμένης θεραπείας και την ύπαρξη διάφορων προηγμένων τεχνολογιών που στοχεύουν να επηρεάσουν την επούλωση. Η πολυπαραγοντική αιτιολογία και η περίπλοκη παθοφυσιολογία της επούλωσης των διαβητικών ελκών ευθύνονται εν μέρει για την αδυναμία επούλωσης και τη χρονιότητα των ελκών. Τα μόρια RGTA δρουν ως μιμητικά της θεικής ηπαράνης και στοχεύουν στην αποκατάσταση της δομής και της ομοιοστασίας της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Παράλληλα, συνδέονται με αυξητικούς παράγοντες και σηματοδοτικά μόρια, προστατεύοντας τα από αποδόμηση στο εχθρικό περιβάλλον του έλκους και ρυθμίζοντας την απελευθέρωσή τους.

Η παρούσα μελέτη, παρά τις αδυναμίες και τους περιορισμούς της, παρέχει κάποια προκαταρκτικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα σχετικά με τη θετική επίδραση της τεχνολογίας RGTA στην επούλωση των χρόνιων νευροϊσχαιμικών διαβητικών ελκών. Αναμφίβολα, τα αποτελέσματα αυτά θα πρέπει να επιβεβαιωθούν σε μεγαλύτερες, διπλές –τυφλές, ελεγχόμενες μελέτες. Μέχρι τότε, η καθιερωμένη θεραπεία θα πρέπει να αποτελεί τον βασικό πυλώνα διαχείρισης των διαβητικών ελκών. Σε επιλεγμένους ασθενείς η τεχνολογία RGTA θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως μία επιπρόσθετη ασφαλής πρακτική που δύναται να προάγει την επούλωση.

6 Περίληψη

Εισαγωγή

Τα διαβητικά έλκη των κάτω άκρων συνιστούν μια σοβαρή επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη και η διαχείρισή τους στην κλινική πράξη συχνά αποτελεί πρόκληση. Η τεχνολογία ReGenerating Tissue Agents (RGTA) αποτελεί μια καινοτόμο προσέγγιση στον τομέα της αναγεννητικής ιατρικής που δρα ως μιμητικό της θεικής ηπαράνης επηρεάζοντας θετικά την επούλωση. Τα κλινικά δεδομένα από τη χρήση των μορίων RGTA σε ασθενείς με διαβητικά έλκη είναι ελάχιστα.

Ερευνητική υπόθεση

Η ερευνητική υπόθεση είναι ότι η προσθήκη της τεχνολογίας RGTA στην καθιερωμένη θεραπεία των χρόνιων διαβητικών ελκών μπορεί να προάγει την επούλωση. Για το σκοπό αυτό, διεξήχθη μια ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη.

Υλικό και μέθοδοι

Ασθενείς με διαβήτη και χρόνια, ανθεκτικά στην επούλωση, νευροϊσχαιμικά έλκη τυχαιοποιήθηκαν 1: 1 στην ομάδα ελέγχου, που έλαβε την καθιερωμένη θεραπεία των ελκών (χειρουργικό καθαρισμό, επίδεση με γάζα, αποφόρτιση), και στην ομάδα παρέμβασης. Στους ασθενείς της ομάδας παρέμβασης, επιπλέον της καθιερωμένης θεραπείας, εφαρμόστηκε RGTA σε μορφή εκνεφώματος 2 φορές την εβδομάδα. Η διάρκεια της παρέμβασης ήταν 12 εβδομάδες και μετά ακολουθούσε η περίοδος παρακολούθησης, διάρκειας 4 εβδομάδων. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η πλήρης επούλωση των ελκών στο τέλος της περιόδου παρέμβασης. Βιοψίες από τα όρια των ελκών ελήφθησαν από ένα δείγμα ασθενών κατά την ένταξη, στις 6 και στις 12 εβδομάδες. Στις βιοψίες έγινε ιστολογική και ανοσοϊστοχημική ανάλυση έναντι των δεικτών CD64 (M1 μακροφάγα), CD163 (M2 μακροφάγα), VEGFR2 (υποδοχέας 2 του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα), COL1A1 (ίνες κολλαγόνου τύπου I), COL3A1 (ίνες κολλαγόνου τύπου III), Ki67 (δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού) και βιμεντίνης (δείκτης πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών).

Αποτελέσματα

Τριάντα ένα ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη (16 στην ομάδα παρέμβασης και 15 στην ομάδα ελέγχου). Οι 2 ομάδες δεν διαφέραν μεταξύ τους ως προς τα δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών, ούτε ως προς τα χαρακτηριστικά των ελκών κατά την ένταξη στη μελέτη. Πέντε (31.2%) ασθενείς στην ομάδα παρέμβασης έναντι 0 στην ομάδα ελέγχου είχαν πλήρη επούλωση του έλκους στο τέλος της περιόδου παρέμβασης. Επίσης, η ομάδα παρέμβασης ήταν ανώτερη συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ως προς τον αριθμό των ελκών με τουλάχιστον 80% επούλωση της επιφάνειας τους [10 (66,7%) έναντι 2 (13,3%), $p=0,008$], την απόλυτη μείωση της επιφάνειας του έλκους [1,5 (0,7, 5,2) έναντι 0,6 (0,3, 1,0), $p=0,026$] και το ποσοστό μείωσης της επιφάνειας του έλκους [94 (67,100) έναντι 40 (26,75), $p=0,001$], στο τέλος της περιόδου παρέμβασης. Ακόμη, περισσότεροι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης είχαν επούλωση τουλάχιστον 50% της επιφάνειας του έλκους μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας. Οχτώ (50%) ασθενείς της ομάδας παρέμβασης έναντι 2 (13.3%) της ομάδας ελέγχου είχαν πλήρη επούλωση του έλκους στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης ($p=0.054$). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (λοιμώξεις, ακρωτηριασμοί) ήταν παρόμοιες μεταξύ των δύο ομάδων. Από τις ανοσοϊστοχημικές αναλύσεις, προέκυψε αυξημένη έκφραση των δεικτών CD163, COL31A και VEGFR2 στην ομάδα παρέμβασης έναντι της ομάδας ελέγχου.

Συμπέρασμα

Από τα δεδομένα της παρούσας μελέτης προκύπτει ότι η προσθήκη της τεχνολογίας RGTA στην καθιερωμένη θεραπεία των διαβητικών ελκών είναι μια ασφαλής πρακτική που μπορεί να επηρεάσει θετικά την επούλωση. Περισσότερα δεδομένα από μεγαλύτερες μελέτες που θα ενισχύσουν αυτή τη θέση είναι απαραίτητα.

7 Summary

Introduction

Diabetic foot ulcers are a serious complication of diabetes mellitus and their management remains a challenge for clinicians. ReGenerating Tissue Agents (RGTA) technology is a minimally invasive approach in the field of regenerative medicine that acts as a heparin sulfate glycosaminoglycan mimetic and promotes wound healing. Clinical data from the use of RGTAs in patients with diabetic foot ulcers are scarce.

Objectives

The objective of this study was to evaluate the efficacy of RGTA matrix technology, when used on top of standard of care, in the management of diabetic foot ulcers. For this purpose, a randomized controlled study was conducted in a tertiary hospital.

Materials and methods

Patients with diabetes and chronic, hard-to-heal, neuroischemic ulcers were randomized 1: 1 to the control group, that received the standard of care in the management of diabetic foot ulcers, (surgical debridement, gauze binding and offloading) and to the intervention group, that received the standard of care and the application of RGTA in the form of spray twice per week. The duration of the intervention was 12 weeks, followed by a follow-up period of 4 weeks. The primary end-point of the study was complete healing at the end of the intervention period. Skin biopsies from the borders of the wounds were taken at baseline, at 6 weeks and at 12 weeks from a sample of patients. Immunoreactions with antibodies against markers of M1 macrophages (CD64), M2 macrophages (CD163), the receptor 2 of vascular endothelial growth factor (VEGFR2), structural protein collagen I and III (COL1A1 και COL3A1), vimentin and Ki67 were performed.

Results

Thirty one patients completed the study (16 in the intervention and 15 in the control group). No significant differences in terms of demographics, laboratory values and baseline ulcer characteristics were observed between the 2 groups. Five (31.2%) patients in the intervention

group achieved complete healing at the end of the intervention period versus 0 in the control group ($p= 0.043$). Also, the intervention group showed superiority in terms of the number of ulcers with at least 80% healing of their surface [10 (66,7%) vs. 2 (13,3%), $p=0,008$], the absolute surface reduction [1,5 (0,7, 5,2) vs. 0,6 (0,3, 1,0), $p=0,026$] and the percentage of surface reduction [94 (67,100) vs. 40 (26,75), $p=0,001$] at the end of the intervention period. Furthermore, significantly more ulcers in the intervention group achieved at least 50% healing at the 4th week of the study [9 (64,3%) vs. 2 (14,3%) $p=0,018$.] Eight (50%) patients in the intervention group achieved complete healing at the final visit versus 2 (13,3 %) in the control group ($p= 0,054$). The adverse effects (infections and amputations) were similar between the 2 groups. As far as the immunohistochemical analyses are concerned, the expression levels of CD163, COL31A and VEGFR2 were greater in the intervention in comparison with the control group.

