

David J. Margolis, Ole Hoffstad, Lynne Allen-Taylor, Jesse A. Berlin

# Owrzodzenia stopy w przebiegu neuropatii cukrzycowej

## Związek między wielkością rany, okresem trwania rany oraz stopniem jej zaawansowania a wyleczeniem

Diabetic neuropathic foot ulcers

The association of wound size, wound duration, and wound grade on healing

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2002, 25, 10, 1835–1839

### STRESZCZENIE

**WSTĘP.** Celem badań była ocena, czy możliwe jest określenie prostych (niezłożonych) czynników ryzyka, na podstawie których można stwierdzić, czy u chorych z owrzodzeniami stopy na tle neuropatii cukrzycowej standardowa terapia będzie skuteczna.

**MATERIAŁ I METODY.** Było to badanie kohortowe, w którym oceniano grupę ponad 31 000 pacjentów z owrzodzeniem stopy w przebiegu neuropatii cukrzycowej, będących pod opieką *Curative Health Services System* (CHS). Stosując wieloczynnikową logistyczną regresję, oceniano związki pomiędzy wielkością rany, okresem jej trwania, stopniem zaawansowania rany oraz innymi zmiennymi (i ich wpływem) a wyleczeniem w ciągu 20 tygodni opieki.

**WYNIKI.** Wykazano, że wielkość rany, okres jej trwania i stopień jej zaawansowania istotnie wpływały na prawdopodobieństwo wygojenia się rany w ciągu 20 tygodni leczenia. Dodatkowo zauważono, że leczenie w specjalistycznym ośrodku leczenia ran, niezależnie od tego czy jednostką analizy była jedna

rana pacjenta, czy wszystkie, oraz bez względu na stosowane dodatkowe terapie, nie zmieniło istotnie tej zależności.

**WNIOSKI.** Wykazano, że trzy łatwe do oceny czynniki ryzyka są związane z gojeniem się ran. Uzyskane wyniki powinny pomóc klinicyście w ustaleniu, jakie jest prawdopodobieństwo wyleczenia rany, jak również pomóc w projektowaniu dalszych badań klinicznych.

**Słowa kluczowe:** neuropatia cukrzycowa, owrzodzenia stóp, czynniki ryzyka

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** The goal of this study was to evaluate whether simple risk factors can be identified that successfully characterize who will heal and who will not heal among patients who have received standard therapy for diabetic neuropathic foot ulcers.

**MATERIAL AND METHODS.** For this cohort study, we evaluated > 31,000 individuals with a diabetic neuropathic foot ulcer seen in the Curative Health Services System. Using multivariate logistic regression, we evaluated the association between wound size, wound duration, wound grade, and other variables and their effect on whether a patient would heal by the 20th week of care.

**RESULTS.** We demonstrated that wound size, wound duration, and wound grade are all significantly associated with the likelihood of a wound healing

Copyright © 2002 by American Diabetes Association, Inc.  
*American Diabetes Association* nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego

*Diabetologia Praktyczna* 2002, tom 3, nr 4, 265–271  
Tłumaczenie: lek. Jolanta Hill-Obszyńska  
Wydanie polskie: Via Medica

by the 20th week of care. In addition, we noted that these associations were not significantly affected by the treating wound care center, whether the unit of analysis was one wound on a patient or all of their wounds, or current adjuvant therapies.

**CONCLUSIONS.** We have shown that three easy-to-measure risk factors are associated with a wound healing. These results should help clinicians understand the likelihood that a wound will heal and help those conducting clinical investigations to design better trials.

**Key words:** diabetic neuropathy, foot ulcers, risk factors

## Wstęp

Owrodzenia kończyn dolnych są poważnym powikłaniem cukrzycy. Ponad 16 milionów ludzi w Stanach Zjednoczonych choruje na cukrzycę, a u 15% z nich może rozwinąć się owróżdzenie stopy [1–3]. Chorzy na cukrzycę, u których w chwili przyjęcia do szpitala stwierdzano owróżdzenia kończyn dolnych, byli hospitalizowani średnio dłużej niż pacjenci bez owróżdzeń [1, 3]. Na cukrzycę choruje tylko 4% populacji, ale 46% przyjmowanych do szpitala z powodu owróżdzenia stopy oraz połowa pacjentów hospitalizowanych z powodu amputacji kończyny dolnej ma cukrzycę [1, 3]. Po amputacji kończyny dolnej obniża się jakość życia chorego i wzrastają koszty leczenia. Często współtowarzyszą temu inne schorzenia, zwiększa się prawdopodobieństwo amputacji drugiej kończyny oraz ryzyko zgonu w ciągu następnych 5 lat [4, 5].

