



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ  
ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΠΟΔΙΟΥ



## Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

“Η χρήση συσκευών κενού στην αντιμετώπιση  
τραυμάτων στο διαβητικό πόδι”

υπό

**ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΥ ΣΕΡΕΤΗ**

ΓΕΝΙΚΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

*«Διαγνωστική και Θεραπευτική Προσέγγιση του Διαβητικού Ποδιού»*

## **Τριμελής Επιτροπή:**

**Επιβλέπων:** Κος Αθανάσιος Γιαννούκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

1. κος Αθανάσιος Γιαννούκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. κος Γεώργιος Κούβελος, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής – Ενδοαγγειακής Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. κος Κωνσταντίνος Σπανός, Επιμελητής Β' Αγγειοχειρουργικής Π.Γ.Ν.Α., Διδάσκων στο ΠΜΣ «Διαγνωστική και Θεραπευτική Προσέγγιση του Διαβητικού Ποδιού», Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## **Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

“Negative pressure wound therapy for diabetic foot ulcers”

## **Πρόλογος-Ευχαριστίες**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους επιβλέποντες Κο Γιαννούκα, Κο Κούβελο & Κο Σπανό για την άψογη συνεργασία και τη βοήθεια που μου προσέφεραν σε κάθε βήμα της εκπόνησης της παρούσας εργασίας. Επίσης, ευχαριστώ όλους τους εισηγητές στο πρόγραμμα διαλέξεων του προγράμματος για το υψηλό επίπεδο των διαλέξεών τους και την προθυμία τους να μας μεταδώσουν τη γνώση τους. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη σύζυγό μου Παναγιώτα για την πολύτιμη βοήθεια και την αμέριστη συμπαράστασή της σε κάθε μου εγχείρημα.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΚΟΠΟΣ:** Η αντιμετώπιση των ασθενών με διαβητικά έλκη κάτω άκρων αποτελεί πεδίο σύμπραξης πολλών ιατρικών ειδικοτήτων και επαγγελματιών υγείας, με τη φροντίδα των ελκών κατόπιν διενέργειας χειρουργικών χειρισμών να αποτελεί πρόκληση. Η χρήση συσκευών κενού αποτελεί μια υποσχόμενη τεχνική στην αποτελεσματικότερη διαχείριση των ελκών αυτών, με τα δεδομένα από την εφαρμογή της ωστόσο να τελούν ακόμη υπό διερεύνηση. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η αξιολόγηση του ρόλου των συσκευών κενού στη βελτίωση της επούλωσης των διαβητικών ελκών κάτω άκρων, μέσω ανασκόπησης των προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών επί του θέματος.

**ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ:** Συστηματική ανασκόπηση της βάσης δεδομένων “PubMed”, με χρήση των λημμάτων-κλειδιών “vacuum-assisted closure” OR “negative pressure wound therapy” OR “diabetic foot”, συμπεριλαμβάνοντας μόνο προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες με δείγμα μεγαλύτερο των 20 ασθενών, συγκρίνοντας την αποτελεσματικότητα των συσκευών κενού σε σχέση με την τυπική φροντίδα τραύματος σε ασθενείς με διαβητικά έλκη κάτω άκρων.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Συνολικά 11 μελέτες συμπεριλήφθηκαν στη βιβλιογραφική μας ανασκόπηση, με υψηλό βαθμό ετερογένειας αναφορικά με το δείγμα πληθυσμού, τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών, αλλά και του πρωτοκόλλου παρέμβασης με τη χρήση συσκευών κενού. Συγκεντρωτικά, και παρά την ετερογένειά τους, στην πλειοψηφία των μελετών φάνηκε ότι η χρήση συσκευών αρνητικής πίεσης σχετίζεται με μείωση του χρόνου επούλωσης των διαβητικών ελκών κάτω άκρων με ταχύτερη εναπόθεση κοκκιοματώδους ιστού, υψηλότερα ποσοστά τελικής πλήρους επούλωσης και μείωση της συχνότητας των ακρωτηριασμών. Ωστόσο, κρίνουμε πως περαιτέρω ευρείας κλίμακας πολυκεντρικές μελέτες με τυποποίηση των θεραπευτικών πρωτοκόλλων είναι απαραίτητες για την πληρέστερη αξιολόγηση τη σχέση κόστους/οφέλους και την αποτύπωση των αποτελεσμάτων από τη χρήση των συσκευών κενού στα διαβητικά έλκη των κάτω άκρων σε μακροχρόνιο ορίζοντα.

**Λέξεις- Κλειδιά:** διαβητικό έλκος, συσκευές κενού, συσκευές αρνητικής πίεσης

## ABSTRACT

**INTRODUCTION / AIM:** The treatment of patients with diabetic foot ulcers is a field where multiple medical and paramedical specialties get involved, with the ulcer wound care after the performance of surgical debridement being a challenge. The implementation of negative pressure wound therapy adjuncts is a promising alternative in the management of these ulcers, with the relevant outcomes though being still questionable. The aim of our study is to evaluate the role of the negative pressure wound therapy in the facilitation of healing of the diabetic foot ulcers, through the performance of a systematic review of the randomized controlled studies.

**METHODS:** We conducted a systematic literature review using the “PubMed” database, using the key words “vacuum-assisted closure” OR “negative pressure wound therapy” OR “diabetic foot”, including in our analysis only randomized controlled studies with more than 20 patients, comparing the efficacy of negative pressure wound therapy versus standard wound therapy in the healing of diabetic foot ulcers.

**RESULTS – CONCLUSIONS:** A total of 11 studies were included in our literature review, having a great degree of heterogeneity regarding the patient sample sizes, duration of post-intervention follow-up, as well as regarding the negative pressure therapy protocols per se. In general, though, and despite their methodological differences, the majority of the studies demonstrated that the use of negative pressure wound therapy in diabetic foot ulcers, compared to standard wound care, was associated with faster tissue granulation and overall healing time, as well as with achievement of greater overall healing rates and reduction of the required amputations due to treatment failure. However, further large – scale randomized controlled studies, with standardized clinical protocols, are mandated for drawing safer conclusions regarding the cost/benefit aspects and long-term results from the use of negative pressure wound therapy in patients with diabetic foot ulcers.

**Keywords:** diabetic ulcer, vacuum-assisted closure, negative pressure therapy

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΚΟΠΟΣ

Με την αύξηση του προσδόκιμου ζωής και των συνεπακόλουθων συν-νοσηροτήτων, και δεδομένης της αύξησης αυτής καθεαυτής της συχνότητας εμφάνισης του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ), η συχνότητα εμφάνισης των σχετιζόμενων με το σακχαρώδη διαβήτη ελκών των κάτω άκρων (diabetic foot ulcer – DFU), βαίνει αυξανόμενη [1]. Υπολογίζεται ότι η γενική συχνότητα εμφάνισης των ελκών κάτω άκρων σε διαβητικούς ασθενείς είναι περίπου 15%, ενώ σημαντικός αριθμός των ασθενών που θα αναπτύξουν διαβητικά έλκη κάτω άκρων θα παρουσιάσουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο λοίμωξης στον πάσχον άκρο, με αρκετούς εξ αυτών να χρειαστεί να υποβληθούν εν τέλει σε κάποια μορφή ακρωτηριασμού [2]. Από οικονομικής άποψης, εκτός από το υψηλό αυτό καθεαυτό το κόστος των σχετικών υγειονομικών δαπανών για τη φροντίδα των ασθενών αυτών, σκεπτόμενοι σε ευρύτερο κοινωνικο-οικονομικό πλαίσιο, κανείς θα πρέπει να λάβει υπόψη και το σχετικό (δυσχερώς υπολογίσιμο) σκέλος των επιπτώσεων των διαβητικών ελκών κάτω άκρων, καθότι το υποκείμενο τίθεται συχνά εκτός της ενεργού κοινωνικής ζωής και παραγωγικής διαδικασίας [3, 4]. Ως εκ τούτου, είναι εύκολα αντιληπτό ότι η σε βάθος κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών εμφάνισης των διαβητικών ελκών κάτω άκρων, η έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση των επιπλοκών τους είναι κομβικά σημεία για τους επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται στη φροντίδα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη [5]. Επιπλέον, εξίσου σημαντική είναι η εξοικείωση με τις κύριες θεραπευτικές προσεγγίσεις επί εμφάνισης επιπλεγμένων διαβητικών ελκών κάτω άκρων, με έμφαση στην ορθή διαχείριση του έλκους / τραύματος, σημαντικό ρόλο στην οποία έχουν ο χειρουργικός καθαρισμός, η τοπική χρήση επιθεμάτων και συσκευών αρνητικής πίεσης (vacuum-assisted closure / VAC) [6, 7], στις οποίες θα εστιάσουμε στη παρούσα εργασία, αξιολογώντας το ρόλο τους στη διαδικασία επούλωσης των διαβητικών ελκών κάτω άκρων μέσω συστηματικής ανασκόπησης της σχετικής διεθνούς βιβλιογραφίας.

