

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Νέα μέθοδος αντιμετώπισης των χρόνιων διαβητικών ελκών, βασισμένη στη θεραπεία με RGTA matrix: Μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη»

Αναστάσιος Ν. Τεντολούρης

Επιβλέπων: Καθηγητής Νικόλαος Τεντολούρης

Αθήνα 2018

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	4
Περίληψη στην αγγλική	5
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	7
1. Εισαγωγή στο σακχαρώδη διαβήτη	7
2. Το διαβητικό πόδι	8
2.1. Ορισμός – επιδημιολογία	8
2.2. Παθογένεια διαβητικού ποδιού	9
2.3. Η φυσιολογική επούλωση των ελκών	12
2.4. Η παθοφυσιολογία της επούλωσης διαβητικών ελκών	17
2.5. Κλινική εικόνα	19
2.6. Εργαστηριακά ευρήματα	20
2.7. Οικονομική επιβάρυνση	20
2.8. Πρόληψη διαβητικών ελκών	21
3. Αντιμετώπιση διαβητικών ελκών	22
3.1. Βασικές αρχές περιποίησης και γενικά μέτρα	22
3.2. Καθαρισμός (debridement)	23
3.3. Επιθέματα	23
3.4. Αποφόρτιση	24
3.5. Αποκατάσταση κυκλοφορίας: Επαναγγείωση	25
3.6. Διαχείριση της λοίμωξης	25
3.7. Συμπληρωματικές θεραπείες διαβητικών ελκών	26
4. Αντιμετώπιση διαβητικών ελκών με τη μέθοδο RGTA matrix	31
4.1. Τεχνολογία Matrix Therapy Regenerating Agent (RGTA)	31

4.2 Θεραπεία βασισμένη στα RGTA	33
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	38
1. Σκοπός	38
2. Πληθυσμός και μέθοδοι της μελέτης	38
2.1 Άτομα της μελέτης	38
2.2. Μέθοδοι της μελέτης	40
2.2.1 Πρώτη επίσκεψη	41
2.2.2 Επόμενες επισκέψεις	47
2.3. Καταληκτικά σημεία	48
2.4 Στατιστική ανάλυση	50
3. Αποτελέσματα	50
4. Συζήτηση	58
5. Βιβλιογραφία	63

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα έλκη αποτελούν συχνή επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ). Τα διαβητικά έλκη χαρακτηρίζονται από αυξημένη δραστηριότητα πρωτεϊνών που διασπούν την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία (ΕΘΟ) και δυσχεραίνουν την επούλωση. Τα matrix therapy regenerating agents (RGTA) (CACIPLIQ) είναι χημικά κατασκευασμένα πολυμερή που έχουν σχεδιαστεί ειδικά για να αντικαταστήσουν τη θειική ηπαράνη στα έλκη και έτσι να μιμούνται τη δράση της, προστατεύοντας τις πρωτεΐνες της ΕΘΟ από την αποδόμηση. Στόχος της παρούσας εργασίας ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας χορήγησης CACIPLIQ σε χρόνια διαβητικά έλκη.

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 27 ασθενείς με ΣΔ και ενεργό νευροπαθητικό έλκος άκρου ποδός που είχε διάρκεια >6 εβδομάδες. Η μελέτης διήρκεσε 16 εβδομάδες και η πρώτη επίσκεψη πραγματοποιήθηκε 2 εβδομάδες πριν την έναρξη της παρέμβασης, ενώ η τελευταία επίσκεψη πραγματοποιήθηκε 4 εβδομάδες μετά το τέλος της παρέμβασης. Συνολικά 13 άτομα τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα που αντιμετωπίστηκε με τη συνήθη αγωγή και 14 άτομα στην ομάδα που έλαβε επιπλέον CACIPLIQ με τη μορφή εναιωρήματος.

Οι ασθενείς των δυο ομάδων δεν διέφεραν σημαντικά ως προς τα δημογραφικά, τα κλινικά και τα εργαστηριακά χαρακτηριστικά τους στην έναρξη της μελέτης. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο που αφορούσε τον αριθμό των ελκών με > 80% μείωση στο μέγεθος του έλκους 10 εβδομάδες μετά τη χορήγηση του εξεταζόμενου φαρμάκου ($P = 0.936$). Επίσης, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στα δευτερογενή καταληκτικά σημεία, συμπεριλαμβανομένου και των ανεπιθύμητων συμβαμάτων.

Συμπερασματικά, η προσθήκη CACIPLIQ στην καθιερωμένη αγωγή σε νευροπαθητικά έλκη ατόμων με ΣΔ δεν επηρεάζει σημαντικά την έκβαση των ελκών σε σύγκριση με τη συνήθη αγωγή.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ

Ulcers are a common complication of diabetes mellitus (DM). In diabetic ulcers, there is increased activity of proteins that disrupt the extracellular matrix (ECM) and impair wound healing. Matrix therapy regenerating agents (RGTA) (CACIPLIQ) are chemically formulated polymers specifically designed to replace heparin sulfate in ulcers and thereby mimic its action by protecting ECM proteins. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of CACIPLIQ in chronic neuropathic diabetic ulcers.

A total of 27 patients with DM and active foot neuropathic ulcer lasting >6 weeks were recruited. The duration of the study was 16 weeks; the first visit was 2 weeks before the intervention and the last visit was 4 weeks after the end of the intervention. A total of 13 of these patients were randomized to standard care and 14 to CACIPLIQ via spraying as add on standard care.

The patients of the two groups did not differ significantly in their demographic, clinical and laboratory characteristics at baseline. No significant difference was found between the two groups regarding the primary endpoint (number of ulcers with >80% reduction in ulcer size 10 weeks after administration of CACIPLIQ) ($P = 0.936$). Additionally, there was no statistically significant difference in secondary endpoints, including adverse events.

In conclusion, the addition of CACIPLIQ to standard wound care in neuropathic diabetic foot ulcers does not impact wound healing in comparison with the standard wound care.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή στο σακχαρώδη διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί χρόνια μεταβολική διαταραχή των υδατανθράκων των λιπών και των πρωτεϊνών, η οποία χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία και οφείλεται σε ελαττωμένη έκκριση ή δράση της ινσουλίνης ή συνδυασμό των δύο, με αποτέλεσμα την απόλυτη ή τη σχετική έλλειψη ινσουλίνης [1, 2].

Οι κύριοι τύποι ΣΔ είναι [1-3]:

1. ΣΔ τύπου 1

-Αυτοάνοσος

-Ιδιοπαθής

2. ΣΔ τύπου 2

3. ΣΔ της κύησης

4. Άλλοι ειδικοί τύποι ΣΔ που οφείλονται σε:

-Διαταραχές της λειτουργίας των β-κυττάρων οφειλόμενες σε γενετικές διαταραχές

-Γενετικές διαταραχές που αφορούν τη δράση της ινσουλίνης

-Παθήσεις της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος

-Ενδοκρινοπάθειες

-Φάρμακα ή χημικές ουσίες

-Λοιμώξεις

-Γενετικά σύνδρομα που συνδυάζονται με ΣΔ

Υπολογίζεται ότι παγκοσμίως 1 στους 11 ανθρώπους πάσχει από ΣΔ ενώ το 2040 ο επιπολασμός θα ανέλθει στο 10% [4]. Συγκεκριμένα στην Ελλάδα επιδημιολογικά δεδομένα αναφέρουν ότι 7-10% του πληθυσμού πάσχει από ΣΔ [5, 6]. Η πλειονότητα των ατόμων με ΣΔ έχει διαγνωσθεί με ΣΔτ2, ενώ ένα μικρό ποσοστό έως 5% έχει ΣΔτ1. Ο ΣΔ της κύησης περιπλέκει 7-8% των περιπτώσεων εγκυμοσύνης [7]. Οι άλλοι τύποι ΣΔ είναι αρκετά σπάνιοι.

Οι επιπλοκές του ΣΔ ταξινομούνται σε οξείες και χρόνιες [2]. Στις οξείες επιπλοκές συμπεριλαμβάνονται η διαβητική κετοξέωση, η υπερωσμωτική μη κετοτική υπεργλυκαιμία και η γαλακτική οξέωση [2]. Οι χρόνιες επιπλοκές αποτελούνται από τις μικροαγγειοπαθητικές επιπλοκές (διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, διαβητική νεφροπάθεια, διαβητική νευροπάθεια) και από τις μακροαγγειοπαθητικές επιπλοκές [αγγειακή εγκεφαλική νόσος, στεφανιαία νόσος, περιφερική αρτηριακή νόσος (ΠΑΝ)] [2].

2. Το διαβητικό πόδι

2.1. Ορισμός – επιδημιολογία

Διαβητικό πόδι ορίζεται ως το πόδι των ασθενών με ΣΔ που έχει εξέλκωση ή λοίμωξη με ή χωρίς καταστροφή των εν τω βάθει ιστών, ενώ συνυπάρχει περιφερική νευροπάθεια ή/και ποικίλου βαθμού ΠΑΝ [8].

Σε μια μελέτη στο βορειοδυτικό Ηνωμένο Βασίλειο, ο επιπολασμός των ενεργών ελκών στα κάτω άκρα μεταξύ των ατόμων με ΣΔ ήταν 1.7% και η ετήσια επίπτωση ήταν 2.2% [9]. Έχουν αναφερθεί υψηλότερες ετήσιες συχνότητες εμφάνισης σε συγκεκριμένους πληθυσμούς: 5.0% μεταξύ των βετεράνων των ΗΠΑ με ΣΔ και 6.3% στον παγκόσμιο πληθυσμό των ατόμων με ΣΔ [10, 11]. Με βάση τα στοιχεία για την

ετήσια συχνότητα εμφάνισης ελκών παγκοσμίως από τη Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη του 2017, τα έλκη των κάτω άκρων αναπτύσσονται σε 9.1 έως 26.1 εκατομμύρια άτομα με ΣΔ [4]. Το ποσοστό των ατόμων με ΣΔ και ιστορικό έλκους στον άκρο πόδα είναι σημαντικά υψηλότερο από το ποσοστό των ατόμων με ενεργό έλκος. Συνολικά 3.1 έως 11.8% των ατόμων με ΣΔ ή 12.9 έως 49.0 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως, καθώς και 1.0 έως 3.5 εκατομμύρια μόνο στις Η.Π.Α έχουν ιστορικό έλκους στα κάτω άκρα [4, 9, 12]. Το ιστορικό έλκους εκτιμάται μεταξύ 15% και 25% στα άτομα με ΣΔ [13], αλλά όταν εξετάζονται πρόσθετα δεδομένα, είναι πιθανό να ανέρχεται σε 19% ως και 34% [13].

2.2. Παθογένεια διαβητικού ποδιού

Οι πιο σημαντικοί παράγοντες για την εμφάνιση διαβητικού ποδιού είναι η περιφερική νευροπάθεια (ΠΝ) και η ΠΑΝ [8, 14, 15]. Αυτές οι επιπλοκές από μόνες τους δεν προκαλούν εξέλκωση. Για να δημιουργηθεί έλκος απαιτείται κάποιος τραυματισμός που μπορεί να είναι ενδογενής (υπερκερατώσεις) ή εξωγενής (έγκαυμα, τραυματισμός) [8, 16].

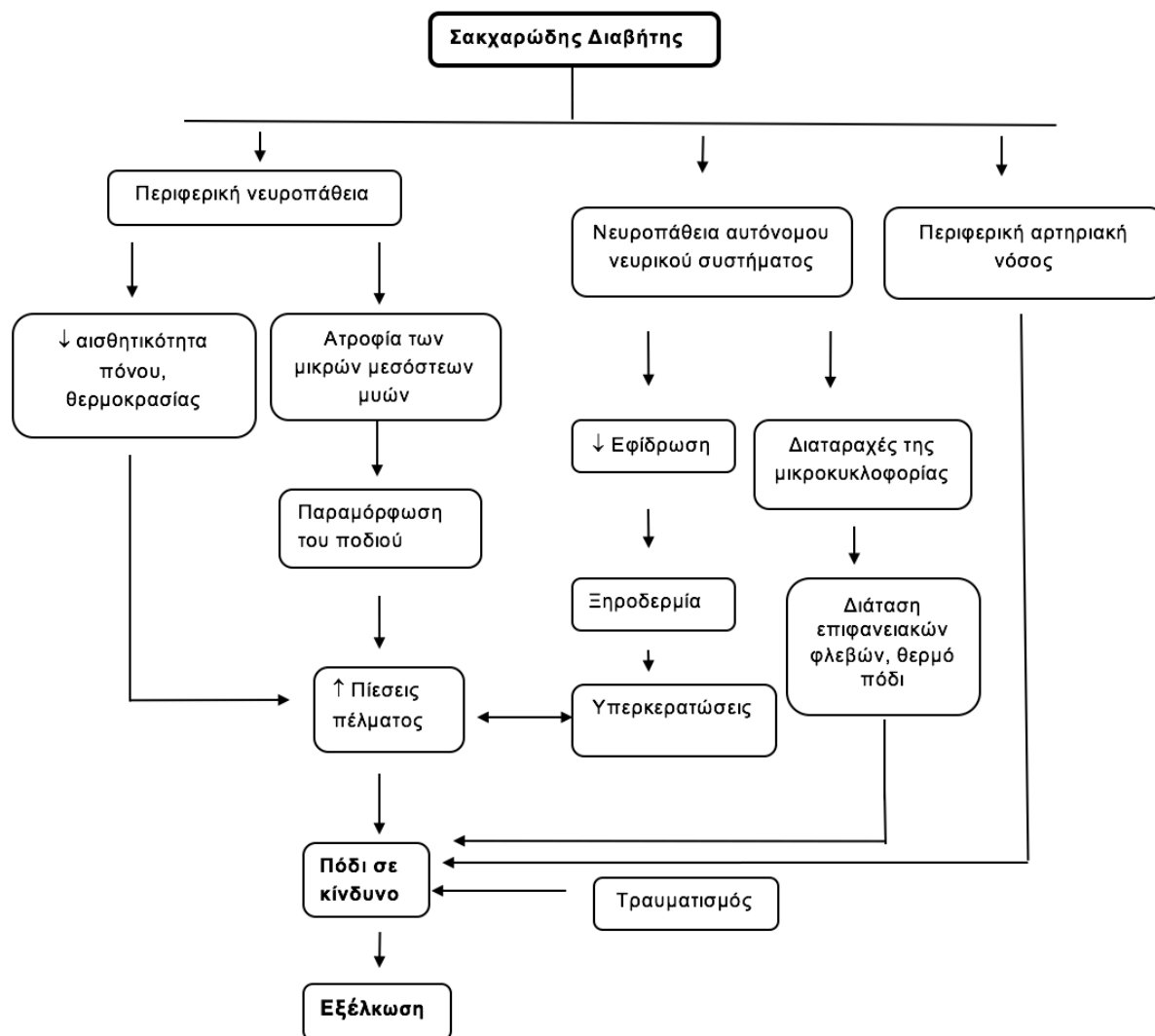
Η ΠΝ αποτελεί τον κύριο παράγοντα για εμφάνιση έλκους στο 80-85% των περιπτώσεων, ενώ η ΠΑΝ συμμετέχει στο υπόλοιπο ποσοστό [17]. Οι διαταραχές της εν τω βάθει αισθητικότητας των κάτω άκρων έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση των πιέσεων στα σημεία του πέλματος που δέχονται μεγάλη φόρτιση (κυρίως η πελματιαία επιφάνεια του μεγάλου δακτύλου, οι κεφαλές των μεταταρσίων και λιγότερο συχνά η πτέρνα) [8, 17]. Η ατροφία των μικρών μεσόστεων μυών των κάτω άκρων -μόνη της ή σε συνδυασμό με τη βράχυνση της πελματιαίας απονεύρωσης- προκαλεί χαρακτηριστικές παραμορφώσεις των δακτύλων (γαμψοδακτυλία), προβολή των κεφαλών των μεταταρσίων και μετακίνηση του υποδόριου λίπους από τις κεφαλές των

μεταταρσίων προς τις βάσεις των δακτύλων [8, 17]. Η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση του κολλαγόνου και των περιαρθρικών ιστών έχει ως συνέπεια τον περιορισμό της κινητικότητας των αρθρώσεων. Αυτές οι διαταραχές προκαλούν, επίσης, αύξηση των πιέσεων στις περιοχές του πέλματος που προαναφέρθηκαν. Η ξηροδερμία λόγω της νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος συμβάλλει στη δημιουργία υπερκερατώσεων, η ανάπτυξη των οποίων ευοδώνεται από τις αυξημένες πιέσεις στο πέλμα. Οι υπερκερατώσεις δρουν ως ξένο σώμα και τραυματίζουν τους υποκείμενους ιστούς [8, 17]. Επιπλέον, η νευροπάθεια του περιφερικού αυτόνομου νευρικού συστήματος έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη αρτηριοφλεβικών αναστομών στην δερματική μικροκυκλοφορία. Αυτές οι μεταβολές προκαλούν μειωμένη παροχή οξυγόνου στο δέρμα, αύξηση της φλεβικής ροής σε βάρος της αρτηριακής, επίταση της διαγραφής των επιφανειακών φλεβών και αύξηση της θερμοκρασίας του κάτω άκρου [8, 17].

Η ΠΑΝ είναι πολύ συχνότερη (κατά 2-3 φορές) στα άτομα με ΣΔ σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς ΣΔ [16, 18]. Πρόκειται για αθηρωμάτωση των λαγονίων και των περιφερικών αρτηριών, η οποία είναι ιδιαίτερα συχνή σε ασθενείς με μεγάλη διάρκεια ΣΔ, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα, υπέρταση και λοιπούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου [18]. Συνηθέστερα εντοπίζεται στην πρόσθια και οπίσθια κνημιαία αρτηρία καθώς και στην περνιαία αρτηρία [16, 18]. Από άποψη κλινικής πορείας συχνά είναι ιδιαίτερα επιθετική με ταχεία επιδείνωση και εγκατάσταση γάγγραινας. Σε περίπτωση εξέλκωσης η ΠΑΝ δυσχεραίνει την προσφορά οξυγόνου στην πάσχουσα περιοχή εμποδίζοντας την επαρκή τοπική συγκέντρωση αντιβιοτικών σε περίπτωση λοίμωξης και καθυστερώντας την επούλωση [16, 18].