Conclusions

The data from the present study suggest that the adjunction of RGTA technology in the management of diabetic foot ulcers is a safe practice that could promote wound healing. More evidence from larger trials is needed to further support these results.

8 Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Association, A.D. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care, **2013**. 37(Supplement_1): p. S81-S90 DOI: 10.2337/dc14-S081.
2. International Diabetes Federation. *The Diabetic Foot*. 2020 6/1/2023]; Available from: <https://idf.org/our-activities/care-prevention/diabetic-foot.html>.
3. ElSayed, N.A.; Aleppo, G.; Aroda, V.R.; Bannuru, R.R.; Brown, F.M.; Bruemmer, D., et al. 2. *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023*. Diabetes Care, **2023**. 46(Suppl 1): p. S19-s40 DOI: 10.2337/dc23-S002.
4. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία. *Κατευθυντήριες Οδηγίες για τον Σακχαρώδη Διαβήτη*. **2023**.
5. Tentolouris, N., *Introduction*, in *Atlas of the Diabetic Foot*. 2019. p. 1-10.
6. McDermott, K.; Fang, M.; Boulton, A.J.M.; Selvin, E.; Hicks, C.W. *Etiology, Epidemiology, and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers*. Diabetes Care, **2023**. 46(1): p. 209-221 DOI: 10.2337/dci22-0043.
7. Zhang, P.; Lu, J.; Jing, Y.; Tang, S.; Zhu, D.; Bi, Y. *Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis (†)*. Ann Med, **2017**. 49(2): p. 106-116 DOI: 10.1080/07853890.2016.1231932.
8. Armstrong, D.G.; Boulton, A.J.M.; Bus, S.A. *Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence*. N Engl J Med, **2017**. 376(24): p. 2367-2375 DOI: 10.1056/NEJMra1615439.
9. van Netten, J.J.; Bus, S.A.; Apelqvist, J.; Lipsky, B.A.; Hinchliffe, R.J.; Game, F., et al. *Definitions and criteria for diabetic foot disease*. Diabetes Metab Res Rev, **2020**. 36 Suppl 1: p. e3268 DOI: 10.1002/dmrr.3268.
10. Skrepnek, G.H.; Mills, J.L., Sr.; Lavery, L.A.; Armstrong, D.G. *Health Care Service and Outcomes Among an Estimated 6.7 Million Ambulatory Care Diabetic Foot Cases in the U.S*. Diabetes Care, **2017**. 40(7): p. 936-942 DOI: 10.2337/dc16-2189.
11. Jeffcoate, W.J.; Harding, K.G. *Diabetic foot ulcers*. Lancet, **2003**. 361(9368): p. 1545-51 DOI: 10.1016/s0140-6736(03)13169-8.
12. Hicks, C.W.; Selvin, E. *Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes*. Curr Diab Rep, **2019**. 19(10): p. 86 DOI: 10.1007/s11892-019-1212-8.
13. Boulton, A.J. *The pathway to foot ulceration in diabetes*. Med Clin North Am, **2013**. 97(5): p. 775-90 DOI: 10.1016/j.mcna.2013.03.007.

14. Samakidou, G.; Eleftheriadou, I.; Tentolouris, A.; Papanas, N.; Tentolouris, N. *Rare diabetic neuropathies: It is not only distal symmetrical polyneuropathy*. Diabetes Res Clin Pract, **2021**. 177: p. 108932 DOI: 10.1016/j.diabres.2021.108932.
15. Pop-Busui, R.; Boulton, A.J.M.; Feldman, E.L.; Bril, V.; Freeman, R.; Malik, R.A., et al. *Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association*. Diabetes Care, **2016**. 40(1): p. 136-154 DOI: 10.2337/dc16-2042.
16. Boulton, A.J.M.; Whitehouse, R.W., *The Diabetic Foot*, in *Endotext*, K.R. Feingold, et al., Editors. 2000, MDText.com, Inc.

Copyright © 2000-2023, MDText.com, Inc.: South Dartmouth (MA).

17. Nativel, M.; Potier, L.; Alexandre, L.; Baillet-Blanco, L.; Ducasse, E.; Velho, G., et al. *Lower extremity arterial disease in patients with diabetes: a contemporary narrative review*. Cardiovasc Diabetol, **2018**. 17(1): p. 138 DOI: 10.1186/s12933-018-0781-1.
18. Association, A.D. *Peripheral Arterial Disease in People With Diabetes*. Diabetes Care, **2003**. 26(12): p. 3333-3341 DOI: 10.2337/diacare.26.12.3333.
19. Hinchliffe, R.J.; Forsythe, R.O.; Apelqvist, J.; Boyko, E.J.; Fitridge, R.; Hong, J.P., et al. *Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update)*. Diabetes Metab Res Rev, **2020**. 36 Suppl 1: p. e3276 DOI: 10.1002/dmrr.3276.
20. Balletshofer, B.; Ito, W.; Lawall, H.; Malyar, N.; Oberländer, Y.; Reimer, P., et al. *Position Paper on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Disease (PAD) in People with Diabetes Mellitus*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, **2019**. 127(S 01): p. S105-s113 DOI: 10.1055/a-1018-9250.
21. Armstrong, D.G.; Cohen, K.; Courric, S.; Bharara, M.; Marston, W. *Diabetic foot ulcers and vascular insufficiency: our population has changed, but our methods have not*. J Diabetes Sci Technol, **2011**. 5(6): p. 1591-5 DOI: 10.1177/193229681100500636.
22. Margolis, D.J.; Hofstad, O.; Feldman, H.I. *Association between renal failure and foot ulcer or lower-extremity amputation in patients with diabetes*. Diabetes Care, **2008**. 31(7): p. 1331-6 DOI: 10.2337/dc07-2244.
23. Falanga, V. *Wound healing and its impairment in the diabetic foot*. Lancet, **2005**. 366(9498): p. 1736-43 DOI: 10.1016/s0140-6736(05)67700-8.

24. Baltzis, D.; Eleftheriadou, I.; Veves, A. *Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: new insights*. *Adv Ther*, **2014**. 31(8): p. 817-36 DOI: 10.1007/s12325-014-0140-x.
25. Blakytyn, R.; Jude, E. *The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes*. *Diabet Med*, **2006**. 23(6): p. 594-608 DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01773.x.
26. Dixon, D.; Edmonds, M. *Managing Diabetic Foot Ulcers: Pharmacotherapy for Wound Healing*. *Drugs*, **2021**. 81(1): p. 29-56 DOI: 10.1007/s40265-020-01415-8.
27. Eming, S.A.; Martin, P.; Tomic-Canic, M. *Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation*. *Sci Transl Med*, **2014**. 6(265): p. 265sr6 DOI: 10.1126/scitranslmed.3009337.
28. Dovi, J.V.; Szpadarska, A.M.; DiPietro, L.A. *Neutrophil function in the healing wound: adding insult to injury?* *Thromb Haemost*, **2004**. 92(2): p. 275-80 DOI: 10.1160/th03-11-0720.
29. Koh, T.J.; DiPietro, L.A. *Inflammation and wound healing: the role of the macrophage*. *Expert Rev Mol Med*, **2011**. 13: p. e23 DOI: 10.1017/s1462399411001943.
30. Wu, X.; He, W.; Mu, X.; Liu, Y.; Deng, J.; Liu, Y., et al. *Macrophage polarization in diabetic wound healing*. *Burns Trauma*, **2022**. 10: p. tkac051 DOI: 10.1093/burnst/tkac051.
31. Dong, J.; Chen, L.; Zhang, Y.; Jayaswal, N.; Mezghani, I.; Zhang, W., et al. *Mast Cells in Diabetes and Diabetic Wound Healing*. *Adv Ther*, **2020**. 37(11): p. 4519-4537 DOI: 10.1007/s12325-020-01499-4.
32. Sorg, H.; Tilkorn, D.J.; Hager, S.; Hauser, J.; Mirastschijski, U. *Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts*. *Eur Surg Res*, **2017**. 58(1-2): p. 81-94 DOI: 10.1159/000454919.
33. Greaves, N.S.; Ashcroft, K.J.; Baguneid, M.; Bayat, A. *Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing*. *Journal of Dermatological Science*, **2013**. 72(3): p. 206-217 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.07.008>.
34. Brancato, S.K.; Albina, J.E. *Wound macrophages as key regulators of repair: origin, phenotype, and function*. *Am J Pathol*, **2011**. 178(1): p. 19-25 DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.08.003.
35. Drela, E.; Stankowska, K.; Kulwas, A.; Rość, D. *Endothelial progenitor cells in diabetic foot syndrome*. *Adv Clin Exp Med*, **2012**. 21(2): p. 249-54.
36. Wan, G.; Chen, Y.; Chen, J.; Yan, C.; Wang, C.; Li, W., et al. *Regulation of endothelial progenitor cell functions during hyperglycemia: new therapeutic targets in diabetic wound healing*. *J Mol Med (Berl)*, **2022**. 100(4): p. 485-498 DOI: 10.1007/s00109-021-02172-1.

