



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



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

*" Νεότερες εξελίξεις στη χρήση επιθεμάτων για την
αντιμετώπιση του διαβητικού ποδιού. Μία αφηγηματική
ανασκόπηση."*

υπό

ΤΑΜΟΥΡΙΔΗ ΣΤΕΦΑΝΟΥ

Ειδικευόμενου Ενδοκρινολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
«Διαγνωστική και Θεραπευτική Προσέγγιση του Διαβητικού Ποδιού»

Λάρισα, 2024

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. **Μπαργιώτα Αλεξάνδρα**, Αναπληρώτρια καθηγήτρια Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - (Επιβλέπουσα)
2. **Κούβελος Γεώργιος**, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής-Ενδαγγειακής Χειρουργικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. **Γιαννούκας Αθανάσιος**, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

«Latest advances in dressings usage for diabetic foot treatment. A narrative review.»

Πίνακας Περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
ΛΕΞΕΙΣ- ΚΛΕΙΔΙΑ:	4
ABSTRACT	5
KEY WORDS:	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
ΣΚΟΠΟΣ.....	7
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	7
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	8
ΑΠΟΡΡΟΦΗΤΙΚΑ ΕΠΙΘΕΜΑΤΑ (ABSORBENT).....	8
- <i>Επιθέματα αφρού (foam)</i>	8
ΕΠΙΘΕΜΑΤΑ ΜΕ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ (ANTIMICROBIAL)	9
- <i>Μέλι (honey)</i>	9
- <i>Σιτέλαιο (Triticum vulgare extract)</i>	10
- <i>Ιωδιούχο ποβιδόνη (Povidone-iodine)</i>	11
- <i>Άργυρο (silver)</i>	11
- <i>Ψευδάργυρο (zinc)</i>	12
ΒΙΟΕΝΕΡΓΑ ΕΠΙΘΕΜΑΤΑ (BIOACTIVE).....	13
- <i>Επιθέματα κολλαγόνου (collagen)</i>	13
- <i>Επιθέματα με sucrose octasulfate</i>	14
- <i>Επιθέματα ακυτταρικού υποστρώματος (acellular matrix)</i>	15
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	19
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	25

Περίληψη

Σκοπός: Το έλκος διαβητικού ποδιού είναι μία συχνή επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη. Η διαχείριση του αποτελεί σημαντική πρόκληση λόγω του αυξημένου κόστους αντιμετώπισης, της μεγάλης θνησιμότητας και θνητότητας αλλά και των πτωχών θεραπευτικών αποτελεσμάτων που το συνοδεύουν. Η αντιμετώπιση απαιτεί συντονισμένες ενέργειες διαφορετικών επαγγελματιών υγείας καθώς και την ενεργητική συμμετοχή του ασθενούς. Τα επιθέματα, που αποτελούν κομμάτι της θεραπείας, εμφανίζουν σημαντική ανάπτυξη τα τελευταία έτη. Η παρούσα ανασκόπηση σκοπεύει να συλλέξει, να αναλύσει και να παρουσιάσει ερευνητικό έργο που αφορά νεότερες εξελίξεις στη συμβολή της χρήσης επιθεμάτων για την αντιμετώπιση του διαβητικού έλκους.

Μέθοδος: Έγινε αναζήτηση για τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, δημοσιευμένες την τελευταία 10ετία, στις βάσεις δεδομένων pubmed και scopus.

Αποτελέσματα: Απομονώθηκαν τελικά 28 άρθρα, τα οποία αφορούν 27 ξεχωριστές μελέτες. Οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με απορροφητικά επιθέματα (αφρού, με υαλουρονικό οξύ ή με επικάλυψη σιλικόνης) σε 3 από αυτές, με επιθέματα εμποτισμένα με αντιμικροβιακές ουσίες (μέλι, σιτέλαιο, ιωδιούχο ποβιδόνη, άργυρο, ψευδάργυρο) σε 9, και με βιοενεργά επιθέματα (κολλαγόνου, sucrose octasulfate, ακυτταρικού υποστρώματος) σε 15 περιπτώσεις.

Συζήτηση: Υπάρχει ικανός αριθμός δημοσιεύσεων που καλύπτουν πληθώρα επιλογών για την αντιμετώπιση του διαβητικού έλκους, από απλά επιθέματα αφρού και συνδυασμένα επιθέματα με αντιμικροβιακές ουσίες, μέχρι πολύπλοκα βιοενεργά επιθέματα ακυτταρικού υποστρώματος. Παρά ταύτα, οι μελέτες χαρακτηρίζονται από σημαντική ανομοιογένεια, γεγονός που καθιστά τη σύγκριση των αποτελεσμάτων και την εξαγωγή συμπερασμάτων χρήσιμων στην καθημερινή κλινική πράξη εξαιρετικά δύσκολη.

Λέξεις- Κλειδιά:

επιθέματα, έλκος διαβητικού ποδιού, διαβητικό πόδι, έλκος, αφηγηματική ανασκόπηση

Abstract

Purpose: Diabetic Foot Ulcer is a common complication of Diabetes Mellitus. Its management is extremely challenging as a result of the significant cost of treatment, the increased mortality and morbidity as well as the poor therapeutic results that accompany it. Treatment requires coordinated efforts from a variety of health care professionals and the active participation of the patient. Dressings, which are part of the treatment, have demonstrated notable advances in the past few years. This review aims to collect, analyze and present research relevant to the latest advances in dressings usage for diabetic foot treatment.

Method: Research was performed for randomized controlled trials, published in the past 10 years, on pubmed and scopus databases.

Result: Finally, 28 articles were identified, which correspond to 27 individual studies. The patients were treated with absorbent dressings (foam, hyaluronic acid or with silicon cover) in 3 of them, with dressings infused with antimicrobial substances (honey, wheat oil, povidone-iodine, silver, zinc) in 9, and with bioactive dressings (collagen, sucrose octasulfate, acellular matrix) in 15 cases.

Discussion: A sufficient number of publications exists that cover an extended variety of choices for the treatment of diabetic ulcers, from simple foam dressings or dressings infused with antimicrobial substances to complicated bioactive acellular matrix dressings. Nevertheless, the studies are characterized by significant heterogeneity, which renders the comparison of outcomes and the extraction of conclusions that are useful in everyday clinical practice extremely difficult.

Key words:

dressings, diabetic foot ulcer, diabetic foot, ulcer, narrative review

Εισαγωγή

Περισσότεροι από 537 εκατομμύρια άνθρωποι αυτή τη στιγμή ζουν με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ), αριθμός που αποτελεί το 10,5% των ατόμων ηλικίας 20-79 ετών, κατατάσσοντας τη νόσο σε μία από τις συχνότερες παγκοσμίως. Προβλέπεται πως έως το 2045, ο αριθμός των ασθενών με ΣΔ θα αγγίζει τα 783 εκατομμύρια. Αυτό συνεπάγεται μία αύξηση του αριθμού των ασθενών με ΣΔ κατά 46%, ενώ ο πληθυσμός του πλανήτη προβλέπεται να αυξηθεί κατά 20% στο ίδιο χρονικό διάστημα (1).

Μία από τις σοβαρότερες επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη, το διαβητικό πόδι (ΔΠ), αποτελεί αιτία ελαττωμένης ποιότητας ζωής και σημαντικού οικονομικού κόστους για τον ασθενή. Επιπρόσθετα, αυξάνει το φορτίο για την οικογένεια του ασθενούς, τα συστήματα υγείας και την κοινωνία (2).

Το διαβητικό πόδι είναι επακόλουθο περιφερικής νευροπάθειας, περιφερικής αρτηριακής νόσου, λοίμωξης και εξέλκωσης. Το 50% των διαβητικών ελκών εμφανίζονται σε ασθενείς με προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου, δηλαδή περιφερική νευροπάθεια, περιφερική αρτηριακή νόσο ή συνδυασμό και των δύο. Τα περισσότερα είναι νευροπαθητικά ή νευρο-ισχαιμικά, ενώ μόνο ένα μικρό ποσοστό αποτελούν αμιγώς ισχαιμικής αιτιολογίας έλκη. Η τοπική ισχαιμία καθυστερεί σημαντικά την επούλωση και συντελεί στην ανάπτυξη και εξέλιξη λοιμώξεων (2).

Η επίπτωση του διαβητικού ποδιού κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ασθενούς με ΣΔ κυμαίνεται μεταξύ 19% και 34%, με την πιθανότητα υποτροπής να είναι περίπου 40% στον 1^ο χρόνο και 60% στα 3 χρόνια (3). Οι ασθενείς με χρόνια έλκη κινδυνεύουν από απώλεια λειτουργικότητας, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις και σημαντική θνησιμότητα (4). Ακόμη και με ορθή αντιμετώπιση τα διαβητικά έλκη χαρακτηρίζονται από αργή επούλωση, ενώ ορισμένα δε θα επουλωθούν ποτέ. Έως και 20% των περιστατικών καταλήγουν σε ακρωτηριασμό, με σχετιζόμενη θνητότητα που ανέρχεται στο 70% στα 5 έτη μετά το χειρουργείο (3).

Η αντιμετώπιση του διαβητικού έλκους περιλαμβάνει τοπικό χειρουργικό καθαρισμό, περίδεση, αποφόρτιση, επαναιμάτωση και αντιμετώπιση των λοιμώξεων. Οι εξελίξεις των τελευταίων ετών στον τομέα των επιθεμάτων ίσως συμβάλουν στην έγκαιρη αντιμετώπιση του έλκους, που θεωρείται μείζονος σημασίας ώστε να ανασταλεί η πρόοδος της νόσου και να προληφθούν περαιτέρω επιπλοκές.