Λόγω της απώλειας της αισθητικότητας οι ασθενείς συχνά προσέρχονται στα διαβητολογικά ιατρεία με εκτεταμένες βλάβες από εγκαύματα ή τραυματισμούς χωρίς

να τις έχουν αντιληφθεί έγκαιρα και χωρίς να αναφέρουν άλγος λόγω της παρουσίας ΠΝ. Συχνά οι εξελκώσεις επιπλέκονται από λοιμώξεις [19]. Σε αυτήν την περίπτωση μπορεί οι βλάβες να είναι επώδυνες, αλλά σε βαθμό δυσανάλογα μικρότερο σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς ΠΝ [19]. Η αυξημένη ευπάθεια σε λοιμώξεις των ατόμων με ΣΔ οφείλεται σε ανεπάρκεια των αμυντικών μηχανισμών του οργανισμού λόγω της υπεργλυκαιμίας. Οι οξείες λοιμώξεις είναι συνήθως μονομικροβιακές, με συχνότερο παθογόνο το *Staphylococcus aureus* και τους υπόλοιπους gram θετικούς κόκκους [19, 20]. Αντίθετα, στις χρόνιες λοιμώξεις μπορεί να υπάρχει μικτή μικροβιακή χλωρίδα με συμμετοχή τόσο gram θετικών κόκκων, όσο και gram αρνητικών μικροοργανισμών [19, 20]. Η πολυμικροβιακή λοίμωξη γίνεται συχνότερη όσο αυξάνει το βάθος της εξέλκωσης. Τα τελευταία χρόνια έχει αναφερθεί αυξημένη συχνότητα του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη σταφυλοκόκκου (MRSA), καθώς και άλλων MDROs (multidrug resistant organisms) στα διαβητικά έλκη [21, 22]. Γενικά θεωρείται ότι η σοβαρή ισχαιμία αυξάνει την ανάπτυξη αναερόβιων παθογόνων, αλλά επ' αυτού δεν συμφωνούν όλες οι μελέτες.



Εικόνα 1. Η παθογένεια του διαβητικού ποδιού.

2.3. Η φυσιολογική επούλωση των ελκών

Η επούλωση των ελκών είναι μία πολύπλοκη και δυναμική διαδικασία που ξεκινάει όταν διαταράσσεται η ακεραιότητα των ιστών και αποσκοπεί στην αποκατάστασή τους. Η επούλωση χωρίζεται σε 4 φάσεις οι οποίες μερικώς αλληλοεπικαλύπτονται: φάση αιμόστασης, φλεγμονώδης φάση, παραγωγική φάση, φάση επαναδιαμόρφωσης.

I. Φάση Αιμόστασης

Τα αιμοπετάλια διαδραματίζουν κυρίαρχο ρόλο στην αιμόσταση. Η έκθεση των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων στο κολλαγόνο του τραυματισμένου ιστού οδηγεί στην ενεργοποίηση και στην προσκόλληση τους στο τραυματισμένο ενδοθήλιο [23]. Έπειτα ενεργοποιείται η διαδικασία πήξης. Το ινωδογόνο μετατρέπεται σε ινική και τελικά σχηματίζεται ο θρόμβος και η προσωρινή εξωκυττάρια θεμέλια ουσία (ΕΘΟ) [24]. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια απελευθερώνουν κυτταροκίνες που επάγουν τη μετανάστευση και την προσκόλληση των ουδετερόφιλων και των μονοκυττάρων, καθώς και διάφορους αυξητικούς παράγοντες που προάγουν την επούλωση. Παραδείγματα αποτελούν ο αυξητικός παράγοντας που προέρχεται από τα αιμοπετάλια (PDGF) και ο αυξητικός παράγοντας μεταμόρφωσης-β (TGF-β) [25].

II. Φάση φλεγμονής

Το στάδιο της φλεγμονής ξεκινάει αμέσως μετά τον τραυματισμό καθώς φλεγμονώδη κύτταρα εισέρχονται στο σημείο του έλκους. Τα πρώτα κύτταρα που διεισδύουν είναι τα ουδετερόφιλα τα οποία προσκολλώνται στην επιφάνεια του ενδοθηλίου. Έπειτα μετακινούνται διαμέσου των κατεστραμμένων τριχοειδών ή διαμέσου των κενών που δημιουργούνται ανάμεσα στα κατεστραμμένα κύτταρα (διαπίδυση) [25, 26]. Τα ουδετερόφιλα έχουν πολύ σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της φλεγμονής και στον καθαρισμό του έλκους. Επίσης, εμπλέκονται στη διαδικασία επούλωσης καθώς παράγουν πληθώρα αυξητικών παραγόντων που προάγουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων [27]. Στη συνέχεια, κυκλοφορούντα μονοκύτταρα διαφοροποιούνται ταχέως σε ώριμα μακροφάγα καθώς εισέρχονται στο έλκος. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα (M1 μακροφάγα) απομακρύνουν τα βακτήρια, τα ξένα σώματα, τα νεκρά ουδετερόφιλα, καθώς και τα εναπομείναντα στοιχεία του κατεστραμμένου ιστού μέσω φαγοκυττάρωσης. Επιπλέον, εκφράζουν πληθώρα

μεσολαβητών της φλεγμονής και κυτταροκίνες [28]. Τα σιτευτικά κύτταρα που βρίσκονται εκεί επίσης αντιδρούν γρήγορα στην ιστική καταστροφή και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία επούλωσης. Απελευθερώνουν κυτταροκίνες που επάγουν τη στρατολόγηση των ουδετερόφιλων καθώς και την ενεργοποίηση πρωτεασών που αποδομούν την ΕΘΟ [29, 30]. Στο τέλος της φλεγμονώδους φάσης τα λεμφοκύτταρα εισέρχονται στο έλκος και μεσολαβούν στην ανακατασκευή του ιστού.

III. Παραγωγική φάση

Καθώς η παραγωγική φάση φτάνει στο τέλος της τα μακροφάγα μεταστρέφονται προς ένα διαφορετικό ενεργοποιημένο αντι-φλεγμονώδη φαινότυπο και ξεκινάει η επόμενη φάση της επούλωσης, η παραγωγική φάση. Τα αντι-φλεγμονώδη μακροφάγα (M2 μακροφάγα) εκφράζουν μία ποικιλία αντι-φλεγμονοδών μεσολαβητών, πρωτεασών και ανασταλτών των πρωτεασών, καθώς και αυξητικούς παράγοντες [αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF), TGF-β] που προάγουν την παραγωγή κυττάρων και τη σύνθεση πρωτεϊνών [28]. Η προσωρινή ΕΘΟ αρχίζει και αντικαθίσταται από κοκκιώδη ιστό. Οι ινοβλάστες ενεργοποιούνται από αυξητικούς παράγοντες που απελευθερώνονται από τα μακροφάγα και μεταναστεύουν στο τραύμα. Έπειτα αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται και να παράγουν κολλαγόνο και άλλα συστατικά της ΕΘΟ.

Ο πολλαπλασιασμός των ινοβλαστών διατηρείται από την ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων από προϋπάρχοντα τριχοειδικά δίκτυα που είναι απαραίτητα για την παροχή οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών στα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα μέσα στο έλκος. Η αγγειογένεση, από την άλλη πλευρά, είναι ο σχηματισμός νέων αιμοφόρων αγγείων μέσω της στρατολόγησης αρχέγονων ενδοθηλιακών κυττάρων

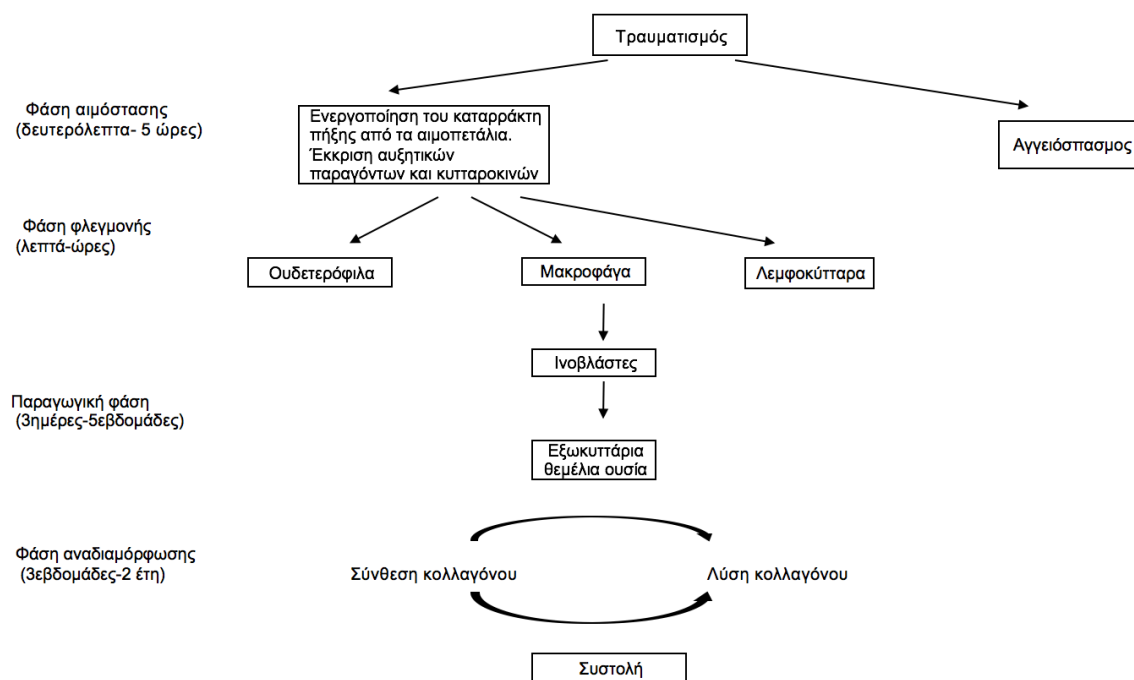
(EPC) από το μυελό των οστών [26]. Τα EPC είναι ένας πληθυσμός ενήλικων βλαστικών κυττάρων που έχουν την ικανότητα να διαφοροποιούνται σε επιθηλιακά κύτταρα και να προάγουν την αγγειογένεση ως απάντηση στην ισχαιμία [31, 32].

Η αγγειογένεση είναι μια δυναμική και άριστα ρυθμιζόμενη διαδικασία που εξαρτάται κυρίως από αγγειακούς αυξητικούς παράγοντες, όπως ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών-2 (FGF-2) και ο VEGF, καθώς και από αντι-αγγειογενετικούς παράγοντες που δρουν στα ενδοθηλιακά κύτταρα [33]. Ο FGF-2 φαίνεται να απελευθερώνεται δευτερογενώς σε διαταραχή των ιστών κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 ημερών της επούλωσης, ενώ η απελευθέρωση του VEGF προκαλείται κυρίως από την υποξία στους ιστούς στο σημείο του έλκους έπειτα από τις 3 πρώτες ημέρες [32, 34]. Κατά τη διάρκεια της πρώιμης παραγωγικής φάσης τα νέα τριχοειδικά αγγεία οργανώνονται σε ένα μικροαγγειακό δίκτυο σε όλο τον κοκκιώδη ιστό. Στην τελευταία φάση της επούλωσης, η πυκνότητα των αιμοφόρων αγγείων μειώνεται. Ο κοκκιώδης ιστός, του οποίου το όνομα προέρχεται από τη χαρακτηριστική κοκκιώδη εμφάνιση λόγω της παρουσίας άφθονων νέων τριχοειδών, αποτελεί το νέο συνδετικό ιστό. Αυτός σχηματίζεται κατά τη διαδικασία επούλωσης και αποτελείται από ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα, στοιχεία της ΕΘΟ και από νέα τριχοειδικά αγγεία [33].

Ταυτόχρονα με το σχηματισμό κοκκιώδους ιστού, τα κερατινοκύτταρα μεταναστεύουν από τις άκρες του τραύματος και αρχίζουν να επανα-επιθηλιοποιούν. Επομένως, καλύπτεται ο κοκκιώδης ιστός και τα χείλη της πληγής ενώνονται (επιθηλιοποίηση). Αρκετοί αυξητικοί παράγοντες, όπως ο ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (EGF), ο αυξητικός παράγοντας των κερατινοκυττάρων και ο FGF-2 που απελευθερώνονται από την τραυματισμένη επιδερμίδα διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων [25].

IV. Φάση αναδιαμόρφωσης

Η φάση αναδιαμόρφωσης αρχίζει σε περίπου 2-3 εβδομάδες μετά τον αρχικό τραυματισμό και ο κοκκιώδης ιστός μετασχηματίζεται σταδιακά σε ώριμο ουλώδη ιστό. Η πυκνότητα των αιμοφόρων αγγείων μειώνεται και το κολλαγόνο οργανώνεται. Κατά τη διάρκεια της φάσης επαναδιαμόρφωσης υπάρχει συνεχής νέα σύνθεση και αποικοδόμηση κολλαγόνου, η οποία εξισορροπείται κυρίως με τη δραστηριότητα μεταλλοπρωτεϊνών (MMP) [23]. Οι νεοσυντιθέμενες ίνες κολλαγόνου δεν είναι πλέον τυχαία προσανατολισμένες αλλά βρίσκονται πιο κοντά μεταξύ τους στις γραμμές έντασης, γεγονός που διευκολύνει τη σύνδεση και αυξάνει την αντοχή του τραύματος. Μπορεί επίσης να συμβεί συστολή τραύματος, κατά τη διάρκεια της οποίας οι μυοϊνοβλάστες μειώνουν το μέγεθος τραβώντας τα άκρα του τραύματος το ένα προς το άλλο [23-25].



Εικόνα 2. Η διαδικασία της επούλωσης.

2.4. Η παθοφυσιολογία της επούλωσης διαβητικών ελκών

Τα μη επουλωθέντα έλκη είναι ανοιχτά τραύματα που αποτυγχάνουν να κλείσουν έπειτα από την πάροδο αρκετού χρόνου. Χρόνια χαρακτηρίζονται τα έλκη με διάρκεια άνω των 12 εβδομάδων [35].

Τα χρόνια διαβητικά έλκη αρχίζουν ως οξεία τραύματα, αλλά η διαδικασία επούλωσης διακόπτεται και σταματάει σε διάφορες φάσεις [33]. Συνεπώς, η φυσιολογική οξεία αποκατάσταση του τραύματος αποτυγχάνει. Αρκετοί αυξητικοί παράγοντες, κυτταροκίνες, πρωτεάσες, καθώς και κυτταρικά και εξωκυττάρια συστατικά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο κατά τη διάρκεια της επούλωσης. Σε ασθενείς με ΣΔ αυτή η διαδικασία επηρεάζεται από την υπεργλυκαιμία, τη χρόνια φλεγμονή, τη δυσλειτουργία της μικρο- και μακρο-κυκλοφορίας, την υποξία και τη νευροπάθεια [33].

Η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε μη ενζυματική γλυκοζυλίωση του κολλαγόνου και άλλων πρωτεϊνών με αποτέλεσμα την παραγωγή των προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (AGEs). Αυτά τα προϊόντα μειώνουν τη διαλυτότητα της ΕΘΟ και διαιωνίζουν τις φλεγμονώδεις διαδικασίες που παρατηρούνται στο ΣΔ [23, 24].

Ο ΣΔ χαρακτηρίζεται από χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση και από παρατεταμένη φλεγμονώδη απόκριση μετά από τραυματισμό. Άτομα με ΣΔ, ανεξάρτητα από την παρουσία έλκους, έχουν αυξημένο αριθμό φλεγμονωδών κυττάρων στην επιδερμίδα και κυρίως πέριξ των τριχοειδικών αγγείων [33]. Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν και σε δέρμα διαβητικών πειραματοζώων όπως μυών, επίμυων και κουνελιών [36, 37]. Επιπλέον ο λόγος των φλεγμονωδών μακροφάγων (M1) προς τα αντι-φλεγμονώδη μακροφάγα (M2), που είναι ένας δείκτης χρόνιας φλεγμονής, έχει βρεθεί αυξημένος σε δέρμα διαβητικών μυών πριν και μετά από τραυματισμό σε σύγκριση με υγιή πειραματοζώα-μάρτυρες [37]. Άλλες μελέτες έδειξαν

ότι η φλεγμονώδης φάση χαρακτηρίζεται από παρατεταμένη έκφραση και αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυττοροκινών, όπως η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α) [26, 38]. Μελέτες σε διαβητικά ποντίκια έχουν δείξει ότι υπάρχει αφθονία ουδετεροφίλων και μακροφάγων στα μη επουλωθέντα έλκη, ενώ φαίνεται ότι η μείωση του αριθμού των ουδετερόφιλων στο σημείο του έλκους επιταχύνει το κλείσιμο του τραύματος. Αυτά τα αποτελέσματα, σε συνδυασμό με την ικανότητα των ουδετεροφίλων να παράγουν ένα μεγάλο αριθμό αντιδραστικών ριζών οξυγόνου και πρωτεασών που μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στο φυσιολογικό ιστό, υποδηλώνουν ότι τα ουδετερόφιλα μπορούν επίσης να συμβάλλουν στην εξασθενημένη επούλωση πληγών που παρατηρείται στο ΣΔ [27]. Επιπλέον, σε διαβητικά έλκη οι ινοβλάστες εμφανίζουν μειωμένο πολλαπλασιασμό, αυξημένη απόπτωση και μειωμένη μεταναστευτική ικανότητα [31, 39]. Τα κερατινοκύτταρα θεωρούνται επίσης ότι έχουν παθολογικά χαρακτηριστικά, όπως αυξημένο πολλαπλασιασμό, μειωμένη διαφοροποίηση και μειωμένη ικανότητα μετανάστευσης. Αυτοί οι παράγοντες συμβάλουν στη βραδεία επούλωση των τραυμάτων [31, 40]. Επιπλέον, η έκφραση και τα λειτουργικά επίπεδα συγκέντρωσης των αυξητικών παραγόντων έχουν βρεθεί μειωμένα στα διαβητικά τραύματα [38, 41].

Τα αυξημένα επίπεδα των MMP χαρακτηρίζουν επίσης τα διαβητικά τραύματα, ενώ η συγκέντρωση των αναστολέων ιστών των MMP (TIMPs), που είναι οι πρωτεΐνες που αναστέλλουν τη δράση των MMP, έχει βρεθεί μειωμένη [42, 43].

Η αγγειογένεση περιγράφεται ελλιπής στα μη επουλωθέντα διαβητικά έλκη. Τα EPC μειώνονται σε ασθενείς με ΣΔ και αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση έλκους, καθώς και σε ασθενείς με ενεργά διαβητικά έλκη [44]. Η υπεργλυκαιμία και η χρόνια φλεγμονή θεωρούνται ως οι κύριες αιτίες δυσλειτουργίας των EPC από τον μυελό των οστών στο ΣΔ [32, 34, 45]. Έχει επίσης προταθεί ότι η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση των βασικών

μεμβρανών των αγγείων έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη προσκόλληση των EPC στο τραυματισμένο ενδοθήλιο των αγγείων [45].