37. Pastar, I.; Stojadinovic, O.; Yin, N.C.; Ramirez, H.; Nusbaum, A.G.; Sawaya, A., et al. *Epithelialization in Wound Healing: A Comprehensive Review*. *Adv Wound Care* (New Rochelle), **2014**. 3(7): p. 445-464 DOI: 10.1089/wound.2013.0473.
38. Gurtner, G.C.; Werner, S.; Barrandon, Y.; Longaker, M.T. *Wound repair and regeneration*. *Nature*, **2008**. 453(7193): p. 314-21 DOI: 10.1038/nature07039.
39. Rodrigues, M.; Kosaric, N.; Bonham, C.A.; Gurtner, G.C. *Wound Healing: A Cellular Perspective*. *Physiol Rev*, **2019**. 99(1): p. 665-706 DOI: 10.1152/physrev.00067.2017.
40. Tellechea, A.; Kafanas, A.; Leal, E.C.; Tecilazich, F.; Kuchibhotla, S.; Auster, M.E., et al. *Increased skin inflammation and blood vessel density in human and experimental diabetes*. *Int J Low Extrem Wounds*, **2013**. 12(1): p. 4-11 DOI: 10.1177/1534734612474303.
41. Barman, P.K.; Koh, T.J. *Macrophage Dysregulation and Impaired Skin Wound Healing in Diabetes*. *Front Cell Dev Biol*, **2020**. 8: p. 528 DOI: 10.3389/fcell.2020.00528.
42. Davis, F.M.; Kimball, A.; Boniakowski, A.; Gallagher, K. *Dysfunctional Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers: New Crossroads*. *Curr Diab Rep*, **2018**. 18(1): p. 2 DOI: 10.1007/s11892-018-0970-z.
43. Fadini, G.P.; Menegazzo, L.; Rigato, M.; Scattolini, V.; Poncina, N.; Bruttocao, A., et al. *NETosis Delays Diabetic Wound Healing in Mice and Humans*. *Diabetes*, **2016**. 65(4): p. 1061-71 DOI: 10.2337/db15-0863.
44. Shaikh-Kader, A.; Houreld, N.N.; Rajendran, N.K.; Abrahamse, H. *The link between advanced glycation end products and apoptosis in delayed wound healing*. *Cell Biochem Funct*, **2019**. 37(6): p. 432-442 DOI: 10.1002/cbf.3424.
45. Wan, R.; Weissman, J.P.; Grundman, K.; Lang, L.; Grybowski, D.J.; Galiano, R.D. *Diabetic wound healing: The impact of diabetes on myofibroblast activity and its potential therapeutic treatments*. *Wound Repair Regen*, **2021**. 29(4): p. 573-581 DOI: 10.1111/wrr.12954.
46. Hu, S.C.; Lan, C.E. *High-glucose environment disturbs the physiologic functions of keratinocytes: Focusing on diabetic wound healing*. *J Dermatol Sci*, **2016**. 84(2): p. 121-127 DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.07.008.
47. Patel, S.; Srivastava, S.; Singh, M.R.; Singh, D. *Mechanistic insight into diabetic wounds: Pathogenesis, molecular targets and treatment strategies to pace wound healing*. *Biomed Pharmacother*, **2019**. 112: p. 108615 DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108615.
48. Dinh, T.; Tecilazich, F.; Kafanas, A.; Doupis, J.; Gnardellis, C.; Leal, E., et al. *Mechanisms involved in the development and healing of diabetic foot ulceration*. *Diabetes*, **2012**. 61(11): p. 2937-47 DOI: 10.2337/db12-0227.

49. Semenza, G.L. *Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine*. Cell, **2012**. 148(3): p. 399-408 DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.021.
50. Pyšná, A.; Bém, R.; Němcová, A.; Fejfarová, V.; Jirkovská, A.; Hazdrová, J., et al. *Endothelial Progenitor Cells Biology in Diabetes Mellitus and Peripheral Arterial Disease and their Therapeutic Potential*. Stem Cell Rev Rep, **2019**. 15(2): p. 157-165 DOI: 10.1007/s12015-018-9863-4.
51. Ruthenborg, R.J.; Ban, J.J.; Wazir, A.; Takeda, N.; Kim, J.W. *Regulation of wound healing and fibrosis by hypoxia and hypoxia-inducible factor-1*. Mol Cells, **2014**. 37(9): p. 637-43 DOI: 10.14348/molcells.2014.0150.
52. Deng, H.; Li, B.; Shen, Q.; Zhang, C.; Kuang, L.; Chen, R., et al. *Mechanisms of diabetic foot ulceration: A review*. J Diabetes, **2023**. 15(4): p. 299-312 DOI: 10.1111/1753-0407.13372.
53. Raja, J.M.; Maturana, M.A.; Kayali, S.; Khouzam, A.; Efeovbokhan, N. *Diabetic foot ulcer: A comprehensive review of pathophysiology and management modalities*. World J Clin Cases, **2023**. 11(8): p. 1684-1693 DOI: 10.12998/wjcc.v11.i8.1684.
54. Tepper, O.M.; Galiano, R.D.; Capla, J.M.; Kalka, C.; Gagne, P.J.; Jacobowitz, G.R., et al. *Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures*. Circulation, **2002**. 106(22): p. 2781-6 DOI: 10.1161/01.cir.0000039526.42991.93.
55. Tecilazich, F.; Dinh, T.; Pradhan-Nabzdyk, L.; Leal, E.; Tellechea, A.; Kafanas, A., et al. *Role of Endothelial Progenitor Cells and Inflammatory Cytokines in Healing of Diabetic Foot Ulcers*. PLOS ONE, **2013**. 8(12): p. e83314 DOI: 10.1371/journal.pone.0083314.
56. Kim, K.A.; Shin, Y.J.; Kim, J.H.; Lee, H.; Noh, S.Y.; Jang, S.H., et al. *Dysfunction of endothelial progenitor cells under diabetic conditions and its underlying mechanisms*. Arch Pharm Res, **2012**. 35(2): p. 223-34 DOI: 10.1007/s12272-012-0203-y.
57. da Silva, L.; Carvalho, E.; Cruz, M.T. *Role of neuropeptides in skin inflammation and its involvement in diabetic wound healing*. Expert Opin Biol Ther, **2010**. 10(10): p. 1427-39 DOI: 10.1517/14712598.2010.515207.
58. Nowak, N.C.; Menichella, D.M.; Miller, R.; Paller, A.S. *Cutaneous innervation in impaired diabetic wound healing*. Transl Res, **2021**. 236: p. 87-108 DOI: 10.1016/j.trsl.2021.05.003.
59. Pradhan, L.; Nabzdyk, C.; Andersen, N.D.; LoGerfo, F.W.; Veves, A. *Inflammation and neuropeptides: the connection in diabetic wound healing*. Expert Rev Mol Med, **2009**. 11: p. e2 DOI: 10.1017/s1462399409000945.

60. Huang, Y.; Kyriakides, T.R. *The role of extracellular matrix in the pathophysiology of diabetic wounds*. *Matrix Biol Plus*, **2020**. 6-7: p. 100037 DOI: 10.1016/j.mbplus.2020.100037.
61. Bansode, S.B.; Gacche, R.N. *Glycation-induced modification of tissue-specific ECM proteins: A pathophysiological mechanism in degenerative diseases*. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, **2019**. 1863(11): p. 129411 DOI: 10.1016/j.bbagen.2019.08.004.
62. Lobmann, R.; Ambrosch, A.; Schultz, G.; Waldmann, K.; Schiweck, S.; Lehnert, H. *Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients*. *Diabetologia*, **2002**. 45(7): p. 1011-6 DOI: 10.1007/s00125-002-0868-8.
63. Cavanagh, P.R.; Bus, S.A. *Off-loading the diabetic foot for ulcer prevention and healing*. *J Vasc Surg*, **2010**. 52(3 Suppl): p. 37s-43s DOI: 10.1016/j.jvs.2010.06.007.
64. Bus, S.A.; Armstrong, D.G.; Gooday, C.; Jarl, G.; Caravaggi, C.; Viswanathan, V., et al. *Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update)*. *Diabetes Metab Res Rev*, **2020**. 36 Suppl 1: p. e3274 DOI: 10.1002/dmrr.3274.
65. Miller, J.; Armstrong, D.G. *Offloading the diabetic and ischemic foot: solutions for the vascular specialist*. *Semin Vasc Surg*, **2014**. 27(1): p. 68-74 DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2014.10.002.
66. Najafi, B.; Reeves, N.D.; Armstrong, D.G. *Leveraging smart technologies to improve the management of diabetic foot ulcers and extend ulcer-free days in remission*. *Diabetes Metab Res Rev*, **2020**. 36 Suppl 1: p. e3239 DOI: 10.1002/dmrr.3239.
67. Lebrun, E.; Tomic-Canic, M.; Kirsner, R.S. *The role of surgical debridement in healing of diabetic foot ulcers*. *Wound Repair Regen*, **2010**. 18(5): p. 433-8 DOI: 10.1111/j.1524-475X.2010.00619.x.
68. *CADTH Rapid Response Reports, in Debridement Procedures for Managing Diabetic Foot Ulcers: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness, and Guidelines*. 2014, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

Copyright © 2014 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.: Ottawa (ON).