Σκοπός

Η παρούσα ανασκόπηση σκοπεύει να συλλέξει, να αναλύσει και να παρουσιάσει το ερευνητικό έργο των τελευταίων ετών, το οποίο αφορά νεότερες εξελίξεις σχετικά με τη συμβολή της χρήσης επιθεμάτων για την αντιμετώπιση του διαβητικού έλκους.

Μεθοδολογία

Έγινε αναζήτηση για σχετικές δημοσιεύσεις στις βάσεις δεδομένων pubmed και scopus έως και 02/2024. Χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις κλειδιά : «dressing», «diabetic foot», «foot ulcer» και «wound healing». Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκε το string: (((dressing AND ("diabetic foot" OR "foot ulcer"))) OR ("wound healing" AND ("diabetic foot" OR "foot ulcer"))), με επιπλέον περιορισμούς να πρόκειται για άρθρο δημοσιευμένο εντός της τελευταίας 10ετίας, τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης μελέτης, στην αγγλική γλώσσα.

Από την αναζήτηση προέκυψαν συνολικά 636 άρθρα, τα οποία αρχικά αξιολογήθηκαν βάση τίτλου και περίληψης, και επί ενδείξεων πλήρως κειμένου. Διαπιστώθηκε πως 246 άρθρα ήταν διπλότυπα, ενώ από τα εναπομείναντα 390 αποκλείστηκαν 362 λόγω λανθασμένου τύπου μελέτης (π.χ. μη ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη), λανθασμένου πληθυσμού μελέτης (π.χ. μη διαβητικοί ασθενείς) ή λανθασμένου τύπου παρέμβασης (π.χ. χρήση συσκευής αρνητικής πίεσης, χρήση τοπικών σκευασμάτων ή συστηματική χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών κ.α.). Οπότε, τελικά, η παρούσα ανασκόπηση περιλαμβάνει 28 άρθρα που αφορούν 27 μελέτες.

Αποτελέσματα

Με βάση τον κύριο τρόπο δράσης τους τα επιθέματα κατατάχθηκαν σε 3 κύριες κατηγορίες.

- *Απορροφητικά επιθέματα (absorbent)*
- *Επιθέματα με αντιμικροβιακές ουσίες (antimicrobial)*
- *Βιοενεργά επιθέματα (bioactive)*

Απορροφητικά επιθέματα (absorbent)

Τα επιθέματα αυτά είναι σχεδιασμένα ώστε να απορροφούν τις εκκρίσεις του τραύματος και να ρυθμίζουν την υγρασία στο περιβάλλον του έλκους, που είναι απαραίτητη για την επούλωση του. Μπορούν να συνδυάζονται με επιπλέον υλικά τα οποία τους προσδίδουν διαφορετικές ιδιότητες, όπως υαλουρονικό οξύ ή σιλικόνη.

- Επιθέματα αφρού (foam)

Τα επιθέματα αφρού κατασκευάζονται από υδρόφιλο αφρό πολυουρεθάνης και προσφέρουν προστασία του τραύματος, διαχείριση των εκκρίσεων και της υγρασίας. Οι Yadav et al σε μία προοπτική μελέτη σύγκριναν την αποτελεσματικότητα επιθεμάτων αφρού με επιθέματα εμποτισμένα με φυσιολογικό ορό σε 2 ομάδες 60 ασθενών με διαβητικά έλκη σταδίου II κατά Wagner για διάστημα 6 εβδομάδων. Κατέληξαν πως η χρήση των επιθεμάτων αφρού ελάττωσε τον αριθμό των ημερών νοσηλείας από 31.17 ± 5.93 με τα απλά επιθέματα σε 24.13 ± 6.23 ($p < 0.001$), χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τα ποσοστά πλήρους ίασης (90% και 93.33% αντίστοιχα) ή ακρωτηριασμού (10% και 6.67% αντίστοιχα) (5).

Το υαλουρονικό οξύ μπορεί να απορροφήσει έως και 3000 φορές το μοριακό του βάρος σε νερό (6), προάγει την αγγειογένεση και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό μέσω αύξησης της παραγωγής εξωκυττάριας ουσίας, ενώ μειώνει τη δράση ελεύθερων ριζών υδρογόνου και φλεγμονωδών ενζύμων συμβάλλοντας έτσι στη διαδικασία της επούλωσης (7-9). Σε μία μελέτη γίνεται σύγκριση επιθεμάτων αφρού και υαλουρονικού οξέος με επιθέματα παραφίνης σε 25 ασθενείς με διαβητικά έλκη σταδίου I ή II κατά Wagner για διάστημα 12 εβδομάδων. Οι συγγραφείς καταλήγουν πως η ομάδα που

αντιμετωπίστηκε με τα επιθέματα αφρού - υαλουρονικού οξέος εμφάνισε στατιστικά σημαντικά αυξημένο ποσοστό ίασης του έλκους (84.6% και 41.6% αντίστοιχα, $p=0.041$), ταχύτερο ρυθμό επούλωσης και ταχύτερη ελάττωση του μεγέθους του έλκους κατά 50% ($p=0.022$ και $p=0.004$ αντίστοιχα) σε σχέση με την ομάδα που έλαβε επιθέματα παραφίνης (10).

Επίσης, υπάρχουν επιθέματα αφρού με επικάλυψη σιλικόνης, η οποία δρα ως φραγμός και εμποδίζει την είσοδο μικροβίων, ενώ παράλληλα επιτρέπει τη διαπνοή του τραύματος διευκολύνοντας τη διαχείριση των εκκρίσεων και της υγρασίας από τον αφρό. Η σιλικόνη είναι σχεδιασμένη ώστε να μην ερεθίζει το δέρμα και να αφαιρείται ατραυματικά. Έγινε σύγκριση της αποτελεσματικότητας της χρήσης επιθεμάτων αφρού με επικάλυψη σιλικόνης με αυτή επιθεμάτων παραφίνης σε 46 ασθενείς με διαβητικά έλκη σταδίου I ή II κατά Wagner για διάστημα 12 εβδομάδων. Αναφέρεται στατιστικά ελαττωμένος μέσος χρόνος ίασης (49.9 ημέρες και 65.6 ημέρες αντίστοιχα, $p=0.038$) για τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με τα επιθέματα αφρού και σιλικόνης σε σχέση με αυτούς που έλαβαν επιθέματα παραφίνης. Ταυτόχρονα, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της επιφάνειας του έλκους στο διάστημα της μελέτης ($89 \pm 23\%$ και $72 \pm 41\%$ για τις 2 ομάδες αντίστοιχα, $p<0.05$) (11).

Επιθέματα με αντιμικροβιακές ουσίες (antimicrobial)

Τα επιθέματα της κατηγορίας αυτής περιέχουν ουσίες με αποδεδειγμένη αντιμικροβιακή δράση, ελαττώνοντας το μικροβιακό φορτίο του τραύματος και συμβάλλοντας στην αντιμετώπιση της τοπικής λοίμωξης.

- Μέλι (honey)

Υπάρχουν δημοσιεύσεις που αναφέρουν πως μέλι από το φυτό manuka (*Leptospermum scoparium*) εμφανίζει αντιβακτηριακές ιδιότητες έναντι ενός ευρέως φάσματος μικροβίων, συμπεριλαμβανομένων *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* και enterococci ανθεκτικών ή όχι στην βανκομυκίνη (12-14). Τη χρήση επιθεμάτων εμποτισμένων με μέλι από το φυτό αυτό μελέτησαν οι Kamaratos et al σε 63 ασθενείς με διαβητικά έλκη σταδίου I ή II κατά Wagner και συνέκριναν την αποτελεσματικότητα τους με τη χρήση απλών επιθεμάτων εμποτισμένων με φυσιολογικό ορό. Έλαβαν καλλιέργειες από το σημείο του έλκους σε κάθε ασθενή ανά

εβδομάδα και αναφέρουν πως οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης εμφάνισαν κατά 78,13% στείρες καλλιέργειες μετά από την 1η εβδομάδα θεραπείας, ποσοστό που έφτασε το 100% μετά από 4 εβδομάδες, σε σχέση με 35.5% και 87,1% για την ομάδα ελέγχου στις αντίστοιχες χρονικές στιγμές. Κανένας από τους ασθενείς της 1^{ης} ομάδας δεν εμφάνισε ανάγκη για χορήγηση συστηματικής αντιβιοτικής αγωγής σε σχέση με 9 ασθενείς (29%) της 2^{ης} ομάδας, από τους οποίους 4 χρειάστηκε να νοσηλευθούν για 28 ημέρες. Τέλος, η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 31 ± 4 και 43 ± 3 ημέρες για τις 2 ομάδες αντίστοιχα ($p < 0.05$) (15).

Σε άλλη δημοσίευση διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και το οικονομικό όφελος της χρήσης επιθεμάτων εμποτισμένων με μέλι σε σχέση με χρήση απλών επιθεμάτων και κρέμας ιωδιούχου ποβιδόνης σε 78 ασθενείς με διαβητικά έλκη σταδίου I ή II κατά Wagner. Στις 6 εβδομάδες της μελέτης 13 ασθενείς της ομάδας παρέμβασης εμφάνισαν πλήρη ίαση σε σχέση με 4 ασθενείς της ομάδας ελέγχου ($p = 0.014$) καθώς και στατιστικά σημαντική ελάττωση του εμβαδού αλλά και του βάθους του έλκους ($p = 0.023$ και $p = 0.018$ αντίστοιχα). Αναφέρεται πως τα επιθέματα με μέλι εμφάνισαν χαμηλότερο κόστος θεραπείας χωρίς διαφορές όσον αφορά την ασφάλεια. (16).