Η παροχή οξυγόνου είναι σημαντική για τον κυτταρικό μεταβολισμό και την παραγωγή ενέργειας. Η μειωμένη διάχυση στους ιστούς και η χαμηλή παροχή οξυγόνου λόγω μικροαγγειακής και μακροαγγειακής νόσου δημιουργούν συνθήκες ιστικής υποξίας και βλάπτουν τη διαδικασία επούλωσης [33]. Η υποξία παρατείνει τη βλάβη αυξάνοντας τα επίπεδα ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Η φλεγμονή της χρόνιας υπεργλυκαιμίας αυξάνει περαιτέρω το οξειδωτικό στρες και καθυστερεί την επούλωση των πληγών [24].

Η ΠΑΝ επηρεάζει την επούλωση του τραύματος λόγω βλάβης στη μακροκυκλοφορία και μειωμένης ροής του αίματος στα κάτω άκρα. Επιπλέον, η ΠΝ σχετίζεται με αλλαγές στη μικροκυκλοφορία. Ο κορεσμός οξυγόνου, μετρούμενος με τη μέθοδο της υπερφασματικής απεικόνισης μειώνεται στο πόδι ασθενών με ΣΔ και με ΠΝ σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς ΠΝ [46]. Επιπλέον, η ΠΝ συνδέεται με μειωμένη αγγειοδιαστολή ανεξάρτητα από την παρουσία μακροαγγειακής νόσου [47, 48].

2.5. Κλινική εικόνα

Η κλινική εξέταση αποκαλύπτει την ύπαρξη σοβαρής ΠΝ (συμπτωματικής ή όχι) ή/και ποικίλου βαθμού ΠΑΝ. Χαρακτηριστικές παραμορφώσεις του διαβητικού ποδιού είναι η ξηροδερμία, η γαμψοδακτυλία και η προβολή των κεφαλών των μεταταρσίων [8, 17]. Τα έλκη ταξινομούνται σε νευροπαθητικά, αμιγώς ισχαιμικά και μεικτής αιτιολογίας (νευρο-ισχαιμικά) [15, 49]. Τα αμιγώς νευροπαθητικά εντοπίζονται σε περιοχές αυξημένης πίεσης, είναι ανώδυνα, περιβάλλονται από υπερκεράτωση και η βάση τους περιέχει υγιή κοκκιώδη ιστό [15, 49]. Όταν επιπλέκονται από λοίμωξη

μπορεί να είναι επώδυνα, η βάση τους είναι ρυπαρή και ανάλογα με τη βαρύτητα της λοίμωξης, μπορεί να υπάρχει συνοδός κυτταρίτιδα ή/και προσβολή των εν τω βάθει ιστών (μαλακών μορίων, αρθρώσεων και οστών) [20]. Οι ισχαιμικές βλάβες έχουν τη μορφή είτε της ξηρής γάγγραινας (συνήθως στο πρόσθιο τμήμα του ποδιού) είτε της υγρής γάγγραινας (ξηρή γάγγραινα που έχει επιπλακεί από λοίμωξη). Τα έλκη μικτής αιτιολογίας εντοπίζονται στην περιφέρεια του ποδιού και κυρίως στα σημεία τριβής με τα υποδήματα. Τόσο τα ισχαιμικά όσο και τα νευρο-ισχαιμικά έλκη είναι κατά κανόνα επώδυνα, δεν περιβάλλονται από υπερκεράτωση και η βάση τους είναι νεκρωτική (ιστός μαύρου ή κίτρινου χρώματος) [15, 49].

2.6. Εργαστηριακά ευρήματα

Το μικροβιολογικό εργαστήριο μπορεί να βοηθήσει στην ταυτοποίηση των παθογόνων μικροοργανισμών στα έλκη που επιπλέκονται από λοίμωξη. Τα συνήθη παθογόνα που απομονώνονται είναι Gram + μικρόβια και το συχνότερο παθογόνο ο *Staphylococcus aureus* [19, 20]. Σε σοβαρότερες λοιμώξεις απομονώνονται Gram – μικροοργανισμοί (εντεροβακτηριακά, *E. coli*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeroginosa*, κ.α.) και αναερόβια [19, 20]. Στις σοβαρότερες λοιμώξεις μπορεί να απομονώνονται δύο ή και περισσότερα παθογόνα. Οι καλλιέργειες για να είναι αξιόπιστες πρέπει να λαμβάνονται από τη βάση του έλκους ή τους εν τω βάθει ιστούς έπειτα από χειρουργικό καθαρισμό. Πιο αξιόπιστα θεωρούνται τα αποτελέσματα που λαμβάνονται από καλλιέργειες ιστών [19, 20].

2.7. Οικονομική επιβάρυνση

Σύμφωνα με μια ανασκόπηση δεδομένων κόστους από μελέτες που δημοσιεύτηκαν μεταξύ 1994 και 2000, τα οποία έχουν προσαρμοστεί ως προς τον

πληθωρισμό και τη μετατροπή νομίσματος, η επιβάρυνση για διαβητικό έλκος κάτω άκρου, που δε χρήζει ακρωτηριασμού, κυμαίνονταν μεταξύ 993 και 17.519 δολαρίων [50]. Ωστόσο, το κόστος από ένα περιστατικό έλκους για τα πρώτα 2 χρόνια μετά τη διάγνωση μπορούσε να ανέλθει στα 30.724 δολάρια [51]. Η επιβάρυνση ήταν μικρότερη σε νέους ασθενείς και υψηλότερη σε ασθενείς με σοβαρότερες λοιμώξεις του κάτω άκρου. Η επιβάρυνση λόγω ακρωτηριασμού, μετά από εμφάνιση διαβητικών ελκών στα κάτω άκρα, εκτιμήθηκε μεταξύ 16.488 και 66.215 δολαρίων (ισοτιμία 1998) [51].

2.8. Πρόληψη διαβητικών ελκών

Η αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου εμφάνισης διαβητικού ποδιού σε κάθε ασθενή με ΣΔ είναι υψίστης σημασίας. Συστήνεται ετήσιος έλεγχος των κάτω άκρων όλων των ατόμων με ΣΔ και ακόμη συχνότερος έλεγχος σε όσους έχουν ιστορικό προηγηθέντος ακρωτηριασμού, επουλωθέν έλκος, γνωστή εγκατεστημένη περιφερική νευροπάθεια, μηχανικές παραμορφώσεις στον άκρο πόδα, άλλες γνωστές μικροαγγειοπαθητικές επιπλοκές (αμφιβλιστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια), κακό γλυκαιμικό έλεγχο ή / και καπνίζουν [52].

Ο έλεγχος αυτός περιλαμβάνει:

- επισκόπηση των κάτω άκρων και επιθεώρησή τους για τυχόν λύση της συνέχειας του δέρματος και μυοσκελετικές παραμορφώσεις,
- εκτίμηση της αγγειακής κατάστασης η οποία περιλαμβάνει ιστορικό διαλείπουσας χλωλότητας, ψηλάφηση των σφύξεων των αρτηριών των κάτω άκρων και μέτρηση του κνημοβραχιόνιου δείκτη (ΚΒΔ) σε όποιον συστήνεται.

Στα άτομα με ΣΔ άνω των 50 ετών και σε άτομα κάτω των 50 ετών με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου όπως αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα η διάρκεια διαβήτη πάνω από 10 έτη συνίσταται η μέτρηση του ΚΒΔ [52, 53].

Ο έλεγχος της αισθητικότητας των κάτω άκρων πρέπει να γίνεται με ευρέως χρησιμοποιούμενες δοκιμασίες όπως το μονοϊνίδιο των 10 g, η αίσθηση δονήσεων με διαπασών (σημείο εφαρμογής είναι η κορυφή του μεγάλου δακτύλου), η αίσθηση του πόνου με καρφίτσα, τα αχίλλεια αντανακλαστικά και η ουδός αντίληψης των δονήσεων με το βιοδιαθεσιόμετρο [52, 53]. Από τα προαναφερθέντα θα πρέπει να εξετάζονται δύο από αυτά. Είθισται να χρησιμοποιείται το μονοϊνίδιο και ένα από τα υπόλοιπα. Ένα ή περισσότερα παθολογικά τεστ υποδεικνύουν την ύπαρξη διαταραχής της προστατευτικής αισθητικότητας του ποδιού, ενώ τουλάχιστον δύο φυσιολογικές διαδικασίες αποκλείουν το ενδεχόμενο έκπτωσης της αισθητικότητας [52, 53].

Σημαντική είναι η επίδειξη όλων των δοκιμασιών στον πήχη του ασθενή και στη συνέχεια η πραγμάτωσή τους.

3. Αντιμετώπιση διαβητικών ελκών

3.1. Βασικές αρχές περιποίησης και γενικά μέτρα

Ο βασικός άξονας της αντιμετώπισης των διαβητικών ελκών είναι ο εκτεταμένος και τακτικός καθαρισμός του τραύματος. Το έλκος πρέπει να καλύπτεται από επιθέματα που διατηρούν ένα υγρό περιβάλλον. Η αποφόρτιση της πίεσης είναι ζωτικής σημασίας, σε συνδυασμό με τη διατήρηση επαρκούς ροής αίματος και τον έλεγχο της λοίμωξης.

Επίσης, στη γενική αντιμετώπιση των ελκών συμβάλλει ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος, η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, η διαχείριση της δυσλιπιδαιμίας, η διακοπή του καπνίσματος και η κατάλληλη διατροφή [54, 55]. Ο υποσιτισμός αποτελεί μείζονα παράγοντα που παρεμποδίζει την κανονική επούλωση συνεπώς, η κατάλληλη διατροφή πρέπει πάντα να αποτελεί μέρος της θεραπείας [56].

3.2. Καθαρισμός (*debridement*)

Ο καθαρισμός περιλαμβάνει την αφαίρεση της υπερκεράτωσης (κάλος), του νεκρωτικού δερματικού ιστού, των ξένων θραυσμάτων και των βακτηριακών στοιχείων του τραύματος. Όλα αυτά τα στοιχεία εμποδίζουν την επούλωση των ελκών. Η υπερκεράτωση δρα ως ξένο σώμα και αυξάνει την τοπική πίεση. Η αφαίρεση του κάλου και η προώθηση της απελευθέρωσης αυξητικών παραγόντων μετατρέπουν ένα περιβάλλον χρόνιας επουλωτικής πληγής σε ένα περιβάλλον οξείας επούλωσης καθιστώντας την πληγή πιο ικανή να ανταποκριθεί στην τοπική θεραπεία [57]. Υπάρχουν αρκετές διαφορετικές μέθοδοι καθαρισμού, όπως η χειρουργική επέμβαση, η βιοχειρουργική, τα παρασκευάσματα ενζύμων, οι πολυσακχαρίτες δεξτρανομερούς και οι υδρογέλες [58]. Η μέθοδος εκλογής για τη φροντίδα του διαβητικού έλκους θεωρείται η αποξήρανση με νυστέρι στο επίπεδο του αιμορραγικού ιστού [57]. Η απομάκρυνση του τύλου μειώνει την πίεση κατά 30%, αν και η διάρκεια αυτής της ανακούφισης παραμένει άγνωστη [59].

3.3. Επιθέματα

Η ανάπτυξη αποτελεσματικών επιθεμάτων για την αντιμετώπιση των διαβητικών ελκών είναι μια σημαντική πρόκληση. Ένα ιδανικό επίθεμα θα πρέπει να προσφέρει προστασία από δευτερογενείς λοιμώξεις, να παρέχει ένα περιβάλλον με

κατάλληλη υγρασία, να απομακρύνει το εξίδρωμα και να προάγει την αναγέννηση των ιστών. Τα επιθέματα αποτελούνται από φυσικά, τροποποιημένα ή συνθετικά πολυμερή, καθώς και από τα μίγματα ή τους συνδυασμούς αυτών και μπορούν να υποβάλλονται σε επεξεργασία με τη μορφή μεμβρανών, αφρών, υδροκολλοειδών και υδροπηκτικών. Επιπλέον, μπορούν να προσφέρουν θεραπευτικές ουσίες (φάρμακα, αυξητικούς παράγοντες, πεπτίδια, βλαστικά κύτταρα ή / και άλλες βιοδραστικές ουσίες) [60].

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι ένα είδος επιθέματος είναι αποτελεσματικότερο έναντι κάποιου άλλου στην επούλωση των ελκών. Οι επαγγελματίες υγείας οφείλουν να εξετάσουν πτυχές όπως το κόστος και τα χαρακτηριστικά των ελκών ώστε να επιλέξουν τον πιο κατάλληλο τύπο επιθέματος [61].

3.4. Αποφόρτιση

Η μείωση της πελματιαίας πίεσης είναι ζωτικής σημασίας για την επούλωση των διαβητικών ελκών. Υπάρχουν πολλές τεχνικές για την αναδιανομή του φορτίου στην πελματιαία επιφάνεια του ποδιού. Αυτές οι τεχνικές μπορούν να διακριθούν ως μη αφαιρούμενες, αφαιρούμενες και χειρουργικές παρεμβάσεις. Η μη αφαιρούμενη ομάδα περιλαμβάνει μπότες που ανακουφίζουν την πίεση περικλείοντας ολόκληρο το κάτω άκρο. Η αφαιρούμενη ομάδα αποτελείται από μπότες που περικλείουν τον άκρο πόδα παρέχοντας ανακατανομή της πίεσης και μείωση της μηχανικής φόρτισης στην περιοχή του έλκους. Αυτή η ομάδα περιέχει επίσης θεραπευτικά υποδήματα. Στην τρίτη ομάδα, στις χειρουργικές παρεμβάσεις ανήκουν η επιμήκυνση του Αχιλλείου τένοντα, η εκτομή της κεφαλής του μεταταρσίου και οι ενέσεις υγρής σιλικόνης κάτω από τις κεφαλές των μεταταρσίων. Ωστόσο, αρκετές προοπτικές ελεγχόμενες μελέτες

έχουν δείξει ότι οι χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να έχουν περιορισμένη μόνο πρόσθετη αξία στην επούλωση του έλκους σε σύγκριση με τη συντηρητική θεραπεία [59, 62].

3.5. Αποκατάσταση κυκλοφορίας: Επαναγγείωση

Η ΠΑΝ είναι μία από τις συνηθέστερες συνυπάρχουσες καταστάσεις σε ασθενείς με ΣΔ και ένας από τους ισχυρότερους προγνωστικούς παράγοντες της ανάπτυξης έλκους στα κάτω άκρα με αυξημένο κίνδυνο για ακρωτηριασμό [63]. Ο ακρογωνιαίος λίθος στη θεραπεία των ελκών που επιπλέκονται με την παρουσία ΠΑΝ είναι η επαναγγείωση. Υπάρχουν πολλές χειρουργικές επεμβάσεις (αγγειοπλαστική, ενδαρτηρεκτομή, εμβολισμός ή παράκαμψη) που μπορούν να πραγματοποιηθούν. Η επιλογή της κατάλληλης επέμβασης βασίζεται σε διάφορες παραμέτρους, όπως η γενική κατάσταση του ασθενούς και η σοβαρότητα της ισχαιμίας. Σε περίπτωση συνυπάρχουσας λοίμωξης, ο έλεγχος αυτής και η επαναγγείωση πρέπει να προχωρήσουν παράλληλα [63].

3.6. Διαχείριση της λοίμωξης

Όλοι οι ασθενείς με ΣΔ και έλκος ποδιού πρέπει να αξιολογούνται για την παρουσία λοίμωξης. Η λοίμωξη στο διαβητικό πόδι διαγιγνώσκεται κλινικά και όχι εργαστηριακά [19, 20]. Ωστόσο, η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της οστεομυελίτιδας είναι η θετική καλλιέργεια από ένα άσηπτο δείγμα οστού [19, 20]. Η σοβαρότητα της λοίμωξης θα πρέπει να αξιολογηθεί μετά την αφαίρεση του τύλου και του νεκρωτικού ιστού. Η θεραπεία με αντιβιοτικά δεν είναι πάντα απαραίτητη και οι κλινικά μη μολυσμένες πληγές δεν απαιτούν αντιμικροβιακή θεραπεία [19, 20]. Οι περισσότεροι ασθενείς με ήπιες και μέτριες λοιμώξεις μπορούν να υποβληθούν σε

θεραπεία με από του στόματος αντιβιοτικά [20]. Αντίθετα, οι ασθενείς που έχουν συστηματικά συμπτώματα θα πρέπει να αξιολογούνται για νεκρωτικές λοιμώξεις, γάγγραινα ή βαθιά αποστήματα, τα οποία συχνά απαιτούν επείγουσα χειρουργική επέμβαση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η πρώιμη χειρουργική επέμβαση μπορεί να είναι πολύ χρήσιμη καθώς μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ακρωτηριασμού κάτω άκρου [19, 20].

3.7. Συμπληρωματικές θεραπείες διαβητικών ελκών

Οι συμπληρωματικές θεραπείες για τη θεραπεία των διαβητικών ελκών χρησιμοποιούνται εδώ και πολλά χρόνια. Βιοϋποκατεργασμένα υποκατάστατα δέρματος, πρωτεΐνες ΕΘΟ, αυξητικοί παράγοντες, υπερβαρικό οξυγόνο, θεραπεία τραυμάτων με αρνητική πίεση και ηλεκτρική διέγερση είναι μερικές από τις διαθέσιμες επιλογές [33]. Επιπλέον, πολλές υποσχόμενες τεχνικές βρίσκονται υπό διερεύνηση. Αυτές περιλαμβάνουν τεχνολογίες που μπορούν να φορεθούν, όπως οι έξυπνες κάλτσες που μπορούν να παρέχουν μετρήσεις πίεσης σε μια προσπάθεια να αποφευχθεί η ανάπτυξη ελκών και τα 3D εκτυπωμένα ισοδύναμα δέρματος [33]. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα, αλλά απαιτούνται πρόσθετες μελέτες προτού να προκύψουν αξιόπιστα συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα αυτών των τεχνικών [64, 65].