69. Elraiyah, T.; Domecq, J.P.; Prutsky, G.; Tsapas, A.; Nabhan, M.; Frykberg, R.G., et al. *A systematic review and meta-analysis of débridement methods for chronic diabetic foot ulcers*. *J Vasc Surg*, **2016**. 63(2 Suppl): p. 37S-45S.e1-2 DOI: 10.1016/j.jvs.2015.10.002.
70. Linger, R.J.; Belikoff, E.J.; Yan, Y.; Li, F.; Wantuch, H.A.; Fitzsimons, H.L., et al. *Towards next generation maggot debridement therapy: transgenic *Lucilia sericata* larvae that produce and secrete a human growth factor*. *BMC Biotechnology*, **2016**. 16(1): p. 30 DOI: 10.1186/s12896-016-0263-z.

71. Dumville, J.C.; O'Meara, S.; Deshpande, S.; Speak, K. *Hydrogel dressings for healing diabetic foot ulcers*. Cochrane Database Syst Rev, **2011**(9): p. Cd009101 DOI: 10.1002/14651858.CD009101.pub2.
72. Edwards, J.; Stapley, S. *Debridement of diabetic foot ulcers*. Cochrane Database Syst Rev, **2010**. 2010(1): p. Cd003556 DOI: 10.1002/14651858.CD003556.pub2.
73. Patry, J.; Blanchette, V. *Enzymatic debridement with collagenase in wounds and ulcers: a systematic review and meta-analysis*. Int Wound J, **2017**. 14(6): p. 1055-1065 DOI: 10.1111/iwj.12760.
74. Jimenez, J.C.; Agnew, P.S.; Mayer, P.; Clements, J.R.; Caporusso, J.M.; Lange, D.L., et al. *Enzymatic Debridement of Chronic Nonischemic Diabetic Foot Ulcers: Results of a Randomized, Controlled Trial*. Wounds, **2017**. 29(5): p. 133-139.
75. Schaper, N.C.; van Netten, J.J.; Apelqvist, J.; Bus, S.A.; Hinchliffe, R.J.; Lipsky, B.A. *Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update)*. Diabetes Metab Res Rev, **2020**. 36 Suppl 1: p. e3266 DOI: 10.1002/dmrr.3266.
76. Zhang, X.; Sun, D.; Jiang, G.C. *Comparative efficacy of nine different dressings in healing diabetic foot ulcer: A Bayesian network analysis*. J Diabetes, **2019**. 11(6): p. 418-426 DOI: 10.1111/1753-0407.12871.
77. Dumville, J.C.; Deshpande, S.; O'Meara, S.; Speak, K. *Foam dressings for healing diabetic foot ulcers*. Cochrane Database Syst Rev, **2011**(9): p. Cd009111 DOI: 10.1002/14651858.CD009111.pub2.
78. Dumville, J.C.; Deshpande, S.; O'Meara, S.; Speak, K. *Hydrocolloid dressings for healing diabetic foot ulcers*. Cochrane Database Syst Rev, **2012**(2): p. Cd009099 DOI: 10.1002/14651858.CD009099.pub2.
79. Dumville, J.C.; O'Meara, S.; Deshpande, S.; Speak, K. *Alginate dressings for healing diabetic foot ulcers*. Cochrane Database Syst Rev, **2012**(2): p. Cd009110 DOI: 10.1002/14651858.CD009110.pub2.
80. Wu, L.; Norman, G.; Dumville, J.C.; O'Meara, S.; Bell-Syer, S.E. *Dressings for treating foot ulcers in people with diabetes: an overview of systematic reviews*. Cochrane Database Syst Rev, **2015**. 2015(7): p. Cd010471 DOI: 10.1002/14651858.CD010471.pub2.
81. Edmonds, M.; Lázaro-Martínez, J.L.; Alfayate-García, J.M.; Martini, J.; Petit, J.M.; Rayman, G., et al. *Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic*

- foot ulcers (Explorer): an international, multicentre, double-blind, randomised, controlled trial.* Lancet Diabetes Endocrinol, **2018**. 6(3): p. 186-196 DOI: 10.1016/s2213-8587(17)30438-2.
82. Rayman, G.; Vas, P.; Dhatariya, K.; Driver, V.; Hartemann, A.; Londahl, M., et al. *Guidelines on use of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes (IWGDF 2019 update).* Diabetes Metab Res Rev, **2020**. 36 Suppl 1: p. e3283 DOI: 10.1002/dmrr.3283.
 83. Ndosu, M.; Wright-Hughes, A.; Brown, S.; Backhouse, M.; Lipsky, B.A.; Bhogal, M., et al. *Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study.* Diabet Med, **2018**. 35(1): p. 78-88 DOI: 10.1111/dme.13537.
 84. Lipsky, B.A.; Senneville, É.; Abbas, Z.G.; Aragón-Sánchez, J.; Diggle, M.; Embil, J.M., et al. *Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update).* Diabetes Metab Res Rev, **2020**. 36 Suppl 1: p. e3280 DOI: 10.1002/dmrr.3280.
 85. Paisley, A.N.; Kalavalapalli, S.; Subudhi, C.P.; Chadwick, P.R.; Chadwick, P.J.; Young, B. *Real time presence of a microbiologist in a multidisciplinary diabetes foot clinic.* Diabetes Res Clin Pract, **2012**. 96(1): p. e1-3 DOI: 10.1016/j.diabres.2011.11.024.
 86. Lipsky, B.A.; Berendt, A.R.; Cornia, P.B.; Pile, J.C.; Peters, E.J.; Armstrong, D.G., et al. *2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections.* Clin Infect Dis, **2012**. 54(12): p. e132-73 DOI: 10.1093/cid/cis346.
 87. Armstrong, D.G.; Lipsky, B.A. *Diabetic foot infections: stepwise medical and surgical management.* Int Wound J, **2004**. 1(2): p. 123-32 DOI: 10.1111/j.1742-4801.2004.00035.x.
 88. Grigoropoulou, P.; Eleftheriadou, I.; Jude, E.B.; Tentolouris, N. *Diabetic Foot Infections: an Update in Diagnosis and Management.* Curr Diab Rep, **2017**. 17(1): p. 3 DOI: 10.1007/s11892-017-0831-1.
 89. Nelson, A.; Wright-Hughes, A.; Backhouse, M.R.; Lipsky, B.A.; Nixon, J.; Bhogal, M.S., et al. *CODIFI (Concordance in Diabetic Foot Ulcer Infection): a cross-sectional study of wound swab versus tissue sampling in infected diabetic foot ulcers in England.* BMJ Open, **2018**. 8(1): p. e019437 DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019437.
 90. Peters, E.J.; Lipsky, B.A. *Diagnosis and management of infection in the diabetic foot.* Med Clin North Am, **2013**. 97(5): p. 911-46 DOI: 10.1016/j.mcna.2013.04.005.
 91. Collins, T.C.; Suarez-Almazor, M.; Peterson, N.J. *An absent pulse is not sensitive for the early detection of peripheral arterial disease.* Fam Med, **2006**. 38(1): p. 38-42.
 92. Elgzyri, T.; Larsson, J.; Nyberg, P.; Thörne, J.; Eriksson, K.F.; Apelqvist, J. *Early revascularization after admittance to a diabetic foot center affects the healing probability of ischemic foot ulcer in*