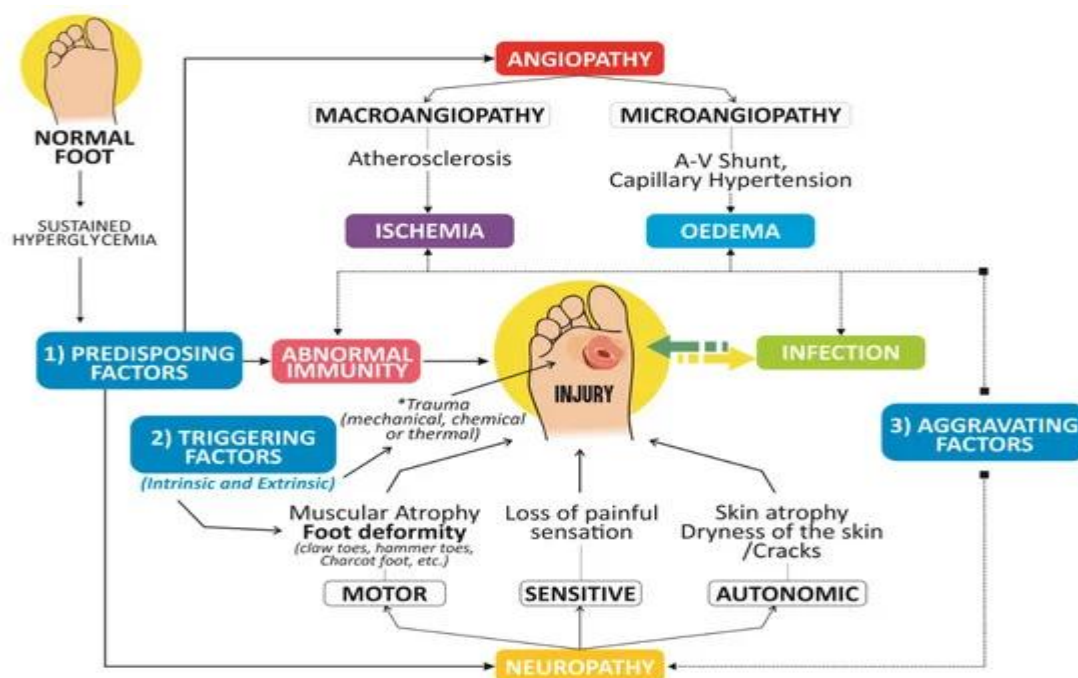
### 1.1 ΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΕΛΚΗ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ – ΑΡΧΕΣ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Η δημιουργία των διαβητικών ελκών κάτω άκρων είναι μια πολυπαραγοντική διεργασία, η οποία ωστόσο στηρίζεται σε δύο βασικούς μηχανισμούς, οι οποίοι συχνά αλληλοεπικαλύπτονται, αυτούς της διαβητικής νευροπάθειας και αγγειοπάθειας, οδηγώντας στην κλασσική ταξινόμηση των ελκών αυτών αδρά σε νευροπαθητικά, ισχαιμικά ή νευρο-ισχαιμικά [8, 9].

Αναλύοντας τους ανωτέρω παράγοντες, η εγκατάσταση περιφερικής νευροπάθειας στο σακχαρώδη διαβήτη σταδιακά οδηγεί σε απώλεια της αίσθησης στον άκρο πόδα, η οποία επιτρέπει σε ακόμη και σε αρχικά ελάσσονος έκτασης και ιστικού βάθους τραυματισμούς ή ελκών πίεσης να διαλάθουν της αντίληψης του ασθενούς [10]. Επιπλέον, η επαγόμενη από το σακχαρώδη διαβήτη δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, οδηγεί στην απορρύθμιση της λειτουργίας των ιδρωτοποιών αδένων του δέρματος, συντελώντας στην αποξήρανση του δέρματος και στον ευκολότερο κατακερματισμό του, δημιουργώντας περιοχές λύσης της συνέχειας του δέρματος, ευάλωτες στην εγκατάσταση λοίμωξης [11 - 13]. Επιπρόσθετα, η κινητική, νευροπάθεια επί εδάφους σακχαρώδους διαβήτη οδηγεί στην απίσχναση των περιφερικών μυϊκών ομάδων που εμπλέκονται στην εμβιομηχανική του άκρου πόδα, ευνοώντας τη σταδιακή αλλαγή της αρχιτεκτονικής αυτού, με δημιουργία ζωνών αυξημένης πίεσης, οι οποίες δέχονται αυξημένα μηχανικά φορτία, με αύξηση του κινδύνου ελκών πίεσης [14, 15].

Πέραν των ανωτέρω, ο σακχαρώδης διαβήτης επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τη δυνατότητα ιστικής ανάπλασης και επούλωσης μετά από τραυματισμό, μέσω μιας πληθώρας μηχανισμών, οι οποίοι συμπεριλαμβάνουν τη ρύθμιση έκφρασης του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα και των επαγόντων τη νεοαγγείωση πεπτιδίων του ορού, όπως επίσης διαταραχές στη σύνθεση και εναπόθεση κολλαγόνου, αλλά και αυτή καθ' εαυτή τη λειτουργία των ανοσοκυττάρων στο ιστικό μικροπεριβάλλον [16 - 18]. Επιπλέον, η περιφερική αγγειοπάθεια που συνυπάρχει σε μεγάλο ποσοστό των διαβητικών ασθενών, με συχνότατη προσβολή του μικρού διαμετρήματος αγγείων, μέσω της μειωμένης αιματικής ροής στην περιοχή των τροφικών βλαβών, μειώνει την επάρκεια της οξυγόνωσης και περιορίζει με τη σειρά της την τοπική ανοσολογική απόκριση [19 - 21]. Ως εκ τούτου, οι διαβητικοί ασθενείς όχι μόνο είναι ευάλωτοι στην εγκατάσταση ιστικής βλάβης, αλλά αδυνατούν να αντιμετωπίσουν τις συνέπειες του μικροβιακού ενοφθαλμισμού, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ελκών σε

περιβάλλον υποξίας και ανεπαρκούς ανοσιακής απόκρισης, τα οποία συχνά διαγιγνώσκονται καθυστερημένα [22, 23].



Εικόνα 1: Σχηματική απεικόνιση των πολλαπλών και διασταυρούμενων μηχανισμών δημιουργίας των διαβητικών ελκών κάτω άκρων (από *Diabetic Foot Ulcers: Current Advances in Antimicrobial Therapies and Emerging Treatments*)

Σε μοριακό επίπεδο, κομβικό ρόλο στις εμφανιζόμενες διαταραχές επούλωσης των διαβητικών ελκών κάτω άκρων φαίνεται ότι έχει η δυσλειτουργία της πρωτεΐνης β-κατενίνης, η οποία εμπλέκεται στην ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου c-myc, παρεμποδίζοντας τη μετανάστευση των κερατινοκυττάρων στην περιοχή του έλκους, αλλά και απορρυθμίζοντας την τοπική δράση των T-κυτταροτοξικών κυττάρων [24, 25]. Επιπλέον, μελέτες έχουν καταδείξει την δυσλειτουργία της πρωτεΐνης eNOS στους ασθενείς με διαβητικά έλκη κάτω άκρων, η οποία οδηγεί σε μείωση των τοπικών επιπέδων μονοξειδίου του αζώτου, παρεμποδίζοντας την αποκατάσταση των περιοχικών βλαβών του ενδοθηλίου [26, 27]. Τέλος, στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη φαίνεται ότι συνυπάρχει μειωμένη παραγωγή των αυξητικών παραγόντων EGF, VEGF, TGF, με τελικό αποτέλεσμα την καθυστέρηση της ιστικής ανάπλασης μετά από τραύμα, σε συνδυασμό με παρακώλυση της χημειοταξίας των κυττάρων του ανοσοποιητικού στο περιβάλλον του έλκους [28]. Συνεπώς, τα ανωτέρω οδηγούν σε ένα φαύλο κύκλο ανεπαρκούς επούλωσης και μειωμένης ικανότητας αντιμετώπισης του πιθανού μικροβιακού ενοφθαλμισμού στην περιοχή του διαβητικού έλκους.

## 1.2 ΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΕΛΚΗ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ – ΕΚΤΙΜΗΣΗ & ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Παρά την αυξημένη συχνότητα των διαβητικών ελκών κάτω άκρων, μελέτες υποστηρίζουν ότι μικρό ποσοστό των διαβητικών ασθενών υποβάλλονται με συστηματικό τρόπο σε κλινική εξέταση των κάτω άκρων, σε αντίθεση με τους ευρύτερα διαδεδομένους επί παραδείγματι ελέγχους για εγκατάσταση διαβητικής νεφροπάθειας ή αμφιβληστροειδοπάθειας [29, 30]. Το ανωτέρω εύρημα πιθανόν αποτελεί συνδυασμό έλλειψης ενημέρωσης των διαβητικών ασθενών σχετικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης και τις πιθανές επιπλοκές των διαβητικών ελκών κάτω άκρων, αλλά και μη σχετικής ευαισθητοποίησης / κενού εκπαίδευσης του ιατρικού και παραϊατρικού προσωπικού που εμπλέκονται στη φροντίδα των διαβητικών ασθενών. Οι εμπλεκόμενοι στη φροντίδα των ασθενών με διαβητικά έλκη κάτω άκρων είναι χρήσιμο να ακολουθούν συγκεκριμένο και συστηματικό τρόπο εκτίμησης των χαρακτηριστικών των ελκών αυτών, με στόχο την αξιολόγηση χρείας περαιτέρω αξιολόγησης από έτερη ειδικότητα / επίπεδο φροντίδας υγείας και την κατάρτιση ενός ολιστικού θεραπευτικού πλάνου.

Καταρχήν, πρέπει να εκτιμηθεί το είδος του διαβητικού έλκους (νευροπαθητικό, ισχαιμικό, νευρο-ισχαιμικό. Βασική παράμετροι σε αυτό το διαχωρισμό είναι η εκτίμηση επάρκειας της περιφερικής αγγείωσης του άκρου πόδα και η νευροαισθητηριακή χαρτογράφηση του άκρου πόδα, με σκοπό τον εντοπισμό περιοχών μειωμένης αισθητικότητας [31, 32]. Υπό το πρίσμα αυτό, κομβικής σημασίας είναι ο έλεγχος για περιφερική νευροπάθεια στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ο οποίος μπορεί να πραγματοποιηθεί σε επίπεδο πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας με τη χρήση του μονοϊνιδίου Semmes-Weinstein και τη χρήση διαπασών, επιτρέποντας την χαρτογράφηση των σχετικών εστιών υπαισθησίας [33, 34]. Επιπλέον, εξίσου σημαντικός είναι και ο βασικός έλεγχος για περιφερική αγγειοπάθεια, με αξιολόγηση συνυπάρχοντος ιστορικού διαλείπουσας χωλότητας, καθώς επίσης και κλινική εκτίμηση παρουσίας περιφερικών σφύξεων, όπως επίσης και υπολογισμό του σφυρο-βραχιόνιου δείκτη με τη χρήση Doppler ροής [35, 36]. Σε αυτό το σημείο ωστόσο, κανείς οφείλει να επισημάνει την παρουσία ψευδώς φυσιολογικών υπολογισμών του σφυρο-βραχιόνιου δείκτη σε ασθενείς με εκτεταμένη αθηρωματική νόσο των περιφερικών αγγείων, με χαρακτηριστική ομάδα αυτή των ασθενών με διαβητική νεφροπάθεια [37]. Σε αυτές τις περιπτώσεις, αποκτά ιδιαίτερη σημασία η αξιολόγηση του τύπου των περιφερικών αρτηριακών ροών στο πάσχον