Βιομηχανικά υποκατάστατα δέρματος

Στην ομάδα αυτή, δύο προϊόντα, το Apligraf και το Dermagraft (Organogenesis, Inc., Canton, Μασαχουσέτη, ΗΠΑ), είναι εγκεκριμένα από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για τη θεραπεία των διαβητικών ελκών. Το Apligraf είναι ένα μόσχευμα που αποτελείται από καλλιεργημένο ζωντανό χόριο και διαδοχικά

καλλιεργημένη επιδερμίδα, που προέρχεται από νεογνική ακροποσθία. Περιέχει τέσσερα συστατικά: ΕΘΟ, βιώσιμους αλλογενείς δερματικούς ινοβλάστες, επιδερμικά κερατινοκύτταρα και κεράτινη στιβάδα. Η ΕΘΟ αποτελείται από πλέγμα κολλαγόνου βοοειδών τύπου I οργανωμένο σε ινίδια και πρωτεΐνες που παράγονται από ινοβλάστες. Οι δερματικοί ινοβλάστες παράγουν αυξητικούς παράγοντες που διεγείρουν την επούλωση των ελκών, συμβάλλουν στο σχηματισμό νέου δερματικού ιστού ή παρέχουν παράγοντες που βοηθούν στη διατήρηση της υπερκείμενης επιδερμίδας. Τα κερατινοκύτταρα της επιδερμίδας σχηματίζουν την επιδερμίδα, παράγουν αυξητικούς παράγοντες για να διεγείρουν την επούλωση πληγών και να επιτύχουν την επούλωση μέσω ίνωσης, χημειοταξίας, αγγειογένεσης και άλλων κυτταρικών δραστηριοτήτων που συχνά είναι διαταραγμένες στα χρόνια έλκη [66]. Η κεράτινη στιβάδα αποτελεί το φυσικό φραγμό για μηχανική βλάβη, τη μόλυνση ή την ξηρότητα του τραύματος [67]. Το Dermagraft είναι μία αλλογενής, ανθρώπινη νεογνική καλλιέργεια δερματικών ινοβλαστών, που αναπτύσσεται σε βιοαπορροφήσιμο ικρίωμα πολυγαλακτίνης. Οι ινοβλάστες εκκρίνουν μια πλούσια συγκέντρωση συστατικών ΕΘΟ όπως το κολλαγόνο και οι γλυκοζαμινογλυκάνες [68]. Το Dermagraft περιέχει επίσης αυξητικούς παράγοντες όπως ο PDGF, ο αυξητικός παράγοντας τύπου ινσουλίνης (IGF), ο μιτογόνος για τα κερατινοκύτταρα (KGF) αυξητικός παράγοντας, ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας που δεσμεύει την ηπαρίνη (HBEGF) -α και ο VEGF. Οι πρωτεΐνες της ΕΘΟ και οι αυξητικοί παράγοντες παραμένουν δραστικοί μετά την εμφύτευση στο έλκος.

Αυξητικοί παράγοντες

Οι αυξητικοί παράγοντες διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο σε πολλές από τις βασικές κυτταρικές δραστηριότητες που εμπλέκονται στη διαδικασία επούλωσης,

συμπεριλαμβανομένης της κυτταρικής διαίρεσης, της μετανάστευσης κυττάρων, της αγγειογένεσης και της σύνθεσης μορίων ΕΘΟ [69]. Έτσι, τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχουν χρησιμοποιηθεί τοπικά σκευάσματα αυξητικών παραγόντων στην επούλωση πληγών [70]. Ο PDGF, σε μορφή πηκτής ή μπεκαπλερμίνη, είναι ο μόνος αυξητικός παράγοντας που εγκρίθηκε από το FDA για χρήση σε έλκος διαβητικού ποδιού πριν από 10 χρόνια και διατίθεται στο εμπόριο ως Regranex Gel (Smith & Nephew plc., Ηνωμένο Βασίλειο) [54]. Αυτό είναι εμπορικά διαθέσιμο από το 1998 [71]. Ο PDGF είναι μια πρωτεΐνη που απαντάται στα αιμοπετάλια, στα μακροφάγα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ενεργοποιεί τα φλεγμονώδη κύτταρα και διεγείρει τη μιτογένεση και τη μετανάστευση των κυττάρων, τη σύνθεση συστατικών πρωτεΐνης καθώς και τη σύνθεση ΕΘΟ. Η θεραπεία με PDGF στα διαβητικά έλκη χρησιμοποιείται ευρέως και έχει αναφερθεί ότι βελτιώνει τα ποσοστά επούλωσης στις 12 εβδομάδες κατά 34% [72]. Σημειωτέον, ο FDA προσέθεσε μια προειδοποίηση στην ετικέτα ασφαλείας αυτού του προϊόντος, καθώς οι ασθενείς που χρησιμοποιούν τρία ή περισσότερα σωληνάρια της μπεκαπλερμίνης παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από κακοήθεια [44]. Ο βασικός αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (bFGF), ο ανασυνδυσασμένος ανθρώπινος επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (rh-EGF), ο ανασυνδυσασμένος ανθρώπινος αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (rhVEGF), ο παράγοντας ανάπτυξης των νέρων (NGF) και οι αυξητικοί παράγοντες που απομονώθηκαν σε υψηλές συγκεντρώσεις από πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια έχουν χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία για τη διέγερση της διαδικασίας επούλωσης με πολλούς διαφορετικούς τρόπους όπως η ρύθμιση της κυτταρικής ανάπτυξης, ο πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση των κυττάρων που συμμετέχουν στην επούλωση ή η διέγερση της αγγειογένεσης [55, 69, 70, 73, 74]. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες που να

επιβεβαιώνουν θετικά αποτελέσματα των αυξητικών παραγόντων στη διαδικασία της επούλωσης διαβητικών ελκών [75].

Υπερβαρικό οξυγόνο

Η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο έχει χρησιμοποιηθεί ως συμπληρωματική θεραπεία για τα διαβητικά έλκη για περισσότερο από τέσσερις δεκαετίες και έχει αναφερθεί ότι μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης ακρωτηριασμών σε ασθενείς με ΣΔ και ισχαιμικά έλκη κάτω άκρου [33]. Η θεραπεία μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στη μικροβιακή ισορροπία, τη μόλυνση των μαλακών μορίων και την αγγειογένεση. Σε διαβητική μικροαγγειοπαθητική νόσο, οι αποστάσεις μεταξύ των τριχοειδών αγγείων αυξάνονται και η λειτουργία τους μειώνεται. Υπό την παρουσία αυτής της παθολογικής κατάστασης, το οξυγόνο πρέπει να διαχέεται σε μεγαλύτερες αποστάσεις, επομένως απαιτούνται υψηλότερα επίπεδα μερικής πίεσης οξυγόνου στην άκρη των τριχοειδών [76]. Ωστόσο, η αξία της θεραπείας με υπερβαρικό οξυγόνο παραμένει αμφισβητούμενη λόγω των αντικρουόμενων δεδομένων στη βιβλιογραφία [77, 78]. Μία μεγάλη μελέτη με 6.259 άτομα με ΣΔ έδειξε ότι η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο δεν βρέθηκε να βελτιώνει την πιθανότητα θεραπείας ενός τραύματος ή να μειώνει την πιθανότητα ακρωτηριασμού [79].

Θεραπεία με εφαρμογή αρνητικής πίεσης

Η θεραπεία τραύματος με εφαρμογή αρνητικής πίεσης (NPWT) περιλαμβάνει την εφαρμογή τοπικής υποατμοσφαιρικής πίεσης [80]. Η αποτελεσματικότητα του NPWT μπορεί να εξηγηθεί από διάφορους μηχανισμούς, όπως η απομάκρυνση του υπερβολικού υγρού του τρίτου χώρου από την περιοχή του έλκους [81, 82], η μείωση του βακτηριακού φορτίου του τραύματος ή από το σχηματισμό αυξημένου κοκκιώδους

ιστού με πολυάριθμα μικρά αιμοφόρα αγγεία μέσω κινητοποίησης των EPC [83]. Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα, όπως σε μια αναδρομική ανασκόπηση 25 ασθενών που διαπιστώθηκε αύξηση της βακτηριακής επιβάρυνσης κατά 43% των τραυμάτων που έλαβαν θεραπεία με NPWT [83]. Οι συστάσεις μιας διεθνούς συναίνεσης για τη χρήση θεραπείας αρνητικής πίεσης στην επούλωση πληγών ήταν θετικές για τα διαβητικά έλκη χωρίς ισχαιμία [84]. Παρόλα αυτά, χρειάζονται περισσότερα στοιχεία για να τεκμηριωθεί η θέση του NPWT στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Ηλεκτρική διέγερση

Τόσο η ηλεκτρική διέγερση όσο και η θεραπεία κρουστικών κυμάτων έχουν τη δυνατότητα να αποτελέσουν συμπληρωματική θεραπεία για τα διαβητικά έλκη. Η διέγερση του παλμικού ηλεκτρομαγνητικού πεδίου (PEMF) σε κυτταροκαλλιέργειες φαίνεται να μειώνει τον χρόνο διπλασιασμού των ινοβλαστών και των ενδοθηλιακών κυττάρων και να έχει βακτηριοστατικά και βακτηριοκτόνα αποτελέσματα αυξάνοντας τη μετανάστευση ουδετερόφιλων και μακροφάγων [85]. Από την άλλη πλευρά, η θεραπεία με κρουστικά κύματα φαίνεται να διεγείρει την πρώιμη έκφραση των αυξητικών παραγόντων που σχετίζονται με την αγγειογένεση. Ως εκ τούτου, έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη νέων αγγείων που βελτιώνει την παροχή αίματος, αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και επιταχύνει την αναγέννηση των ιστών και την επούλωση [86]. Ωστόσο, υπάρχει έλλειψη κλινικών δοκιμών στη βιβλιογραφία που αποδεικνύουν τα οφέλη αυτών των δύο μεθόδων στην επούλωση των διαβητικών ελκών [75].

4. Αντιμετώπιση διαβητικών ελκών με τη μέθοδο RGTA matrix

4.1. Τεχνολογία Matrix Therapy Regenerating Agent (RGTA)

Η ΕΘΟ αποτελείται από ένα δίκτυο μακρομορίων με μια πληθώρα δομικών πρωτεϊνών, ενζύμων και διαλυτών παραγόντων, οι οποίοι αλληλεπιδρούν δυναμικά με τα περιβάλλοντα κύτταρα, προκειμένου να διατηρηθεί η δομή των ιστών και η ομοιοστασία. Η θειική ηπαράνη (ΘΗ) αποτελεί βασικό συστατικό της ΕΘΟ, μέσω της ικανότητάς της να αποθηκεύει, να προστατεύει και να ρυθμίζει τη βιοδιαθεσιμότητα των παραγόντων επικοινωνίας που απαιτούνται για την κανονική αποκατάσταση των ιστών [87]. Η καταστροφή της ΘΗ έπειτα από τραυματισμό έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση κυτταροκινών από την ΕΘΟ και την αποσταθεροποίηση του μικροπεριβάλλοντος των ιστών [88].

Τα matrix therapy regenerating agents (RGTA) είναι χημικά κατασκευασμένα πολυμερή που έχουν σχεδιαστεί ειδικά για να αντικαταστήσουν τη ΘΗ στο έλκος. Τα RGTA προστατεύουν φυσικά τις υπάρχουσες δομικές πρωτεΐνες και σηματοδότησης και με αυτόν τον τρόπο βελτιώνεται η ταχύτητα και η ποιότητα της επούλωσης. Ο μηχανισμός δράσης των RGTA έχει διερευνηθεί σε πολλά συστήματα βλάβης ιστών, με συχνά αξιοσημείωτα αποτελέσματα [88].

Έχουν καθοριστεί περίπου 300 πρωτεΐνες ΕΘΟ [88]. Αυτές περιλαμβάνουν τα είδη κολλαγόνου, που είναι τα κύρια δομικά συστατικά της ΕΘΟ, τις πρωτεογλυκάνες (PGs) και τις πρωτεΐνες με συνδεδεμένες αλυσίδες γλυκοζαμινογλυκάνης (GAG) που προσδίδουν νερό και δεσμεύουν αυξητικούς παράγοντες. Επίσης, υπάρχουν και οι γλυκοπρωτεΐνες που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη δομή της ΕΘΟ και την κυτταρική επικοινωνία και επιπλέον, ενεργούν ως δεξαμενή για αυξητικούς παράγοντες. Εκτός από αυτές τις κεντρικές πρωτεΐνες, η ΕΘΟ περιλαμβάνει πολλές

άλλες πρωτεΐνες όπως ένζυμα, αυξητικούς παράγοντες και κυτταροκίνες [89]. Η ΕΘΟ κάθε ιστού είναι μια μοναδική σύνθεση αυτών των στοιχείων στον τρισδιάστατο χώρο και ο έλεγχος της ευαίσθητης ισορροπίας των ενζυματικών και μη ενζυματικών δραστηριοτήτων είναι καθοριστικής σημασίας για τη φυσιολογική λειτουργία των ιστών. Αυτό υπογραμμίζεται από την ύπαρξη πολυάριθμων παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με τα μη ρυθμισμένα συστατικά της ΕΘΟ, όπως η οστεοαρθρίτιδα, η φλεγμονή και η κακοήθεια [90].

Η ΘΗ ανήκει σε μια υποκατηγορία θειωμένων GAG που διαδραματίζουν βασικό ρόλο στη ρύθμιση της ομοιόστασης των ιστών. Στην ΕΘΟ, τα μόρια ΘΗ υπάρχουν ως πρωτεογλυκάνες θειικής ηπαράνης (HSPG), οι οποίες περιλαμβάνουν μια πρωτεΐνη πυρήνα στην οποία μία ή περισσότερες αλυσίδες ΘΗ είναι ομοιοπολικά συνδεδεμένες. Οι HSPG μπορεί να εκφράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων, που εκκρίνονται στην ΕΘΟ ή σε εκκριτικά κυστίδια. Εν συντομία, η ΘΗ είναι ένα κρίσιμο στοιχείο της ΕΘΟ, που ικανοποιεί:

- το ρυθμό αρχιτεκτονικής: Οι HSPG συνδέουν τις πρωτεΐνες της ΕΘΟ όπως το κολλαγόνο, την ινωδονεκτίνη και τη λαμινίνη σε συγκεκριμένες θέσεις δέσμευσης, προστατεύοντας αυτές τις πρωτεΐνες από την πρωτεολυτική αποικοδόμηση, σχηματίζοντας ένα ικρίωμα γύρω από τα κύτταρα, συμβάλλοντας έτσι στην χωρική οργάνωση της ΕΘΟ [87]
- το ρόλο προστασίας: Η δομική πολυπλοκότητα (βαθμός υποκατάστασης και θέση θειικών ομάδων) της θειικής ηπαράνης επιτρέπει τη δέσμευση ειδικών πεπτιδίων και πρωτεϊνών της ΕΘΟ [91]. Με τη δέσμευση αυξητικών παραγόντων, κυτταροκινών και χημειοκινών, οι HSPGs προστατεύουν τους παράγοντες από τη διάβρωση και ελέγχουν τη συγκράτησή τους, ρυθμίζοντας έτσι την τοπική ικανότητα συγκέντρωσης και σηματοδότησης. Σε μερικές

περιπτώσεις, οι παράγοντες παραμένουν δεσμευμένοι στη ΘΗ όταν δεσμεύουν τους αντίστοιχους υποδοχείς τους, έτσι ώστε οι HSPG να 'παρουσιάζουν' τον υποκαταστάτη στον αντίστοιχο υποδοχέα του, ενώ σε άλλες περιπτώσεις απαιτείται διάσπαση του παράγοντα από το ΘΗ για τη λειτουργία του.

4.2 Θεραπεία βασισμένη στα RGTA

Η θεραπεία με RGTA βασίζεται στην ιδέα της αποκατάστασης του κυτταρικού μικροπεριβάλλοντος, η οποία διακόπτεται μετά από τον τραυματισμό του ιστού, με στόχο την προώθηση της επικοινωνίας μεταξύ των κυττάρων και την αποκατάσταση της ομοιοστασίας του ιστού. Οι αναγεννητικοί παράγοντες είναι μιμητικά της ΘΗ, ειδικά σχεδιασμένα για να αντικαταστήσουν τη ΘΗ σε κατεστραμμένο ιστό, επιταχύνοντας την ταχύτητα και ενισχύοντας την ποιότητα της επισκευής των ιστών. Οι μοναδικές ιδιότητές τους αποτέλεσαν αντικείμενο εντατικών προ-κλινικών μελετών και βρισκόμαστε τώρα στο σημείο όπου εξετάζεται πλήρως η κλινική χρησιμότητα αυτών των πολυμερών.

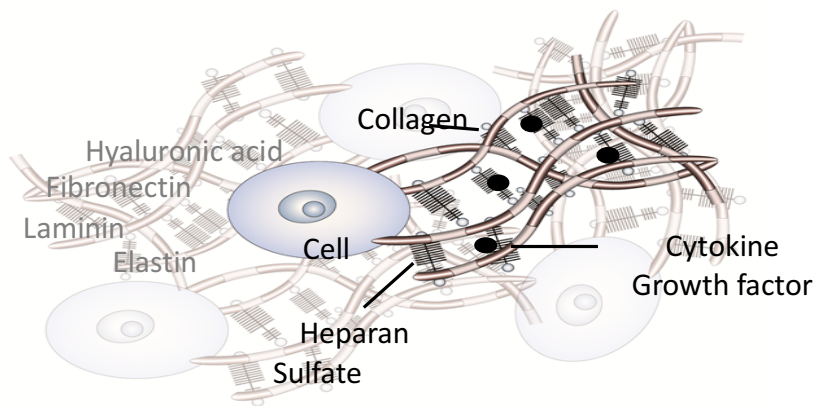
Τα RGTA είναι χημικά κατασκευασμένα πολυμερή με υποκατάστατα θειικών και καρβοξυλομάδων, στα οποία μπορούν να προστεθούν άλλες ομάδες όπως λιπαρά οξέα, αμινοξέα ή άλλες ουσίες φαρμακολογικού ενδιαφέροντος σε συγκεκριμένες συγκεντρώσεις και θέσεις, με βάση την απόδοσή τους *in vitro* (αλληλεπίδραση με πρωτεΐνες ΕΘΟ και παράγοντες ανάπτυξης) και *in vivo* (ικανότητες αναγέννησης ιστών). Είναι σημαντικό αυτό το ημισυνθετικό μονοπάτι να ελέγχεται ιδιαίτερα, επιτρέποντας τον σχεδιασμό και την παραγωγή καλά χαρακτηρισμένων μορίων με σημαντική θεραπευτική αξία [88].

Αν και δομικά και λειτουργικά είναι ανάλογη με τη φυσικώς παραγόμενη ΘΗ, μία από τις πιο κρίσιμες ιδιότητες του RGTA είναι η αντοχή του στην ενζυματική

αποικοδόμηση. Αυτό επιτρέπει στα RGTA να διατηρούν τη δομή και τη δραστικότητα τους ακόμη και στο μικροπεριβάλλον των χρόνιων τραυμάτων, που χαρακτηρίζεται από ανεξέλεγκτη πρωτεολυτική δραστηριότητα [92]. Σε τραυματισμένους ιστούς, η ΘΗ, που υπάρχει στην κυτταρική επιφάνεια και εντός της ΕΘΟ, αποικοδομείται από την ηπαράναση και από άλλα συστατικά της ΕΘΟ που απαιτούνται για την επούλωση τραυμάτων και καταστρέφονται από τοπικά εκκρινόμενες πρωτεάσες. Σε αντίθεση με τις υπομονάδες δισακχαρίτη ΘΗ, οι οποίες συνδέονται με δεσμούς άνθρακα-άνθρακα β1-4 ευαίσθητες στην ενζυματική διάσπαση, οι υπομονάδες RGTA συνδέονται με δεσμούς άνθρακα-άνθρακα α1-6, καθιστώντας το RGTA εντελώς ανθεκτικό σε αποικοδόμηση από ενδογλυκοσιδάσες γνωστές για την πέψη των φυσικών GAG, συμπεριλαμβανομένης της χονδροϊτανάσης ABC, της δεξτράσης, της υαλουρονιδάσης και ενός μείγματος των ηπαριπινασών I, II και III [93]. Με αυτό τον τρόπο, το RGTA μπορεί να αντικαταστήσει την κατεστραμμένη ΘΗ, αντιστρέφοντας το εχθρικό μικροπεριβάλλον και προωθώντας την επούλωση των ιστών.