- Σιτέλαιο (*Triticum vulgare extract*)

Επιθέματα με πολύ/ ολιγοσακχαριδικά συστατικά και polyhexanide (ένα συνθετικό πολυμερές με αντιμικροβιακές ιδιότητες) εμποτισμένα με εκχύλισμα από το φυτό του σιταριού (*Triticum vulgare*) χρησιμοποιήθηκαν σε μελέτη που συμπεριέλαβε 37 ασθενείς με διαβητικά έλκη σταδίου I ή II κατά University of Texas Diabetic Wound Classification system. Τα επιθέματα που έλαβε η ομάδα παρέμβασης συμβάλουν στην επούλωση του έλκους με διάφορους μηχανισμούς, όπως ενεργοποίηση της χημειοταξίας, της ωρίμανσης των ινοβλαστών, της κοκκιοποίησης του ιστού και του αυτολυτικού καθαρισμού (17). Η ομάδα ελέγχου αντιμετωπίστηκε με επιθέματα εμποτισμένα με φυσιολογικό ορό. Μετά από 12 εβδομάδες 14 ασθενείς της ομάδας ελέγχου (74%) και 11 ασθενείς της ομάδας παρέμβασης (61%) εμφάνισαν πλήρη ίαση, χωρίς όμως να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.495$). Παρόλα αυτά, οι ασθενείς που έλαβαν τα εμποτισμένα επιθέματα με το εκχύλισμα σιταριού εμφάνισαν

στατιστικά σημαντική ελάττωση όσον αφορά την ερυθρότητα και την αιμορραγία στην περιοχή του έλκους, καθώς και τα επίπεδα άλγους, καύσους και κνησμού (18).

- *Ιωδιούχο ποβιδόνη (Povidone-iodine)*

Εδώ και δεκαετίες η χρήση της ιωδιούχου ποβιδόνης έχει εδραιωθεί καθώς εμφανίζει ευρέως φάσματος αντιμικροβιακές ιδιότητες (έναντι ιών, βακτηρίων και μυκήτων) με επαρκή ασφάλεια (19). Μελετητές από τη Νότιο Κορέα έκαναν σύγκριση μεταξύ επιθεμάτων αφρού εμποτισμένων με ιωδιούχο ποβιδόνη και απλών επιθεμάτων αφρού σε 49 ασθενείς με διαβητικά έλκη σταδίου I ή II κατά Wagner για διάστημα 8 εβδομάδων. Κατέληξαν πως τα δύο είδη επιθεμάτων είναι εξίσου αποτελεσματικά στο να προάγουν την επούλωση και την ελάττωση του μεγέθους του έλκους, αλλά και να περιορίζουν τις δευτερογενείς λοιμώξεις, με συγκρίσιμα επίπεδα ασφάλειας (20).

- *Άργυρο (silver)*

Τα νανοσωματίδια αργύρου εμφανίζουν αντιβακτηριακές ιδιότητες καθώς συνδέονται στο κυτταρικό τοίχωμα των βακτηριδίων οδηγώντας σε δομική βλάβη της μεμβράνης και αυξημένη διαπερατότητα (21). Σε αρκετά υψηλές συγκεντρώσεις η ευρεία αντιμικροβιακή δράση του αργύρου καλύπτει μύκητες και βακτήρια που είναι ανθεκτικά σε αντιβιοτικά όπως ανθεκτικούς στην μεθικιλίνη χρυσίζοντες σταφυλόκοκκους (MRSA) και ανθεκτικούς στην βανκομυκίνη εντερόκοκκους (VRE) (22), με παράλληλα χαμηλή τοξικότητα.

Σε μελέτη που περιλάμβανε 31 ασθενείς με διαβητικά έλκη σταδίου 1 - 3 κατά IWGDF/IDSA έγινε σύγκριση της αποτελεσματικότητας επιθεμάτων με άργυρο, επιθεμάτων με μέλι από το φυτό manuka και επιθεμάτων παραφίνης. Μετά από 12 εβδομάδες οι συγγραφείς κατέληξαν πως οι ασθενείς της 1^{ης} ομάδας εμφάνισαν ρυθμό σύγκλισης του έλκους της τάξης του 97.45%, αυτοί της 2^{ης} ομάδας 86.24%, ενώ αυτοί της 3^{ης} ομάδας (ομάδα ελέγχου) 76.91%, διαφορά στατιστικά σημαντική ($p < 0.0005$) (23).

Επιθέματα αφρού με σωματίδια αργύρου συγκρίθηκαν με απλά αποστειρωμένα επιθέματα σε μελέτη με 48 ασθενείς, σταδίου 2 - 4 κατά IWGDF/IDSA. Με την πάροδο 4 εβδομάδων οι ασθενείς που έλαβαν τα επιθέματα με άργυρο εμφάνιζαν σημαντικά

μικρότερο ποσοστό λοίμωξης του έλκους σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου ($p < 0.001$) (24).

Επίσης, σε μελέτη στην οποία συμμετείχαν 20 ασθενείς με διαβητικά έλκη σταδίου A0-A2 κατά University of Texas Diabetic Wound Classification system έγινε σύγκριση μεταξύ ομάδας παρέμβασης με επιθέματα κυτταρίνης με νανοσωματίδια αργύρου και ομάδας ελέγχου με κρέμα σουλφαδιαζίνης και απλά επιθέματα. Το διάστημα παρακολούθησης ήταν 8 εβδομάδες και αναφέρεται πως οι δύο τύποι αντιμετώπισης ήταν εξίσου αποτελεσματικοί, με τα επιθέματα αργύρου να αποτελούν την οικονομικότερη επιλογή ($p = 0.009$) (25).

Τέλος, σε μελέτη με δείγμα 118 ασθενών με διαβητικά έλκη έγινε σύγκριση του ποσοστού πλήρους ίασης του έλκους μετά από διάστημα 12 εβδομάδων. Οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης έλαβαν επιθέματα αφρού σε συνδυασμό με επιθέματα αργύρου, ενώ οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου μόνο επιθέματα αφρού. Αναφέρεται πως η ομάδα παρέμβασης εμφάνισε ποσοστό ίασης 75% σε σχέση με 69% την ομάδα ελέγχου ($p = 0.49$). Το αποτέλεσμα κρίθηκε μη στατιστικά σημαντικό ακόμη και μετά από επιμέρους ανάλυση των υποομάδων. Οι μελετητές τονίζουν πως η θεραπεία της ομάδας παρέμβασης είχε 4 φορές μεγαλύτερο κόστος σε σχέση με την θεραπεία της ομάδας ελέγχου (26).

- Ψευδάργυρο (zinc)

Ένα ακόμη υλικό με αντιμικροβιακές ιδιότητες είναι ο ψευδάργυρος (Zn). Ειδικότερα, νανοσωματίδια οξειδίου του ψευδαργύρου (ZnO NP's) επιτυγχάνουν καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα και έχουν αποτελεσματική βακτηριοκτόνο δράση σε gram-θετικά, gram-αρνητικά βακτηρίδια και μύκητες (27, 28). Για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της χρήσης αλγινικών επιθεμάτων με νανοσωματίδια ψευδαργύρου μελετήθηκαν 26 ασθενείς (16 άτομα ομάδα παρέμβασης και 10 άτομα ομάδα ελέγχου). Οι ασθενείς είχαν διαβητικά έλκη σταδίου I – IV κατά Wagner και έλαβαν ίδια επιθέματα με ή χωρίς ψευδάργυρο. Με το πέρας των 10 εβδομάδων της μελέτης οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης εμφάνισαν 75% ελάττωση του μεγέθους του έλκους ενώ οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου 71.1% ($p = 0.011$) (29).

Βιοενεργά επιθέματα (bioactive)

Πρόκειται για προϊόντα φροντίδας τραύματος τα οποία περιέχουν συστατικά που αλληλοεπιδρούν με την επιφάνεια του τραύματος ώστε να προάγουν και να επιταχύνουν την διαδικασία της επούλωσης μέσω φυσικών μηχανισμών.

- Επιθέματα κολλαγόνου (collagen)

Περιέχουν κολλαγόνο, συνήθως ζωικής προέλευσης, το οποίο αποτελεί κύρια δομική πρωτεΐνη των ιστών. Τα επιθέματα αυτά συμβάλουν στην θεραπεία του έλκους ενθαρρύνοντας την μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό ινοβλαστών και κερατινοκυττάρων στην περιοχή του τραύματος, διατηρώντας υγρό το περιβάλλον και ρυθμίζοντας τη διαδικασία της φλεγμονής (30). Μπορούν να συνδυαστούν με άλλα επιθέματα (π.χ. αλγινικά ή αφρού) για αυξημένη απορροφητικότητα ή άλλες ουσίες όπως γενταμικίνη (gentamicin) για επιπλέον τοπική αντιμικροβιακή δράση.

Μία μελέτη αφορά 30 ασθενείς με διαβητικά έλκη σταδίου I ή II κατά Wagner που χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Η ομάδα παρέμβασης αντιμετωπίστηκε με χρήση επιθεμάτων κολλαγόνου τύπου I σε επικάλυψη με επιθέματα αφρού πολυουρεθάνης, ενώ η ομάδα ελέγχου με αντίστοιχα επιθέματα αφρού. Με την πάροδο των 12 εβδομάδων της μελέτης οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης εμφάνισαν μικρότερο μέγεθος έλκους κατά μέσο όρο ($0.59 \pm 1.95 \text{ cm}^2$) σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου ($1.70 \pm 3.57 \text{ cm}^2$), ($p=0.034$), σημαντικότερη ελάττωση του μεγέθους του έλκους κατά μέσο όρο ($p=0.027$) καθώς και μεγαλύτερη πιθανότητα πλήρους σύγκλισης του έλκους έως τη 12^η εβδομάδα (82.4% και 38.5% αντίστοιχα, $p=0.023$) (31).