σκέλος, όπως αυτές εκτιμώνται με τη χρήση του Doppler ροής, έχοντας όμως κατά νου ότι η παρουσία ικανοποιητικών περιφερικών ροών στα μείζονα αγγεία του άκρου πόδα δεν αποκλείει παρουσία μικροαγγειοπάθειας σε προτριχοεδικό / τριχοειδικό επίπεδο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, αλλά όμως αποτελεί μια αρχική ένδειξη αναφορικά με την αναγκαιότητα ή όχι της επαναγγείωσης του πάσχοντος άκρου. Επικουρικά, μπορούν να υπολογιστούν ο δακτυλοβραχιόνιος δείκτης (κατ' αναλογία με το σφυρο-βραχιόνιο), αλλά και διαδερμικώς η μερική πίεση του οξυγόνου στον άκρο πόδα, ενώ περαιτέρω απεικόνιση της αγγείωσης του άκρου μπορεί να γίνει με αρτηριακό triplex, αξονική ή μαγνητική και τέλος διαδερμική αγγειογραφία [38 - 40]. Οι τελευταίες εξετάσεις είναι προφανές ότι απαιτούν τη χρήση νοσοκομειακών υποδομών και επιφυλάσσονται επί πιθανής ανάγκης επαναγγείωσης του σκέλους. Τέλος, επί εκδήλωσης ελκωτικών βλαβών, η έγκαιρη αναγνώριση και παραπομπή σε ομάδα διατομεακής / πολυπαραγοντικής σύστασης (αγγειοχειρουργός, ορθοπεδικός-τραυματολόγος, διαβητολόγος, ποδολόγος) αποτελεί βασικό σημείο για τη διάσωση του άκρου με επούλωση της τροφικής βλάβης [41].

Εξυπηρετώντας την ανάγκη εξεύρεσης κοινού κώδικα συνεννόησης και περιγραφής των διαβητικών ελκών κάτω άκρων, στην κλινική πράξη χρησιμοποιούνται διάφορα συστήματα ταξινόμησης, με κυριότερα αυτά των Meggit-Wagner, Texas University, PEDIS & SINBAD (η αναλυτική παρουσίαση των οποίων ξεφεύγει από τους σκοπούς της παρούσας εργασίας) [42, 43].

### 1.3 ΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΕΛΚΗ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ – ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΤΡΑΥΜΑΤΟΣ & ΚΑΙ ΡΟΛΟΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΑΡΝΗΤΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Η πλειοψηφία των DFUs σε μεγάλο ποσοστό δύνανται να επουλωθούν με συντηρητική αντιμετώπιση, αποφόρτιση των σημείων πίεσης/τραύματος στον άκρο πόδα, βελτιστοποίηση της περιφερικής αιματικής ροής και ιστικής οξυγόνωσης, στοχευμένη αντιμικροβιακή θεραπεία επί εμφάνισης λοίμωξης και επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο [44]. Οι παραπάνω βασικοί άξονες αντιμετώπισης σε πολυπαραγοντική βάση των DFUs, πέραν της ανάγκης συνεργασίας πολλών ειδικοτήτων, απαιτούν και άλλοτε άλλη βαθμίδα ιατρικής περίθαλψης, με διαφορετικές ευκαιρίες αλλά και δυνατότητες, ξεκινώντας από των πρωτοβάθμια περίθαλψη και καταλήγοντας σε εξειδικευμένα τριτοβάθμια κέντρα για πολύπλοκες περιπτώσεις. Αναφορικά με τη φροντίδα του τραύματος αυτή καθεαυτή, σημαντικό

ρόλο έχουν η τακτική επισκόπηση, ο έλεγχος για προοδευτική εγκατάσταση εν τω βάθει λοίμωξης, ο χειρουργικός καθαρισμός με νεαροποίηση των ορίων του έλκους, ενώ ιδιαίτερο ερευνητικό και κλινικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι τεχνικές φροντίδας των DFUs, όπως επί παραδείγματι με τη χρήση υπερβαρικού οξυγόνου, κυτταρικών θεραπειών, θεραπειών βασιζόμενες σε αυξητικούς παράγοντες, επιπλέον της χρήσης τοπικών επιθεμάτων και συστημάτων αρνητικής πίεσης επί μεγαλύτερων ιστικών ελλειμμάτων, που τυγχάνουν ευρύτερης χρήσης [45, 46].

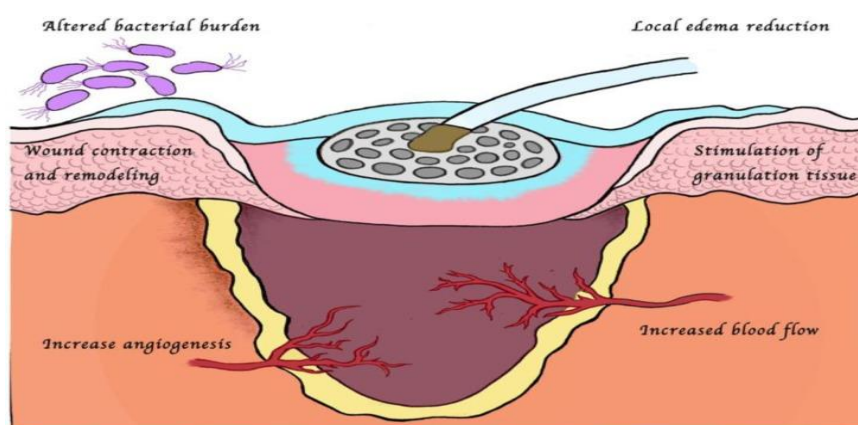
Σχετικά με τα συστήματα αρνητικής πίεσης στη θεραπεία των DFUs (Negative Pressure Wound Therapy - NPWT), η οποία αποτελεί και το θέμα του παρόντος πονήματος, είναι γεγονός ότι η χρήση τους ως επικουρική θεραπεία στην επούλωση των ελκών αυτών τυγχάνει αυξανόμενης αποδοχής [47]. Τα εν λόγω συστήματα αποτελούνται από ένα σπογγώδες/αφρώδες υλικό το οποίο τοποθετείται στον κρατήρα του έλκους, τα χείλη του οποίου περιφερικά υπερκαλύπτονται από μεμβρανώδες υλικό, εξασφαλίζοντας την από αέρος στεγανότητα του τραύματος, ενώ μέσω ενός κενωτικού σωλήνα, το ανωτέρω σπογγώδες/αφρώδες υλικό συνδέεται σε κάνιστρο αρνητικής πίεσης, με συνήθη αρχική ρύθμιση της αρνητικής πίεσης στα 125mm Hg [48].



*Παραδείγματα χρήσης συσκευών αρνητικής πίεσης σε ασθενείς με διαβητικά έλκη κάτω άκρων (World J Orthop. 2015 May 18; 6(4): 387–393)*

Η υποβοήθηση της επούλωσης των ελκών εδράζεται στη μηχανική απορρόφηση του εξιδρώματος και στοιχείων μη βιώσιμου ιστού, στη διατήρηση σταθερού του μικροπεριβάλλοντος του τραύματος και στην επαγωγή κοκκιοποίησης δια μέσου του διαρκούς μηχανικού ερεθισμού χαμηλής έντασης και της βελτίωσης της

μικροκυκλοφορίας [49, 50]. Επιπρόσθετα, ένα πλεονέκτημα της NPWT είναι η ικανότητα συρρίκνωσης της έκτασης του έλκους, μέσω της σταδιακής κεντρικής έλξης των χειλέων του τραύματος, χαρακτηριστικό ιδιαίτερα χρήσιμο επί παρουσίας σύνθετων ιστικών ελλειμμάτων και ενοφθαλμισμένου χειρουργικού πεδίου, παράγοντες που συνήθως δεν επιτρέπουν την πρωτογενή σύγκλειση των τραυμάτων μετά από τη διενέργεια χειρουργικού καθαρισμού [51].



Σχηματική απεικόνιση των κύριων μηχανισμών μέσω των οποίων οι συσκευές κενού βοηθούν στην επούλωση των διαβητικών ελκών κάτω άκρων – επαγωγή νεοαγγειογένεσης, επαγωγή εναπόθεσης κοκκιοματώδους ιστού, συμπλήρωση χειλέων τραύματος, μείωση τοποπεριοχικού οιδήματος και μικροβιακού φορτίου (Diabet Foot Ankle. 2015; 6: 10.3402/dfa.v6.27618.)

Σχετικά με τα μειονεκτήματά της, η NPWT περιορίζει εν γένει την κινητικότητα του ασθενούς, δύναται να προκαλέσει σημαντικού βαθμού απώλεια υγρών σε περίπτωση εκτεταμένου τραύματος, ενώ είναι επισφαλής η χρήση της επί πλημμελούς αιμόστασης μετά από χειρουργικό καθαρισμό και χρήση αντιπηκτικών/αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, λόγω αυξημένου κινδύνου αυτόματης αιμορραγίας [52]. Ως εκ τούτου, συχνά γίνεται σύσταση για προσωρινή διακοπή ή υποθεραπευτική τροποποίηση των αντιαιμοπεταλιακών/αντιπηκτικών προ της τοποθέτησης των συσκευών αρνητικής πίεσης, η οποία, σε συνδυασμό με τη μηχανική σύγκλειση/εξωτερική πίεση των τριχοειδών και μικρού διαμετρήματος εγγείων, μπορεί να οδηγήσει σε υποάρδευση της περιοχής του διαβητικού έλκους [53]. Επιπλέον, η εφαρμογή αρνητικής πίεσης χρήση σε χειρουργικό πεδίο με υπολειμματικές μικροβιακές εστίες ενδέχεται θεωρητικά να εγκυμονεί τον κίνδυνο περιοχικής διασποράς του μικροβιακού φορτίου σε έτερα σημεία του τραύματος, ενώ, τέλος, η αλλαγή του τραύματος και αντικατάσταση των σπόγγων των συστημάτων

VAC απαιτεί σύνθετες γνώσεις σχετικά με τη φροντίδα των τραυμάτων-τουλάχιστον στις πρώτες συνεδρίες- χρήση ενδοφλεβίου αναλγησίας ή/και περιοχικής/γενικής αναισθησίας σε σύνθετα τραύματα.