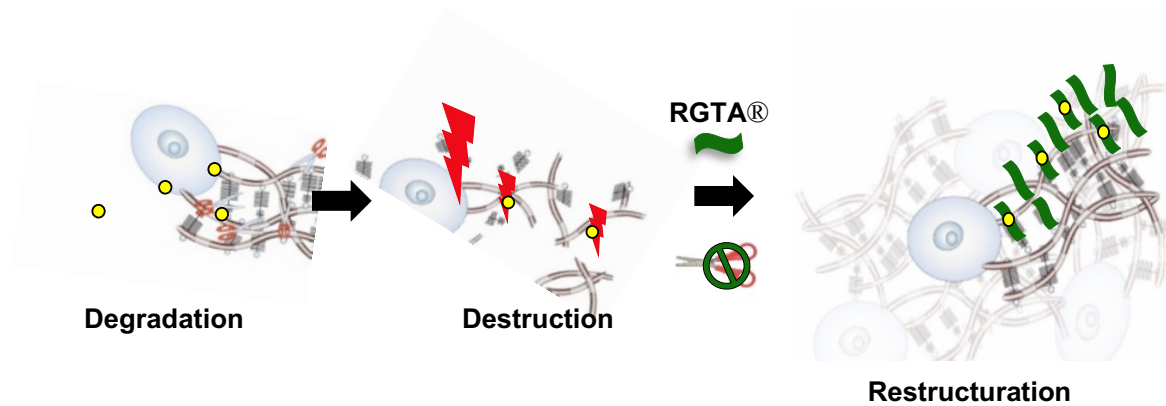
Η αποικοδόμηση της ΘΗ στη θέση του τραυματισμένου ιστού, οδηγεί στην αποδιοργάνωση της ΕΘΟ και εκθέτει τις δομικές και επικοινωνιακές πρωτεΐνες στη δράση της πρωτεάσης. Το RGTA ενισχύει την αποκατάσταση της φυσικής αρχιτεκτονικής της ΕΘΟ, εντοπίζοντας ειδικά τον τραυματισμένο ιστό [94], όπου μπορεί να δεσμεύσει ελεύθερες θέσεις σύνδεσης ηπαράνης που υπάρχουν σε δομικές πρωτεΐνες όπως κολλαγόνο, φιβρονεκτίνη και λαμινίνη . Αυτή η δέσμευση έχει δύο σημαντικές συνέπειες. Πρώτον, χρησιμεύει στην προστασία των πρωτεϊνών της ΕΘΟ από πρωτεολυτική αποικοδόμηση και, δεύτερον, διευκολύνει την ανασυγκρότηση του ικρίωματος ΕΘΟ, ένα απαραίτητο πρώτο βήμα στην αποκατάσταση ενός μικροπεριβάλλοντος που συμβάλλει στην επιδιόρθωση των ιστών.

Η ικανότητα του RGTA να προστατεύει και με τον τρόπο αυτό να ενισχύει τη σήμανση των πεπτιδίων και των αυξητικών παραγόντων, αποκαθιστώντας το δίκτυο επικοινωνίας της ΕΘΟ, είναι ένα άλλο βασικό χαρακτηριστικό που αποτελεί τη βάση της θεραπευτικής δράσης του RGTA και είναι καλά τεκμηριωμένο. Σε χρόνιες πληγές, μειώνονται τα επίπεδα των αυξητικών παραγόντων που απαιτούνται για το σχηματισμό της ΕΘΟ, την αναδιαμόρφωση, τη διαμόρφωση του κοκκιώδους ιστού και την επανεπιθηλίωση. Αυτό οφείλεται, εν μέρει, στα υψηλά επίπεδα πρωτεολυτικών ενζύμων που απελευθερώνονται από τα φλεγμονώδη κύτταρα καθώς και στην παρουσία αντιδραστικών ριζών οξυγόνου. Το RGTA δεσμεύει πολυάριθμους αυξητικούς παράγοντες δέσμευσης της ηπαρίνης συμπεριλαμβανομένων των FGF [95], VEGF [96] και TGF- β ή χημειοκίνες όπως SDF-1 [97] και με αυτό τον τρόπο ελέγχει τη βιοδιαθεσιμότητά τους, τους προστατεύει από πρωτεολυτική αποικοδόμηση [98] (που μπορεί να οφείλεται στην προστατευτική επίδραση της άμεσης δέσμευσης και / ή λόγω της ικανότητας του RGTA να αναστέλλει ένζυμα όπως η ελαστάση πλασμίνης ή ουδετερόφιλων). Με την αποκατάσταση της χωρο-χρονικής κατανομής των αυξητικών παραγόντων, το RGTA μπορεί να επηρεάσει σημαντικές διεργασίες που συμβάλλουν στην επούλωση και αναγέννηση των ιστών, όπως η κυτταρική μετανάστευση και διαφοροποίηση [99] και η αγγειογένεση [96], πέρα από την παροχή γενικής προστασίας έναντι του οξειδωτικού στρες και της απόπτωσης [100, 101].



Εικόνα 3. Η δομή της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας σε υγιή ιστό. Οι δομικές πρωτεΐνες συνδέονται μέσω γλυκοζαμινογλυκανών, όπως π.χ. η θειική ηπαράνη. Η θειική ηπαράνη, επίσης, δεσμεύει τις κυτταροκίνες και τους αυξητικούς παράγοντες, προστατεύοντάς τους από την αποδόμηση.

Τα RGTA είναι η τεχνολογία που διέπει τα δύο εμπορικά διαθέσιμα προϊόντα, τα οποία έχουν καταχωρηθεί ως ιατροτεχνολογικές συσκευές: το CACIPLIQ για τις χρόνιες δερματικές πληγές λόγω έλκους και το CACICOL20 για τα έλκη δυστροφίας του κερατοειδούς [88]. Ο μοναδικός τρόπος δράσης των RGTA στα προϊόντα CACIPLIQ και CACICOL20 ικανοποιεί τον ορισμό της ιατροτεχνολογικής συσκευής για τα προϊόντα αυτά, σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο. Σε αυτές τις μορφές, τα RGTA δεν επιτυγχάνουν τον πρωταρχικό τους στόχο μέσω χημικών δράσεων εντός ή επί του σώματος του ανθρώπου ή άλλων ζώων και δεν εξαρτώνται από το που μεταβολίζονται για την επίτευξη των στόχων τους.



Εικόνα 4. Καταστροφή της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας έπειτα από τραυματισμό και αναδόμηση παρουσίας RGTA. Μετά από τραυματισμό, ένζυμα απελευθερώνονται από τα κύτταρα, γεγονός που οδηγεί σε αποδόμηση των γλυκοζαμινογλυκανών. Η απώλεια αυτού του προστατευτικού συστατικού παράγοντα καθιστά τις κυτταροκίνες και τους αυξητικούς παράγοντες ευάλωτους στην αποδόμηση, συντελώντας στην καταστροφή και αποδιοργάνωση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας.

Βάσει του τρόπου δράσης των RGTA, η συχνότητα εφαρμογής τους εξαρτάται από την περιοδικότητα της ανανέωσης της ΕΘΟ, η οποία αντικατοπτρίζει την εν εξελίξει διαδικασία αναδιαμόρφωσης των ιστών. Στην περίπτωση του δέρματος (ή βλεννογόνου), κατόπιν τραυματισμού, ο ενεργός ανασχηματισμός λαμβάνει χώρα κάθε 2-3 μέρες, καθώς τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται. Κατά συνέπεια τα RGTA πρέπει να εφαρμόζονται μόνο δύο φορές τη βδομάδα. Πιο συχνή εφαρμογή δεν θα είναι αποτελεσματική, καθώς οι προηγούμενες θεραπείες θα έχουν οδηγήσει σε κορεσμό, δηλαδή σε κατάληψη όλων των διαθέσιμων θέσεων δέσμευσης πρωτεϊνών στην ΕΘΟ, με τα μόρια RGTA. Σε μία τέτοια περίπτωση, συχνότερη εφαρμογή του RGTA, συνεπάγεται περίσσεια μη συνδεδεμένων μορίων, τα οποία μπορεί να έχουν αντίθετη δράση, συνδέοντας αυξητικούς παράγοντες κι απομακρύνοντάς τους από την ΕΘΟ.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σκοπός

Η αντιμετώπιση των ελκών είναι πολύ σημαντική για τη μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας στους ασθενείς με ΣΔ. Οι επιλογές που υπάρχουν έως τώρα όπως αναφέρθηκε επικεντρώνονται στην αποφόρτιση πίεσης και στον καθαρισμό του έλκους (debridement). Η χρήση των υπόλοιπων θεραπευτικών επιλογών φαίνεται να μην έχει μέχρι στιγμής επαρκώς τεκμηριωμένα δεδομένα στην επούλωση των ελκών.

Για το λόγο αυτό πραγματοποιήσαμε αυτήν την ανοικτή τυχαίοποιημένη μελέτη ασθενών-μαρτύρων για να αξιολογήσουμε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα χορήγησης CACIPLIQ σε ασθενείς με χρόνια, ανθεκτικά στην επούλωση έλκη που οφείλονται στο ΣΔ.

2. Πληθυσμός και μέθοδοι της μελέτης

2.1 Άτομα της μελέτης

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν συνολικά 27 άτομα με ΣΔ και χρόνια νευροπαθητικό έλκος στα κάτω άκρα. 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).

Οι συμμετέχοντες για να πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη έπρεπε να ήταν άνω των 18 ετών και να είχαν διαγνωσθεί με ΣΔ όπως ορίζεται από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) [1]. Επίσης, ο δείκτης μάζας σώματος έπρεπε να ήταν κάτω από $<40 \text{ kg/m}^2$ και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) κάτω από 10.0%. Επιπλέον, οι συμμετέχοντες έπρεπε να είναι δεκτικοί στην

απαιτούμενη εκπαίδευση, να χρησιμοποιούν μεθόδους αποφόρτισης και να συμμορφώνονται με το πλάνο των απαιτούμενων επισκέψεων για τη μελέτη. Όσων αφορά τα έλκη, θα έπρεπε να έχουν διάρκεια μεγαλύτερη των 6 εβδομάδων κατά τη στιγμή της ένταξης των ασθενών στη μελέτη και να είναι νευροπαθητικά.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη:

- 1) η συμμετοχή του ασθενούς κατά το τελευταίο τρίμηνο σε άλλη μελέτη, η οποία μπορεί να επηρεάζει τα αποτελέσματα ή τα συμπεράσματα της τρέχουσας μελέτης,
- 2) γυναίκες που κυοφορούν ή είναι σε γαλουχία, καθώς και γυναίκες σε ηλικία τεκνοποίησης, που δε λαμβάνουν μέτρα αντισύλληψης,
- 3) ασθενείς με κακοήθεια, σοβαρή ηπατική νόσο, τελικού σταδίου νεφρική νόσο ή οποιαδήποτε άλλη ιατρική κατάσταση, η οποία σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή θα καθιστούσε τον ασθενή ακατάλληλο υποψήφιο για να συμμετάσχει στη μελέτη.
- 4) στοιχεία ενεργού λοίμωξης στο έλκος όπως αυτή ορίζεται από τις Αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες [19].
- 5) ύπαρξη σοβαρής ΠΑΝ, όπως αυτή ορίζεται με τιμή ΚΒΔ < 0.4,
- 6) έλκος το οποίο έχει ξεκινήσει να επουλώνεται πετυχαίνοντας μείωση της επιφάνειας της πληγής $\geq 30\%$, μετά την πάροδο 2 εβδομάδων με τη συνήθη καθιερωμένη πρότυπη θεραπεία,
- 7) ενεργή οστεο-αρθροπάθεια Charcot βασισμένη σε κλινική ή ακτινολογική εξέταση,
- 8) έλκη άλλης αιτιολογίας πλην του ΣΔ (π.χ. οφειλόμενα σε ακτινοβολία, έλκη που οφείλονται σε φλεβική-αγγειακή ανεπάρκεια),
- 9) χειρουργική επέμβαση, άλλη πλην του χειρουργικού καθαρισμού, στο υπό μελέτη έλκος του ποδός, εντός 3 εβδομάδων πριν την ένταξη των ασθενών στη μελέτη
- 10) κατάχρηση αλκοόλ ή άλλων εξαρτησιογόνων ουσιών,

11) ευαισθησία στην ηπαρίνη και τα ανάλογά της,

12) τυχαία τιμή σακχάρου στο αίμα >350 mg/dl κατά τις 2 εβδομάδες της περιόδου διαλογής.

Η μελέτη εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου (Γ.Ν.Α. “Λαϊκό”). Όλοι οι εξεταζόμενοι υπέγραψαν το έντυπο συγκατάθεσης πριν τη συμμετοχή τους στη μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι [102].

2.2. Μέθοδοι της μελέτης

Πρόκειται για μία ανοικτή τυχαιοποιημένη μελέτη ασθενών-μαρτύρων διάρκειας 16 εβδομάδων. Όλες οι επισκέψεις της μελέτης πραγματοποιήθηκαν στο Ερευνητικό Εργαστήριο του Διαβητολογικού Κέντρου της Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών (Γ.Ν.Α. “Λαϊκό”).

Στη μία ομάδα της μελέτης η αντιμετώπιση περιελάμβανε τη συνήθη αντιμετώπιση του έλκους (ομάδα μαρτύρων), ενώ η δεύτερη ομάδα περιελάμβανε συνήθη αντιμετώπιση και επιπλέον προσθήκη CACIPLIQ (ομάδα παρέμβασης). Η τυχαιοποίηση έγινε 1:1 και ο πρώτος ασθενής που εισήχθη στη μελέτη ορίστηκε σε ποια ομάδα θα καταταγεί έπειτα από ρίψη νομίσματος.

Η πρώτη επίσκεψη της μελέτης πραγματοποιήθηκε δύο εβδομάδες πριν την έναρξη της παρέμβασης. Στις επόμενες 10 εβδομάδες γινόταν η θεραπεία των ελκών ανάλογα με την ομάδα που είχαν τυχαιοποιηθεί (ομάδα μαρτύρων έναντι ομάδα παρέμβασης). Μετά το πέρας των 10 εβδομάδων οι ασθενείς πραγματοποιούσαν την τελευταία επίσκεψη ένα μήνα μετά. Συνεπώς, η συνολική διάρκεια της μελέτης ήταν 16

εβδομάδες (2+10+4). Οι διαδικασίες που πραγματοποιούνταν σε κάθε επίσκεψη αναλύονται αναλυτικά παρακάτω.

2.2.1 Πρώτη επίσκεψη

Η πρώτη επίσκεψη πραγματοποιήθηκε δύο εβδομάδες πριν την έναρξη της παρέμβασης. Η επίσκεψη έγινε 7.30 με 10.00 το πρωί σε ένα περιβάλλον σταθερής θερμοκρασίας 22-24 °C. Όλα τα άτομα απέφυγαν την κατανάλωση οποιουδήποτε φαγητού ή ποτού, εκτός από το νερό, για 8-12 ώρες πριν από τη μελέτη και έλαβαν τα φάρμακά τους μετά το πέρας της εξέτασης. Οι ασθενείς ρωτήθηκαν για ιστορικό παλαιότερων ή σύγχρονων ασθενειών, για τη χρήση φαρμάκων καθώς και για τη συνήθεια του καπνίσματος. Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε πλήρη φυσική εξέταση. Το ύψος, το βάρος και η περιφέρεια της μέσης μετρήθηκαν με ελαφρύ ρουχισμό και ο δείκτης μάζας σώματος υπολογίσθηκε. Η περιφερική αρτηριακή πίεση (ΑΠ) μετρήθηκε τρεις φορές χρησιμοποιώντας κατάλληλο μέγεθος περιχειρίδας σε διαστήματα πέντε λεπτών με τον συμμετέχοντα στη καθιστή θέση. Η μέση τιμή των δύο τελευταίων μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε στη στατιστική ανάλυση. Η αρτηριακή υπέρταση ορίστηκε η λήψη αντιυπερτασικής αγωγής ή η τιμή συστολικής ΑΠ ≥ 140 mmHg και / ή διαστολικής ΑΠ ≥ 90 mmHg, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες [103]. Δυσλιπιδαιμία ορίστηκε η λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής ή η τιμή ολικής χοληστερόλης > 200 mg/dl ή / και τιμή χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών χοληστερόλης (LDL-C) > 100 mg/dl (και συγκεκριμένα για τους ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου > 70 mg/dl) ή / και τιμές υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών χοληστερόλης (HDL-C) < 40 (για τους άνδρες) - < 50 mg/dl για τις γυναίκες ή / και τριγλυκερίδια νηστείας > 150 mg/dl. Η στεφανιαία νόσος ορίστηκε ως ιστορικό στηθάγχης ή εμφράγματος του μυοκαρδίου, καθώς και ιστορικό επέμβασης όπως διαδερμική

στεφανιαία αγγειοπλαστική ή χειρουργείο παράκαμψης των στεφανιαίων αρτηριών. Η ΠΑΝ ορίστηκε ως ιστορικό διαλείπουσας χωλότητας, ιστορικό επεμβάσεων επαναγγείωσης στην αορτή ή στα κάτω άκρα ή ως ΚΒΔ <0,90 [53]. Η αγγειακή εγκεφαλική νόσος ορίστηκε ως ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή ως ιστορικό επέμβασης επαναγγείωσης στις καρωτίδες.

Ακολούθησε αιμοληψία για τον προσδιορισμό της HbA1c, της γλυκόζης πλάσματος, του λιπιδαιμικού προφίλ και της νεφρικής λειτουργίας. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη μετρήθηκε με τον αναλυτή DCA (DCA 2000+, Bayer HealthCare LLC, Elkhart, IN 46514 USA). Η γλυκόζη πλάσματος, τα λιπίδια του ορού (ολική χοληστερόλη, HDL-C, τριγλυκερίδια), η ουρία και η κρεατινίνη μετρήθηκαν σε αυτόματο αναλυτή. Η τιμή της LDL-C υπολογίστηκε από την εξίσωση του Friedewald [104]:

$$\text{LDL-χοληστερίνη} = \text{ολική χοληστερίνη} - (\text{HDL-χοληστερίνη} + \text{τριγλυκερίδια}/5)$$

Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) υπολογίστηκε σύμφωνα με την εξίσωση Τροποποίησης της Δίαιτας σε Νεφρική Νόσο (MDRD) [105].

$$\text{GFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{κρεατινίνη ορού})^{-1.154} \times (\text{ηλικία})^{-0.203} \times (0.742 \text{ εάν γυναίκα}) \times (1.212 \text{ εάν μαύρη φυλή})$$

Η νεφροπάθεια ορίστηκε ως GFR < 60 ml/min/1.73m² ή ως λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνης > 30 mg/g σε δύο διαφορετικές μετρήσεις [52].