Do rozwoju cukrzycowego owróżdzenia stopy dochodzi przy udziale wielu różnych czynników. Na ogół jest to połączenie niewydolności tętnic kończyn dolnych, neuropatii cukrzycowej kończyn dolnych i miejscowego urazu [6]. U około 20% chorych na cukrzycę z owróżdzeniami stopy dominuje niewystarczający przepływ krwi tętniczej, u około 50% neuropatia cukrzycowa, a u około 30% oba schorzenia [1, 6]. Zazwyczaj niewystarczający przepływ krwi tętniczej leczy się różnymi technikami chirurgicznymi poprawiającymi przepływ krwi [7]. W tych badaniach owróżdzenia stopy u pacjentów, u których występował brak czucia i odpowiedniego przepływu krwi tętniczej w stopach, określano jako owróżdzenia stopy w przebiegu neuropatii cukrzycowej (DNFU, *diabetic neuropathic foot ulcer*) [8–10].

Leczenie DNFU zwykle polega na chirurgicznym usunięciu martwiczej tkanki, zastosowaniu wilgotnego opatrunku, odciążeniu rany i ochronie przed urazami związanymi z chodzeniem oraz z innymi codzien-

nymi czynnościami. Zazwyczaj używa się opatrunków gipsowych, kul, wózków inwalidzkich i specjalnego obuwia [9, 11–15]. Jest to zwykle standardowy rodzaj opieki w randomizowanych próbach klinicznych, a ostatnio dyskutowano nad włączeniem go do zaleceń *American Diabetes Association* [8–12, 15].

Ostatnio *Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (U.S. Food and Drug Administration)* wprowadziła kilka nowych metod terapii, co wywołało ożywione reakcje wśród osób zajmujących się leczeniem pacjentów z DNFU [8–10, 12, 16]. Wprowadzone leki reprezentują dwie nowe grupy terapeutyczne: czynniki wzrostu i terapie komórkowe, i są stosowane w połączeniu ze standardowym postępowaniem opisywanym powyżej. Jednak efekty leczenia DNFU są nadal słabe. Około 10–33% pacjentów objętych standardową opieką w próbach klinicznych będzie można wyleczyć w ciągu 12–20 tygodni terapii, a około 30–50% pacjentów otrzymujących jeden z nowych leków również w ciągu 12–20 tygodni terapii [8–10, 12, 16].

Autorzy przypuszczają, że istnieje kilka czynników, które mogą być związane z wyleczeniem DNFU w ciągu 20 tygodni, przy stosowaniu standardowej opieki. Jest to informacja ważna dla klinicystów: powinno to im pomóc w określeniu chorych, u których standardowe leczenie mogłoby być skuteczne, chorych wymagających już we wczesnym okresie terapii dodatkowych leków wspomagających oraz chorych, u których wskazana jest opieka specjalistyczna. Celem tych badań była ocena, czy można wskazać czynniki ryzyka wskazujące, którzy pacjenci z DNFU zostaną wyleczeni, a którzy nie.

## Materiał i metody

### Populacja pacjentów

Od 1988 *Curative Health Services (CHS)* zarządza ponad 150 odrębnymi ośrodkami leczenia ran w 38 stanach Stanów Zjednoczonych i prowadzi rejestr pacjentów w komputerowej bazie danych [17]. Wcześniej przedstawiono za pomocą wykresu przydatność tej bazy danych do badania przypadków DNFU [17, 18]. W tych badaniach wykazano, że baza danych pozwala ściśle określić, czy w danym przypadku stwierdzono u pacjenta DNFU i czy wyleczono zmiany w ciągu 20 tygodni terapii, a także pozwala porównywać wyniki z dokumentacją medyczną (wartość predykcyjna wyniku dodatniego, odpowiednio, 98% [95% CI 0,89–0,99] i 93% [0,68–0,99] [18]. Zgodnie z dokumentacją medyczną nieprawidłowości przepływu tętniczego określano metodami nieinwazyjnymi, jak monitorowanie TcPo<sub>2</sub>, lub na pod-

stawie dopplerowskiego badania tętnic, a neuropatię na podstawie badania odpowiedzi na 10 g włókno Semmesa-Weinsteina. Stosując ten algorytm, nie włączano do badania chorych z istotnymi schorzeniami tętnic kończyn dolnych.