Παρά ωστόσο τη συχνή τους χρήση σε ασθενείς με DFUs, τα αποτελέσματα της NPWT σε σύγκριση με την τυπική τραυματολογική φροντίδα βασισόμενη στη χρήση τοπικών επιθεμάτων (conventional wound treatment – CWT) στην ενλόγω ομάδα ασθενών στηρίζονται σε μεγάλο βαθμό σε μελέτες αναδρομικού χαρακτήρα, με σχετικά περιορισμένο αριθμό προοπτικών, τυχαιοποιημένων μελετών (Randomized Controlled Trials – RCTs). Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η με συστηματικό τρόπο ανασκόπηση της σχετικής διεθνούς βιβλιογραφίας, συμπεριλαμβάνοντας μόνο τα αποτελέσματα από RCTs, συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα μεταξύ NPWT έναντι CWT σε ασθενείς με διαβητικά έλκη κάτω άκρων.

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

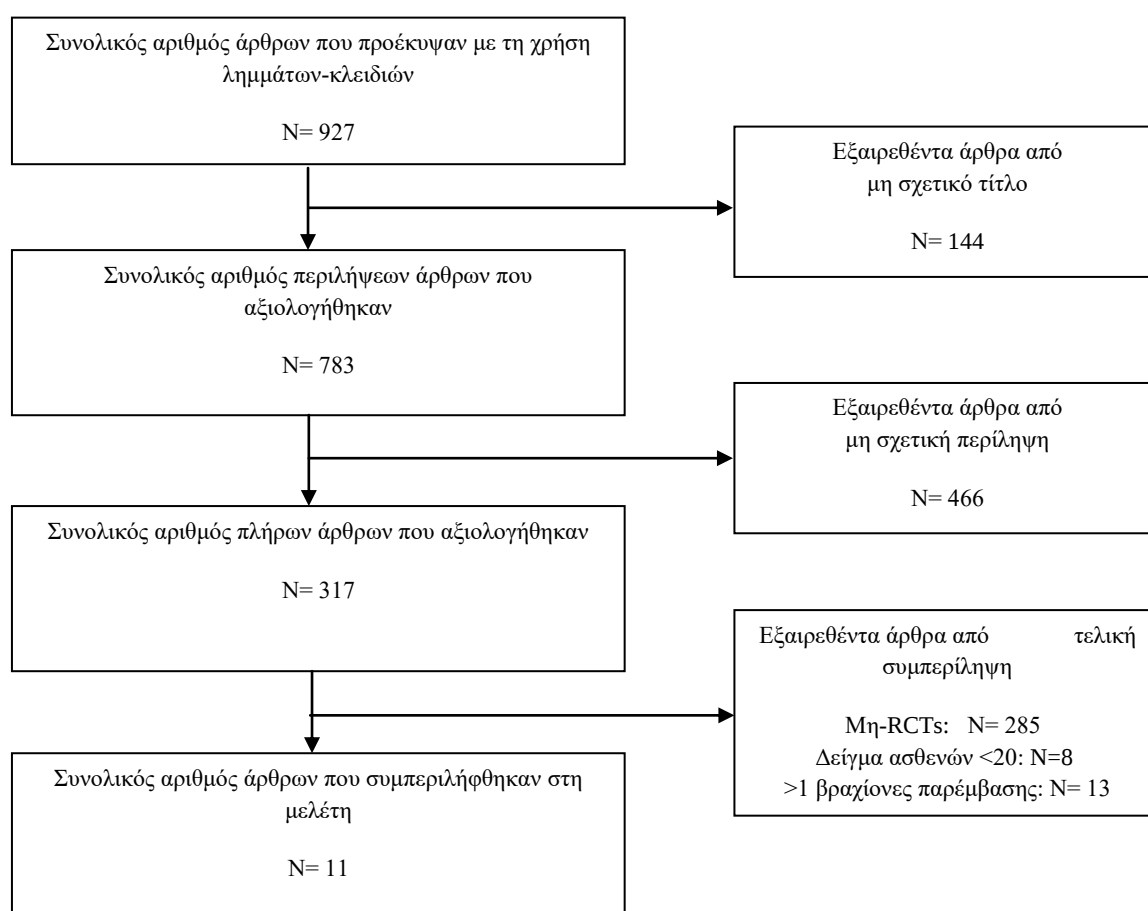
Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας με λέξεις-κλειδιά “vacuum-assisted closure” OR “negative pressure wound therapy” OR “diabetic foot”, χρησιμοποιώντας τη βάση αναζήτησης PubMed. Στην ανασκόπηση συμπεριλάβαμε μόνο προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες (RCTs), χωρίς χρονολογικό ή γεωγραφικό περιορισμό, οι οποίες συνέκριναν τα αποτελέσματα της θεραπείας με συστήματα αρνητικής πίεσης (negative pressure wound therapy – NPWT) σε ασθενείς με DFUs σε σχέση με την τυπική φροντίδα τραύματος βασιζόμενη στη χρήση τοπικής αντισηψίας και επιθεμάτων εν γένει (conventional wound treatment – CWT). Εξαιρέθηκαν μελέτες οι οποίες ήταν δημοσιευμένες σε γλώσσα άλλη πλην της αγγλικής, καθώς και μελέτες σε ασθενείς με προηγηθέντες ακρωτηριασμούς στον άκρο πόδα του πάσχοντος σκέλους. Τέλος, εξαιρέθηκαν μελέτες με μη-διαβητικής αιτιολογίας έλκος στον άκρο πόδα, καθώς και οι μελέτες με λιγότερους από 20 ασθενείς.

Ως κύριες παραμέτρους εκτίμησης της αποτελεσματικότητας της κάθε θεραπείας αξιολογήθηκαν τα δεδομένα σχετικά με τις διαφορές στο χρόνο επούλωσης των διαβητικών ελκών κάτω άκρων, την ανάγκη καταφυγής σε ακρωτηριασμό στον άκρο πόδα ή κεντρικότερα στο πάσχον σκέλος και την υποτροπή των ελκών/λοιμώξης. Επιπλέον, δευτερευόντως, συλλέξαμε τα δεδομένα των μελετών αναφορικά με την ποιότητα ζωής και ικανοποίηση των ασθενών από τα αποτελέσματα της κάθε θεραπείας, αλλά και τα δεδομένα σχετικά με τα συγκριτικά οικονομικά κόστη. Τα παραπάνω συνοψίζονται διαγραμματικά στον ακόλουθο πίνακα:

| Παράμετροι Μελετών      | Μέτρο Αξιολόγησης                                                                                        |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Τύπος Πληθυσμού         | <i>Ασθενείς με διαβητικά έλκη κάτω άκρων</i>                                                             |
| Βραχίονες Παρέμβασης    | <i>Συσκευές αρνητικής πίεσης vs τυπική φροντίδα τραύματος</i>                                            |
| Αποτελέσματα Παρέμβασης | <i>Μείωση χρόνου επούλωσης ελκών /<br/>Αλλαγή τελικών ποσοστών επούλωσης /<br/>Αποφυγή ακρωτηριασμών</i> |
| Τύπος Μελετών           | <i>Προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες</i>                                                               |

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με το ρόλο των συστημάτων αρνητικής πίεσης (negative pressure wound therapy - NPWT) στην επούλωση των διαβητικών ελκών κάτω άκρων (diabetic foot ulcers – DFUs), λαμβάνοντας τα ανωτέρω κριτήρια συμπερίληψης και αποκλεισμού, ταυτοποιήθηκαν 11 προοπτικές, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, με τη διαγραμματική απεικόνιση της διαδικασίας σταχυολόγησης και τελικής επιλογής τους να συνοψίζεται στον παρακάτω πίνακα:



Στη συντριπτική τους πλειοψηφία, οι βραχίονες θεραπευτικής παρέμβασης στις ανωτέρω μελέτες συνέκριναν τη χρήση αποστειρωμένων γαζών εμβαπτισμένων σε φυσιολογικό ορό με τη χρήση συστημάτων NPWT, με μείζονα ωστόσο ανομοιογένεια αναφορικά με τα πρωτόκολλα παρακολούθησης των ασθενών. Από πλευράς τεχνικής, σε όλες τις μελέτες η χρήση συσκευών αρνητικής πίεσης πραγματοποιούνταν μετά τη διενέργεια του απαιτούμενου μηχανικού/χειρουργικού

καθαρισμού του έλκους, με συνήθη αρνητική πίεση κατόπιν στεγανοποίησης από αέρος του τραύματος στα 125mm Hg. Αναφορικά με τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών μετά την έναρξη της θεραπείας παρέμβασης, αυτή παρουσίασε αρκετά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μελετών, ποικίλλοντας από δύο εβδομάδες έως και ένα έτος, ενώ σε δύο από τις μελέτες δεν παρατέθηκαν σαφή σχετικά δεδομένα. Σχετικά με το αριθμό των ασθενών εν συνόλω των μελετών που συμπεριλάβαμε στη βιβλιογραφική ανασκόπηση, αυτός ανήλθε σε 1287, μεν 647 εξ αυτών τυχαιοποιημένους στους βραχίονες παρέμβασης με χρήση συσκευών αρνητικής πίεσης και 640 να συμπεριλαμβάνονται στις ομάδες ελέγχου με τυπική φροντίδα τραύματος.