Επίσης, πραγματοποιήθηκε βυθοσκόπηση σε όλους τους ασθενείς έπειτα από μυδρίαση από οφθαλμίατρο και τα αποτελέσματα ταξινομήθηκαν ως απουσία ή παρουσία διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε εκτίμηση ως προς την παρουσία ΠΝ σε όλους τους ασθενείς μέσω συνεκτίμησης συμπτωμάτων και σημείων για ΠΝ. Τα συμπτώματα της ΠΝ αξιολογήθηκαν με βάση το δείκτη νευρολογικών συμπτωμάτων (NSS), όπως έχει περιγραφεί [106].

Πίνακας 1. Ο δείκτης νευρολογικών συμπτωμάτων (NSS).

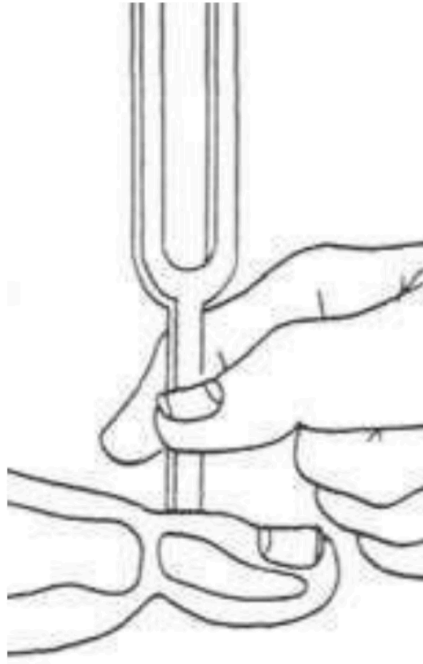
Περιγραφή	Κόπωση, κράμπες, πόνος σα σουβλιά	1
	Καύσος, αιμωδία, βελόνες	2
Εντόπιση	Μηρός	0
	Γάμπες	1
	Πόδια	2
Χρόνος επιδείνωσης	Ημέρα	0
	Διαλείπων	1
	Νύχτα	2
Ξυπνάει από τον ύπνο	Όχι	0
	Ναι	1
Ανακούφιση με	Ανάπαυση	0
	Όρθια θέση	1
	Περπάτημα	2

Ο δείκτης νευρολογικών σημείων (NDS) χρησιμοποιήθηκε για την ποσοτικοποίηση των σημείων ΠΝ.

Πίνακας 2. Ο δείκτης νευρολογικών σημείων (NDS).

		ΔΕΞΙΑ	ΑΡΙΣΤΕΡΑ
Μεγάλο δάκτυλο	αίσθηση του πόνου	φυσιολογικό = 0 παθολογικό = 1	φυσιολογικό = 0 παθολογικό = 1
	αίσθηση δονήσεων	φυσιολογικό = 0 παθολογικό = 1	φυσιολογικό = 0 παθολογικό = 1
Ράχη άκρου ποδός	αίσθηση θερμού-ψυχρού	φυσιολογικό = 0 παθολογικό = 1	φυσιολογικό = 0 παθολογικό = 1
Αχίλλεια αντανακλαστικά		φυσιολογικό = 0	φυσιολογικό = 0
		με επίταση = 1 παθολογικό = 2	με επίταση = 1 παθολογικό = 2

Επίσης, η ουδός αντίληψης δονήσεων (ΟΑΔ) εκτιμήθηκε με τη χρήση βιοθεσιόμετρου (Bio-Medical Instrument Company, Cleveland, OH, USA). Τα σχετιζόμενα με την ηλικία ανώτερα φυσιολογικά όρια προέκυψαν από δημοσιευμένα δεδομένα (Πίνακας 3) [107].



Εικόνα 5. Εκτίμηση της αντίληψης των δονήσεων με διαπασών.

Πίνακας 3. Φυσιολογικές τιμές ουδού αντίληψης δονήσεων.

Ηλικία (χρόνια)	Φυσιολογικές τιμές (Volts)	Ηλικία (χρόνια)	Φυσιολογικές τιμές (Volts)
18-21	≤8	53-54	≤20
22-25	≤9	55-56	≤21
26-29	≤10	57-58	≤22
30-32	≤11	59	≤23
33-36	≤12	60-61	≤24
37-38	≤13	62	≤25
39-41	≤14	63-64	≤26
42-44	≤15	65	≤27
45-46	≤16	66-67	≤28
47-48	≤17	68-70	≤30
49-50	≤18	>80	-
51-52	≤19		

Τα κριτήρια για τη διάγνωση της ΠΝ ήταν: NDS ≥ 6 με ή χωρίς συμπτώματα ή NDS ≥ 3-5 και NSS ≥5 ή παθολογική τιμή ΟΑΔ και παθολογικό NSS ≥3 ή NDS ≥3 [108].

Η εκτίμηση της ΠΑΝ πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του ΚΒΔ. 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 ΚΒΔ ως το κλάσμα της μεγαλύτερης μετρούμενης συστολικής πίεσης στις αρτηρίες των κάτω άκρων προς τη μεγαλύτερη μετρούμενη συστολική πίεση στη βραχιόνιο αρτηρία. Σε περίπτωση που η συστολική ΑΠ της οπίσθιας κνημιαίας αρτηρίας ή της ραχιαίας αρτηρίας του άκρου ποδός ήταν μεγαλύτερη των 250 mmHg, ο ΚΒΔ θεωρήθηκε μη μετρήσιμος λόγω μη συμπιέσιμων αρτηριών (σκλήρυνση Mönckeberg) και καταχωρήθηκε ως μεγαλύτερος του 1.3. Τιμές ΚΒΔ μικρότερες ή ίσες του 0,9 θεωρήθηκαν ενδεικτικές παρουσίας περιφερικής αγγειοπάθειας, ενώ τιμές μεγαλύτερες του 1.3 ενδεικτικές ύπαρξης σκλήρυνσης Mönckeberg [53].

Όλοι οι ασθενείς ενθαρρύνονταν να χρησιμοποιήσουν μεθόδους αποφόρτισης όπως τη χρήση πατερίτσας, περιπατητή, αναπηρικής καρέκλας, ειδικά κατασκευασμένη εσωτερική σόλα καθώς και ειδικά υποδήματα για άτομα με ΣΔ.

2.2.2 Επόμενες επισκέψεις

Οι συμμετέχοντες των οποίων τα έλκη ανταποκρίνονταν στην καθιερωμένη αγωγή (>30% μείωση στο μέγεθος του έλκους) κατά τη διάρκεια της περιόδου διαλογής δεν εισέρχονταν στη μελέτη.

Η μελέτη είχε συνολική διάρκεια 16 εβδομάδων. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα που ελάμβανε την καθιερωμένη αγωγή προσέρχονταν στο εργαστήριο μία φορά την εβδομάδα. Αντίθετα, στην ομάδα που τυχαιοποιήθηκε να λάβει CACIPLIQ, οι επισκέψεις ήταν δύο φορές την εβδομάδα με διαφορά 3-4 ημερών μεταξύ τους.

Σε όλους τους ασθενείς αρχικά γινόταν καθαρισμός του έλκους με τη χρήση αποστειρωμένου φυσιολογικού αλατούχου διαλύματος και στη συνέχεια γινόταν καθαρισμός του έλκους με νυστέρι. Έπειτα γινόταν η αξιολόγηση του έλκους. Πιο συγκεκριμένα, μετρίονταν το μήκος και το πλάτος του έλκους με χάρακα και υπολογιζόταν το εμβαδόν του έλκους. Έπειτα στην ομάδα που λάμβανε καθιερωμένη θεραπεία το έλκος καλυπτόταν με αποστειρωμένες γάζες. Η αλλαγή των γαζών συνίστατο να πραγματοποιείται κάθε μέρα. Στην άλλη ομάδα γινόταν ψεκασμός με σπρέι που περιείχε CACIPLIQ επάνω στην περιοχή του έλκους. Το έλκος παρέμενε ακάλυπτο για 5 λεπτά ώσπου να απορροφηθεί πλήρως η χορηγούμενη ουσία και στη συνέχεια καλυπτόταν με αποστειρωμένες γάζες. Η αλλαγή των γαζών συνίστατο να πραγματοποιείται κάθε τρίτη μέρα.

2.2.3. Περίοδος παρακολούθησης

Ένα μήνα μετά το πέρας της μελέτης οι ασθενείς προσέρχονταν στο εργαστήριο για να καταγραφεί η έκβαση του έλκους και για να καταγραφούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Επίσης, γινόταν μέτρηση του μήκους, του πλάτους και του βάθους του έλκους και υπολογιζόταν το εμβαδόν του έλκους.

2.3. Καταληκτικά σημεία

Οι παράμετροι αποτελεσματικότητας αξιολογούνταν σε κάθε επίσκεψη από την αρχή της μελέτης ως την τελευταία επίσκεψη (συνολικά 16 εβδομάδες). Η πλήρης αποκατάσταση του τραύματος ορίστηκε ως «πλήρης επιθηλιοποίηση του έλκους με απουσία οποιασδήποτε απόρριψης».

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η σύγκριση του ποσοστού των ασθενών που θα επιτύχουν > 80% μείωση στο μέγεθος του έλκους εντός μιας

περιόδου 10 εβδομάδων στην ομάδα χορήγησης φαρμάκου έναντι της ομάδας ελέγχου.

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία είναι:

- 1) η σύγκριση του αριθμού των πλήρως επουλωμένων ελκών 10 εβδομάδες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου,
- 2) η σύγκριση του αριθμού των πλήρως επουλωμένων ελκών ένα μηνά μετά από 10 εβδομάδες χορήγησης του φαρμάκου,
- 3) η σύγκριση του αριθμού των ελκών με $> 80\%$ επούλωση ένα μηνά μετά από 10 εβδομάδες χορήγησης του φαρμάκου,
- 4) η σύγκριση του ποσοστού μείωσης των ελκών 10 εβδομάδες μετά τη χορήγηση φαρμάκου,
- 5) η σύγκριση του ποσοστού μείωσης των ελκών ένα μήνα μετά από 10 εβδομάδες χορήγησης του φαρμάκου,
- 6) η σύγκριση του χρόνου που χρειάστηκε για πλήρη επούλωση των ελκών μεταξύ των δύο ομάδων,
- 7) η σύγκριση του χρόνου για $> 80\%$ επούλωση των ελκών μεταξύ των δυο ομάδων,
- 8) η σύγκριση του αριθμού των ακρωτηριασμών μεταξύ των δύο ομάδων,
- 9) η σύγκριση κάθε σοβαρού ή μη σοβαρού ανεπιθύμητου συμβάματος κατά την περίοδο της μελέτης.

Η ασφάλεια του υπό μελέτης προϊόντος που παρακολούθηθηκε με την εκτίμηση των αναφορών εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε κάθε επίσκεψη μετά την εισαγωγή στη μελέτη.

2.4 Στατιστική ανάλυση

Όλα τα δεδομένα καταχωρήθηκαν σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων για τη στατιστική επεξεργασία. Χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS (IBM SPSS software version 24.0 for Windows, Armonk, NY, USA).

Αρχικά έγινε έλεγχος της κανονικότητας των μεταβλητών με το τεστ Kolmogorov-Smirnov. Για τις μεταβλητές με κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκαν παραμετρικές δοκιμασίες, ενώ για τις μεταβλητές με μη κανονική κατανομή μη παραμετρικές δοκιμασίες. Περιγραφικά, οι ποσοτικές μεταβλητές με κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση, ενώ οι μεταβλητές χωρίς κανονική κατανομή ως διάμεσος τιμή με το 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-test, ενώ για τις μεταβλητές με μη κανονική κατανομή το Mann-Whitney U 2-independent samples t-test. Η σύγκριση των ποιοτικών μεταβλητών μεταξύ των διαφόρων ομάδων της μελέτης έγινε με τη δοκιμασία χ^2 . Τιμές $P < 0.05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

3. Αποτελέσματα

Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων κατά την εισαγωγή στη μελέτη. Οι ασθενείς των δύο ομάδων δεν διέφεραν σημαντικά ως προς την ηλικία, το φύλο, τη διάρκεια του ΣΔ, τη συνήθεια του καπνίσματος, το δείκτη μάζας σώματος και ως προς την ΑΠ (όλα τα $P > 0.05$). Επίσης, δεν διέφεραν ως προς την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης ή την παρουσία ΠΝ

καθώς και ως προς τις τιμές του ΚΒΔ. Οι ασθενείς στην ομάδα παρέμβασης είχαν όμως πιο συχνά ΠΑΝ (P = 0.019).

Πίνακας 4. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων κατά την εισαγωγή στη μελέτη.

	Ομάδα μαρτύρων n=13	Ομάδα παρέμβασης n=14	P
Ηλικία (έτη)	62.8 ± 9.7	65.4 ± 11.5	0.534*
Φύλο (άνδρες/γυναίκες) n (%)	11 (84.6%) / 2 (15.4)	12 (85.7) / 2 (14.3)	0.936**
Διάρκεια διαβήτη (έτη)	15.0 (10.0, 25.0)	20.0 (11.5, 27.0)	0.375***
Κάπνισμα n (%)	6 (46.2)	5 (35.7)	0.581**
Πακέτο-έτη καπνίσματος	37.5 (13.1, 78.8)	53.0 (5.0, 78.0)	0.880***
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	31.6 ± 5.9	29.2 ± 4.8	0.281*
Συστολική ΑΠ (mmHg)	145.4 ± 20.3	148 ± 22.1	0.348*
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	80.5 ± 13.3	76.2 ± 12.8	0.399*
Αρτηριακή υπέρταση n (%)	11 (84.6)	11 (78.6)	0.686**

Περιφερική αρτηριακή νόσος n (%)	5 (38.5)	12 (85.7)	0.019**
Κνημοβραχιόνιος δείκτης	1.12 ± 0.3	1.03 ± 0.3	0.436*
Περιφερική νευροπάθεια n (%)	13 (100.0)	14 (100.0)	-
NSS	0 (0, 5.0)	1.5 (0, 8.0)	0.583***
NDS	10.0 (7.0, 10.0)	8.0 (6.0, 10.0)	0.202***
ΟΑΔ (Volts)	47.2 ± 6.9	33.9 ± 16.7	0.089***

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

* Τιμές P στατιστικής σημαντικότητας για τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων με το independent samples t-test.

** Τιμές P στατιστικής σημαντικότητας για τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων με τη δοκιμασία χ^2

*** Τιμές P στατιστικής σημαντικότητας για τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων με το Mann-Whitney U 2-independent samples t-test.

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, NSS: δείκτης νευρολογικών συμπτωμάτων, NDS: δείκτης νευρολογικών σημείων, ΟΑΔ: ουδός αντίληψης δονήσεων.

Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται περαιτέρω κλινικά καθώς και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων κατά την εισαγωγή στη μελέτη. Οι συμμετέχοντες των δύο ομάδων δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά ως προς τη γλυκόζη νηστείας και ως προς το λιπιδαιμικό προφίλ (όλα τα P > 0.05). Επιπλέον, δεν καταγράφηκε

στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την παρουσία δυσλιπιδαιμίας, των δεικτών νεφρικής λειτουργίας, καθώς και των δεικτών φλεγμονής. Παρατηρείται μία τάση για χειρότερο γλυκαιμικό έλεγχο στην ομάδα των μαρτύρων (P = 0.072)

Πίνακας 5. Εργαστηριακά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων κατά την εισαγωγή στη μελέτη.

	Ομάδα μαρτύρων n=13	Ομάδα παρέμβασης n=14	P
Γλυκόζη πλάσματος (mg/dl)	155.9 ± 72.3	145.1 ± 47.9	0.652*
HbA1c (%)	7.9 ± 1.4	7.0 ± 1.2	0.072*
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	164.1 ± 42.1	140.4 ± 32.0	0.119*
LDL χοληστερόλη (mg/dl)	95.2 ± 36.2	72.9 ± 28.1	0.097*
HDL χοληστερόλη (mg/dl)	38.1 ± 8.8	39.4 ± 9.4	0.327*
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	133.0 (91.5, 280)	146.0 (103.0, 193.0)	0.614**
Δυσλιπιδαιμία n (%)	9 (69.2)	11 (78.6)	0.580***
Ουρία (mg/dl)	50.7 ± 19.0	70.0 ± 44.5	0.170*
Κρεατινίνη (mg/dl)	1.0 (0.8, 1.5)	1.3 (1.0, 2.2)	0.239**
GFR (ml/min.1.73m ²)	80.0 (47.0, 98.0)	59.0 (30.5, 90.0)	0.430**
ΤΚΕ (mm/1h)	28.0 (20.5, 42.5)	25.0 (10.8, 42.0)	0.494**
CRP (mg/dl)	5.8 (3.0, 8.8)	3.0 (1.2, 5.3)	0.168**

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

* Τιμές P στατιστικής σημαντικότητας για τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων με το independent samples t-test.

** Τιμές P στατιστικής σημαντικότητας για τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων με το Mann-Whitney U 2-independent samples t-test.

*** Τιμές P στατιστικής σημαντικότητας για τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων με τη δοκιμασία χ^2 .

HbA1c: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, LDL: λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, HDL: λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, GFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης, ΤΚΕ: ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, CRP: c αντιδρώσα πρωτεΐνη.

Σχετικά με τα χαρακτηριστικά των ελκών κατά την έναρξη της μελέτης δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ελκών των δύο ομάδων όσο αφορά τη διάρκεια, το μήκος, το πλάτος, το βάθος και την επιφάνεια των ελκών (όλα τα P > 0.05) (Πίνακας 5).

Πίνακας 6. Τα χαρακτηριστικά των ελκών στην έναρξη της μελέτης.

	Ομάδα μαρτύρων n=13	Ομάδα παρέμβασης n=14	P
Διάρκεια έλκους (μήνες)	7.0 (3.0, 18.0)	7.5 (5.8, 24.0)	0.325
Μήκος έλκους (cm)	1.1 (0.7, 2.5)	1.4 (1.0, 2.4)	0.375

Πλάτος έλκους (cm)	1.0 (0.9, 1.5)	1.3 (0.8, 1.8)	0.488
Βάθος έλκους (cm)	0.3 (0.2, 0.5)	0.3 (0.2, 0.5)	0.583
Εμβαδόν έλκους (cm ²)	0.9 (0.6, 1.3)	1.4 (0.6, 2.5)	0.402

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως διάμεσος τιμή (ενδο-τεταρτομοριακό εύρος).