Badaniem objęto pacjentów leczonych w centrum CHS w latach 1988–2000, u których przynajmniej raz doszło do DNFU. Analizowano jedyny albo ostatni okres od rejestracji. U pacjentów leczonych z powodzeniem, u których przerwano opiekę w ośrodku CHS, a potem ponownie do niej powrócono (czyli ponownie ich zarejestrowano), analizowano tylko ostatni cykl leczenia rany. Ponadto, aby uniknąć włączenia do badań chorych korzystających z jednorazowej specjalistycznej konsultacji w ośrodku, wykluczono wszystkich, którzy nie odbyli drugiej wizyty lub nie posiadali dokumentacji dotyczącej procedur chirurgicznych wykonywanych w okresie 6 tygodni od pierwszej wizyty.

### Ocena wyników i czynniki ryzyka

Dla wszystkich badanych wynik — wyleczenie rany w ciągu 20 tygodni opieki — określano przy użyciu uprzednio ustalonego algorytmu [18]. Wynik 20-tygodniowego leczenia jest najczęściej stosowanym kryterium oceny w próbach klinicznych. Oceniano także wyniki po 12 tygodniach — rezultaty analiz były podobne do opisanych poniżej.

W omawianym badaniu za czynniki ryzyka uznano takie cechy pacjenta lub rany odnotowane w trakcie pierwszej wizyty, które mogły mieć wpływ na końcowy wynik lub pomóc w jego wyjaśnieniu. Jako czynniki ryzyka oceniano następujące zmienne: wiek, płeć, okres trwania rany (miesiące), wielkość rany (mm<sup>2</sup>), stopień jej zaawansowania (tab. 1), liczbę ran, uprzednią opiekę w ośrodku CHS i ośrodek CHS, w którym chory przebywał. Poprzednią opiekę określano, ustalając, czy pacjent przeszedł pełen cykl tej opieki (tj. czy był wcześniej zarejestrowany, leczony i wypisany z czynnej opieki w ośrodku leczenia ran).

### Analizy

Dla wszystkich zmiennych podano wartości średnie, SD (odchylenia standardowe), mediany i kwartyle oraz przedstawiono graficznie ze zwróceniem szczególnej uwagi na odchylenia. Dwie zmienne — okres trwania i wielkość rany — wykazywały poważne odchylenia (zob. Wyniki). Te zmienne przekształcono logarytmicznie w celu uzyskania bardziej symetrycznego rozkładu. W początkowych analizach używano jednoczynnikowych ocen związków, jak: tabele 2 × 2, statystyki  $\chi^2$ , statystyki Mantela-Haenszela i jedностonny test ANOVA.

Podstawowym celem była ocena związku różnych czynników ryzyka z prawdopodobieństwem wyleczenia chorego z DNFU w ciągu 20 tygodni. Do oceny wpływu poszczególnych czynników ryzyka użyto jedno- (nieskorygowanych) i wieloczynnikowych (w pełni skorygowanych) modeli regresji logistycznej do szacowania ilorazu szans (OR, *odds ratio*). Oba OR, nieskorygowany i skorygowany, są zawarte w 95-procentowym CI (przedział ufności). W pełni modyfikowane OR obliczano z uwzględnieniem wszystkich czynników ryzyka. Warunki interakcji oceniano dwukierunkowo. Obydwa modele, stałych i losowych działań, oceniano za pomocą ogólnych równań szacunkowych [19]. Ostatecznie, aby jednocześnie ocenić wpływ grupowania zależnie od ośrodka leczenia ran i pacjenta, oceniano wyniki, posługując się modelem GLAMM (*generalized linear latent and mixed model*) [20]. Techniki te pozwalają na skorygowanie oszacowanych wartości wariancji, gdyż wielokrotne obserwacje mogły powstać w obrębie jednostek, które nie są od siebie niezależne, jak na przykład badana osoba i ośrodek prowadzący leczenie. Wszystkie analizy prowadzono, stosując program komputerowy SAS wersji 8 lub STATA 7, lub oba.