- patients with diabetes.* Eur J Vasc Endovasc Surg, **2014**. 48(4): p. 440-6 DOI: 10.1016/j.ejvs.2014.06.041.
93. Sheehan, P.; Jones, P.; Caselli, A.; Giurini, J.M.; Veves, A. *Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial.* Diabetes Care, **2003**. 26(6): p. 1879-82 DOI: 10.2337/diacare.26.6.1879.
 94. Papanas, N.; Maltezos, E. *Becaplermin gel in the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers.* Clin Interv Aging, **2008**. 3(2): p. 233-40 DOI: 10.2147/cia.s1106.
 95. Martí-Carvajal, A.J.; Gluud, C.; Nicola, S.; Simancas-Racines, D.; Reveiz, L.; Oliva, P., et al. *Growth factors for treating diabetic foot ulcers.* Cochrane Database Syst Rev, **2015**. 2015(10): p. Cd008548 DOI: 10.1002/14651858.CD008548.pub2.
 96. Steed, D.L. *Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity ulcers.* Plast Reconstr Surg, **2006**. 117(7 Suppl): p. 143S-149S; discussion 150S-151S DOI: 10.1097/01.prs.0000222526.21512.4c.
 97. Sridharan, K.; Sivaramakrishnan, G. *Growth factors for diabetic foot ulcers: mixed treatment comparison analysis of randomized clinical trials.* Br J Clin Pharmacol, **2018**. 84(3): p. 434-444 DOI: 10.1111/bcp.13470.
 98. Park, K.H.; Han, S.H.; Hong, J.P.; Han, S.K.; Lee, D.H.; Kim, B.S., et al. *Topical epidermal growth factor spray for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: A phase III multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial.* Diabetes Res Clin Pract, **2018**. 142: p. 335-344 DOI: 10.1016/j.diabres.2018.06.002.
 99. Yang, S.; Geng, Z.; Ma, K.; Sun, X.; Fu, X. *Efficacy of Topical Recombinant Human Epidermal Growth Factor for Treatment of Diabetic Foot Ulcer: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Int J Low Extrem Wounds, **2016**. 15(2): p. 120-5 DOI: 10.1177/1534734616645444.
 100. Yang, Q.; Zhang, Y.; Yin, H.; Lu, Y. *Topical Recombinant Human Epidermal Growth Factor for Diabetic Foot Ulcers: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials.* Ann Vasc Surg, **2020**. 62: p. 442-451 DOI: 10.1016/j.avsg.2019.05.041.
 101. Bui, T.Q.; Bui, Q.V.P.; Németh, D.; Hegyi, P.; Szakács, Z.; Rumbus, Z., et al. *Epidermal Growth Factor is Effective in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: Meta-Analysis and Systematic Review.* Int J Environ Res Public Health, **2019**. 16(14) DOI: 10.3390/ijerph16142584.
 102. Game, F.; Jeffcoate, W.; Tarnow, L.; Jacobsen, J.L.; Whitham, D.J.; Harrison, E.F., et al. *LeucoPatch system for the management of hard-to-heal diabetic foot ulcers in the UK, Denmark,*

- and Sweden: an observer-masked, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, **2018**. 6(11): p. 870-878 DOI: 10.1016/s2213-8587(18)30240-7.
103. Veves, A.; Falanga, V.; Armstrong, D.G.; Sabolinski, M.L. *Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial*. *Diabetes Care*, **2001**. 24(2): p. 290-5 DOI: 10.2337/diacare.24.2.290.
 104. Veves, A. *Discussion. Bioengineered skin constructs and their use in wound healing*. *Plast Reconstr Surg*, **2011**. 127 Suppl 1: p. 91s-92s DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182009d8c.
 105. Marston, W.A.; Hanft, J.; Norwood, P.; Pollak, R. *The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a prospective randomized trial*. *Diabetes Care*, **2003**. 26(6): p. 1701-5 DOI: 10.2337/diacare.26.6.1701.
 106. Edmonds, M. *Apligraf in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers*. *Int J Low Extrem Wounds*, **2009**. 8(1): p. 11-8 DOI: 10.1177/1534734609331597.
 107. Steinberg, J.S.; Edmonds, M.; Hurley, D.P., Jr.; King, W.N. *Confirmatory data from EU study supports Apligraf for the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers*. *J Am Podiatr Med Assoc*, **2010**. 100(1): p. 73-7 DOI: 10.7547/1000073.
 108. Hart, C.E.; Loewen-Rodriguez, A.; Lessem, J. *Dermagraft: Use in the Treatment of Chronic Wounds*. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, **2012**. 1(3): p. 138-141 DOI: 10.1089/wound.2011.0282.
 109. Braun, L.R.; Fisk, W.A.; Lev-Tov, H.; Kirsner, R.S.; Isseroff, R.R. *Diabetic foot ulcer: an evidence-based treatment update*. *Am J Clin Dermatol*, **2014**. 15(3): p. 267-81 DOI: 10.1007/s40257-014-0081-9.
 110. Papanas, N.; Eleftheriadou, I.; Tentolouris, N.; Maltezos, E. *Advances in the topical treatment of diabetic foot ulcers*. *Curr Diabetes Rev*, **2012**. 8(3): p. 209-18 DOI: 10.2174/157339912800563963.
 111. Richmond, N.A.; Vivas, A.C.; Kirsner, R.S. *Topical and biologic therapies for diabetic foot ulcers*. *Med Clin North Am*, **2013**. 97(5): p. 883-98 DOI: 10.1016/j.mcna.2013.03.014.
 112. Haugh, A.M.; Witt, J.G.; Hauch, A.; Darden, M.; Parker, G.; Ellsworth, W.A., et al. *Amnion Membrane in Diabetic Foot Wounds: A Meta-analysis*. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, **2017**. 5(4): p. e1302 DOI: 10.1097/gox.0000000000001302.
 113. Su, Y.N.; Zhao, D.Y.; Li, Y.H.; Yu, T.Q.; Sun, H.; Wu, X.Y., et al. *Human amniotic membrane allograft, a novel treatment for chronic diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-*

- analysis of randomised controlled trials. Int Wound J*, **2020**. 17(3): p. 753-764 DOI: 10.1111/iwj.13318.
114. Zelen, C.M.; Serena, T.E.; Gould, L.; Le, L.; Carter, M.J.; Keller, J., et al. *Treatment of chronic diabetic lower extremity ulcers with advanced therapies: a prospective, randomised, controlled, multi-centre comparative study examining clinical efficacy and cost. Int Wound J*, **2016**. 13(2): p. 272-82 DOI: 10.1111/iwj.12566.
 115. Glat, P.; Orgill, D.P.; Galiano, R.; Armstrong, D.; Serena, T.; DiDomenico, L.A., et al. *Placental Membrane Provides Improved Healing Efficacy and Lower Cost Versus a Tissue-Engineered Human Skin in the Treatment of Diabetic Foot Ulcerations. Plast Reconstr Surg Glob Open*, **2019**. 7(8): p. e2371 DOI: 10.1097/gox.0000000000002371.
 116. Kirsner, R.S.; Sabolinski, M.L.; Parsons, N.B.; Skornicki, M.; Marston, W.A. *Comparative effectiveness of a bioengineered living cellular construct vs. a dehydrated human amniotic membrane allograft for the treatment of diabetic foot ulcers in a real world setting. Wound Repair Regen*, **2015**. 23(5): p. 737-44 DOI: 10.1111/wrr.12332.
 117. Kraus, I.; Sabolinski, M.L.; Skornicki, M.; Parsons, N.B. *The Comparative Effectiveness of a Human Fibroblast Dermal Substitute versus a Dehydrated Human Amnion/Chorion Membrane Allograft for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers in a Real-world Setting. Wounds*, **2017**. 29(5): p. 125-132.
 118. Blumberg, S.N.; Berger, A.; Hwang, L.; Pastar, I.; Warren, S.M.; Chen, W. *The role of stem cells in the treatment of diabetic foot ulcers. Diabetes Res Clin Pract*, **2012**. 96(1): p. 1-9 DOI: 10.1016/j.diabres.2011.10.032.
 119. Futrega, K.; King, M.; Lott, W.B.; Doran, M.R. *Treating the whole not the hole: necessary coupling of technologies for diabetic foot ulcer treatment. Trends Mol Med*, **2014**. 20(3): p. 137-42 DOI: 10.1016/j.molmed.2013.12.004.
 120. Lopes, L.; Setia, O.; Aurshina, A.; Liu, S.; Hu, H.; Isaji, T., et al. *Stem cell therapy for diabetic foot ulcers: a review of preclinical and clinical research. Stem Cell Research & Therapy*, **2018**. 9(1): p. 188 DOI: 10.1186/s13287-018-0938-6.
 121. Yang, M.; Sheng, L.; Zhang, T.R.; Li, Q. *Stem cell therapy for lower extremity diabetic ulcers: where do we stand? Biomed Res Int*, **2013**. 2013: p. 462179 DOI: 10.1155/2013/462179.
 122. Lu, D.; Chen, B.; Liang, Z.; Deng, W.; Jiang, Y.; Li, S., et al. *Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells with bone marrow-derived mononuclear cells for treatment of diabetic*