Τιμές P στατιστικής σημαντικότητας για τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων με το Mann-Whitney U 2-independent samples t-test.

Στον πίνακα 7 παρουσιάζονται τα καταληκτικά σημεία της μελέτης. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο που αφορά τον αριθμό των ελκών με > 80% μείωση στο μέγεθος του έλκους 10 εβδομάδες μετά τη χορήγηση του εξεταζόμενου φαρμάκου (P = 0.936). Επίσης, δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στα δευτερογενή καταληκτικά σημεία.

Τα ανεπιθύμητα συμβάματα που καταγράφηκαν ήταν λοιμώξεις στα κάτω άκρα και δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Πιο συγκεκριμένα, σημειώθηκαν 3 περιστατικά με οστεομυελίτιδα και 4 περιστατικά λοίμωξης μαλακών μορίων στην ομάδα των μαρτύρων, ενώ στην ομάδα παρέμβασης σημειώθηκαν 2 περιστατικά με οστεομυελίτιδα και 2 περιστατικά με λοίμωξη μαλακών μορίων. Επίσης, καταγράφηκε ένας έλασσον ακρωτηριασμός στη διάρκεια της μελέτης και αφορούσε έναν ασθενή που είχε τυχαίοποιηθεί στην ομάδα των μαρτύρων. Ο ακρωτηριασμός έγινε στο μεγάλο δάχτυλο του αριστερού κάτω άκρου λόγω ακρωτηριασμού.

Πίνακας 7. Καταληκτικά σημεία της μελέτης.

	Ομάδα μαρτύρων n=13	Ομάδα παρέμβασης n=14	P
<i>Πρωτογενές καταληκτικό σημείο</i>			
Αριθμός ελκών με > 80% μείωση στο μέγεθος του έλκους μετά από 10 εβδομάδες χορήγησης φαρμάκου n (%)	4 (30.8)	1 (7.1)	0.114*
<i>Δευτερογενή καταληκτικά σημεία</i>			
Αριθμός πλήρως επουλωμένων ελκών 10 εβδομάδες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου n (%)	2 (15.4)	0	0.127*
Αριθμός πλήρως επουλωμένων ελκών ένα μηνά μετά από 10 εβδομάδες χορήγησης του φαρμάκου n (%)	0	2 (14.3)	0.127*
Αριθμός ελκών με >80% επούλωση ένα μήνα μετά από 10 εβδομάδες χορήγησης του φαρμάκου n (%)	4 (30.8)	2 (14.3)	0.303*

Ποσοστό (%) μείωσης των ελκών 10 εβδομάδες μετά τη χορήγηση φαρμάκου	37.5 (-23.2, 85.0)	-16.4% (-44.1, 75,0)	0.497*
Ποσοστό (%) μείωσης των ελκών ένα μήνα μετά από 10 εβδομάδες χορήγησης του φαρμάκου	33.3% (-67.2, 90)	59.6% (14, 84.2)	0.780*
Χρόνος για πλήρη επούλωση των ελκών (εβδομάδες)	10	12	0.561**
Χρόνος για > 80% επούλωση των ελκών (εβδομάδες)	10 ± 1.1	11 ± 1.4	0.415**
Αριθμός ακρωτηριασμών n (%)	1 (7.7)	0	-
Ανεπιθύμητα συμβάματα n (%)	8 (61.5)	4 (28.6)	0.182*

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

*Τιμές P στατιστικής σημαντικότητας για τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων με τη δοκιμασία χ^2 .

**Τιμές P στατιστικής σημαντικότητας για τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων με το independent samples t-test.

4. Συζήτηση

Στην παρούσα πιλοτική ανοικτή τυχαιοποιημένη μελέτη ασθενών-μαρτύρων διάρκειας 16 εβδομάδων φαίνεται ότι η προσθήκη CACIPLIQ στην καθιερωμένη αγωγή σε νευροπαθητικά έλκη ατόμων με ΣΔ δεν έχει καθοριστική επίδραση στην έκβαση των ελκών σε σύγκριση με τη συνήθη αγωγή. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα ανεπιθύμητα συμβάματα μεταξύ των δύο ομάδων.

Αυτή είναι η πρώτη πιλοτική μελέτη που εξετάζει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια χορήγησης CACIPLIQ με τη μορφή εναιωρήματος. Σχετικά με το πρωτογενές καταληκτικό σημείο, συνολικά 4 άτομα στην ομάδα μαρτύρων και 1 άτομο στην ομάδα παρέμβασης πέτυχαν > 80 % μείωση του μεγέθους του έλκους έπειτα από 10 εβδομάδες θεραπείας, ωστόσο η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Σχετικά με τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία, ο αριθμός των πλήρως επουλωμένων ελκών 10 εβδομάδες μετά τη θεραπεία ήταν 2 στην ομάδα μαρτύρων, έναντι μηδέν στην ομάδα παρέμβασης. Ωστόσο, ο αριθμός των πλήρως επουλωμένων ελκών ένα μήνα μετά τις 10 εβδομάδες θεραπείας ήταν 2 στην ομάδα παρέμβασης έναντι μηδέν στην ομάδα μαρτύρων, υποδηλώνοντας ότι η αγωγή με CACIPLIQ συνεχίζει να διατηρεί τη δράση της ακόμη και μετά το πέρας της θεραπείας. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον αριθμό των ελκών με > 80% επούλωση ένα μήνα μετά τις 10 εβδομάδες θεραπείας. Το ποσοστό μείωσης των ελκών 10 εβδομάδες μετά τη θεραπεία ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα των μαρτύρων, ωστόσο η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Αντίθετα, το ποσοστό μείωσης των ελκών στην τελική επίσκεψη ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα που έλαβε CACIPLIQ. Επιπλέον, τόσο ο χρόνος που απαιτούνταν για πλήρη επούλωση των ελκών όσο και ο χρόνος για > 80% επούλωση των ελκών δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων. Κατά τη διάρκεια της μελέτης ο

αριθμός των ανεπιθύμητων συμβαμάτων δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων και περιελάμβανε λοιμώξεις μαλακών μορίων και οστεομυελίτιδα στα κάτω άκρα. Επίσης, καταγράφηκε ένας έλασσον ακρωτηριασμός που συνέβη στο μεγάλο δάχτυλο του αριστερού κάτω άκρου, έπειτα από οστεομυελίτιδα σε ασθενή που είχε τυχαιοποιηθεί στην ομάδα των μαρτύρων, 4 εβδομάδες έπειτα από την έναρξη της μελέτης.

Τα μιμητικά ΘΗ έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν σε διάφορες μελέτες με θετικά αποτελέσματα. Ωστόσο, η μεθοδολογία και κυρίως η μέθοδος χορήγησης του CACIPLIQ καθώς και η διάρκεια της παρέμβασης ήταν διαφορετική. Αρχικά, οι Παπάνας και συν. χορήγησαν CACIPLIQ σε μία σειρά 12 ατόμων με ΣΔ τύπου 2 και χρόνια έλκη στα κάτω άκρα που είχαν αποτύχει να επουλωθούν έπειτα από 4 μήνες καθιερωμένης θεραπείας [109]. Χρόνια θεωρήθηκαν τα έλκη που δεν είχαν επουλωθεί έπειτα από 4 μήνες κατάλληλης αγωγής. Ανάμεσα στα 12 έλκη, 3 έλκη ήταν στην περιοχή της γαστροκνημίας, σε αντίθεση με τα έλκη στην παρούσα μελέτη όπου όλα εντοπιζόνταν στην περιοχή του άκρου ποδός. Οι ασθενείς της μελέτης μας χρησιμοποιούσαν μεν μεθόδους αποφόρτισης (μπότες, θεραπευτικά υποδήματα), η συμμόρφωση όμως είναι δύσκολο να κατοχυρωθεί. Στην μελέτη των Παπάνα και συν. το CACIPLIQ χορηγήθηκε σε υγρή μορφή έπειτα από εναπόθεσή του σε γάζα και παραμονή στο έλκος για 5 λεπτά. Το φάρμακο χορηγήθηκε δύο φορές την εβδομάδα αφού προηγουμένως είχε πραγματοποιηθεί καλός καθαρισμός του έλκους (debridement). Η διάρκεια χορήγησης ήταν από 3 έως 12 μήνες. Στα αποτελέσματα παρουσιάστηκε η πλήρης επούλωση του έλκους σε όλους τους ασθενείς έπειτα από μέση διάρκεια θεραπείας 4.9 μηνών. Η συγκεκριμένη μελέτη παρουσιάζει αρκετές διαφορές σε σύγκριση με την παρούσα μελέτη. Πιο συγκεκριμένα, στη δικιά μας μελέτη η διάρκεια παρέμβασης ήταν αρκετά μικρότερη (10 εβδομάδες), συνεπώς η διαφορά

στην αποτελεσματικότητα πιθανόν να οφείλεται στη μικρότερη διάρκεια παρέμβασης. Επιπλέον, σχετικά με τον πληθυσμό που συμμετείχε στη μελέτη, όλοι οι συμμετέχοντες είχαν ΠΝ, παρόμοια με τον πληθυσμό που συμμετείχε στην παρούσα μελέτη, ωστόσο μόνο ένας συμμετέχοντας (8,3%) είχε ΠΑΝ, σε αντίθεση με τη δικιά μας μελέτη όπου 5 άτομα (38.5%) στην ομάδα μαρτύρων και 12 (85.7%) στην ομάδα παρέμβασης είχαν ΠΑΝ. Είναι γνωστό ότι η ΠΑΝ είναι από τους κύριους επιβαρυντικούς παράγοντες επούλωσης των ελκών στα άτομα με ΣΔ και για το λόγο αυτό η καθιερωμένη αντιμετώπιση των διαβητικών ελκών περιλαμβάνει την αξιολόγηση της ΠΑΝ και την προσπάθεια επαναγγείωσης όπου είναι εφικτή [18]. Αξίζει να σημειωθεί ότι και στις δύο μελέτες το CACIPLIQ ήταν καλά ανεκτό από τους ασθενείς καθώς δεν αναφέρθηκαν τοπικές (οίδημα, εξάνθημα, κνησμός) ή συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα ανεπιθύμητα συμβάματα που παρουσιάστηκαν στην παρούσα μελέτη και αφορούσαν λοιμώξεις μαλακών μορίων και οστεομυελίτιδες δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων, επομένως, δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι οφείλονται στη χρήση του CACIPLIQ, αλλά περισσότερο στο γεγονός ότι οι ασθενείς που επιλέχθηκαν για την εισαγωγή στη μελέτη ήταν άτομα υψηλού κινδύνου για λοιμώξεις. Παρόλα αυτά, αξίζει να σημειωθεί ότι στην εργασία από τους *Παπάνας και συν.* δεν χρησιμοποιήθηκε ομάδα ελέγχου και ο αριθμός των συμμετεχόντων ήταν σχετικά μικρός.

Σε μία άλλη πιλοτική μελέτη, χρησιμοποιήθηκε το CACIPLIQ για τη θεραπεία ελκών που έχουν προέλθει είτε από πίεση, είτε από ΣΔ είτε από έγκαυμα [110]. Η μέθοδος χορήγησης του CACIPLIQ ήταν όμοια με την μελέτη από τους *Παπάνα και συν.*, χρησιμοποιώντας τον εμποτισμό στη γάζα και την παραμονή για πέντε λεπτά επάνω στο έλκος δύο φορές την εβδομάδα [109, 110]. Η διάρκεια της μελέτης ήταν 4 εβδομάδες. Συνολικά 16 άνδρες συμπεριελήφθησαν στη μελέτη και 18 έλκη αντιμετωπίστηκαν πλήρως, ενώ δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου. Από τα έλκη που

αντιμετωπίστηκαν, το 40,9% οφείλονταν στην πίεση, το 36,4% ήταν αγγειακά / φλεβικά, το 9,1% ήταν από ΣΔ, το 9,1% ήταν μετά τη χειρουργική επέμβαση και το 4,5% ήταν έλκη από χημειοθεραπεία / ακτινοβολία. Οι συμμετέχοντες σε αυτή τη μελέτη ήταν μόνο νεαροί άνδρες (μέση ηλικία 42 ετών) και τα έλκη ήταν σε διάφορα σημεία του σώματος (άκρο πόδα, στήθος, ισχίο), σε αντίθεση με την παρούσα εργασία όπου συμμετείχαν και ενήλικες και των δύο φύλων με μεγαλύτερη ηλικία, ενώ τα έλκη εντοπιζόνταν αποκλειστικά στον άκρο πόδα. Στην παρούσα εργασία βέβαια το μέγεθος των ελκών μικρότερο. Πλήρης σύγκλιση των ελκών παρουσιάσθηκε μόνο σε 4 έλκη (22% των ελκών), εκ των οποίων το ένα άνηκε σε ασθενή με ΣΔ. Τα έλκη μειώθηκαν κατά 15.2-18.1% ($P = 0.014$) (ανάλογα με τον υπολογισμό του μεγέθους του έλκους) στις 4 εβδομάδες και 18-26% ($P = 0.04$) στις 8 εβδομάδες. Τα δεδομένα αυτά συμφωνούν με την παρούσα μελέτη, καθώς στην ομάδα που έλαβε CACIPLIQ το εμβαδόν του έλκους μειώθηκε κατά 26.2% έπειτα από 16 εβδομάδες. Επίσης, η χορήγηση μιμητικών ΘΗ πιθανόν να μειώνει το άλγος των ασθενών με έλκος, καθώς στη συγκεκριμένη μελέτη βρέθηκε μείωση του άλγους κατά 60% σύμφωνα με την κλίμακα του οπτικού αναλογικού πόνου [110]. Δυστυχώς, στην παρούσα μελέτη δεν υπάρχουν στοιχεία για τον αναφερόμενο πόνο των ασθενών πριν και μετά την παρέμβαση, στοιχείο που θα είχε ιδιαίτερο ενδιαφέρον, ειδικά εφόσον χρησιμοποιήθηκε και ομάδα ελέγχου.

Επιπροσθέτως, τα μιμητικά ΘΗ έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία και σε προκλινικές μελέτες με πειραματόζωα. Πιο συγκεκριμένα, έχουν χορηγηθεί σε επίμυες στους οποίους είχε προηγηθεί ενδοπεριτοναϊκή έγχυση στρεπτοζοσίνης, μετατρέποντας τα σε μοντέλα επιμύων με ΣΔ τύπου 1 [111]. Τα έλκη σχηματίστηκαν στο δέρμα της ραχιαίας επιφάνειας των επιμύων. Για τον επόμενο μήνα, μία φορά την εβδομάδα γινόταν ενδομυϊκή χορήγηση μιμητικού ΘΗ στο μηρό. Στην ομάδα ελέγχου

γινόταν ενδομυϊκά έγχυση φυσιολογικού ορού. Το αποτέλεσμα ήταν 90% των ελκών των επιμύων στην ομάδα παρέμβασης να επουλωθεί πλήρως, ενώ στην ομάδα μαρτύρων μόνο το 50%. Επίσης, η θεραπεία με μιμητικά ΘΗ μείωσε τη διήθηση των ελκών σε ουδετερόφιλα και ευόδωσε την αγγειογένεση [111]. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν και από τη χορήγηση του CACIPLIQ σε ισχαιμικά έλκη καθώς και σε έλκη που είχαν προκληθεί από εγκαύματα [88].

Τα μιμητικά ΘΗ εκτός από έλκη σε άτομα με ΣΔ έχουν χρησιμοποιηθεί και για άλλους τύπους ελκών. Πιο συγκεκριμένα, έχουν δημοσιευθεί περιπτώσεις περιστατικών όπου χρησιμοποιήθηκαν σε έλκος που οφείλεται σε δρεπανοκυτταρική νόσο [112] και σε έλκος από Stewart-Bluefarb σύνδρομο [113] πετυχαίνοντας πλήρης επούλωση. Επιπλέον, έχουν χορηγηθεί σε έλκη του κερατοειδούς με παρόμοια αποτελέσματα [114, 115].

Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στην ασφάλεια του χορηγούμενου προϊόντος. Σε καμία από τις δημοσιευμένες μελέτες δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες, στοιχείο που καθιστά το CACIPLIQ ασφαλές για τη περαιτέρω χορήγησή του σε διαφόρων τύπου έλκη, ώστε να μελετηθεί καλύτερα η αποτελεσματικότητά του.

Το πιο δυνατό σημείο της μελέτης μας είναι ότι η χορήγηση του CACIPLIQ έγινε για πρώτη φορά έπειτα από ψεκάσμο με εναιώρημα. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε ομάδα ελέγχου ώστε να γίνει άμεση σύγκριση του παράγοντα ως προς την αποτελεσματικότητά και την ασφάλεια του. Παρόλα αυτά, ο αριθμός των ασθενών που συμπεριλήφθηκε στη μελέτη ήταν μικρός και μεγαλύτερος πληθυσμός είναι αναγκαίος για την εξαγωγή ασφαλών αποτελεσμάτων. Επίσης, η μελέτη δεν ήταν διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη και επομένως, μπορεί να υπήρχε προκατάληψη και περισσότερη προσπάθεια για την ομάδα που αντιμετωπίστηκε με CACIPLIQ. Επομένως, χρειάζονται μεγαλύτερες μελέτες οι οποίες θα είναι διπλές-τυφλές τυχαιοποιημένες για

να διερευνηθούν με μεγαλύτερη ασφάλεια τη χορήγηση CACIPLIQ με τη μορφή του εναιωρήματος. Επιπλέον, απαραίτητη είναι η μελέτη της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας του CACIPLIQ για τη χορήγηση του σε έλκη ατόμων με ΣΔ.

Συμπερασματικά, η πιλοτική παρούσα μελέτη έδειξε ότι η προσθήκη CACIPLIQ στην καθιερωμένη αγωγή σε χρόνια νευροπαθητικά έλκη σε άτομα με ΣΔ δεν φαίνεται να βελτιώνει περαιτέρω της καθιερωμένης αγωγής την πορεία των ελκών σε σύγκριση με τη συνήθη αγωγή. Ωστόσο αξίζει να σημειωθεί ότι από την παρούσα μελέτη προκύπτει ότι η δράση του CACIPLIQ συνεχίζει ακόμα και μετά τη διακοπή του. Επίσης, ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να υπάρξει στην ασφάλεια του χορηγούμενου προϊόντος, καθώς δεν προκύπτουν ανεπιθύμητες ενέργειες τόσο από την παρούσα μελέτη όσο και από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

5. Βιβλιογραφία

1. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018; 41(Suppl 1): S13-S27.
2. Holt R, Flyvbjerg A, Goldstein BJ, Textbook of Diabetes, 5th Edition. 2016.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014; 37 Suppl 1: S81-90.
4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. <http://www.diabetesatlas.org/>. 2017.