### Wyniki

U 31 106 pacjentów, którzy spełniali kryteria DNFU opisywanego badania, stwierdzono ogółem

Tabela 1. Skala stopnia zaawansowania rany według *Curative Healt Services*

Stopień zaawansowania rany	Opis stadium
1	Zajęcie naskórkowe lub powierzchniowych warstw skóry
2	Całkowite zajęcie skóry i tkanki podskórnej
3	Stopień 2 plus obnażenie ścięgna, więzadła, i/lub stawu
4	Stopień 3 plus ropień i/lub zapalenie kości
5	Stopień 3 plus martwicza tkanka w ranie
6	Stopień 3 plus zgorzel miejscowa i okolicznych tkanek

Tabela 2. Odsetek niewyleczonych ran dla danych czynników ryzyka (n = 72 525 ran)

Czynnik ryzyka	Odsetek niewyleczonych ran
Wiek < 54 lat	48,9
Wiek 55–64 lat	48,4
Wiek 65–74 lat	49,0
Wiek > 74 lat	52,5
Mężczyźni	50,7
Kobiety	48,5
1 stopień zaawansowania rany	36,2
2 stopień zaawansowania rany	44,7
3 stopień zaawansowania rany	60,7
4 stopień zaawansowania rany	67,1
5 stopień zaawansowania rany	78,7
6 stopień zaawansowania rany	91,5
1 lub 2 stopień zaawansowania rany	44,1
3, 4, 5 lub 6 stopień zaawansowania rany	67,4
Log okresu trwania rany ≤ 0,50 log miesięcy	40,9
Log okresu trwania rany > 0,50 do ≤ 1,00 log miesięcy	46,5
Log okresu trwania rany > 1,00 do ≤ 4,00 log miesięcy	53,0
Log okresu trwania rany > 4,00 log miesięcy	59,1
Log powierzchni rany ≤ 39 log mm <sup>2</sup>	35,9
Log powierzchni rany > 39 do ≤ 118 log mm <sup>2</sup>	44,5
Log powierzchni rany > 118 do ≤ 401 log mm <sup>2</sup>	52,6
Log powierzchni rany > 401 log mm <sup>2</sup>	67,0
Całkowita liczba ran = 1	46,6
Całkowita liczba ran = 2	48,2
Całkowita liczba ran = 3	50,4
Całkowita liczba ran = 4 i więcej	51,5
Wcześniejsza wizyta	50,6
Bez wcześniejszych wizyt	46,3

Wiek, log okresu trwania rany, log powierzchni rany i wiek pacjentów był kategoryzowany kwartylami. Dane te dotyczą wszystkich ran, a nie pojedynczych lub pierwotnych.

72 525 ran (tab. 2). Spośród chorych 53,9% to mężczyźni, a 20,5% wcześniej korzystało z opieki w ośrodku leczenia ran. Średnia wieku pacjentów wynosiła 63,8 roku, 76,2% ran miało 2 lub niższy stopień zaawansowania. Przed przekształceniem logarytmicznym średni okres trwania rany wynosił 5,39 miesiąca, a mediana średniego okresu trwania rany — 1 miesiąc. Średnia w skali log wynosiła 0,48 miesiąca log (geometryczna średnia 1,6 miesiąca), SD 1,39. Przed przekształceniem log średnia wielkość rany na początku badania wynosiła 588,6 mm<sup>2</sup>, a mediana wielkości rany 118,0 mm<sup>2</sup>. Średnia w skali log 4,86 log mm<sup>2</sup> (średnia geometryczna 196 mm<sup>2</sup>), SD 1,68. W ciągu 20 tygodni opieki wyleczono 50,3% ran. Odsetek ran niewyleczonych dla poszczególnych czynników ryzyka przedstawia tabela 2.

Wśród mężczyzn prawdopodobieństwo wyleczenia było nieco mniejsze (tab. 3). W przypadku ran

u pacjentów z ich wzrastającą liczbą, ran większych (log mm<sup>2</sup>) i starszych (log miesięcy), prawdopodobieństwo zagojenia było mniejsze, podobnie jak w przypadku ran ze wzrastającym stopniem zaawansowania. Dwojako określano stopień zaawansowania rany (tab. 1): jako stopień zaawansowania ≤ 2 vs. > 2. Ta dwojakość jest spójna z większością randomizowanych prób klinicznych, do których na ogół włączano pacjentów z 2 lub niższym stopniem zaawansowania rany [8, 10, 12, 21]. Nieoczekiwanie okazało się, że u tych chorych, u których rany występowały wcześniej, prawdopodobieństwo zagojenia było większe.