- critical limb ischemia and foot ulcer: a double-blind, randomized, controlled trial.* Diabetes Res Clin Pract, **2011**. 92(1): p. 26-36 DOI: 10.1016/j.diabres.2010.12.010.
123. Kirana, S.; Stratmann, B.; Lammers, D.; Negrean, M.; Stirban, A.; Minartz, P., et al. *Wound therapy with autologous bone marrow stem cells in diabetic patients with ischaemia-induced tissue ulcers affecting the lower limbs.* Int J Clin Pract, **2007**. 61(4): p. 690-2 DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01303.x.
 124. Huang, P.; Li, S.; Han, M.; Xiao, Z.; Yang, R.; Han, Z.C. *Autologous transplantation of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cells improves critical limb ischemia in diabetes.* Diabetes Care, **2005**. 28(9): p. 2155-60 DOI: 10.2337/diacare.28.9.2155.
 125. Ravari, H.; Hamidi-Almadari, D.; Salimifar, M.; Bonakdaran, S.; Parizadeh, M.R.; Koliakos, G. *Treatment of non-healing wounds with autologous bone marrow cells, platelets, fibrin glue and collagen matrix.* Cytotherapy, **2011**. 13(6): p. 705-11 DOI: 10.3109/14653249.2011.553594.
 126. Humpert, P.M.; Bärtsch, U.; Konrade, I.; Hammes, H.P.; Morcos, M.; Kasper, M., et al. *Locally applied mononuclear bone marrow cells restore angiogenesis and promote wound healing in a type 2 diabetic patient.* Exp Clin Endocrinol Diabetes, **2005**. 113(9): p. 538-40 DOI: 10.1055/s-2005-872886.
 127. Gadelkarim, M.; Abushouk, A.I.; Ghanem, E.; Hamaad, A.M.; Saad, A.M.; Abdel-Daim, M.M. *Adipose-derived stem cells: Effectiveness and advances in delivery in diabetic wound healing.* Biomed Pharmacother, **2018**. 107: p. 625-633 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.08.013.
 128. Gorecka, J.; Kostiuk, V.; Fereydooni, A.; Gonzalez, L.; Luo, J.; Dash, B., et al. *The potential and limitations of induced pluripotent stem cells to achieve wound healing.* Stem Cell Research & Therapy, **2019**. 10(1): p. 87 DOI: 10.1186/s13287-019-1185-1.
 129. Kashpur, O.; Smith, A.; Gerami-Naini, B.; Maione, A.G.; Calabrese, R.; Tellechea, A., et al. *Differentiation of diabetic foot ulcer-derived induced pluripotent stem cells reveals distinct cellular and tissue phenotypes.* Faseb j, **2019**. 33(1): p. 1262-1277 DOI: 10.1096/fj.201801059.
 130. Guo, J.; Dardik, A.; Fang, K.; Huang, R.; Gu, Y. *Meta-analysis on the treatment of diabetic foot ulcers with autologous stem cells.* Stem Cell Res Ther, **2017**. 8(1): p. 228 DOI: 10.1186/s13287-017-0683-2.
 131. Zhang, Y.; Deng, H.; Tang, Z. *Efficacy of Cellular Therapy for Diabetic Foot Ulcer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials.* Cell Transplant, **2017**. 26(12): p. 1931-1939 DOI: 10.1177/0963689717738013.

132. Everett, E.; Mathioudakis, N. *Update on management of diabetic foot ulcers*. Ann N Y Acad Sci, **2018**. 1411(1): p. 153-165 DOI: 10.1111/nyas.13569.
133. Niezgoda, J.A.; Van Gils, C.C.; Frykberg, R.G.; Hodde, J.P. *Randomized clinical trial comparing OASIS Wound Matrix to Regranex Gel for diabetic ulcers*. Adv Skin Wound Care, **2005**. 18(5 Pt 1): p. 258-66 DOI: 10.1097/00129334-200506000-00012.
134. Michael, S.; Winters, C.; Khan, M. *Acellular Fish Skin Graft Use for Diabetic Lower Extremity Wound Healing: A Retrospective Study of 58 Ulcerations and a Literature Review*. Wounds, **2019**. 31(10): p. 262-268.
135. Zelen, C.M.; Orgill, D.P.; Serena, T.E.; Galiano, R.E.; Carter, M.J.; DiDomenico, L.A., et al. *An aseptically processed, acellular, reticular, allogenic human dermis improves healing in diabetic foot ulcers: A prospective, randomised, controlled, multicentre follow-up trial*. Int Wound J, **2018**. 15(5): p. 731-739 DOI: 10.1111/iwj.12920.
136. Cazzell, S.; Moyer, P.M.; Samsell, B.; Dorsch, K.; McLean, J.; Moore, M.A. *A Prospective, Multicenter, Single-Arm Clinical Trial for Treatment of Complex Diabetic Foot Ulcers with Deep Exposure Using Acellular Dermal Matrix*. Adv Skin Wound Care, **2019**. 32(9): p. 409-415 DOI: 10.1097/01.ASW.0000569132.38449.c0.
137. Luthringer, M.; Mukherjee, T.; Arguello-Angarita, M.; Granick, M.S.; Alvarez, O.M. *Human-derived Acellular Dermal Matrix Grafts for Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review and Meta-analysis*. Wounds, **2020**. 32(2): p. 57-65.
138. Caravaggi, C.; De Giglio, R.; Pritelli, C.; Sommara, M.; Dalla Noce, S.; Faglia, E., et al. *HYAFF 11-based autologous dermal and epidermal grafts in the treatment of noninfected diabetic plantar and dorsal foot ulcers: a prospective, multicenter, controlled, randomized clinical trial*. Diabetes Care, **2003**. 26(10): p. 2853-9 DOI: 10.2337/diacare.26.10.2853.
139. Uccioli, L.; Giurato, L.; Ruotolo, V.; Ciavarella, A.; Grimaldi, M.S.; Piaggese, A., et al. *Two-step autologous grafting using HYAFF scaffolds in treating difficult diabetic foot ulcers: results of a multicenter, randomized controlled clinical trial with long-term follow-up*. Int J Low Extrem Wounds, **2011**. 10(2): p. 80-5 DOI: 10.1177/1534734611409371.
140. You, H.J.; Han, S.K.; Lee, J.W.; Chang, H. *Treatment of diabetic foot ulcers using cultured allogeneic keratinocytes--a pilot study*. Wound Repair Regen, **2012**. 20(4): p. 491-9 DOI: 10.1111/j.1524-475X.2012.00809.x.

141. Hwang, Y.G.; Lee, J.W.; Park, K.H.; Han, S.H. *Allogeneic keratinocyte for intractable chronic diabetic foot ulcers: A prospective observational study*. *Int Wound J*, **2019**. 16(2): p. 486-491 DOI: 10.1111/iwj.13061.
142. Kasiewicz, L.N.; Whitehead, K.A. *Recent advances in biomaterials for the treatment of diabetic foot ulcers*. *Biomaterials science*, **2017**. 5(10): p. 1962-1975 DOI: 10.1039/c7bm00264e.
143. Laiva, A.L.; O'Brien, F.J.; Keogh, M.B. *Innovations in gene and growth factor delivery systems for diabetic wound healing*. *J Tissue Eng Regen Med*, **2018**. 12(1): p. e296-e312 DOI: 10.1002/term.2443.
144. Tecilazich, F.; Dinh, T.L.; Veves, A. *Emerging drugs for the treatment of diabetic ulcers*. *Expert Opin Emerg Drugs*, **2013**. 18(2): p. 207-17 DOI: 10.1517/14728214.2013.802305.
145. Jazwa, A.; Kucharzewska, P.; Leja, J.; Zagorska, A.; Sierpniowska, A.; Stepniewski, J., et al. *Combined vascular endothelial growth factor-A and fibroblast growth factor 4 gene transfer improves wound healing in diabetic mice*. *Genet Vaccines Ther*, **2010**. 8: p. 6 DOI: 10.1186/1479-0556-8-6.
146. Borys, S.; Hohendorff, J.; Frankfurter, C.; Kiec-Wilk, B.; Malecki, M.T. *Negative pressure wound therapy use in diabetic foot syndrome-from mechanisms of action to clinical practice*. *Eur J Clin Invest*, **2019**. 49(4): p. e13067 DOI: 10.1111/eci.13067.
147. Huang, Q.; Wang, J.T.; Gu, H.C.; Cao, G.; Cao, J.C. *Comparison of Vacuum Sealing Drainage and Traditional Therapy for Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Meta-Analysis*. *J Foot Ankle Surg*, **2019**. 58(5): p. 954-958 DOI: 10.1053/j.jfas.2018.12.020.
148. Armstrong, D.G.; Lavery, L.A. *Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial*. *Lancet*, **2005**. 366(9498): p. 1704-10 DOI: 10.1016/s0140-6736(05)67695-7.
149. Rys, P.; Borys, S.; Hohendorff, J.; Zapala, A.; Witek, P.; Monica, M., et al. *NPWT in diabetic foot wounds-a systematic review and meta-analysis of observational studies*. *Endocrine*, **2020**. 68(1): p. 44-55 DOI: 10.1007/s12020-019-02164-9.
150. Liu, S.; He, C.Z.; Cai, Y.T.; Xing, Q.P.; Guo, Y.Z.; Chen, Z.L., et al. *Evaluation of negative-pressure wound therapy for patients with diabetic foot ulcers: systematic review and meta-analysis*. *Ther Clin Risk Manag*, **2017**. 13: p. 533-544 DOI: 10.2147/tcrm.S131193.
151. Wynn, M.; Freeman, S. *The efficacy of negative pressure wound therapy for diabetic foot ulcers: A systematised review*. *J Tissue Viability*, **2019**. 28(3): p. 152-160 DOI: 10.1016/j.jtv.2019.04.001.