5. Liatis S, Dafoulas GE, Kani C, et al. The prevalence and treatment patterns of diabetes in the Greek population based on real-world data from the nation-wide prescription database. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 118: 162-167.
6. Tentolouris A, Eleftheriadou I, Athanasakis K, et al. Prevalence of diabetes mellitus, cardiac and other comorbidities in a representative sample of the adult population of Greece-comparison with the general population. *Hellenic J Cardiol* 2018, Epub ahead of print.
7. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, and Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 2008; 31(5): 899-904.
8. Katsilambros N, Makrilakis K, Tentolouris N, Tsapogas P, Atlas of the Diabetic Foot, 2nd Edition. 2010.
9. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med* 2002; 19(5): 377-384.
10. Boyko EJ, Ahroni JH, Cohen V, Nelson KM, and Heagerty PJ. Prediction of diabetic foot ulcer occurrence using commonly available clinical information: the Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1202-1207.
11. Zhang P, Lu J, Jing Y, et al. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis (dagger). *Ann Med* 2017; 49(2): 106-116.
12. Centers for Disease C and Prevention. History of foot ulcer among persons with diabetes--United States, 2000-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52(45): 1098-1102.

13. Singh N, Armstrong DG, and Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005; 293(2): 217-228.
14. Boulton AJM, The Diabetic Foot, in *Endotext*, L.J. De Groot, et al., Editors. 2000: South Dartmouth (MA).
15. Armstrong DG, Boulton AJM, and Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med* 2017; 376(24): 2367-2375.
16. Markakis K, Bowling FL, and Boulton AJ. The diabetic foot in 2015: an overview. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 Suppl 1: 169-178.
17. Veves A, Giurini, John M., LoGerfo, Frank W. (Eds. *The Diabetic Foot: Medical and Surgical Management*. 2012.
18. Jude EB, Eleftheriadou I, and Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes--a review. *Diabet Med* 2010; 27(1): 4-14.
19. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, 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): e132-173.
20. Grigoropoulou P, Eleftheriadou I, Jude EB, and Tentolouris N. Diabetic Foot Infections: an Update in Diagnosis and Management. *Curr Diab Rep* 2017; 17(1): 3.
21. Eleftheriadou I, Tentolouris N, Argiana V, Jude E, and Boulton AJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in diabetic foot infections. *Drugs* 2010; 70(14): 1785-1797.
22. Tentolouris N, Jude EB, Smirnof I, Knowles EA, and Boulton AJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an increasing problem in a diabetic foot clinic. *Diabet Med* 1999; 16(9): 767-771.

23. Pradhan L, Nabzdyk C, Andersen ND, LoGerfo FW, and Veves A. Inflammation and neuropeptides: the connection in diabetic wound healing. *Expert Rev Mol Med* 2009; 11: e2.
24. Blakytyn R and Jude E. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. *Diabet Med* 2006; 23(6): 594-608.
25. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet* 2005; 366(9498): 1736-1743.
26. Dinh T, Tecilazich F, Kafanas A, et al. Mechanisms involved in the development and healing of diabetic foot ulceration. *Diabetes* 2012; 61(11): 2937-2947.
27. Dovi JV, Szpaderska AM, and DiPietro LA. Neutrophil function in the healing wound: adding insult to injury? *Thromb Haemost* 2004; 92(2): 275-280.
28. Koh TJ and DiPietro LA. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage. *Expert Rev Mol Med* 2011; 13: e23.
29. Weller K, Foitzik K, Paus R, Syska W, and Maurer M. Mast cells are required for normal healing of skin wounds in mice. *Faseb J* 2006; 20(13): 2366-2368.
30. Egozi EI, Ferreira AM, Burns AL, Gamelli RL, and Dipietro LA. Mast cells modulate the inflammatory but not the proliferative response in healing wounds. *Wound Repair Regen* 2003; 11(1): 46-54.
31. Brem H and Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *J Clin Invest* 2007; 117(5): 1219-1222.
32. Fadini GP, Sartore S, Agostini C, and Avogaro A. Significance of endothelial progenitor cells in subjects with diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(5): 1305-1313.

33. Baltzis D, Eleftheriadou I, and Veves A. Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: new insights. *Adv Ther* 2014; 31(8): 817-836.
34. Drela E, Stankowska K, Kulwas A, and Rosc D. Endothelial progenitor cells in diabetic foot syndrome. *Adv Clin Exp Med* 2012; 21(2): 249-254.
35. Sheehan P, Jones P, Caselli A, Giurini JM, and 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): 1879-1882.
36. Tellechea A, Kafanas A, Leal EC, et al. Increased skin inflammation and blood vessel density in human and experimental diabetes. *Int J Low Extrem Wounds* 2013; 12(1): 4-11.
37. Pradhan Nabzdyk L, Kuchibhotla S, Guthrie P, et al. Expression of neuropeptides and cytokines in a rabbit model of diabetic neuroischemic wound healing. *J Vasc Surg* 2013; 58(3): 766-775 e712.
38. Ochoa O, Torres FM, and Shireman PK. Chemokines and diabetic wound healing. *Vascular* 2007; 15(6): 350-355.
39. Desta T, Li J, Chino T, and Graves DT. Altered fibroblast proliferation and apoptosis in diabetic gingival wounds. *J Dent Res* 2010; 89(6): 609-614.
40. Usui ML, Mansbridge JN, Carter WG, Fujita M, and Olerud JE. Keratinocyte migration, proliferation, and differentiation in chronic ulcers from patients with diabetes and normal wounds. *J Histochem Cytochem* 2008; 56(7): 687-696.
41. Jude EB, Blakytyn R, Bulmer J, Boulton AJ, and Ferguson MW. Transforming growth factor-beta 1, 2, 3 and receptor type I and II in diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2002; 19(6): 440-447.

42. Lobmann R, Ambrosch A, Schultz G, et al. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients. *Diabetologia* 2002; 45(7): 1011-1016.
43. Menghini R, Uccioli L, Vainieri E, et al. Expression of tissue inhibitor of metalloprotease 3 is reduced in ischemic but not neuropathic ulcers from patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2013.
44. Tecilazich F, Dinh T, Pradhan-Nabzdyk L, et al. Role of endothelial progenitor cells and inflammatory cytokines in healing of diabetic foot ulcers. *PLoS One* 2013; 8(12): e83314.
45. Kim KA, Shin YJ, Kim JH, et al. Dysfunction of endothelial progenitor cells under diabetic conditions and its underlying mechanisms. *Arch Pharm Res* 2012; 35(2): 223-234.
46. Greenman RL, Panasyuk S, Wang X, et al. Early changes in the skin microcirculation and muscle metabolism of the diabetic foot. *Lancet* 2005; 366(9498): 1711-1717.
47. Donaghue VM, Chrzan JS, Rosenblum BI, et al. Evaluation of a collagen-alginate wound dressing in the management of diabetic foot ulcers. *Adv Wound Care* 1998; 11(3): 114-119.
48. Dinh T and Veves A. Microcirculation of the diabetic foot. *Curr Pharm Des* 2005; 11(18): 2301-2309.
49. Singer AJ, Tassiopoulos A, and Kirsner RS. Evaluation and Management of Lower-Extremity Ulcers. *N Engl J Med* 2017; 377(16): 1559-1567.
50. Ragnarson Tennvall G and Apelqvist J. Health-economic consequences of diabetic foot lesions. *Clin Infect Dis* 2004; 39 Suppl 2: S132-139.

51. Apelqvist J, Ragnarson-Tennvall G, Persson U, and Larsson J. Diabetic foot ulcers in a multidisciplinary setting. An economic analysis of primary healing and healing with amputation. *J Intern Med* 1994; 235(5): 463-471.
52. American Diabetes Association. 10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): S105-S118.
53. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care* 2008; 31(8): 1679-1685.
54. Uchi H, Igarashi A, Urabe K, et al. Clinical efficacy of basic fibroblast growth factor (bFGF) for diabetic ulcer. *Eur J Dermatol* 2009; 19(5): 461-468.
55. Maier HM, Ilich JZ, Kim JS, and Spicer MT. Nutrition supplementation for diabetic wound healing: a systematic review of current literature. *Skinmed* 2013; 11(4): 217-224; quiz 224-215.
56. Steed DL, Attinger C, Colaizzi T, et al. Guidelines for the treatment of diabetic ulcers. *Wound Repair Regen* 2006; 14(6): 680-692.
57. Tecilazich F, Dinh TL, and Veves A. Emerging drugs for the treatment of diabetic ulcers. *Expert Opin Emerg Drugs* 2013; 18(2): 207-217.
58. Gordon KA, Lebrun EA, Tomic-Canic M, and Kirsner RS. The role of surgical debridement in healing of diabetic foot ulcers. *Skinmed* 2012; 10(1): 24-26.
59. Cavanagh PR and Bus SA. Off-loading the diabetic foot for ulcer prevention and healing. *J Vasc Surg* 2010; 52(3 Suppl): 37S-43S.

60. Moura LI, Dias AM, Carvalho E, and de Sousa HC. Recent advances on the development of wound dressings for diabetic foot ulcer treatment--a review. *Acta Biomater* 2013; 9(7): 7093-7114.
61. Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S, and Speak K. Hydrocolloid dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD009099.
62. Lewis J and Lipp A. Pressure-relieving interventions for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD002302.
63. Albayati MA and Shearman CP. Peripheral arterial disease and bypass surgery in the diabetic lower limb. *Med Clin North Am* 2013; 97(5): 821-834.
64. Villar G, Graham AD, and Bayley H. A tissue-like printed material. *Science* 2013; 340(6128): 48-52.
65. Michael S, Sorg H, Peck CT, et al. Tissue engineered skin substitutes created by laser-assisted bioprinting form skin-like structures in the dorsal skin fold chamber in mice. *PLoS One* 2013; 8(3): e57741.
66. Shen JT and Falanga V. Innovative therapies in wound healing. *J Cutan Med Surg* 2003; 7(3): 217-224.
67. Dinh TL and Veves A. The efficacy of Apligraf in the treatment of diabetic foot ulcers. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(7 Suppl): 152S-157S; discussion 158S-159S.
68. Marston WA. Dermagraft, a bioengineered human dermal equivalent for the treatment of chronic nonhealing diabetic foot ulcer. *Expert Rev Med Devices* 2004; 1(1): 21-31.

69. Hong JP, Jung HD, and Kim YW. Recombinant human epidermal growth factor (EGF) to enhance healing for diabetic foot ulcers. *Ann Plast Surg* 2006; 56(4): 394-398; discussion 399-400.
70. Saad Setta H, Elshahat A, Elsherbiny K, Massoud K, and Safe I. Platelet-rich plasma versus platelet-poor plasma in the management of chronic diabetic foot ulcers: a comparative study. *Int Wound J* 2011; 8(3): 307-312.
71. Margolis DJ, Bartus C, Hoffstad O, Malay S, and Berlin JA. Effectiveness of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Wound Repair Regen* 2005; 13(6): 531-536.
72. Niezgodna JA, Van Gils CC, Frykberg RG, and Hodde JP. Randomized clinical trial comparing OASIS Wound Matrix to Regranex Gel for diabetic ulcers. *Adv Skin Wound Care* 2005; 18(5 Pt 1): 258-266.
73. Galiano RD, Tepper OM, Pelo CR, et al. Topical vascular endothelial growth factor accelerates diabetic wound healing through increased angiogenesis and by mobilizing and recruiting bone marrow-derived cells. *Am J Pathol* 2004; 164(6): 1935-1947.
74. Tiaka EK, Papanas N, Manolakis AC, and Maltezos E. The role of nerve growth factor in the prophylaxis and treatment of diabetic foot ulcers. *Int J Burns Trauma* 2011; 1(1): 68-76.
75. Game FL, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, et al. Specific guidelines on wound and wound-bed management 2011. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28 Suppl 1: 232-233.
76. Londahl M. Hyperbaric oxygen therapy as adjunctive treatment of diabetic foot ulcers. *Med Clin North Am* 2013; 97(5): 957-980.

77. Liu R, Li L, Yang M, Boden G, and Yang G. Systematic review of the effectiveness of hyperbaric oxygenation therapy in the management of chronic diabetic foot ulcers. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(2): 166-175.
78. O'Reilly D, Pasricha A, Campbell K, et al. Hyperbaric oxygen therapy for diabetic ulcers: systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2013; 29(3): 269-281.
79. Margolis DJ, Gupta J, Hoffstad O, 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): 1961-1966.
80. Isaac AL and Armstrong DG. Negative pressure wound therapy and other new therapies for diabetic foot ulceration: the current state of play. *Med Clin North Am* 2013; 97(5): 899-909.
81. Argenta LC and Morykwas MJ. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. *Ann Plast Surg* 1997; 38(6): 563-576; discussion 577.
82. Plikaitis CM and Molnar JA. Subatmospheric pressure wound therapy and the vacuum-assisted closure device: basic science and current clinical successes. *Expert Rev Med Devices* 2006; 3(2): 175-184.
83. Seo SG, Yeo JH, Kim JH, et al. Negative-pressure wound therapy induces endothelial progenitor cell mobilization in diabetic patients with foot infection or skin defects. *Exp Mol Med* 2013; 45: e62.
84. Vig S, Dowsett C, Berg L, et al. Evidence-based recommendations for the use of negative pressure wound therapy in chronic wounds: steps towards an international consensus. *J Tissue Viability* 2011; 20 Suppl 1: S1-18.

85. Thakral G, Lafontaine J, Najafi B, et al. Electrical stimulation to accelerate wound healing. *Diabet Foot Ankle* 2013; 4.
86. Moretti B, Notarnicola A, Maggio G, et al. The management of neuropathic ulcers of the foot in diabetes by shock wave therapy. *BMC Musculoskelet Disord* 2009; 10: 54.
87. Sarrazin S, Lamanna WC, and Esko JD. Heparan sulfate proteoglycans. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011; 3(7).
88. Barritault D, Gilbert-Sirieix M, Rice KL, et al. RGTA((R)) or ReGeneraTing Agents mimic heparan sulfate in regenerative medicine: from concept to curing patients. *Glycoconj J* 2017; 34(3): 325-338.
89. Hynes RO and Naba A. Overview of the matrisome--an inventory of extracellular matrix constituents and functions. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4(1): a004903.
90. Bonnans C, Chou J, and Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15(12): 786-801.
91. Gallagher JT. Multiprotein signalling complexes: regional assembly on heparan sulphate. *Biochem Soc Trans* 2006; 34(Pt 3): 438-441.
92. Eming SA, Krieg T, and Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol* 2007; 127(3): 514-525.
93. Ikeda Y, Charef S, Ouidja MO, et al. Synthesis and biological activities of a library of glycosaminoglycans mimetic oligosaccharides. *Biomaterials* 2011; 32(3): 769-776.
94. Meddahi A, Bree F, Papy-Garcia D, et al. Pharmacological studies of RGTA(11), a heparan sulfate mimetic polymer, efficient on muscle regeneration. *J Biomed Mater Res* 2002; 62(4): 525-531.

95. Rouet V, Meddahi-Pelle A, Miao HQ, et al. Heparin-like synthetic polymers, named RGTAs, mimic biological effects of heparin in vitro. *J Biomed Mater Res A* 2006; 78(4): 792-797.
96. Rouet V, Hamma-Kourbali Y, Petit E, et al. A synthetic glycosaminoglycan mimetic binds vascular endothelial growth factor and modulates angiogenesis. *J Biol Chem* 2005; 280(38): 32792-32800.
97. Albanese P, Caruelle D, Frescaline G, et al. Glycosaminoglycan mimetics-induced mobilization of hematopoietic progenitors and stem cells into mouse peripheral blood: structure/function insights. *Exp Hematol* 2009; 37(9): 1072-1083.
98. Tardieu M, Gamby C, Avramoglou T, Jozefonvicz J, and Barritault D. Derivatized dextrans mimic heparin as stabilizers, potentiators, and protectors of acidic or basic FGF. *J Cell Physiol* 1992; 150(1): 194-203.
99. Frescaline G, Boudierlique T, Huynh MB, et al. Glycosaminoglycans mimetics potentiate the clonogenicity, proliferation, migration and differentiation properties of rat mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res* 2012; 8(2): 180-192.
100. Mangoni M, Yue X, Morin C, et al. Differential effect triggered by a heparan mimetic of the RGTA family preventing oral mucositis without tumor protection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(4): 1242-1250.
101. Yue XL, Lehri S, Li P, et al. Insights on a new path of pre-mitochondrial apoptosis regulation by a glycosaminoglycan mimetic. *Cell Death Differ* 2009; 16(5): 770-781.
102. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013; 310(20): 2191-2194.

103. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31(7): 1281-1357.
104. Friedewald WT, Levy RI, and Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18(6): 499-502.
105. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130(6): 461-470.
106. Dyck PJ. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve* 1988; 11(1): 21-32.
107. Wiles PG, Pearce SM, Rice PJ, and Mitchell JM. Vibration perception threshold: influence of age, height, sex, and smoking, and calculation of accurate centile values. *Diabet Med* 1991; 8(2): 157-161.
108. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, and Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36(2): 150-154.
109. Papanas N, Demetzos C, Pippa N, Maltezos E, and 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): 63-67.

110. Groah SL, Libin A, Spungen M, et al. Regenerating matrix-based therapy for chronic wound healing: a prospective within-subject pilot study. *Int Wound J* 2011; 8(1): 85-95.
111. Tong M, Tuk B, Shang P, et al. Diabetes-impaired wound healing is improved by matrix therapy with heparan sulfate glycosaminoglycan mimetic OTR4120 in rats. *Diabetes* 2012; 61(10): 2633-2641.
112. Hayek S, Dibo S, Baroud J, Ibrahim A, and Barritault D. Refractory sickle cell leg ulcer: is heparan sulphate a new hope? *Int Wound J* 2016; 13(1): 35-38.
113. Hayek S, Atiyeh B, and Zgheib E. Stewart-Bluefarb syndrome: review of the literature and case report of chronic ulcer treatment with heparan sulphate (Caciqliq20(R)). *Int Wound J* 2015; 12(2): 169-172.
114. Aifa A, Gueudry J, Portmann A, Delcampe A, and Muraine M. Topical treatment with a new matrix therapy agent (RGTA) for the treatment of corneal neurotrophic ulcers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(13): 8181-8185.
115. Chebbi CK, Kichenin K, Amar N, et al. [Pilot study of a new matrix therapy agent (RGTA OTR4120) in treatment-resistant corneal ulcers and corneal dystrophy]. *J Fr Ophtalmol* 2008; 31(5): 465-471.