Z wyjątkiem stopnia zaawansowania, oszacowany wpływ czynników nieskorygowanych w stosunku do w pełni skorygowanych nie różnił się bardziej niż o 10%, wskazując, że inne zmienne spośród czynników ryzyka nie miały wpływu na oszaco-

Tabela 3. OR i 95% CI dla czynników ryzyka rany

Czynnik ryzyka	Nieskorygowane	Skorygowane	Skorygowane dla pojedynczej rany*
Płeć	1,09 (1,06, 1,12)	1,07 (1,03, 1,12)	1,14 (1,08, 1,20)
Poprzednie rany	0,84 (0,81, 0,87)	0,92 (0,89, 0,96)	—
Stopień zaawansowania †	2,61 (2,52, 2,71)	2,05 (1,98, 2,13)	1,93 (1,82, 2,05)
Wiek	1,00 (1,00, 1,00)	1,00 (1,00, 1,01)	1,01 (1,00, 1,01)
Liczba	1,07 (1,06, 1,08)	1,12 (1,11, 1,14)	—
Okres trwania rany †‡	1,23 (1,22, 1,25)	1,23 (1,21, 1,24)	1,30 (1,27, 1,32)
Wielkość rany *†‡	1,36 (1,35, 1,37)	1,31 (1,29, 1,32)	1,32 (1,30, 1,34)

Dla wszystkich  $p < 0,0001$ . \* Analizy obejmują tylko pierwszą lub pierwotną ranę pacjenta. Ci pacjenci mogli zatem nie mieć wcześniejszych wizyt. †  $p < 0,0001$ . ‡ Zlogarytmizowany okres trwania rany mierzony log miesiący, wielkość rany mierzona w log mm<sup>2</sup>; CI — przedział ufności

wanie czynników nieskorygowanych [22]. Kilkakrotnie dwukierunkowo oceniano wzajemne działanie: stopnia zaawansowania rany i okresu jej trwania, stopnia zaawansowania rany i jej powierzchni, stopnia zaawansowania rany i liczby ran, okresu trwania i powierzchni. Mimo że dla większości wzajemnych działań  $p < 0,01$ , to kliniczne znaczenie tych interakcji było mniej jasne, ponieważ oceny wyników dla ściśle określonych stopni zaawansowania ran różniły się w niewielkim stopniu w porównaniu z ocenami modyfikowanymi (tab. 2). Na przykład największa zmiana wpływu log okresu trwania rany pojawiła się pomiędzy 1 a 5 stopniem zaawansowania (odpowiednio OR 1,25 [95% CI 1,14–1,24] a 1,13 [1,05–1,22]), a największa zmiana w log powierzchni rany miała miejsce pomiędzy 1 a 5 stopniem zaawansowania (odpowiednio 1,19 [1,14–1,24] a 1,34 [1,26–1,42]).

U niektórych pacjentów łącznie ze standardową terapią stosowano leczenie wspomagające. Wprowadzenie wspomagających terapii (czynnik uwalniający płytki, ludzki rekombinowany płytkowy czynnik wzrostu, przeszczep skóry) do modelu analizy wieloczynnikowej nie zmieniło wartości żadnej zmiennej czynników ryzyka o ponad 10% [22]. Wyniki nie różniły się także, jeżeli tych pacjentów nie ujęto w analizach.

Ponieważ wielu chorych mogło się leczyć w tym samym ośrodku i w analizie mogła być uwzględniona więcej niż jedna rana tego samego chorego, dane tych badań mogą nie być rzeczywiście niezależne. Z tego względu autorzy najpierw wprowadzili do modelu regresji logistycznej każdy ośrodek leczenia ran jako zmienną niezależną. Opieka nad chorym w danym ośrodku w porównaniu z dowolnym innym ośrodkiem nie miała związku z wygojeniem się rany. Następnie dodano każdy ośrodek jako zmienną niezależną do wieloczynnikowego modelu zawierającego wszystkie czynniki ryzyka. Jednak nie zmieniło

to ocen w pełni skorygowanych przybliżonych wyników końcowych (przedstawionych w tab. 2) o ponad 10% [22]. Ostatecznie przeprowadzono ogólne równanie szacunkowe (GEE, *generalized estimation equation*) dla zrównoważenia braku niezależności odpowiednio dla ośrodka leczenia ran, dla pacjenta oraz dla ośrodka leczenia ran i pacjenta jednocześnie. Ten model grupowy zastosowano także u pacjentów, a model grupowy GLLMM w obu grupach: u pacjentów i w szpitalach. Oceny przedziałów ufności w modelach GEE i GLLMM nie różniły się zasadniczo od przedstawionych w tabeli 3. Warto zaznaczyć, że w większości prób klinicznych zarejestrowano i opisano tylko jedną ranę. Aby określić, czy oszacowane wyniki dla wszystkich zmiennych mogłyby być inne w przypadku pojedynczej rany niż w przypadku wszystkich ran łącznie, powtórzono analizy z uwzględnieniem tylko pierwszej lub pierwotnej rany u pacjentów leczonych w ośrodkach leczenia ran. Jak widać w tabeli 3, oszacowane wartości wyników dla pojedynczych ran nie różnią się o ponad 10% od wyników dla wszystkich ran łącznie.