Παρά τις σημαντικές μεθοδολογικές διαφορές τους, καταδείχθηκε εν γένει υπεροχή της NPWT σε σχέση με την τυπική φροντίδα τραύματος (conventional wound therapy – CWT), αναφορικά με τα ποσοστά τελικής επούλωσης των διαβητικών ελκών κάτω άκρων και την ταχύτητα κοκκιοποίησης των τραυμάτων. Πιο συγκριμένα, η χρήση συσκευών αρνητικής πίεσης διαφάνηκε ότι βελτίωσε στατιστικά σημαντικά τα ποσοστά επούλωση των ελκών σε 8/11 μελέτες, ενώ αντίστοιχα σε 9/11 μελέτες αναδείχθηκε η υπεροχή της θεραπευτικής αυτής παρέμβασης αναφορικά με την επιτάχυνση του χρόνου επούλωσης των ελκών. Σε σχέση με την τελική διάσωση σκέλους / αποφυγή ακρωτηριασμών, που αποτελεί και τον τελικό στόχο της αντιμετώπισης των διαβητικών ελκών κάτω άκρων, τα εξαγόμενα συμπεράσματα δεν είχαν ανάλογη με τα ανωτέρω ισχυρή ροπή υπέρ της χρήσης συσκευών αρνητικής πίεσης, αφού σε 4/11 μελέτες δεν παρατίθεντο σχετικά δεδομένα, ενώ αναφορικά με τις εναπομείνουσες 7 μελέτες, σε 3 εξ αυτών τεκμηριώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στη χρεία ακρωτηριασμού. Ωστόσο, συγκεραστικά για τα μείζονα ανωτέρω ερωτήματα αναφορικά με τη χρήση συσκευών κενού στα διαβητικά έλκη κάτω άκρων, σε καμία μελέτη δεν προέκυψε παρελκυσμός της ταχύτητας επούλωσης, μείωση των ποσοστών τελικής επούλωσης ή αύξησης του ποσοστού ακρωτηριασμών. Επιπλέον, παρά τα σχετικά περιορισμένα αναφερόμενα δεδομένα στις συμπεριληφθείσες μελέτες, η χρήση συσκευών αρνητικής πίεσης φάνηκε ότι μείωσε το συνολικό κόστος θεραπείας και τη διάρκεια των συνεδριών αλλαγών των τραυμάτων, αναδεικνύομενη επίσης ως προτιμητέα θεραπευτική προσέγγιση από την πλειοψηφία των ασθενών. Τα κύρια χαρακτηριστικά και αποτελέσματα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη βιβλιογραφική ανασκόπηση, συνοψίζονται κάτωθι στους πίνακες.

| Μελέτη<br>(Α' συγγραφέας / Έτος δημοσίευσης) | Πληθυσμός<br>Μελέτης | CWT                                                                      | NPWT                       | Διάρκεια Θεραπείας /<br>Παρακολούθησης                                                                            | Κύρια αποτελέσματα Μελέτης                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Blume, et al.<br><br>2008<br><br>[54]        | n=342                | Υδρογέλη &<br>Αλγινικά επιθέματα<br><br>(n=172)                          | 50-200mm Hg<br><br>(n=161) | μ. ό. 112 ημέρες<br>ή πλήρης επούλωση<br>έλκους                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>43.2% επούλωση με NPWT vs 28.9% με CWT στις 112 ημέρες (p=0.007)</li> <li>4.1% vs 10.2% χρεία ακρωτηριασμού με NPWT vs CWT στις 112 ημέρες (p=0.035)</li> <li>Μη στατιστικά σημαντικές διαφορές σχετικά με υποτροπή λοίμωξης, κυτταρίτιδας εμφάνιση οστεομυελίτιδας στους 6 μήνες</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                   |
| Mody, et al<br><br>2008<br><br>[55]          | n=41                 | Υγρές<br>αποστειρωμένες<br>γάζες<br>(φυσιολογικός<br>ορός)<br><br>(n=27) | 50-125mm Hg<br><br>(n=14)  | μ. ό. 26.3 ημέρες<br>(± 18.5) στην ομάδα CWT<br>& 33.1 (± 37.3) στην<br>ομάδα NPWT<br>ή πλήρης επούλωση<br>έλκους | <ul style="list-style-type: none"> <li>Μη στατιστικά σημαντική διαφορά πλήρους επούλωσης έλκους μεταξύ NPWT &amp; CWT</li> <li>Οριακή στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ NPWT στο χρόνο σύγκλεισης του έλκους μεταξύ των τελικώς επουλωθέντων ελκών (10 ± 7 ημέρες για NPWT vs 27.4 ± 10.6 ημέρες για CWT, (p=0.05)</li> <li>Συνολικό κόστος υλικών 50% μικρότερο με NPWT επί των επουλωθέντων ελκών</li> <li>Μη στατιστικά σημαντικές διαφορές σχετικά με χρεία ακρωτηριασμού</li> </ul>                                                              |
| Nain, et al.<br><br>2011<br><br>[56]         | n=30                 | Υγρές<br>αποστειρωμένες<br>γάζες<br>(φυσιολογικός<br>ορός)<br><br>(n=15) | 50-125mm Hg<br><br>(n=27)  | μ. ό. 56 ημέρες<br>ή πλήρης επούλωση<br>έλκους                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>13.3% vs 26.67% στεγανοποίηση έλκους την 8<sup>η</sup> εβδομάδα μεταξύ NPWT vs CWT</li> <li>Εμφάνιση κοκκιώδους ιστού τη 2<sup>η</sup> εβδομάδα σε 75% vs 30% των ασθενών μεταξύ NPWT vs CWT</li> <li>Στατιστικά σημαντική μείωση έκτασης έλκους στους ασθενείς με NPWT vs CWT</li> <li>60% vs 20% και 80% vs 60% πλήρης σύγκλειση έλκους μεταξύ NPWT vs CWT την 4<sup>η</sup> εβδομάδα και 8<sup>η</sup> εβδομάδα αντίστοιχα</li> <li>Απουσία συγκριτικών δεδομένων σχετικά με χρεία ακρωτηριασμού</li> </ul> |

| Μελέτη<br>(Α' συγγραφέας /<br>Έτος δημοσίευσης) | Πληθυσμός<br>Μελέτης | CWT                                                                   | NPWT                       | Διάρκεια Θεραπείας /<br>Παρακολούθησης         | Κύρια αποτελέσματα Μελέτης                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ravari, et al<br><br>2013<br><br>[57]           | n=23                 | Υγρές<br>αποστειρωμένες<br>γάζες (φυσιολογικός<br>ορός)<br><br>(n=13) | έως 125mm Hg<br><br>(n=10) | Δεν αναφέρεται                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση της έκτασης και βάθους των ελκών κατά τη διάρκεια NPWT αλλά όχι κατά τη διάρκεια CWT</li> <li>• Στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση της έκτασης και βάθους των ελκών συγκρίνοντας NPWT vs CWT</li> <li>• 0% καταφυγή σε ακρωτηριασμό σε NPWT vs 46.2% σε CWT</li> <li>• 70% πλήρης επούλωση ελκών σε NPWT vs 30.76% σε CWT</li> <li>• 70% εμφάνιση κοκκιωματώδους ιστού στη 2<sup>η</sup> εβδομάδα σε NPWT vs 50% σε CWT</li> <li>• 100% ικανοποίηση ασθενών από αποτέλεσμα θεραπείας σε NPWT vs 23.1% σε CWT</li> </ul> |
| Lone, et al<br><br>2013<br><br>[58]             | n=56                 | Υγρές<br>αποστειρωμένες<br>γάζες (φυσιολογικός<br>ορός)<br><br>(n=28) | 80-125mm Hg<br><br>(n=28)  | μ. ό. 56 ημέρες<br>ή πλήρης επούλωση<br>έλκους | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 14.8% αδυναμία πλήρους επούλωσης έλκους σε NPWT vs 30.2% σε CWT στις 8 εβδομάδες</li> <li>• 7.4% αποτυχία στεγανοποίησης έλκους σε NPWT vs 28% σε CWT στις 8 εβδομάδες</li> <li>• 35.7% εμμένουσες θετικές αιμοκαλλιέργειας σε NPWT vs 50% σε CWT στις 8 εβδομάδες</li> <li>• Στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση της έκτασης των ελκών σε NPWT vs CWT</li> <li>• 3.6% τελική χρεία ακρωτηριασμού σε NPWT vs 10.7% σε CWT στις 8 εβδομάδες</li> <li>• 78.6% απόλυτη ικανοποίηση ασθενών από αποτέλεσμα θεραπείας σε NPWT vs 10.7% σε CWT</li> </ul>              |

| Μελέτη<br>(Α' συγγραφέας /<br>Έτος δημοσίευσης) | Πληθυσμός<br>Μελέτης | CWT                                                                                                                                                 | NPWT                      | Διάρκεια Θεραπείας /<br>Παρακολούθησης | Κύρια αποτελέσματα Μελέτης                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sajid, et al<br><br>2015<br><br>[59]            | n=278                | Υγρές<br>αποστειρωμένες<br>γάζες (φυσιολογικός<br>ορός)<br><br>(n=139)                                                                              | 125mm Hg<br><br>(n=139)   | 2 εβδομάδες                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση της έκτασης και βάθους των ελκών συγκρίνοντας NPWT vs CWT</li> <li>Στατιστικά σημαντική διαφορά στην ταχύτητα επούλωσης των ελκών συγκρίνοντας NPWT vs CWT</li> <li>Δεν αναφέρονται δεδομένα σχετικά με υποτροπή λοίμωξης, ποσοστά πλήρους επούλωσης ή χρείας ακρωτηριασμών</li> </ul>                                                                                         |
| Vaidhya, et al<br><br>2015<br><br>[60]          | n=60                 | Υγρές<br>αποστειρωμένες<br>γάζες (φυσιολογικός<br>ορός) μετά<br>καθαρισμό με<br>ιωδιούχο ποβιδόνη<br>+/-H <sub>2</sub> O <sub>2</sub><br><br>(n=30) | 80-150mm Hg<br><br>(n=30) | Δεν αναφέρεται                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίτευξη ικανής επούλωσης συγκρίνοντας στις 2 εβδομάδες με NPWT vs CWT</li> <li>17.2 κατά μ.ό. χρεία αλλαγών τραύματος σε NPWT vs 34.9% σε CWT</li> <li>90% πλήρης επούλωση ελκών σε NPWT vs 76.6% σε CWT</li> <li>~50% μικρότερο κόστος θεραπείας στους ασθενείς με NPWT</li> <li>Δεν αναφέρονται δεδομένα σχετικά με χρεία ακρωτηριασμών</li> </ul>                                |
| Chiang, et al<br><br>2017<br><br>[61]           | n=22                 | Υδρογέλη &<br>Υδροϊνώδη<br>επιθέματα<br><br>(n=10)                                                                                                  | 125mm Hg<br><br>(n=12)    | 2 εβδομάδες και<br>12 μήνες            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Μη στατιστικά σημαντική διαφορά στην έκταση του έλκους στις 2 εβδομάδες NPWT vs CWT</li> <li>Στατιστικά σημαντική διαφορά στο βάθος του έλκους στις 2 εβδομάδες NPWT vs CWT</li> <li>Μη στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα οξυγόνωσης στο πεδίο στις 2 εβδομάδες NPWT vs CWT</li> <li>Μη στατιστικά σημαντική διαφορά στην τελικώς πλήρη επούλωση ή χρεία ακρωτηριασμού στους 12 μήνες σε NPWT vs CWT</li> </ul> |