152. Seidel, D.; Storck, M.; Lawall, H.; Wozniak, G.; Mauckner, P.; Hochlenert, D., et al. *Negative pressure wound therapy compared with standard moist wound care on diabetic foot ulcers in real-life clinical practice: results of the German DiaFu-RCT*. *BMJ Open*, **2020**. 10(3): p. e026345 DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026345.
153. Löndahl, M.; Katzman, P.; Nilsson, A.; Hammarlund, C. *Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes*. *Diabetes Care*, **2010**. 33(5): p. 998-1003 DOI: 10.2337/dc09-1754.
154. Zhao, D.; Luo, S.; Xu, W.; Hu, J.; Lin, S.; Wang, N. *Efficacy and Safety of Hyperbaric Oxygen Therapy Used in Patients With Diabetic Foot: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials*. *Clin Ther*, **2017**. 39(10): p. 2088-2094.e2 DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.08.014.
155. Kranke, P.; Bennett, M.H.; Martyn-St James, M.; Schnabel, A.; Debus, S.E.; Weibel, S. *Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds*. *Cochrane Database Syst Rev*, **2015**. 2015(6): p. Cd004123 DOI: 10.1002/14651858.CD004123.pub4.
156. Ennis, W.J.; Huang, E.T.; Gordon, H. *Impact of Hyperbaric Oxygen on More Advanced Wagner Grades 3 and 4 Diabetic Foot Ulcers: Matching Therapy to Specific Wound Conditions*. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, **2018**. 7(12): p. 397-407 DOI: 10.1089/wound.2018.0855.
157. Margolis, D.J.; Gupta, J.; Hoffstad, O.; Papdopoulos, M.; Glick, H.A.; Thom, S.R., et al. *Lack of effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcer and the prevention of amputation: a cohort study*. *Diabetes Care*, **2013**. 36(7): p. 1961-6 DOI: 10.2337/dc12-2160.
158. Fedorko, L.; Bowen, J.M.; Jones, W.; Oreopoulos, G.; Goeree, R.; Hopkins, R.B., et al. *Hyperbaric Oxygen Therapy Does Not Reduce Indications for Amputation in Patients With Diabetes With Nonhealing Ulcers of the Lower Limb: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Clinical Trial*. *Diabetes Care*, **2016**. 39(3): p. 392-9 DOI: 10.2337/dc15-2001.
159. Stoekenbroek, R.M.; Santema, T.B.; Legemate, D.A.; Ubbink, D.T.; van den Brink, A.; Koelemay, M.J. *Hyperbaric oxygen for the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review*. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, **2014**. 47(6): p. 647-55 DOI: 10.1016/j.ejvs.2014.03.005.
160. *Hyperbaric Oxygen Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Health Technology Assessment*. *Ont Health Technol Assess Ser*, **2017**. 17(5): p. 1-142.
161. Brouwer, R.J.; Laliou, R.C.; Hoencamp, R.; van Hulst, R.A.; Ubbink, D.T. *A systematic review and meta-analysis of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers with arterial insufficiency*. *J Vasc Surg*, **2020**. 71(2): p. 682-692.e1 DOI: 10.1016/j.jvs.2019.07.082.

162. Lalieu, R.C.; Brouwer, R.J.; Ubbink, D.T.; Hoencamp, R.; Bol Raap, R.; van Hulst, R.A. *Hyperbaric oxygen therapy for nonischemic diabetic ulcers: A systematic review*. Wound Repair Regen, **2020**. 28(2): p. 266-275 DOI: 10.1111/wrr.12776.
163. Löndahl, M.; Boulton, A.J.M. *Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot ulceration: Useless or useful? A battle*. Diabetes Metab Res Rev, **2020**. 36 Suppl 1: p. e3233 DOI: 10.1002/dmrr.3233.
164. Hitchman, L.H.; Totty, J.P.; Raza, A.; Cai, P.; Smith, G.E.; Carradice, D., et al. *Extracorporeal Shockwave Therapy for Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Ann Vasc Surg, **2019**. 56: p. 330-339 DOI: 10.1016/j.avsg.2018.10.013.
165. Voelker, R. *Diabetic Foot Ulcers Heal With Shock Wave Therapy*. Jama, **2018**. 319(7): p. 649 DOI: 10.1001/jama.2018.0480.
166. Tchanque-Fossuo, C.N.; Ho, D.; Dahle, S.E.; Koo, E.; Li, C.S.; Isseroff, R.R., et al. *A systematic review of low-level light therapy for treatment of diabetic foot ulcer*. Wound Repair Regen, **2016**. 24(2): p. 418-26 DOI: 10.1111/wrr.12399.
167. Wang, H.T.; Yuan, J.Q.; Zhang, B.; Dong, M.L.; Mao, C.; Hu, D. *Phototherapy for treating foot ulcers in people with diabetes*. Cochrane Database Syst Rev, **2017**. 6(6): p. Cd011979 DOI: 10.1002/14651858.CD011979.pub2.
168. Li, S.; Wang, C.; Wang, B.; Liu, L.; Tang, L.; Liu, D., et al. *Efficacy of low-level light therapy for treatment of diabetic foot ulcer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Diabetes Res Clin Pract, **2018**. 143: p. 215-224 DOI: 10.1016/j.diabres.2018.07.014.
169. Goodall, R.J.; Langridge, B.; Lane, T.; Davies, A.H.; Shalhoub, J. *A Narrative Review of the Use of Neuromuscular Electrical Stimulation in Individuals With Diabetic Foot Ulceration*. Int J Low Extrem Wounds, **2020**. 19(3): p. 242-250 DOI: 10.1177/1534734619898978.
170. Thakral, G.; Lafontaine, J.; Najafi, B.; Talal, T.K.; Kim, P.; Lavery, L.A. *Electrical stimulation to accelerate wound healing*. Diabet Foot Ankle, **2013**. 4 DOI: 10.3402/dfa.v4i0.22081.
171. Kwan, R.L.; Cheing, G.L.; Vong, S.K.; Lo, S.K. *Electrophysical therapy for managing diabetic foot ulcers: a systematic review*. Int Wound J, **2013**. 10(2): p. 121-31 DOI: 10.1111/j.1742-481X.2012.01085.x.
172. Ferroni, L.; Gardin, C.; De Pieri, A.; Sambataro, M.; Segnanfreddo, E.; Goretti, C., et al. *Treatment of diabetic foot ulcers with Therapeutic Magnetic Resonance (TMR®) improves the quality of granulation tissue*. Eur J Histochem, **2017**. 61(3): p. 2800 DOI: 10.4081/ejh.2017.2800.

173. Piaggese, A.; Sambataro, M.; Nicoletti, C.; Goretti, C.; Lacopi, E.; Coppelli, A. *Safety and effectiveness of therapeutic magnetic resonance in diabetic foot ulcers: a prospective randomised controlled trial*. Journal of Wound Care, **2016**. 25(12): p. 704-711 DOI: 10.12968/jowc.2016.25.12.704.
174. Kwan, R.L.; Wong, W.C.; Yip, S.L.; Chan, K.L.; Zheng, Y.P.; Cheing, G.L. *Pulsed electromagnetic field therapy promotes healing and microcirculation of chronic diabetic foot ulcers: a pilot study*. Adv Skin Wound Care, **2015**. 28(5): p. 212-9 DOI: 10.1097/01.Asw.0000462012.58911.53.
175. Barritault, D.; Gilbert-Sirieix, M.; Rice, K.L.; Siñeriz, F.; Papy-Garcia, D.; Baudouin, C., et al. *RGTA(®) or ReGeneraTing Agents mimic heparan sulfate in regenerative medicine: from concept to curing patients*. Glycoconj J, **2017**. 34(3): p. 325-338 DOI: 10.1007/s10719-016-9744-5.
176. Οικονόμου, Δ., *Η μελέτη της επούλωσης του τραύματος σε σχέση με τα μόρια του εξωκυττάριου χώρου*, in Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης. 2009.
177. Sarrazin, S.; Lamanna, W.C.; Esko, J.D. *Heparan sulfate proteoglycans*. Cold Spring Harb Perspect Biol, **2011**. 3(7) DOI: 10.1101/cshperspect.a004952.
178. Ikeda, Y.; Charef, S.; Ouidja, M.O.; Barbier-Chassefière, V.; Sineriz, F.; Duchesnay, A., et al. *Synthesis and biological activities of a library of glycosaminoglycans mimetic oligosaccharides*. Biomaterials, **2011**. 32(3): p. 769-76 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.09.043.
179. Tardieu, M.; Gamby, C.; Avramoglou, T.; Jozefonvicz, J.; Barritault, D. *Derivatized dextrans mimic heparin as stabilizers, potentiators, and protectors of acidic or basic FGF*. J Cell Physiol, **1992**. 150(1): p. 194-203 DOI: 10.1002/jcp.1041500126.
180. Rouet, V.; Hamma-Kourbali, Y.; Petit, E.; Panagopoulou, P.; Katsoris, P.; Barritault, D., et al. *A synthetic glycosaminoglycan mimetic binds vascular endothelial growth factor and modulates angiogenesis*. J Biol Chem, **2005**. 280(38): p. 32792-800 DOI: 10.1074/jbc.M504492200.
181. Mestries, P.; Alexakis, C.; Papy-Garcia, D.; Duchesnay, A.; Barritault, D.; Caruelle, J.P., et al. *Specific RGTA increases collagen V expression by cultured aortic smooth muscle cells via activation and protection of transforming growth factor-beta1*. Matrix Biol, **2001**. 20(3): p. 171-81 DOI: 10.1016/s0945-053x(01)00131-7.
182. Barritault, D. *Overview of 10 years of practice with CACIPLIQ20® matrix therapy as a healing agent for hard to heal wounds: Efficacy, cost-effectiveness and future perspectives*. Wound Medicine, **2020**. 28: p. 100180 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wndm.2020.100180>.