## Wnioski

Istnieje wiele znaczących klinicznie czynników ryzyka, na podstawie których można określić prawdopodobieństwo zagojenia się ran w 20. tygodniu standardowej terapii stosowanej u pacjentów z DNFU. Do najistotniejszych czynników ryzyka lub cech charakterystycznych rany utrudniających proces gojenia się, należą: zwiększanie się rozmiarów rany, przedłużone jej utrzymywanie się oraz stopień zaawansowania. Stopień zaawansowania rany można również w prosty sposób zdefiniować tak samo jak różnicuje się rany, w zależności od tego, czy rana penetruje przez podskórną warstwę tkanki tłuszczowej (np. stopień 3 lub wyższy). Prawdopodobieństwo gojenia się takich właśnie ran jest mniejsze. Kliniczne znaczenie

tych czynników ryzyka jest na tyle duże, że lekarz lub podiatra zajmujący się pacjentem z DNFU powinni je oceniać w czasie pierwszej wizyty.

Związek pomiędzy wartościami zmiennych czynników ryzyka a gojeniem się rany może być mylący w przypadku wcześniej występujących ran (u chorych, u których rany występowały już wcześniej, prawdopodobieństwo zagojenia się było większe) oraz stosowania terapii wspomagającej (prawdopodobieństwo zagojenia u chorych, którzy stosowali terapię wspomagającą, było mniejsze). Zdaniem autorów przyczyny tych zależności są podobne i wiążą się z błędem doboru. Zgodnie z przyjętą hipotezą chorzy, u których rany występowały wcześniej, częściej zgłaszali się do ośrodków leczenia ran, które wcześniej skutecznie udzieliły im pomocy. Innymi słowy: prawdopodobne było, że chorzy, u których wcześniejsza terapia w ośrodkach leczenia ran była skuteczna, wrócą do nich i leczenie ponownie zakończy się sukcesem. Natomiast terapię wspomagającą, po pierwsze nie zaczynały się od pierwszej wizyty, jest zatem mało prawdopodobne, że chory stosował tę terapię przez pełnych 20 tygodni (czyli ocena terapii wspomagających nie jest kompletna). Po drugie: ponieważ terapię te nie zaczynały się zwykle przed 8 lub 12 tygodniem, jest bardzo prawdopodobne, że lekarze kwalifikowali tych chorych, których stan był zły. W poprzedniej publikacji, w której za pomocą metod statystycznych modelujących błąd doboru oceniano stosowanie czynnika uwalniającego płytki, wykazano, że za pomocą tej terapii leczono najcięższe rany i że była ona skuteczna [17].

Ostatnio Oyibo i wsp. [23] ocenili związek kilku czynników ryzyka, w tym wielkości rany i mierzonej głębokości rany (podobnej do stopnia zaawansowania rany w badaniu autorów), na gojenie się ran u chorych na cukrzycę z owrzodzeniami stóp. Badana grupa liczyła 194 osoby oceniane w ośrodkach leczenia owrzodzeń stóp w Anglii i Teksasie. Podobnie jak w badaniu autorów stwierdzono zależność czasu potrzebnego do wyleczenia z wielkością rany. Natomiast głębokość ubytku tkanki (albo stopień zaawansowania rany), inaczej niż w badaniu autorów, nie prognozowała czasu potrzebnego do zagojenia, ale pozwalała przewidzieć ryzyko amputacji. Wiele innych czynników ryzyka nie miało wpływu na gojenie, w tym: wiek i płeć chorego, typ cukrzycy, czas trwania cukrzycy i umiejscowienie owrzodzenia. W omawianym badaniu oceniano tylko jedną ranę u każdego pacjenta; natomiast pacjenci w badaniu autorów byli przeciętnie starsi, większość stanowiły kobiety i u wszystkich występowała neuropatia przy dobrym przepływie tętniczym;

oceniano gojenie, biorąc pod uwagę 20. tydzień terapii i występowanie szans zagojenia; badanie autorów było większe oraz wielośrodkowe.