Σε άλλη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν επιθέματα αποτελούμενα από κολλαγόνο, υαλουρονικό οξύ και λιπίδια κυτταρικής μεμβράνης τα οποία σχημάτιζαν νανοσωματίδια. 45 ασθενείς με διαβητικά έλκη σταδίου I ή II κατά Wagner χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Η πρώτη ομάδα αντιμετωπίστηκε με τα επιθέματα κολλαγόνου τα οποία καλύπτονταν από αποστειρωμένα επιθέματα, ενώ η δεύτερη ομάδα έλαβε μόνο αποστειρωμένα επιθέματα. Μετά από μόλις 4 εβδομάδες θεραπείας υπήρχε στατιστικά σημαντική ελάττωση του μεγέθους του έλκους στην πρώτη ομάδα σε σχέση με τη δεύτερη ($p=0.018$). Επίσης, μετρήθηκαν επίπεδα TNF α , IL1, C3, GSH, GSH/GSSG, LPO καθώς και ολικού ιστικού κολλαγόνου στις δύο ομάδες. Υπήρχε στατιστικά σημαντική ελάττωση TNF α ($p=0.001$) και C3 ($p=0.004$) με αύξηση GSH/GSSG

($p=0.003$) και επιπέδων κολλαγόνου ($p=0.003$) για την ομάδα παρέμβασης, χωρίς όμως σημαντικές διαφορές για την ομάδα ελέγχου (32).

Οι Uckay et al σε σειρά 2 δημοσιεύσεων μελέτησαν την αποτελεσματικότητα της χρήσης συνδυασμένων επιθέμάτων κολλαγόνου με γενταμυκίνη, όπου οι μισοί ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με τα συνδυασμένα επιθέματα, ενώ οι υπόλοιποι με απλά επιθέματα εμποτισμένα με φυσιολογικό ορό. Η πρώτη δημοσίευση, αφορούσε δείγμα 22 ασθενών σταδίου 2 κατά IWGDF/IDSA των οποίων η θεραπεία διήρκησε 14 ημέρες και ακολούθησαν 10 ημέρες παρακολούθησης, με την πάροδο των οποίων δεν υπήρχε διαφορά όσον αφορά τα ποσοστά πλήρους ίασης του έλκους μεταξύ των δύο ομάδων (10/11 ασθενείς, 91%, $p=1.00$), ούτε όσον αφορά το ρυθμό εκρίζωσης των παθογόνων (6/11 ασθενείς, 54,5%, $p=1.00$) (33). Στη δεύτερη δημοσίευση, 88 ασθενείς με διαβητικά έλκη σταδίου 3 ή 4 κατά IWGDF/IDSA αντιμετωπίστηκαν για 14-28 ημέρες και ακολούθησαν 10 ημέρες παρακολούθησης. Παρομοίως, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών των δύο ομάδων όσον αφορά το ρυθμό επούλωσης, την κλινική βελτίωση του έλκους ή την εκρίζωση παθογόνων μικροοργανισμών (34).

- *Επιθέματα με sucrose octasulfate*

Πρόκειται για επιθέματα εμποτισμένα με sucrose octasulfate, ένα μόριο θειούχας σουκρόζης, που έχει δείξει επουλωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Παρεμποδίζει τη δραστηριότητα των μεταλλοπρωτεασών προάγοντας την παραγωγή κοκκιώδους ιστού και την αγγειογένεση, ενώ συμβάλλει στην επαν-επιθηλιοποίηση του τραύματος διατηρώντας το περιβάλλον υγρό (35, 36).

Το 2017 οι Edmonds et al δημοσίευσαν τη μελέτη EXPLORER, μία διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη (43 νοσοκομεία σε Γαλλία, Ισπανία, Ιταλία, Γερμανία και Ηνωμένο Βασίλειο) διάρκειας 20 εβδομάδων, στην οποία συμμετείχαν 240 ασθενείς με διαβητικά έλκη σταδίου IC ή IIC κατά University of Texas Diabetic Wound Classification system. Σε αυτή συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα της αντιμετώπισης ασθενών μίας ομάδας παρέμβασης με επιθέματα υποστρώματος λιποκολλοειδούς που περιέχει άλατα καλίου - sucrose octasulfate, με αυτή της ομάδας ελέγχου με ίδια επιθέματα χωρίς sucrose octasulfate. Σύγκλιση του έλκους επήλθε σε 34 ασθενείς (30%) της ομάδας ελέγχου και σε 60 ασθενείς (48%) της ομάδας

παρέμβασης ($p=0.002$). Παράλληλα, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά την ελάττωση του μεγέθους του έλκους κατά 50% μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0.029$). Οι μελετητές αναφέρουν επίσης πως έλκη με διάρκεια μικρότερη από 6 μήνες είχαν στατιστικά σημαντικότερη πιθανότητα επούλωσης ($p<0.0001$) (37).

Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης EXPLORER οι Lobmann et al. διενήργησαν ανάλυση οικονομικού οφέλους και κατέληξαν πως τα επιθέματα με sucrose octasulfate έχουν χαμηλότερο κόστος θεραπείας όσον αφορά την αντιμετώπιση ασθενών με έλκη διάρκειας μικρότερης των 6 μηνών. Για έλκη μεγαλύτερης διάρκειας το οικονομικό όφελος είναι οριακό ή ακόμη και υπέρ της χρήσης απλών επιθεμάτων (38).

- *Επιθέματα ακυτταρικού υποστρώματος (acellular matrix)*

Συνήθως προέρχονται από φυσικές ή συνθετικές πηγές και έχουν υποστεί επεξεργασία ώστε να απομακρυνθούν τα κυτταρικά συστατικά και να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος φλεγμονής ή μετάδοσης ασθενειών. Τα επιθέματα αυτά προσφέρουν έναν έτοιμο σκελετό για την παραγωγή νέου ιστού και είναι σχεδιασμένα να υποστηρίξουν τη διαδικασία της επούλωσης καθώς είναι πλούσια σε πρωτεΐνες όπως κολλαγόνο, ελαστίνη και γλυκοζαμινογλυκάνες. Ενθαρρύνουν την μετανάστευση, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων, ενώ παράλληλα αυξάνουν την αγγειογένεση.

Μία ομάδα μελετητών αντιμετώπισαν 41 ασθενείς με διαβητικά έλκη σταδίου I κατά Wagner, από τους οποίους οι 26 έλαβαν επιθέματα υποστρώματος κολλαγόνου τύπου I, ενώ οι υπόλοιποι 15 απλά επιθέματα εμποτισμένα με φυσιολογικό ορό. Υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ελάττωση του μεγέθους του έλκους ήδη από την 1^η εβδομάδα της μελέτης ανάμεσα στις δύο ομάδες. Μετά από 4 εβδομάδες οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης εμφάνισαν κατά μέσο όρο 63% μείωση του μεγέθους του έλκους σε σχέση με 38% της ομάδας ελέγχου ($p=0.02$), όμως με το πέρας των 12 εβδομάδων της μελέτης η διαφορά ήταν μη στατιστικά σημαντική (42% και 27% αντίστοιχα) (39).

Επιθέματα υποστρώματος βασισμένα στη χιτοζάνη (chitosan), ένα βιοπολυμερές που παράγεται από χιτίνη, έχουν κερδίσει το ενδιαφέρον καθώς εμφανίζουν αντιμικροβιακές και αιμοστατικές ιδιότητες, είναι βιοσυμβατά, και έχουν χαμηλή κυτταροτοξικότητα (40). Βρέθηκαν 2 μελέτες που χρησιμοποίησαν τέτοιου είδους

επιθέματα. Στην πρώτη, 13 ασθενείς με διαβητικά έλκη αντιμετωπίστηκαν με επιθέματα χιτοζάνης (poly (vinyl alcohol)/ chitosan/clay nanocomposite) και 12 με επιθέματα νανοσωματίδιων αργύρου. Η μελέτη διήρκησε 6 εβδομάδες και η αξιολόγηση της παρέμβασης έγινε με βάση τα 8-item και 10-item DFI wound score, τα οποία λαμβάνουν υπόψιν παραμέτρους όπως σημεία φλεγμονής, εκκρίσεις, μετρήσεις βάθους και εμβαδού του έλκους. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες (41). Στη 2^η μελέτη αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της χρήσης επιθεμάτων υποστρώματος χιτοζάνης (chitosan) και κολλαγόνου σε νευροπαθητικά διαβητικά έλκη με δυσκολία σύγκλισης σε 61 ασθενείς σταδίου II κατά Wagner. Μετά από 4 εβδομάδες παρέμβασης η μέση ελάττωση του μεγέθους του έλκους ήταν 54.5 ± 40.9 για την ομάδα παρέμβασης και 38.8 ± 29.5 για την ομάδα ελέγχου ($p=0.05$). 20 εβδομάδες μετά τη λήξη της παρέμβασης υπήρχε ολική σύγκλιση του έλκους σε 60% των ασθενών της ομάδας παρέμβασης και 35.5% των ασθενών της ομάδας ελέγχου οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με επιθέματα εμποτισμένα με φυσιολογικό ορό ($p=0.048$) (42).