| Μελέτη<br>(Α' συγγραφέας /<br>Έτος δημοσίευσης)   | Πληθυσμός Μελέτης | CWT                                                                      | NPWT                                                          | Διάρκεια Θεραπείας /<br>Παρακολούθησης                                      | Κύρια αποτελέσματα Μελέτης                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| James, et al<br><br>2019<br><br>[62]              | n=54              | Υγρές<br>αποστειρωμένες<br>γάζες<br>(φυσιολογικός<br>ορός)<br><br>(n=27) | 125mm Hg<br><br>(n=27)                                        | Έως τελική<br>επούλωση έλκους ή<br>κάλυψη με<br>κρημνό/μόσχευμα<br>δέρματος | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τον τελικό χρόνο επούλωσης των ελκών μεταξύ NPWT vs CWT (21 vs 34 ημέρες)</li> <li>• Μη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων σχετικά με χρεία καταφυγής σε ακρωτηριασμό</li> <li>• Κοκκίωση &gt;75% επιφάνειας των ελκών σε 23.33 ημέρες vs 32.15 ημέρες μεταξύ NPWT vs CWT</li> </ul>                                                                                                                                                                          |
| Marana, et al.<br><br>2021<br><br>[63]            | n=45              | Υγρές<br>αποστειρωμένες<br>γάζες<br>(φυσιολογικός<br>ορός)<br><br>(n=23) | 125mm Hg<br><br>(n=22)                                        | 2 εβδομάδες και<br>3 μήνες                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Στατιστικά σημαντική υπεροχή της NPWT vs CWT ως προς επάρκεια εναπόθεσης κοκκιωματώδους ιστού και μείωση έκτασης έλκους στις 14 ημέρες</li> <li>• Στατιστικά σημαντική υπεροχή της NPWT vs CWT ως προς την πλήρη επούλωση των ελκών στους 3 μήνες (90.9% vs 26.1%)</li> <li>• Στατιστικά σημαντική μείωση του χρόνου νοσηλείας στους ασθενείς με NPWT vs CWT (<math>14.82 \pm 7.30</math> vs <math>44.57 \pm 7.11</math> ημέρες)</li> <li>• Δεν αναφέρονται δεδομένα σχετικά με χρεία ακρωτηριασμών</li> </ul> |
| Siedel, et al.<br><br>2020 & 2022<br><br>[64, 65] | n=345             | Εν συμφωνία με<br>πρωτόκολλο<br>τμήματος<br><br>(n=174)                  | Αρνητική πίεση<br>ρυθμιζόμενη ανά<br>περίπτωση<br><br>(n=171) | 16 εβδομάδες και<br>6 μήνες                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Μη στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά τελικής επούλωσης ή στην ταχύτητα επούλωσης των ελκών μεταξύ NPWT vs CWT</li> <li>• Διάρκεια αλλαγών τραύματος &amp; συνεδριών χειρουργικών καθαρισμών στατιστικά σημαντικά μικρότερη σε NPWT vs CWT</li> <li>• Μη στατιστικά σημαντική διαφορά αναφορικά με ανάγκη ακρωτηριασμού μεταξύ NPWT vs CWT</li> </ul>                                                                                                                                                    |

| Μελέτη                                          | Αύξηση ποσοστού επούλωσης<br>DFU με VAC | Μείωση χρόνου επούλωσης<br>DFU με VAC | Διάσωση μέλους / αποφυγή<br>ακρωτηριασμού με VAC |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <i>Blume, et al., 2008 [54]</i>                 | +                                       | +                                     | +                                                |
| <i>Mody, et al., 2008 [55]</i>                  | —                                       | +                                     | —                                                |
| <i>Nain, et al., 2011 [56]</i>                  | +                                       | +                                     | Μη παράθεση δεδομένων                            |
| <i>Ravari, et al, 2013 [57]</i>                 | +                                       | +                                     | +                                                |
| <i>Lone, et al., 2013 [58]</i>                  | +                                       | +                                     | +                                                |
| <i>Sajid, et al., 2015 [59]</i>                 | +                                       | +                                     | Μη παράθεση δεδομένων                            |
| <i>Vaidhya, et al., 2015 [60]</i>               | +                                       | +                                     | Μη παράθεση δεδομένων                            |
| <i>Chiang, et al., 2017 [61]</i>                | —                                       | —                                     | —                                                |
| <i>James, et al., 2019 [62]</i>                 | +                                       | +                                     | —                                                |
| <i>Marana, et al., 2021 [63]</i>                | +                                       | +                                     | Μη παράθεση δεδομένων                            |
| <i>Siedel, et al., 2020 &amp; 2022 [64, 65]</i> | —                                       | —                                     | —                                                |

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η τυπική φροντίδα των ελκών των κάτω άκρων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, μετά την ολοκλήρωση του καθαρισμού του τραυματικού πεδίου, παραδοσιακά βασίζεται στην κάλυψη της επιφάνειάς του με αποστειρωμένες γάζες εμβαπτισμένες σε φυσιολογικό ορό. Ωστόσο, η κλασσική αυτή τεχνική της τραυματολογικής φροντίδας αναπόφευκτα μπορεί να μην είναι επαρκής σε εκτεταμένα έλκη με υπολειπόμενη ικανότητα επούλωσης λόγω της παθοφυσιολογίας του σακχαρώδους διαβήτη, η οποίος πρακτικά καθιστά τον άκρο πόδα ως όργανο-στόχο, εν αντιστοιχία με τους νεφρούς (διαβητική νεφροπάθεια) ή τον αμφιβληστροειδή (διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια). Με αυτή τη λογική, η υποβοήθηση της επουλωτικής διαδικασίας στα διαβητικά έλκη των κάτω άκρων είναι εξαιρετικής σημασίας, καθιστώντας τη χρήση των δοκιμασμένων αλλαχού στην τραυματολογία συσκευών αρνητικής πίεσης, μια υποσχόμενη και ελκυστική θεραπευτική στρατηγική, η αποτελεσματικότητα ωστόσο της οποίας έχει αξιολογηθεί με αποσπασματικό τρόπο στη διεθνή βιβλιογραφία.

Επιχειρώντας μια σταχυολόγηση των μελετών που συνέκριναν τη εφαρμογή συστημάτων αρνητικής πίεσης (negative pressure wound therapy – NPWT) έναντι της τυπικής φροντίδας τραύματος (conventional wound treatment – CWT) σε ασθενείς με διαβητικά έλκη κάτω άκρων (diabetic foot ulcers – DFUs), πραγματοποιήσαμε ανασκόπηση της σχετικής διεθνούς βιβλιογραφίας, συμπεριλαμβάνοντας μόνο τις προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες. Συνοψίζοντας τα κύρια συμπεράσματα αυτών των μελετών, στην πλειοψηφία αυτών φαίνεται ότι η χρήση συσκευών αρνητικής πίεσης σχετίζεται με μείωση του χρόνου επούλωσης των διαβητικών ελκών κάτω άκρων με ταχύτερη εναπόθεση κοκκιωματώδους ιστού, υψηλότερα ποσοστά τελικής πλήρους επούλωσης και εν γένει μείωση της συχνότητας των ακρωτηριασμών στο ολικό σύνολο των ασθενών. Υπό αυτό το πρίσμα, είναι ασφαλές να θεωρήσουμε ότι σύμφωνα με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα, η NPWT κατ' ελάχιστον δεν υστερεί της CWT στην αποθεραπεία των διαβητικών ελκών των κάτω άκρων, με το ίδιο να ισχύει και για τη διάσωση του σκέλους με αποφυγή ακρωτηριασμών. Επιπλέον, με βάση τα περιορισμένα σχετικά δεδομένα που αντλήθηκαν από τις μελέτες σχετικά με το υγειονομικό κόστος της κάθε θεραπευτικής προσέγγισης, φαίνεται ότι παρά τις απαιτήσεις ειδικού τεχνικού εξοπλισμού για την εφαρμογή NPWT, η υπεροχή της τελευταίας στα τελικά αποτελέσματα επούλωσης των

διαβητικών ελκών κάτω άκρων οδηγεί σε απόσβεση του κόστους μιας παρατεταμένης και λιγότερο αποτελεσματικής συντηρητικής θεραπείας. Τα ανωτέρω συνδυαστικά μπορούν να εξηγήσουν και την αναφερόμενη σε ορισμένες από τις μελέτες μεγαλύτερη ικανοποίηση των ασθενών, στους οποίους η φροντίδα των ελκών βασίστηκε στη χρήση συσκευών αρνητικής πίεσης. Συνοψίζοντας λοιπόν, φαίνεται ότι η χρήση συσκευών αρνητικής πίεσης έχει ένα δυνητικά επωφελή ρόλο στην επούλωση των διαβητικών ελκών, ο οποίος χρήζει περαιτέρω διερεύνησης αναφορικά με τις ομάδες των ασθενών που θα επωφεληθούν περισσότερο.

Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι έχουν παρέλθει 15 έτη από την χρονολογία δημοσίευσης της παλαιότερης προοπτικής, τυχαιοποιημένης μελέτης επί του θέματος, είναι έκδηλη η σχεδόν καθολική έλλειψη μακροχρόνιων δεδομένων από τα αποτελέσματα της NPWT έναντι της CWT, με μόνο μία μελέτη να παρουσιάζει δεδομένα από την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των παρεμβάσεων πέραν των 6 μηνών. Έως ενός βαθμού, το γεγονός αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στις τεχνικές δυσκολίες μακροχρόνιας παρακολούθησης των διαβητικών ασθενών με έλκη κάτω άκρων, όπως επί παραδείγματι τη δυσκολία μετακίνησής τους λόγω περιορισμένης κινητικότητας και συν-νοσηροτήτων, του εγνωσμένου ψυχοκοινωνικού αποκλεισμού τους, αλλά και το σημαντικό ποσοστό μη επιβίωσης των ασθενών αυτών, επί παραδείγματι μετά την παρέλευση 5ετίας /10ετίας, λόγω των πολυσυστηματικών επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη και των συν-νοσηροτήτων αυτού. Παρά ταύτα όμως, ακόμη και η θνησιμότητα/θνητότητα μετά την αποθεραπεία ενός διαβητικού έλκους σε μακροχρόνιες μελέτες παρατήρησης θα είχε ιδιαίτερο επιστημονικό ενδιαφέρον, επιτρέποντας αξιολόγηση των υποτροπών των διαβητικών ελκών κάτω άκρων, της βιωσιμότητας και λειτουργικότητας του προσβληθέντος σκέλους, αλλά και αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών, με έμφαση στην ικανότητα επανένταξης στην κοινωνική και οικονομική ζωή.