Jednym z największych atutów badania autorów jest jego wielkość i rozmieszczenie geograficzne ośrodków leczenia ran na terenie całych Stanów Zjednoczonych. Ponieważ źródło danych stanowiły ośrodki leczenia ran CHS, jest możliwe (ale zdaniem autorów mało prawdopodobne), że rezultatów badania nie można uogólniać na indywidualne praktyki albo placówki, do których rzadko trafiają chorzy z DNFU. Należy również zauważyć, że prowadzenie terapii w ośrodku leczenia ran nie było zmienną statystycznie istotną. Innymi słowy, czas trwania rany, jej wielkość oraz stopień zaawansowania miały taki sam wpływ we wszystkich ośrodkach. Ponadto, uwzględnienie ośrodków leczenia ran nie wpłynęło znacząco na wiarygodność modeli. Ponieważ CHS domagają się, aby lokalne ośrodki przestrzegały ich protokołów leczenia, obejmujących dyskusję na temat: opracowania chirurgicznego, zmiany opatrunków, zmniejszenia przeciążenia itp., wydaje się prawdopodobne, że możliwa jest skuteczna interwencja edukacyjna w dużej grupie specjalistów leczenia ran. Należy także zauważyć, że związek wielkości rany i okresu jej trwania z gojeniem rany odnotowano w metaanalizach prób klinicznego leczenia DNFU i innego typu, przewlekłych ran — owrzodzeń żylnych podudzi [15, 24, 25].

Badanie to podlegało kilku ograniczeniom, typowym dla badań opartych na obserwacyjnych bazach danych. Błąd doboru omówiono powyżej. Na uzyskane rezultaty mógł również wpłynąć błąd informacji. Po pierwsze: mogły istnieć systematyczne różnice sposobu opracowania danych pacjentów, u których występowały lub nie występowały poszczególne czynniki ryzyka. Jednak biorąc pod uwagę czynniki ryzyka, które poddano ocenie, nie jest to prawdopodobne — czynniki te miały podstawowe znaczenie przy wstępnej ocenie rany przewlekłej. Po drugie: jest możliwe, że istniały systematyczne różnice pomiędzy sposobem mierzenia czynników ryzyka, a prawdopodobieństwem zagojenia się rany. Na przykład, podczas pierwszej wizyty chorego lekarz mógł nie „docenić” ran, które prawdopodobnie mogły się zagoić, i „przecenił” rany, których zagojenie się nie było prawdopodobne. Autorzy uważają, że taka możliwość jest w istocie niewielka, ponieważ pomiarem wielkości rany postugiwano się także przy monitorowaniu postępów gojenia. Ponadto osoby odnotowujące te dane nie wiedziały o istnieniu badania autorów. I wreszcie, podobnie jak przy wszystkich badaniach obserwacyjnych, ocena czynników ryzyka

i czynników dodatkowych jest ograniczona do zmieni-nych ściśle i konsekwentnie obecnych w bazie danych. W tym badaniu autorzy nie byli w stanie ocenić: hemoglobiny glikowanej (która jak wcześniej wykazano, nie wpływa na gojenie się ran [24]), stężenia glukozy na czczo, obecności retinopatii i neuropatii, masy ciała, miejsca owrzodzenia, stopnia zdeformowania stopy ani stosowania czy przestrzegania terapii stosowanej w cukrzycy.

Podsumowując, w badaniu wykazano, że podczas pierwszej wizyty wielkość rany, czas jej trwania i stopień zaawansowania są czynnikami niezagojenia się owrzodzenia stopy w przebiegu neuropatii. Są to proste czynniki ryzyka, łatwe do określenia podczas pierwszej wizyty. W większości przypadków rozpoznanie ich stanowi element wstępnej oceny pacjenta. Czynniki te — uwzględnione razem — przemawiają za koniecznością wczesnego leczenia pacjentów z owrzodzeniami stóp. Związek tych czynników ryzyka z gojeniem się rany jest taki sam, bez względu na to, czy ranę leczy się standardowo, czy standardowo z terapią wspomagającą (np. lokalny czynnik wzrostu). Ponadto dowiedziono, że zależności te mają związek z charakterystyką rany i nie zmieniają się w zależności od ośrodka. I wreszcie: rezultaty, które osiągnięto, są ważne dla klinicystów opiekujących się chorymi na DNFU, ponieważ pozwalają scharakteryzować rany, które będą dobrze reagować na leczenie, i rany odporne na leczenie. Projektujący badania powinni również uwzględnić powyższe czynniki ryzyka przy ustalaniu, jakich pacjentów włączyć do badań, jak i przy ocenie wpływu nowo wprowadzonego leczenia.

## Podziękowania

Badanie to zostało częściowo sfinansowane dzięki dotacjom *National Institutes of Health*: DK59154 i AR02212.