Επιθέματα υποστρώματος πολυγαλακτικού οξέος (PLA) έχουν δείξει εξαιρετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση εγκαυμάτων (43), τραυμάτων και φλεβικών ελκών (44). Δημοσίευση αναφέρει πως 30 ασθενείς με διαβητικά έλκη σταδίου I ή II κατά Wagner χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, όπου η ομάδα ελέγχου αντιμετωπίστηκε με αλγινικά επιθέματα κολλαγόνου και η ομάδα παρέμβασης με επιθέματα συνθετικού υποστρώματος πολυγαλακτικού οξέος (PLA). 5 ασθενείς (33%) της ομάδας ελέγχου εμφάνισαν σύγκλιση του έλκους έως τη 12^η εβδομάδα, σε σύγκριση με 12 (80%) των ασθενών της ομάδας παρέμβασης. Ο μέσος χρόνος έως την πλήρη ίαση του έλκους ήταν 14.8 ± 8.1 εβδομάδες για την ομάδα ελέγχου και 9.3 ± 2.9 εβδομάδες για την ομάδα παρέμβασης, διαφορά στατιστικά σημαντική ($p=0.021$) (45).

Επίσης, αναφέρεται η χρήση επιθεμάτων υποστρώματος από μικροϊνίδια γυαλιού το οποίο είναι βιοσυμβατό, υδατοδιαλυτό και απορροφήσιμο. Υπάρχουν ενδείξεις πως βελτιώνει την αγγειογένεση (46), αυξάνει τη μεταβολική δραστηριότητα και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (47) ενώ έχει αντιμικροβιακές ιδιότητες (48, 49). Σε μελέτη των Armstrong et al 40 ασθενείς με διαβητικά έλκη σταδίου I κατά Wagner χωρίστηκαν σε 2 ομάδες και έλαβαν είτε επιθέματα με μικροϊνίδια σε συνδυασμό με επιθέματα σιλικόνης, είτε αλγινικά επιθέματα κολλαγόνου. Μετά από θεραπεία 12 εβδομάδων 14/20 (70%) των ασθενών της ομάδας παρέμβασης εμφάνισαν ίαση του έλκους σε

σχέση με 5/20 (25%) της ομάδας ελέγχου ($p=0.004$), ενώ ο ρυθμός ελάττωσης του μεγέθους του έλκους ήταν 79% και 37% αντίστοιχα ($p=0.009$). Επίσης, αναφέρεται στατιστικά σημαντική βελτίωση όσον αφορά την αξιολόγηση της αισθητικότητας με το μονοϊνίδιο (Semmes-Weinstein), ($p=0.002$) (50).

Η αμνιακή μεμβράνη του πλακούντα έχει χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση τραυμάτων εδώ και τουλάχιστον 100 χρόνια. Περιέχει ένα συνδυασμό αυξητικών (VEGF, PDGF) και αντιμικροβιακών παραγόντων, εξωκυττάρια ουσία πλούσια σε κολλαγόνο καθώς και πληθώρα κυττάρων, όπως μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα, ινοβλάστες και επιθηλιακά κύτταρα (51, 52).

Επιθέματα ακκυταρικού υποστρώματος ανθρώπινης πλακουντιακής προέλευσης χρησιμοποιήθηκαν σε 50 ασθενείς και τα αποτελέσματα της θεραπείας συγκρίθηκαν με ομάδα ελέγχου 47 ασθενών που έλαβαν επιθέματα κυτταρίνης - παραφίνης σε συνδυασμό με είτε επιθέματα αφρού, είτε απλά επιθέματα εμποτισμένα με φυσιολογικό ορό. Οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης εμφάνισαν πλήρη σύγκλιση του έλκους σε ποσοστό 62% (31/50) σε σχέση με 21.3% (10/47) των ασθενών της ομάδας ελέγχου ($p=0.0001$), μειωμένο μέσο χρόνο για πλήρη ίαση (42 και 69.5 ημέρες αντίστοιχα, $p=0.019$) και λιγότερες λοιμώξεις σχετιζόμενες με το τραύμα (18% σε αντίθεση με 36.2%, $p=0.044$) (53).

Σε άλλη μελέτη με επιθέματα ανθρώπινης αμνιακής μεμβράνης συμμετείχαν 57 ασθενείς με διαβητικά έλκη σταδίου II – IV Wagner για διάστημα 6 εβδομάδων. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε μία ομάδα που έλαβε τα βιοενεργά επιθέματα και σε μία δεύτερη που έλαβε απλά επιθέματα εμποτισμένα με φυσιολογικό ορό. 48.1% των ασθενών της 1^{ης} ομάδας εμφάνισαν τουλάχιστον 50% μείωση της επιφάνειας του έλκους σε σχέση με 20% των ασθενών της 2^{ης} ομάδας ($p=0.024$), ενώ ολική σύγκλιση του έλκους επήλθε σε 11 ασθενείς (40.7%) και 5 ασθενείς (16.7%) αντίστοιχα ($p=0.04$) (54).

Επιθέματα ακυτταρικής μεμβράνης, χοίρειας προέλευσης από 2 είδη ιστού τα οποία έχουν ανασυσταθεί ώστε να εμφανίζουν τρισδιάστατη δομή παρόμοια με την ανθρώπινη επιδερμίδα, χρησιμοποίησαν οι Armstrong et al σε μελέτη στην οποία συμμετείχαν 39 ασθενείς με διαβητικά έλκη σταδίου I κατά Wagner. Οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης έλαβαν τα βιοενεργά επιθέματα ενώ αυτοί της ομάδας ελέγχου αλγηνικά επιθέματα κολλαγόνου. Οι ασθενείς εμφάνισαν πλήρη σύγκλιση του έλκους

σε ποσοστό 94% (16/17) και 30% (6/20) αντίστοιχα, $p < 0.001$ κατά το πέρας της μελέτης μετά από 12 εβδομάδες. Η χρήση επιθεμάτων ακυτταρικού υποστρώματος επέφερε πλήρη ίαση του έλκους μετά από 37 ημέρες κατά μέσο όρο σε σχέση με 67 ημέρες για τα αλγηνικά επιθέματα κολλαγόνου ($p = 0.002$) (55).

Επιθέματα που προέρχονται από επιδερμίδα εμβρύων βοοειδών παρέχουν υποστρώματα κολλαγόνου τύπου I με υψηλή περιεκτικότητα κολλαγόνου τύπου III (30%) και αποτελούν ιδανικό περιβάλλον για την ανάπτυξη νέου ιστού (56). Τέτοια επιθέματα χρησιμοποιήθηκαν σε μελέτη με 161 ασθενείς με διαβητικά έλκη. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν για 2 εβδομάδες την ίδια αντιμετώπιση με επιθέματα αφρού και έπειτα χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Η ομάδα παρέμβασης έλαβε βιοενεργά επιθέματα και η ομάδα ελέγχου επιθέματα αφρού. Οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης εμφάνισαν πλήρη σύγκλιση του έλκους σε ποσοστό 45.6% σε σχέση με 27.9% για τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου ($p = 0.008$). Οι πιθανότητες σύγκλισης του έλκους σε διάστημα 12 εβδομάδων ήταν 2.2 φορές περισσότερες για την ομάδα παρέμβασης (95% CI: 1.2, 3.9; $p = 0.008$). Η μέση μείωση του μεγέθους του έλκους στις 12 εβδομάδες ήταν 94.9% και 69.1% για τις δύο ομάδες αντίστοιχα ($p = 0.032$), ενώ έλκη μεγαλύτερα σε μέγεθος και διάρκεια είχαν περισσότερες πιθανότητες ίασης με την χρήση του βιοενεργού επιθέματος (57).

Ακυτταρικά υποστρώματα μπορούν να κατασκευαστούν και από επιδερμίδα ανθρώπινης προέλευσης με ειδική επεξεργασία ώστε να απομακρυνθούν τα κυτταρικά συστατικά και να απομείνει το υπόστρωμα που αποτελείται από κολλαγόνο, ελαστίνη, πρωτεογλυκάνες και βασική μεμβράνη. Μία πολυκεντρική μελέτη 132 ασθενών με διαβητικά έλκη σταδίου I ή II κατά Wagner δημοσιεύθηκε, κατά την οποία οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες. Δύο ομάδες έλαβαν επιθέματα ακκυταρικού δερματικού υποστρώματος ανθρώπινης προέλευσης, D-ADM και GJ-ADM, ενώ η ομάδα ελέγχου έλαβε είτε επιθέματα αφρού, είτε υδρογέλης, είτε αλγηνικά. Τις 12 εβδομάδες της θεραπείας ακολούθησαν 12 εβδομάδες παρακολούθησης. Οι ασθενείς που έλαβαν επιθέματα D-ADM εμφάνισαν σημαντικά αυξημένη πιθανότητα σύγκλισης του έλκους σε σχέση με την ομάδα ελέγχου κατά την 16^η (67.9% vs 48.1%, $p = 0.0283$) και 24^η εβδομάδα (83.7% vs 67.3%, $p = 0.0489$). Ο μέσος χρόνος για πλήρη σύγκλιση του έλκους ήταν 9 εβδομάδες για της ομάδα D-ADM σε σχέση με 16.5 εβδομάδες για την ομάδα ελέγχου ($p = 0.002$). (58).

Συζήτηση

Το διαβητικό πόδι, και ειδικότερα το διαβητικό έλκος, αποτελεί σημαντική πρόκληση λόγω του υψηλού οικονομικού κόστους που βαραίνει τα συστήματα υγείας αλλά και του σημαντικού ψυχολογικού κόστους για τον ασθενή και τους οικείους του. Οι προβλέψεις για αυξανόμενη επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη στον γενικό πληθυσμό τα επόμενα χρόνια υπογραμμίζουν τη σημασία του προβλήματος και την ανάγκη για αναζήτηση αποτελεσματικότερων θεραπευτικών επιλογών.