183. Tong, M.; Tuk, B.; Shang, P.; Hekking, I.M.; Fijneman, E.M.; Guijt, M., et al. *Diabetes-impaired wound healing is improved by matrix therapy with heparan sulfate glycosaminoglycan mimetic OTR4120 in rats*. *Diabetes*, **2012**. 61(10): p. 2633-41 DOI: 10.2337/db11-1329.
184. Barbier-Chassefière, V.; Garcia-Filipe, S.; Yue, X.L.; Kerros, M.E.; Petit, E.; Kern, P., et al. *Matrix therapy in regenerative medicine, a new approach to chronic wound healing*. *J Biomed Mater Res A*, **2009**. 90(3): p. 641-7 DOI: 10.1002/jbm.a.32124.
185. Tong, M.; Zbinden, M.M.; Hekking, I.J.; Vermeij, M.; Barritault, D.; van Neck, J.W. *RGTA OTR 4120, a heparan sulfate proteoglycan mimetic, increases wound breaking strength and vasodilatory capability in healing rat full-thickness excisional wounds*. *Wound Repair Regen*, **2008**. 16(2): p. 294-9 DOI: 10.1111/j.1524-475X.2008.00368.x.
186. Tong, M.; Tuk, B.; Hekking, I.M.; Vermeij, M.; Barritault, D.; van Neck, J.W. *Stimulated neovascularization, inflammation resolution and collagen maturation in healing rat cutaneous wounds by a heparan sulfate glycosaminoglycan mimetic, OTR4120*. *Wound Repair Regen*, **2009**. 17(6): p. 840-52 DOI: 10.1111/j.1524-475X.2009.00548.x.
187. Groah, S.L.; Libin, A.; Spungen, M.; Nguyen, K.L.; Woods, E.; Nabili, M., et al. *Regenerating matrix-based therapy for chronic wound healing: a prospective within-subject pilot study*. *Int Wound J*, **2011**. 8(1): p. 85-95 DOI: 10.1111/j.1742-481X.2010.00748.x.
188. Desgranges, P.; Louissaint, T.; Allaire, É.; Godeau, B.; Kichenin, K.; Becquemin, J.-P., et al. *First Clinical Pilot Study on critical ischemic leg ulcers with Matrix Therapy ReGeneraTing Agent (RGTA®) technology*. *Journal of Wound Technology*, **2011**. 13: p. 50-54.
189. Slim I., T.H., Barritault D., Njah M. K., Ach K., Chaieb M. C., Chaieb L. *Matrix Protection Therapy in diabetic foot ulcers: pilot study of CACIPLIC20*. *J Int Wound Techno*, **2012**(17): p. 14-20.
190. Papanas, N.; Demetzos, C.; Pippa, N.; Maltezos, E.; Tentolouris, N. *Efficacy of a New Heparan Sulfate Mimetic Dressing in the Healing of Foot and Lower Extremity Ulcerations in Type 2 Diabetes: A Case Series*. *Int J Low Extrem Wounds*, **2016**. 15(1): p. 63-7 DOI: 10.1177/1534734616629302.
191. Schaper, N.C. *Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies*. *Diabetes Metab Res Rev*, **2004**. 20 Suppl 1: p. S90-5 DOI: 10.1002/dmrr.464.
192. Williams, D.T.; Harding, K.G.; Price, P. *An Evaluation of the Efficacy of Methods Used in Screening for Lower-Limb Arterial Disease in Diabetes*. *Diabetes Care*, **2005**. 28(9): p. 2206-2210 DOI: 10.2337/diacare.28.9.2206.

193. Jeffcoate, W.J.; Bus, S.A.; Game, F.L.; Hinchliffe, R.J.; Price, P.E.; Schaper, N.C. *Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: required details and markers of good quality*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, **2016**. 4(9): p. 781-788 DOI: 10.1016/s2213-8587(16)30012-2.
194. Williams, B.; Mancia, G.; Spiering, W.; Agabiti Rosei, E.; Azizi, M.; Burnier, M., et al. *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension*. *J Hypertens*, **2018**. 36(10): p. 1953-2041 DOI: 10.1097/hjh.0000000000001940.
195. Mach, F.; Baigent, C.; Catapano, A.L.; Koskinas, K.C.; Casula, M.; Badimon, L., et al. *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)*. *European Heart Journal*, **2019**. 41(1): p. 111-188 DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
196. Levey, A.S.; Stevens, L.A.; Schmid, C.H.; Zhang, Y.L.; Castro, A.F., 3rd; Feldman, H.I., et al. *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. *Ann Intern Med*, **2009**. 150(9): p. 604-12 DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
197. Young, M.J.; Boulton, A.J.; MacLeod, A.F.; Williams, D.R.; Sonksen, P.H. *A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population*. *Diabetologia*, **1993**. 36(2): p. 150-4 DOI: 10.1007/bf00400697.
198. Coerper, S.; Beckert, S.; Küper, M.A.; Jekov, M.; Königsrainer, A. *Fifty percent area reduction after 4 weeks of treatment is a reliable indicator for healing--analysis of a single-center cohort of 704 diabetic patients*. *J Diabetes Complications*, **2009**. 23(1): p. 49-53 DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2008.02.001.
199. Eleftheriadou, I.; Samakidou, G.; Tentolouris, A.; Papanas, N.; Tentolouris, N. *Nonpharmacological Management of Diabetic Foot Ulcers: An Update*. *Int J Low Extrem Wounds*, **2021**. 20(3): p. 188-197 DOI: 10.1177/1534734620963561.
200. Rastogi, A.; Kulkarni, S.A.; Agarwal, S.; Akhtar, M.; Arsule, S.; Bhamre, S., et al. *Topical Esmolol Hydrochloride as a Novel Treatment Modality for Diabetic Foot Ulcers: A Phase 3 Randomized Clinical Trial*. *JAMA Network Open*, **2023**. 6(5): p. e2311509-e2311509 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.11509.

201. Jeffcoate, W.J.; Vileikyte, L.; Boyko, E.J.; Armstrong, D.G.; Boulton, A.J.M. *Current Challenges and Opportunities in the Prevention and Management of Diabetic Foot Ulcers*. *Diabetes Care*, **2018**. 41(4): p. 645-652 DOI: 10.2337/dc17-1836.
202. Garcia-Filipe, S.; Barbier-Chassefiere, V.; Alexakis, C.; Huet, E.; Ledoux, D.; Kerros, M.E., et al. *RGTA OTR4120, a heparan sulfate mimetic, is a possible long-term active agent to heal burned skin*. *J Biomed Mater Res A*, **2007**. 80(1): p. 75-84 DOI: 10.1002/jbm.a.30874.
203. Singh, D.; Rai, V.; Agrawal, D.K. *Regulation of Collagen I and Collagen III in Tissue Injury and Regeneration*. *Cardiol Cardiovasc Med*, **2023**. 7(1): p. 5-16 DOI: 10.26502/fccm.92920302.
204. Wang, X.; Bove, A.M.; Simone, G.; Ma, B. *Molecular Bases of VEGFR-2-Mediated Physiological Function and Pathological Role*. *Front Cell Dev Biol*, **2020**. 8: p. 599281 DOI: 10.3389/fcell.2020.599281.
205. Cheng, F.; Shen, Y.; Mohanasundaram, P.; Lindström, M.; Ivaska, J.; Ny, T., et al. *Vimentin coordinates fibroblast proliferation and keratinocyte differentiation in wound healing via TGF- β -Slug signaling*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2016**. 113(30): p. E4320-7 DOI: 10.1073/pnas.1519197113.