Autorzy dziękują Sandy Masiak za pomoc administracyjną i Russellowi Localio za pomoc przy modelach GLLAMM.

## PIŚMIENNICTWO

- National Diabetes Data Group: *Diabetes in America*. Tom 2. Bethesda, MD, National Institutes of Health, 1995 (NIH publ. nr 95-1468).
- McNeely M.J., Boyko E.J., Ahroni J.H. i wsp.: The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. *Diabetes Care* 1995; 18: 216-219.
- Reiber G.E.: The epidemiology of diabetic foot problems. *Diabetic Medicine* 1998; 13: S6-S11.
- Brod M.: Quality of life issues in patients with diabetes and lower extremity ulcers: patients and care givers. *Qual Life Res.* 1998; 7: 365-372.
- Ashry H.R., Lavery L.A., Armstrong D.G., Lavery D.C., van Houtum W.H.: Cost of diabetes-related amputations in minorities. *J. Foot Ankle Surg.* 1998; 37: 186-190.
- Reiber G.E., Vileikyte L., Boyko E.J. i wsp.: Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999; 22: 157-162.
- Tannenbaum G.A., Pomposelli F.B., Marcaccio E.J. i wsp.: Safety of vein bypass grafting to the dorsal pedal artery in diabetic patients with foot infections. *J. Vasc. Surg.* 1992; 15: 982-990.
- Gentzkow G.D., Iwasaki S.D., Hershon K.S.: Use of Dermagraft, a cultured human dermis, to treat diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1996; 19: 350-354.
- Wieman T.J., Smiell J.M., Su Y.: Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. *Diabetes Care* 1998; 21: 822-827.
- Veves A., Falanga V., Armstrong D.G., Sabolinski M.L., Apligraf Diabetic Foot Ulcer Study: 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: 290-295.
- American Diabetes Association: Consensus development conference on diabetic wound care. *Diabetes Care* 1999; 22: 1354-1360.
- Steed D.L.: Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. *J. Vasc. Surg.* 1995; 21: 71-78.
- Weiman T.J., Griffiths G.D., Polk H.C.: Management of diabetic midfoot ulcers. *Ann. Surg.* 1992; 215: 627-632.
- Steed D.L.: Foundations of good ulcer care. *Am. J. Surg.* 1998; 176 (supl. 2A): 20S-25S.
- Margolis D.J., Kantor J., Berlin J.A.: Healing of diabetic neuropathic foot ulcers receiving standard treatment: a meta analysis. *Diabetes Care* 1999; 22: 692-695.
- Steed D.L., Goslen J.B., Holloway G.A., Malone J.M., Bunt T.J., Webster M.W.: Randomized prospective double-blinded trial in healing chronic foot ulcers. *Diabetes Care* 1992; 15: 1598-1604.
- Margolis D.J., Kantor J., Santanna J., Strom B.L., Berlin J.A.: Effectiveness of platelet releasate for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Diabetes Care* 2001; 24: 483-488.
- Kantor J., Margolis D.J.: The accuracy of using a wound care speciality clinic database to study diabetic neuropathic foot ulcers. *Wound Repair Regen* 2000; 8: 169-173.
- Begaud B., Moride Y., Tubert-Bitter P., Chaslerie A., Haramburu F.: False-positives in spontaneous reporting: should we worry about them? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 38: 401-404.
- Rabe-Hesketh S., Pickles A., Skrondal A.: *GLLAMM Manual*. London, Institute of Psychiatry, King's College, University of London, 2001.
- Steed D.L., Donohoe D., Webster M.W., Lindsley L.: Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. *J. Amer. Coll. Surgeons* 1996; 183: 61-64.
- Maldonado G., Greenland S.: Simulation study of confounder-selection strategies. *Amer. J. Epidemiol.* 1993; 138: 923-936.
- Oyibo S.O., Jude E.B., Tarawneh I. i wsp.: The effects of ulcer size and site, patient's age, sex and type and duration of diabetes on the outcome of diabetic foot ulcers. *Diabet. Med.* 2001; 18: 133-138.
- Margolis D.J., Kantor J., Santanna J., Strom B.L., Berlin J.A.: Risk factors for delayed healing of neuropathic diabetic foot ulcers: a pooled analysis. *Arch. Dermatol.* 2000; 136: 1531-1535.
- Margolis D.J., Berlin J.A., Strom B.L.: Risk factors associated with the failure of a venous leg ulcer to heal. *Arch. Dermatol.* 1999; 135: 920-926.