Τα επιθέματα έχουν θέση στα πρώιμα στάδια της αντιμετώπισης με σκοπό την αναστολή της προόδου του έλκους, την άμεση επούλωση, και τη λειτουργική αποκατάσταση του ασθενούς. Το «ιδανικό επίθεμα» θα πρέπει να μπορεί να απομακρύνει τις εκκρίσεις του τραύματος, να διατηρεί υγρό το περιβάλλον, να προστατεύει έναντι στις επιμολύνσεις, να μην προκαλεί τραυματισμό και να μην αφήνει τμήματα κατά την αφαίρεση του, να απαλύνει τον πόνο, να παρέχει θερμομόνωση, να μην προκαλεί αλλεργικές αντιδράσεις και να είναι οικονομικά συμφέρον. Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει σημαντικές προσπάθειες για ανάπτυξη νέων επιθεμάτων και διερεύνηση της αποτελεσματικότητας προς αυτό τον σκοπό. Η παρούσα ανασκόπηση ανέδειξε 27 νέες μελέτες στον τομέα της αντιμετώπισης του διαβητικού έλκους με τοπικά επιθέματα.

Τα απορροφητικά επιθέματα έχουν δοκιμαστεί στο παρελθόν και αποτελούν ήδη κομμάτι της θεραπευτικής αντιμετώπισης του διαβητικού έλκους. Οι μελέτες που αναφέρθηκαν στηρίζουν την άποψη πως τα επιθέματα αφρού, με ή χωρίς πρόσθετα υλικά, υπερτερούν σε σχέση με απλά αποστειρωμένα επιθέματα ή επιθέματα παραφίνης, ελαττώνοντας τον χρόνο νοσηλείας (5), βελτιώνοντας το ποσοστό ίασης των ελκών (10), μειώνοντας την επιφάνεια του έλκους, καθώς και τον μέσο χρόνο για πλήρη επούλωση (11).

Τα επιθέματα με αντιμικροβιακές ουσίες συμβάλουν στην καταπολέμηση της τοπικής λοίμωξης. Στις δημοσιεύσεις που παρουσιάστηκαν μελετήθηκαν κατά κύριο λόγο σε σχέση με αντίστοιχα επιθέματα χωρίς τις αντιμικροβιακές ουσίες. Οι συγγραφείς κατέληξαν πως είναι ασφαλή και αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του διαβητικού έλκους (16, 18, 20, 25, 26). Επιπλέον, αναφέρεται πως ελάττωσαν σημαντικά το μικροβιακό φορτίο του τραύματος (15), τα ποσοστά δευτερογενών

λοιμώξεων (24) και το μέγεθος του έλκους (16), ενώ βελτίωσαν τον ρυθμό σύγκλισης (23) και τα ποσοστά ίασης του έλκους (29).

Τα βιοενεργά επιθέματα αποτελούν το τελευταίο στάδιο της εξέλιξης των επιθεμάτων και προσπαθούν να μιμηθούν το φυσιολογικό δέρμα και τις επουλωτικές ιδιότητες που παρουσιάζει. Τα επιθέματα κολλαγόνου ελαττώνουν το μέγεθος του έλκους (31, 32) αυξάνοντας την πιθανότητα ίασης των ασθενών (31). Παρομοίως, τα επιθέματα με sucrose octasulfate μειώνουν σημαντικά το μέγεθος και το μέσο χρόνο για επούλωση του έλκους, βελτιώνοντας τον μέσο χρόνο για ίαση των ασθενών (37). Τα επιθέματα ακυτταρικού υποστρώματος αποτελούν ασφαλή και αποτελεσματική λύση βελτιώνοντας τα ποσοστά (42, 45, 50, 53-55, 57, 58) και τον ρυθμό σύγκλισης του έλκους (50), ελαττώνοντας το μέγεθος (54, 57) και τον μέσο χρόνο για σύγκλιση του έλκους (45, 53, 55, 58), καθώς και τα ποσοστά λοιμώξεων σχετιζόμενες με το τραύμα (53).

Από τις μελέτες που παρουσιάστηκαν είναι εμφανές ότι το ερευνητικό πεδίο χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια, τόσο ως προς τα επιθέματα που χρησιμοποιούνται, τα διαστήματα παρέμβασης και παρακολούθησης, τον αριθμό των συμμετεχόντων, τη βαρύτητα της νόσου των ασθενών, αλλά και ως προς τον τρόπο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητάς τους.

Ειδικότερα, 15/27 μελέτες (55,6%) αφορούν βιοενεργά επιθέματα, 9/27 (33,3)% επιθέματα με αντιμικροβιακές ουσίες και 3/27 (11,11%) απορροφητικά επιθέματα. Σχεδόν κάθε μελέτη αφορούσε διαφορετικής σύστασης επιθέματα, ενώ πολλές μελέτες έκαναν χρήση συνδυασμού επιθεμάτων στην αντιμετώπιση των ασθενών. Παράλληλα, τα επιθέματα που μελετήθηκαν συγκρίθηκαν με μία ετερογενή ομάδα επιθεμάτων που χρησιμοποιήθηκαν στις ομάδες ελέγχου, όπως επιθέματα εμποτισμένα με φυσιολογικό ορό, αφρού, παραφίνης, κολλαγόνου, πιο σύνθετα επιθέματα ή ακόμη και συνδυασμό επιθεμάτων (Σχήμα 1). Περαιτέρω, από τις 27 μελέτες που αναφέρθηκαν, 16 κατηγοριοποίησαν τους ασθενείς που συμμετείχαν κατά Wagner (59,2%), 4 κατά IWGDF/IDSA (14,8%), 3 κατά University of Texas (11,1%), ενώ 4 (14,8%) δεν αναφέρουν σύστημα κατηγοριοποίησης ασθενών (Σχήμα 2). Ακόμη και όταν χρησιμοποιήθηκε το ίδιο σύστημα ταξινόμησης, υπήρχαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς που μελετήθηκαν όσον αφορά τη βαρύτητα της νόσου, μεταβλητή η οποία δυνητικά επηρεάζει την έκβαση της παρέμβασης (Πίνακας 1). Τέλος, μεγάλη διακύμανση υπάρχει και όσον αφορά τον αριθμό των ασθενών που

συμμετείχαν σε κάθε μελέτη (από 20 έως 240) αλλά και ως προς το διάστημα παρακολούθησης, το οποίο κυμαινόταν από 3 έως 30 εβδομάδες (Πίνακας 1, Σχήμα 3).

Συνοψίζοντας, μελέτες δημοσιευμένες εντός των τελευταίων 10 ετών αφορούν απορροφητικά επιθέματα, επιθέματα με αντιμικροβιακές ουσίες και βιοενεργά επιθέματα τα οποία βελτιώνουν παραμέτρους που σχετίζονται με την επούλωση του διαβητικού έλκους. Παρόλα αυτά, υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των μελετών, γεγονός που δυσχεραίνει την διενέργεια συγκρίσεων. Θα μπορούσαμε λοιπόν να συμπεράνουμε, πως ενώ υπάρχει πληθώρα διαθέσιμων επιθεμάτων, τα οποία φαίνεται να είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του διαβητικού έλκους, και ενώ έχει δημοσιευθεί ικανός αριθμός τυχαιοποιημένων – ελεγχόμενων μελετών, το τοπίο συνεχίζει να παραμένει θολό. Δεν είναι δυνατή η σύγκριση της αποτελεσματικότητας των επιθεμάτων εφόσον οι μελέτες παρουσιάζουν τόσο μεγάλη ετερογένεια, με αποτέλεσμα ο κλινικός ιατρός να παραμένει σε δίλλημα όποτε καλείται να επιλέξει τρόπο αντιμετώπισης του ασθενούς.