Πέραν της σχεδόν πλήρους έλλειψης μακροχρόνιων δεδομένων παρατήρησης, οι περισσότερες συμπεριληφθείσες μελέτες ήταν σχετικά μικρής κλίμακας (ως επί το πλείστον με αριθμό ασθενών λιγότερων των 50 ανά βραχίονα παρέμβασης), γεγονός που καθιστά επιτακτική την ανάγκη πραγματοποίησης πολυκεντρικών μελετών, με ιδιαίτερης σημασίας την εμπλοκή της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, ως συνδετικού κρίκου μεταξύ της ερευνητικής ομάδας και του ασθενούς. Προς διευκόλυνση επίτευξης αυτού του στόχου, ιδιαίτερης χρησιμότητας θα ήταν η δημιουργία βάσεων κλινικών δεδομένων ασθενών (clinical registries), τα οποία θα επέτρεπαν την

παρακολούθηση των βραχυχρόνιων και μακροχρόνιων αποτελεσμάτων των θεραπευτικών χειρισμών για την αντιμετώπιση των διαβητικών ελκών κάτω άκρων. Επιπρόσθετα, θα διευκολυνόταν η τυποποίηση σε ευρεία κλίμακα των παρεμβάσεων αυτών καθαυτών, όπως επίσης και η χρήση κοινά αποδεκτών και μετρήσιμων θεραπευτικών στόχων και αποτελεσμάτων. Τέλος, με τον τρόπο αυτό θα εξυπηρετούνταν η συλλογή δεδομένων προς προαγωγή της κλινικής έρευνας και εν τέλει της δημόσιας υγείας. Βάσει των παραπάνω, είναι προφανές ότι το εξαιρετικά σημαντικό κενό αναφορικά με την τυποποίηση των πρωτοκόλλων και στόχων αξιολόγησης του ρόλου των συσκευών αρνητικής πίεσης αντανακλά ένα αντίστοιχο κενό ως προς την έλλειψη συστηματικής προσέγγισης στην τραυματολογική φροντίδα των διαβητικών ελκών των κάτω άκρων στην κλινική πράξη.

Αναφορικά με το πρακτικό σκέλος της επιλογής NPWT έναντι της CWT, θα ήταν χρήσιμη η ταυτοποίηση των ομάδων εκείνων των ασθενών, που θα επωφελούνταν περισσότερο από τη χρήση συσκευών κενού, με την κοινή λογική να εντάσσει στους ασθενείς αυτούς περιστατικά με σχετικά εκτεταμένα ιστικά ελλείμματα, δυσκολία ελέγχου της λοίμωξης των μαλακών μορίων στον άκρο πόδα, υποτροπή συμπτωμάτων και μικρά περιθώρια βελτίωσης των παραμέτρων που συμβάλλουν στη δημιουργία των διαβητικών ελκών, όπως η επαρκής περιφερική αγγείωση και ο γλυκαιμικός έλεγχος. Αν και στις περισσότερες μελέτες που συμπεριλάβαμε στην παρούσα εργασία παρατίθενται περιγραφικά δεδομένα σχετικά με την βαρύτητα των τροφικών βλαβών και της επάρκειας του γλυκαιμικού ελέγχου, το θέμα επί παραδείγματι της επαρκούς αγγείωσης στο πάσχον σκέλος δεν έτυχε ανάλογης αξιολόγησης και αποτύπωσης. Σε αυτό ενδεχομένως να συνέβαλε το γεγονός ότι στο ένα τρίτο των μελετών αυτών δεν συμμετέχει εξειδικευμένο αγγειοχειρουργικό τμήμα, ακόμη και αν θεωρήσουμε ότι το κενό αυτό υποκαθίσταται από τα αναφερόμενα ως συμμετέχοντα τμήματα γενικής χειρουργικής. Επομένως, φαίνεται ότι η το σκεπτικό στις πλέον αξιόπιστες μελέτες που επιλέξαμε να επικεντρωθούμε (προοπτικές, τυχαιοποιημένες), πιθανόν να διαλάθει η σημασία της διατμηματικής προσέγγισης των ασθενών με διαβητικά έλκω κάτω άκρων.

Πέραν αυτών, παρατηρήσαμε ότι στη συντριπτική τους πλειοψηφία οι μελέτες της ανασκόπησής μας δεν συμπεριέλαβαν δεδομένα σχετικά με το συνολικό οικονομικό κόστος της χρήσης συσκευών κενού έναντι των κλασσικών αποστειρωμένων υγρών γαζών. Αν και τα περιορισμένα διαθέσιμα αποτελέσματα συνηγορούν έναντι της υπεροχής σε αυτόν τον τομέα των συσκευών κενού, η συστηματικότερη εφαρμογή

των συσκευών κενού σε πιο ευρεία κλίμακα θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω αναφορικά με τη σχέση κόστους – οφέλους. Και σε αυτό το σκέλος, η καταγραφή των ασθενών με διαβητικά έλκη κάτω άκρων σε βάσεις κλινικών δεδομένων, σε συνδυασμό με την τυποποίηση της άμεσης και έμμεσης κοστολόγησης των θεραπευτικών παρεμβάσεων, θα επιτρέψει την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων αναφορικά με το συγκριτικό κόστος της χρήσης συσκευών κενού στα διαβητικά έλκη κάτω άκρων.

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Η χρήση συσκευών κενού σε ασθενείς με διαβητικά έλκη κάτω άκρων, σε σύγκριση με την τυπική φροντίδα τραύματος, σχετίζεται με μείωση του χρόνου επούλωσης των ελκών, υψηλότερα ποσοστά τελικής πλήρους επούλωσης και μείωση της συχνότητας των ακρωτηριασμών πάσχον σκέλος. Περαιτέρω προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες απαιτούνται για την εκτίμηση της σχέσης κόστους / οφέλους και την αποτίμηση των μακροχρόνιων αποτελεσμάτων της χρήσης τους.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Edmonds M, Manu C, Vas P. The current burden of diabetic foot disease. *J Clin Orthop Trauma*. 2021; 17: 88-93.
2. Brocco E, Ninkovic S, Marin M, Whisstock C, Bruseghin M, Boschetti G, Viti R, Forlini W, Volpe A. Diabetic foot management: multidisciplinary approach for advanced lesion rescue. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2018; 59(5): 670-684.
3. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005; 366(9498): 1719-1724.
4. Tcherro H, Kangambega P, Lin L, Mukisi-Mukaza M, Brunet-Houdard S, Briatte C, Retali GR, Rusch E. Cost of diabetic foot in France, Spain, Italy, Germany and United Kingdom: A systematic review. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018; 79(2): 67-74.
5. Sorber R, Abularrage CJ. Diabetic foot ulcers: Epidemiology and the role of multidisciplinary care teams. *Semin Vasc Surg*. 2021; 34(1): 47-53.
6. Lim K, Lim X, Hong Q, Yong E, Chandrasekar S, Tan GWL, Lo ZJ. Use of home negative pressure wound therapy in peripheral artery disease and diabetic limb salvage. *Int Wound J*. 2020; 17(3): 531-539.
7. Hurd T, Trueman P, Rossington A. Use of a portable, single-use negative pressure wound therapy device in home care patients with low to moderately exuding wounds: a case series. *Ostomy Wound Manage*. 2014; 60(3): 30-36.
8. Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Morbach S, Game F; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020; 36 Suppl 1: e3273.
9. Yotsu RR, Pham NM, Oe M, Nagase T, Sanada H, Hara H, Fukuda S, Fujitani J, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Noda M, Tamaki T. Comparison of characteristics and healing course of diabetic foot ulcers by etiological classification: neuropathic, ischemic, and neuro-ischemic type. *J Diabetes Complications*. 2014; 28(4): 528-535.
10. Boulton AJ. What you can't feel can hurt you. *J Vasc Surg*. 2010; 52 (3 Suppl): 28S-30S.
11. Lee TY, Yoon IJ, Han SK, Namgoong S, Jeong SH, Kim DW, Dhong ES. Skin hydration level cutoff value to predict wound healing potential in diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022; 193: 110122.
12. Younes NA, Bakri FG. Diabetic foot infection. *Saudi Med J*. 2006; 27(5): 596-603.

13. Laing P. Diabetic foot ulcers. *Am J Surg.* 1994; 167(1A): 31S-36S.
14. Ostadabbas S, Saeed A, Nourani M, Pompeo M. Sensor architectural tradeoff for diabetic foot ulcer monitoring. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2012; 2012: 6687-6690.
15. Belvedere C, Giacomozzi C, Carrara C, Lullini G, Caravaggi P, Berti L, Marchesini G, Baccolini L, Durante S, Leardini A. Correlations between weight-bearing 3D bone architecture and dynamic plantar pressure measurements in the diabetic foot. *J Foot Ankle Res.* 2020; 13(1): 64.
16. Zubair M, Ahmad J. Role of growth factors and cytokines in diabetic foot ulcer healing: A detailed review. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019; 20(2): 207-217.
17. Jia L, Zheng P, Wang H, Kang L, Wu H, Fu X. VEGF alleviates lower limb ischemia in diabetic mice by altering muscle fiber types. *Exp Ther Med.* 2022; 23(4): 251.
18. Qi M, Zhou Q, Zeng W, Wu L, Zhao S, Chen W, Luo C, Shen M, Zhang J, Tang CE. Growth factors in the pathogenesis of diabetic foot ulcers. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2018; 23(2): 310-317.
19. Pichu S, Sathiyamoorthy J, Krishnamoorthy E, Umapathy D, Viswanathan V. Impact of the hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) pro582ser polymorphism and its gene expression on diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;109(3): 533-540.
20. Thangarajah H, Vial IN, Grogan RH, Yao D, Shi Y, Januszyk M, Galiano RD, Chang EI, Galvez MG, Glotzbach JP, Wong VW, Brownlee M, Gurtner GC. HIF-1 $\alpha$  dysfunction in diabetes. *Cell Cycle.* 2010; 9(1): 75-79.
21. Mustoe TA, O'Shaughnessy K, Kloeters O. Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 117(7 Suppl): 35S-41S.
22. Rubitschung K, Sherwood A, Crisologo AP, Bhavan K, Haley RW, Wukich DK, Castellino L, Hwang H, La Fontaine J, Chhabra A, Lavery L, Öz OK. Pathophysiology and Molecular Imaging of Diabetic Foot Infections. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(21): 11552.
23. Rodríguez-Rodríguez N, Martínez-Jiménez I, García-Ojalvo A, Mendoza-Mari Y, Guillén-Nieto G, Armstrong DG, Berlanga-Acosta J. Wound Chronicity, Impaired Immunity and Infection in Diabetic Patients. *MEDICC Rev.* 2021; 24(1): 44-58.

24. Papanas N, Popovic DS. Beta-Catenin Signaling Pathway: Perhaps We Should Start Exploring it for Diabetic Foot Ulcer Healing? *Int J Low Extrem Wounds*. 2021; 15347346211029818.
25. Zhang J, Yang P, Liu D, Gao M, Wang J, Wang X, Liu Y, Zhang X. c-Myc Upregulated by High Glucose Inhibits HaCaT Differentiation by S100A6 Transcriptional Activation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 676403.
26. Gao L, Yu A, Liu J, Ma L, Li J. eNOS Uncoupling: A Therapeutic Target For Ischemic Foot of Diabetic Rat. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019; 127(5): 303-310.
27. Erdogan M, Kulaksizoglu M, Tetik A, Solmaz S, Kucukaslan AS, Eroglu Z. The relationship of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and vascular endothelial growth factor (VEGF) gene polymorphism in Turkish type 2 diabetic patients with and without diabetic foot ulcers. *Foot (Edinb)*. 2018; 37: 5-10.
28. Galkowska H, Wojewodzka U, Olszewski WL. Chemokines, cytokines, and growth factors in keratinocytes and dermal endothelial cells in the margin of chronic diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen*. 2006;14(5): 558-565.
29. Abdulghani HM, AlRajeh AS, AlSalman BH, AlTurki LS, AlNajashi NS, Irshad M, Alharbi KH, AlBalawi YE, AlSuliman YA, Ahmad T. Prevalence of diabetic comorbidities and knowledge and practices of foot care among diabetic patients: a cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018; 11: 417-425.
30. Cornwall MW, Warren M, Witty W. Association of Risk Factors with Receiving a Foot Check in People With Diabetes: NHANES 2013-2016. *Prim Care Diabetes*. 2021; 15(1): 126-131.
31. Pérez-Panero AJ, Ruiz-Muñoz M, Cuesta-Vargas AI, González-Sánchez M. Prevention, assessment, diagnosis and management of diabetic foot based on clinical practice guidelines: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(35): e16877.
32. DiPreta JA. Outpatient assessment and management of the diabetic foot. *Med Clin North Am*. 2014; 98(2): 353-373.
33. Jayaprakash P, Bhansali A, Bhansali S, Dutta P, Anantharaman R, Shanmugasundar G, Ravikiran M. Validation of bedside methods in evaluation of diabetic peripheral neuropathy. *Indian J Med Res*. 2011; 133(6): 645-649.
34. Quantitative assessment of diabetic peripheral neuropathy with use of the clanging tuning fork test. *Endocr Pract*. 2007; 13(1): 5-10.

35. Oyer DS, Saxon D, Shah A. Assessment of foot perfusion in patients with a diabetic foot ulcer. Forsythe RO, Hinchliffe RJ. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016; 32 Suppl 1: 232-238.
36. Naz I, Walters E, Akbari CM, Attinger CE, Kim PJ. Noninvasive Vascular Assessment of Lower Extremity Wounds in Diabetics: Are We Able to Predict Perfusion Deficits? *Surg Technol Int.* 2017; 31: 66-74.
37. Saunders DJ, Bleasdale L, Summerton L, Hancock A, Homer-Vanniasinkam S, Russell DA. Assessment of the Utility of a Vascular Early Warning System Device in the Assessment of Peripheral Arterial Disease in Patients with Diabetes and Incompressible Vessels. *Ann Vasc Surg.* 2019; 58: 160-165.
38. Liu X, Fan Z, Zhang N, Yang Q, Feng F, Liu P, Zheng H, Li D. Unenhanced MR angiography of the foot: initial experience of using flow-sensitive dephasing-prepared steady-state free precession in patients with diabetes. *Radiology.* 2014; 272(3): 885-894.
39. Brownrigg JR, Schaper NC, Hinchliffe RJ. Diagnosis and assessment of peripheral arterial disease in the diabetic foot. *Diabet Med.* 2015; 32(6): 738-747.
40. Hofmann WJ, Forstner R. Pedal artery imaging using DSA, CE-MRA and duplex. *Acta Chir Belg.* 2002; 102(2): 92-96.
41. Musuuza J, Sutherland BL, Kurter S, Balasubramanian P, Bartels CM, Brennan MB. A systematic review of multidisciplinary teams to reduce major amputations for patients with diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg.* 2020; 71(4): 1433-1446.
42. Bravo-Molina A, Linares-Palomino JP, Vera-Arroyo B, Salmerón-Febres LM, Ros-Díe E. Inter-observer agreement of the Wagner, University of Texas and PEDIS classification systems for the diabetic foot syndrome. *Foot Ankle Surg.* 2018; 24(1): 60-64.
43. Classification systems for lower extremity amputation prediction in subjects with active diabetic foot ulcer: a systematic review and meta-analysis. Monteiro-Soares M, Martins-Mendes D, Vaz-Carneiro A, Sampaio S, Dinis-Ribeiro M. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014; 30(7): 610-622.
44. Frykberg RG. Diabetic foot ulcers: pathogenesis and management. *Am Fam Physician.* 2002; 66(9): 1655-1662.
45. Sinwar PD. The diabetic foot management - recent advance. *Int J Surg.* 2015; 15: 27-30.

46. Bellomo TR, Lee S, McCarthy M, Tong KPS, Ferreira SS, Cheung TP, Rose-Sauld S. Management of the diabetic foot. *Semin Vasc Surg.* 2022; 35(2): 219-227.
47. Armstrong DG, Attinger CE, Boulton AJ, Frykberg RG, Kirsner RS, Lavery LA, Mills JL. Guidelines regarding negative wound therapy (NPWT) in the diabetic foot. *Ostomy Wound Manage.* 2004; 50(4B Suppl): 3S-27S.
48. Astasio-Picado Á, Montero MDM, López-Sánchez M, Jurado-Palomo J, Cobos-Moreno P, Gómez-Martín B. The Effectiveness of Negative Pressure Therapy: Nursing Approach. *J Pers Med.* 2022; 12(11): 1813.
49. Hajimohammadi K, Makhdoomi K, Zabihi RE, Parizad N. NPWT: a gate of hope for patients with diabetic foot ulcers. *Br J Nurs.* 2019; 28(12): S6-S9.
50. Borys S, Hohendorff J, Frankfurter C, Kiec-Wilk B, Malecki MT. Negative pressure wound therapy use in diabetic foot syndrome-from mechanisms of action to clinical practice. *Eur J Clin Invest.* 2019; 49(4): e13067.
51. Malviya VK, Goyal S, Bansal V, Jaiswal K. Clinical Uses of NPWT with Irrigation of Normal Saline in Diabetic Foot Ulcer: Outcome Assessed by DEPA Score. *J Cutan Aesthet Surg.* 2022; 15(1): 58-64.
52. Orgill DP, Bayer LR. Update on negative-pressure wound therapy. *Plast Reconstr Surg.* 2011; 127 Suppl 1: 105S-115S.
53. Jung JA, Yoo KH, Han SK, Lee YN, Jeong SH, Dhong ES, Kim WK. Influence of Negative-Pressure Wound Therapy on Tissue Oxygenation in Diabetic Feet. *Adv Skin Wound Care.* 2016; 29(8): 364-370.
54. Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, Lantis J. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2008; 31(4): 631-636.
55. Mody GN, Nirmal IA, Duraisamy S, Perakath B. A blinded, prospective, randomized controlled trial of topical negative pressure wound closure in India. *Ostomy Wound Manage.* 2008; 54(12): 36-46.
56. Nain PS, Uppal SK, Garg R, Bajaj K, Garg S. Role of negative pressure wound therapy in healing of diabetic foot ulcers. *J Surg Tech Case Rep.* 2011; 3(1): 17-22.
57. Ravari H, Modaghegh MH, Kazemzadeh GH, Johari HG, Vatanchi AM, Sangaki A, Shahrodi MV. Comparison of vacuum-assisted closure and moist wound dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. *J Cutan Aesthet Surg.* 2013; 6(1): 17-20.

58. Lone AM, Zaroo MI, Laway BA, Pala NA, Bashir SA, Rasool A. Vacuum-assisted closure versus conventional dressings in the management of diabetic foot ulcers: a prospective case-control study *Diabet Foot Ankle*. 2014; 5.
59. Sajid MT, Mustafa Qu, Shaheen N, Hussain SM, Shukr I, Ahmed M. Comparison of Negative Pressure Wound Therapy Using Vacuum-Assisted Closure with Advanced Moist Wound Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015; 25(11): 789-793.
60. Vaidhya N, Panchal A, Anchalia MM. A New Cost-effective Method of NPWT in Diabetic Foot Wound. *Indian J Surg*. 2015; 77(Suppl 2): 525-529.
61. Chiang N, Rodda OA, Sleight J, Vasudevan T. Effects of topical negative pressure therapy on tissue oxygenation and wound healing in vascular foot wounds. *J Vasc Surg*. 2017; 66(2): 564-571.
62. James SMD, Sureshkumar S, Elamurugan TP, Debasis N, Vijayakumar C, Palanivel C. Comparison of Vacuum-Assisted Closure Therapy and Conventional Dressing on Wound Healing in Patients with Diabetic Foot Ulcer: A Randomized Controlled Trial. *Niger J Surg*. 2019; 25(1): 14-20.
63. Maranna H, Lal P, Mishra A, Bains L, Sawant G, Bhatia R, Kumar P, Beg MY. Negative pressure wound therapy in grade 1 and 2 diabetic foot ulcers: A randomized controlled study. *Diabetes Metab Syndr*. 2021; 15(1): 365-371.
64. Seidel D, Storck M, Lawall H, Wozniak G, Mauckner P, Hochlenert D, Wetzel-Roth W, Sondern K, Hahn M, Rothenaicher G, Krönert T, Zink K, Neugebauer E. Negative pressure wound therapy compared with standard moist wound care on diabetic foot ulcers in real-life clinical practice: results of the German DiaFu-RCT. *BMJ Open*. 2020; 10(3): e026345.
65. Seidel D, Lefering R; DiaFu study group. NPWT resource use compared with standard moist wound care in diabetic foot wounds: DiaFu randomized clinical trial results. *J Foot Ankle Res*. 2022; 15(1): 72.