Συνγγραφείς	Έτος δημοσίευσης	Θεραπεία ομάδας παρέμβασης	Θεραπεία ομάδας ελέγχου	Συμμετέχοντες	Κατηγοριοποίηση	Βαθμός έλκους	Τοπικός χειρουργικός καθαρισμός	Αποφ-όρση	Διάρκεια μελέτης
Yadav et al (5)	2023	FOAM / VAC	Saline Moistened Gauze	90	Wagner	II	+	+	6
Lee et al (10)	2016	Hyaluronic Acid Foam (Healoderm)	Paraffin	25	Wagner	I / II	+	+	12
Zhang et al (11)	2014	Silicone Foam (Mepilex Lite)	Paraffin	46	Wagner	I / II	+	+	12
Kamaratos et al (15)	2014	Manuka honey (Medihoney Tulle Dressing)	Saline Moistened Gauze	63	Wagner	I / II	+	+	16
Kateel et al (16)	2023	Honey impregnated gauze	Povidone - Iodine Cream + Sterile gauze	78	Wagner	I / II	+	?	6
Della Pepa et al (18)	2023	Triticum vulgare (Filostimoline hydrogel / plus gauze)	Saline Moistened Gauze	37	Texas	1 - 2, A / C	+	?	12
Gwak et al (20)	2020	Povidone - iodine Foam (Betafoam)	Foam (Medifoam)	49	Wagner	I / II	+	?	8
Tsang et al. (23)	2017	Silver(Acticoat) / Honey (Medihoney gel sheet)	Paraffin (Jelonet)	31	IWGDF	1 - 3	+	?	12
Hosseinpour et al (24)	2023	Silver particles Foam	Sterile gauze	48	IWGDF	2 - 4	?	?	3
Chansanti et al (25)	2020	Biocellulose Silver (BluRibbon) + Sterile gauze	Silver sulfadiazine Cream + Sterile gauze	20	Texas	0 - 2, A	+	+	8
Lafontaine et al (26)	2023	Silver (Acticoat) + Foam (Mepilex / Zetuvit)	Foam (DuoDERM / AQUACEL / IntraSite)	118	?	?	+	+	12
Loera-Valencia et al (29)	2022	Alginate ZnO Nanoparticles	Calcium Alginate	26	Wagner	I - IV	+	?	10
Park et al (31)	2019	Collagen + Foam (Allewyn)	Foam (Allewyn)	30	Wagner	I / II	+	+	12
Cetinkalp et al (32)	2021	Collagen (Dermalix) + Sterile gauze	Sterile gauze	45	Wagner	I / II	+	+	12
Uckay et al (33)	2018	Collagen - Gentamicin (GARAMYCIN Sponge)	Saline Moistened Gauze	22	IWGDF	2	+	+	6
Uckay et al (34)	2018	Collagen - Gentamicin (GARAMYCIN Sponge)	Saline Moistened Gauze	88	IWGDF	3 - 4	+	+	6
Edmonds et al (37)	2018	Sucrose octasulfate (UrgoStart Contact)	Polyester mesh, Paraffin, Lipocolloid matrix (UrgoTul)	240	Texas	1 - 2, C	+	+	20
Lobmann et al (38)	2020	Sucrose octasulfate	X	X	X	X	X	X	X
Chandler et al (39)	2020	Collagen Wound Conforming Matrix	Saline Moistened Gauze	41	Wagner	I	+	+	12
Abdollahimajd et al (41)	2022	Chitosan Matrix	Silver (Acticoat)	25	?	?	+	?	6
Djavid et al (42)	2020	Collagen - Chitosan Matrix (Tebaderm)	Saline Moistened Gauze	61	Wagner	II	+	+	24
Liden et al (45)	2023	Polylactic Acid Matrix (Supra SDRM)	Collagen alginate (Fibracol Plus)	30	Wagner	I / II	+	+	30
Armstrong et al (50)	2022	Glass Fibre Matrix (Miragen) + Padded (Dynaflex)	Collagen alginate (Fibracol) + Padded (Dynaflex)	40	Wagner	I	+	+	12
Lavery et al (53)	2014	Human Wound Matrix (Grafix)	Cellulose mesh - Paraffin (Adaptic) + SMG / Foam (Allewyn)	97	?	?	+	+	12
Mohajeri-Tehrani et al (54)	2016	Acellular Human Amniotic Matrix (Life Patch)	Saline Moistened Gauze	57	Wagner	II - IV	+	+	6
Armstrong et al (55)	2022	Purified Reconstructed Bilayer Matrix (Geistlich Dermal Gide) + Silicone (Adaptic Touch) + Padded (Dynaflex)	Collagen alginate (Fibracol Plus) + Padded (Dynaflex)	39	Wagner	I	+	+	12
Lantis et al (57)	2021	Fetal Bovine Acellular Dermal Matrix (PitMatrix)	Foam	161	?	?	+	+	12
Gazzell et al (58)	2017	D-ADM (DermACELL) / GJ-ADM (GraftJacket)	Alginate / Foam / Hydrogel	132	Wagner	I / II	+	+	24

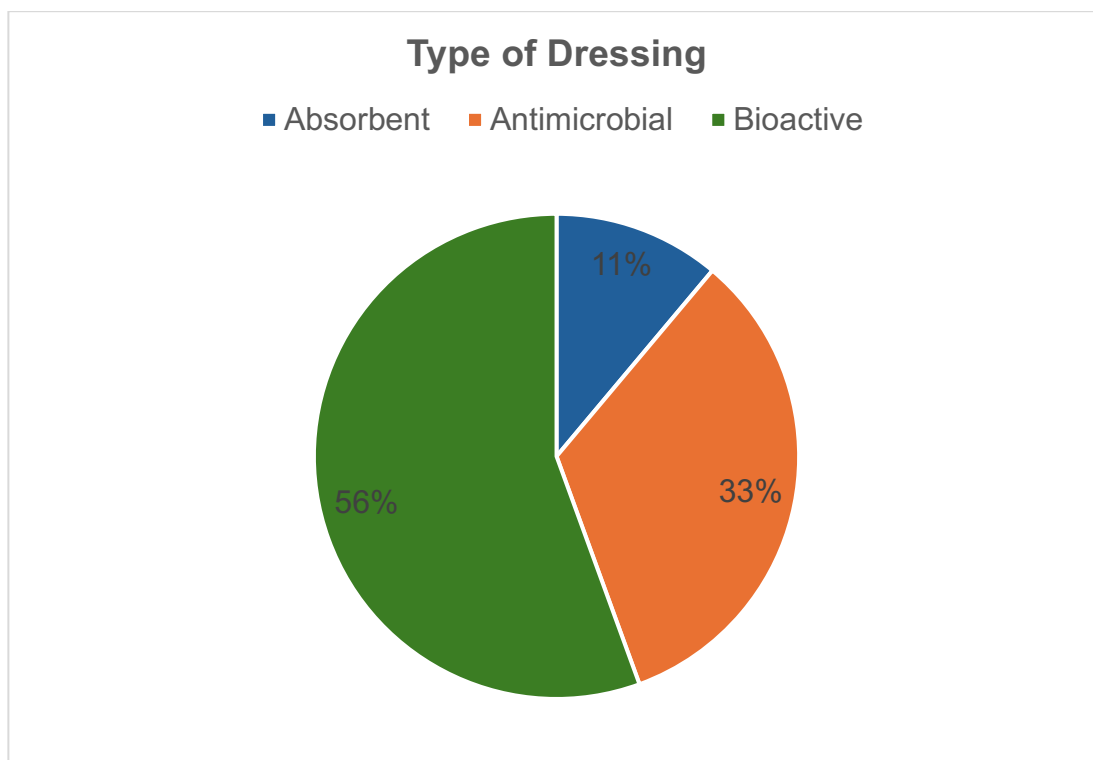
Πίνακας 1

SMG : Saline Moistened Gauze.

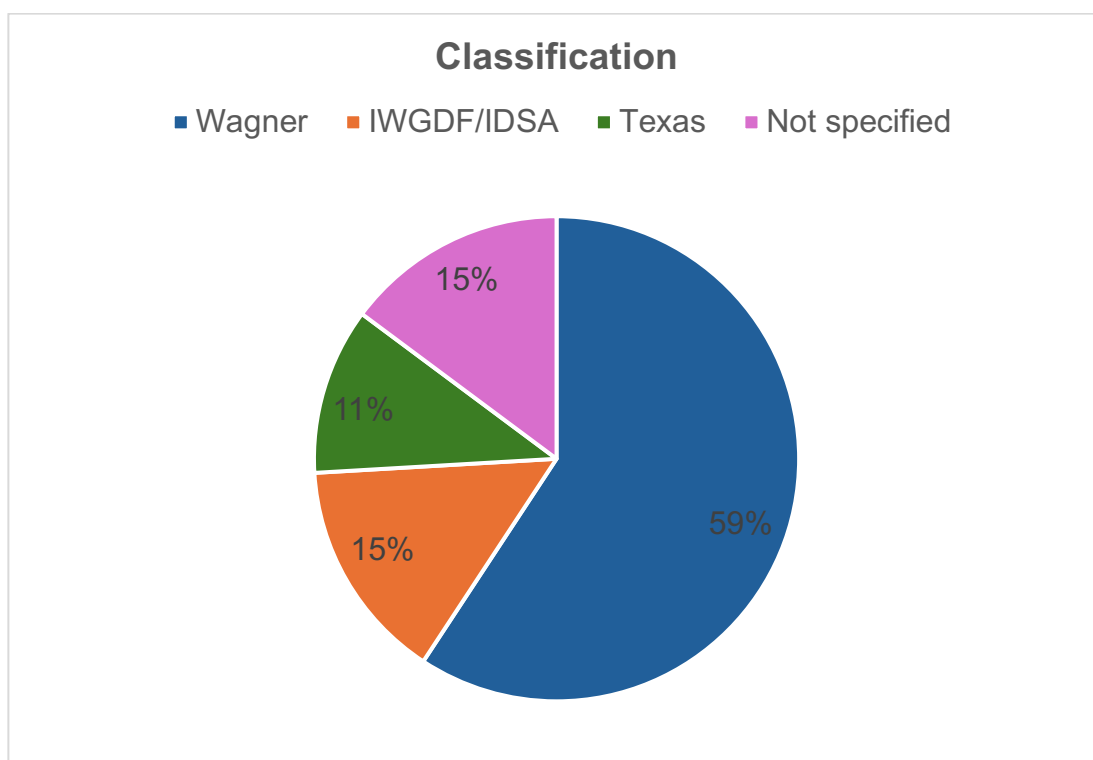
+ : Διενεργήθηκε τοπικός χειρουργικός καθαρισμός ή αποφόρτιση.

? : Δεν βρέθηκαν σχετικές πληροφορίες.

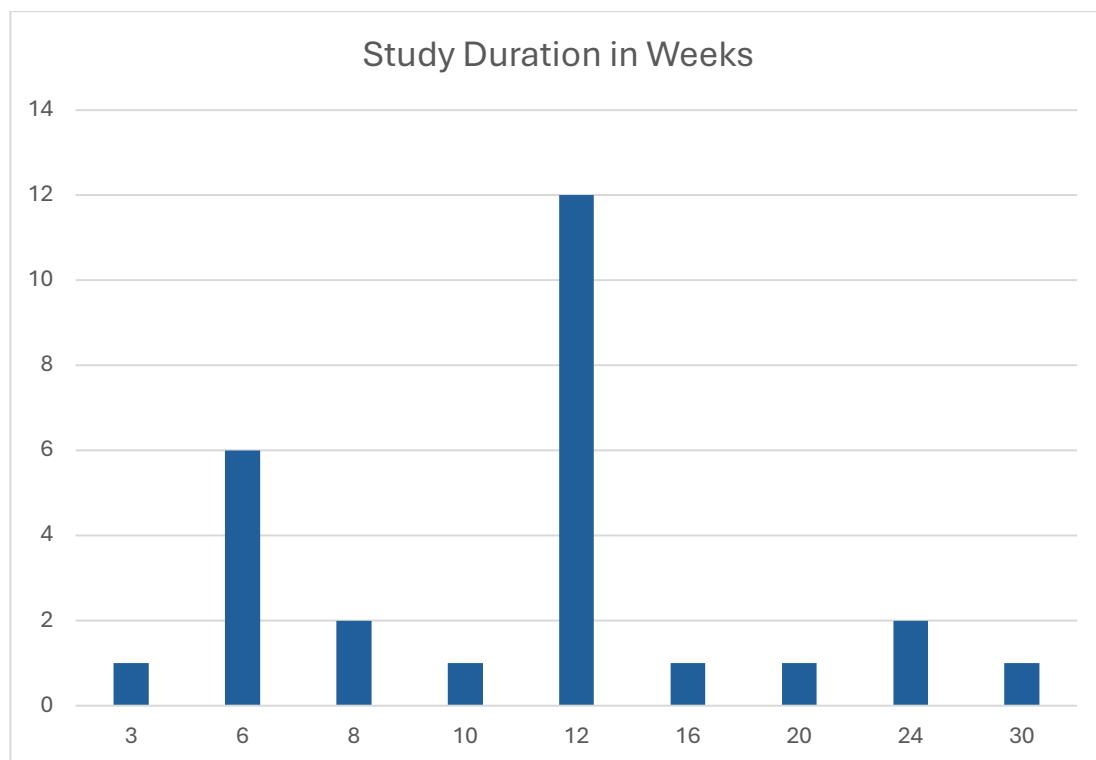
Η διάρκεια της μελέτης αναφέρεται σε συνολικές εβδομάδες.



Σχήμα 1



Σχήμα 2



Σχήμα 3

Βιβλιογραφία

1. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2021.
2. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res* 2023;40(3).
3. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367-75.
4. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(9):560-82.
5. Yadav AK, Mishra S, Khanna V, Panchal S, Modi N, Amin S. Comparative study of various dressing techniques in diabetic foot ulcers in the Indian population: a single-center experience. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2023;43(5):647-53.
6. Edmonds M, Bates M, Doxford M, Gough A, Foster A. New treatments in ulcer healing and wound infection. *Diabetes Metab Res* 2000;16.
7. Presti D, Scott JE. Hyaluronan-mediated protective effect against cell damage caused by enzymatically produced hydroxyl (OH.) radicals is dependent on hyaluronan molecular mass. *Cell Biochem Funct*. 1994;12:281–8.
8. Mast B, A., Haynes JH, Krummel TM, Diegelmann RF, Cohen IK. In vivo degradation of fetal wound hyaluronic acid results in increased fibroplasia, collagen deposition, and neovascularization. *Plast Reconstr Surg* 1992;89:503–9.
9. Kvam BJ, Fragonas E, Degraasi A, Kvam C, Matulova M, Pollesello P. Oxygen-derived free radical (ODFR) action on hyaluronan (HA), on two HA ester derivatives, and on the metabolism of articular chondrocytes. *Experimental Cell Research*. 1995;218:79-86.
10. Lee M, Han SH, Choi WJ, Chung KH, Lee JW. Hyaluronic acid dressing (Healoderm) in the treatment of diabetic foot ulcer: A prospective, randomized, placebo-controlled, single-center study. *Wound Repair and Regeneration*. 2016;24(3):581-8.
11. Zhang Y, Xing SZ. Treatment of diabetic foot ulcers using Mepilex Lite dressings: A pilot study. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2014;122(4):227-30.
12. Blair SE, Cokcetin NN, Harry ET. The unusual antibacterial activity of medical-grade *Leptospermum* honey: antibacterial spectrum resistance and transcriptome analysis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2009;28:1198-208.
13. George NM, Cutting KF. Antibacterial honey (Medihoney): in vitro activity against clinical isolates of MRSA, VRE, and other multiresistant Gram-negative organisms including *Pseudomonas aeruginosa*. *Wounds*. 2007;19.
14. Cooper RA, Molan PC, Harding KG. The sensitivity to honey of Gram-positive cocci of clinical significance isolated from wounds. *Journal of Applied Microbiology*. 2002;93:857-63.
15. Kamaratos AV, Tzirogiannis KN, Iraklianiou SA, Panoutsopoulos GI, Kanellos IE, Melidonis AI. Manuka honey-impregnated dressings in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. *International Wound Journal*. 2014;11(3):259-63.
16. Kateel R, Ullal SD, Prabhu S, Bhat R, Adhikari P. Tropical honey for the treatment of diabetic foot ulcer: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Biologically Active Products from Nature*. 2023;13(6):548-61.

17. Martini P, Mazzatenta C, Saponati G. Efficacy and tolerability of fitostimoline in two different forms (soaked gauzes and cream) and citrizan gel in the topical treatment of second-degree superficial cutaneous burns. *Dermatology Research and Practise*. 2011;978291.
18. Della Pepa G, Lombardi G, Gianfrancesco S, Piccolo R, Chirico G, Pellegrino M, et al. Triticum vulgare Extract and Polyhexanide (Fitostimoline® Hydrogel/Fitostimoline® Plus Gauze) versus Saline Gauze Dressing in Patients with Diabetic Foot Ulcers: Results of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(10).
19. Bigliardi PL, Alsagoff SAL, El-Kafrawi HY, Pyon JK, Wa CTC, Villa MA. Povidone iodine in wound healing: a review of current concepts and practices. *International Journal of Surgery*. 2017;44:260-8.
20. Gwak HC, Han SH, Lee J, Park S, Sung K-S, Kim H-J, et al. Efficacy of a povidone-iodine foam dressing (Betafoam) on diabetic foot ulcer. *International Wound Journal*. 2020;17(1):91-9.
21. Sondi I, Salopek - Sondi B. Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on E. coli as a model for Gram- negative bacteria. *Journal of Colloid & Interface Science*. 2004;275(1):177-82.
22. Murphy PS, Evans GR. Advances in wound healing: a review of current wound healing products. *Plastic Surgery International*. 2012:190436.
23. Tsang K-K, Kwong EW-Y, To TS-S, Chung JW-Y, Wong TK-S. A Pilot Randomized, Controlled Study of Nanocrystalline Silver, Manuka Honey, and Conventional Dressing in Healing Diabetic Foot Ulcer. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2017;2017.
24. Hosseinpour S, Kalroozi F, Nezamzadeh M, Pishgooie SA. Examining the effect of polyurethane dressing containing silver particles on the rate of diabetic foot ulcer infection in hospitalized patients: A randomized control study. *Health Science Reports*. 2023;6(11).
25. Chansanti O, Mongkornwong A. Treating hard-to-heal ulcers: Biocellulose with nanosilver compared with silver sulfadiazine. *Journal of Wound Care*. 2020;29:S33-S7.
26. Lafontaine N, Jolley J, Kyi M, King S, Iacobaccio L, Staunton E, et al. Prospective randomised placebo-controlled trial assessing the efficacy of silver dressings to enhance healing of acute diabetes-related foot ulcers. *Diabetologia*. 2023;66(4):768-76.
27. Lansdown AB, Mirastschijski U, Stubbs N, Scanlon E, Agren MS. Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects. *Wound Repair and Regeneration*. 2007;15(1):2-16.
28. Tankova T, Dakovska G, Koev D. Zinc hyaluronate in the treatment of diabetic foot ulcers: A control randomized open-label study. *Diabetologia Croatica*. 2002;30(3):93-6.
29. Loera-Valencia R, Neira RE, Urbina BP, Camacho A, Galindo RB. Evaluation of the therapeutic efficacy of dressings with ZnO nanoparticles in the treatment of diabetic foot ulcers. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2022;155.
30. Glowacki J, Mizuno SC. Collagen scaffolds for tissue engineering. *Biopolymers*. 2008;89(5):338-44.
31. Park KH, Kwon JB, Park JH, Shin JC, Han SH, Lee JW. Collagen dressing in the treatment of diabetic foot ulcer: A prospective, randomized, placebo-controlled, single-center study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019;156.
32. Çetinkalp Ş, Gökçe EH, Şimşir I, Tuncay Tanrıverdi S, Doğan F, Biray Avcı Ç, et al. Comparative Evaluation of Clinical Efficacy and Safety of Collagen Laminin-

- Based Dermal Matrix Combined With Resveratrol Microparticles (Dermalix) and Standard Wound Care for Diabetic Foot Ulcers. *International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2021;20(3):217-26.
33. Uçkay I, Kressmann B, Di Tommaso S, Portela M, Alwan H, Vuagnat H, et al. A randomized controlled trial of the safety and efficacy of a topical gentamicin–collagen sponge in diabetic patients with a mild foot ulcer infection. *SAGE Open Medicine*. 2018;6.
 34. Uçkay I, Kressmann B, Malacarne S, Toumanova A, Jaafar J, Lew D, et al. A randomized, controlled study to investigate the efficacy and safety of a topical gentamicin-collagen sponge in combination with systemic antibiotic therapy in diabetic patients with a moderate or severe foot ulcer infection. *BMC Infectious Diseases*. 2018;18.
 35. Volkin DB, Verticelli AM, Marfia KE, Burke CJ, Mach H, Middaugh CR. Sucralfate and soluble sucrose octasulfate bind and stabilize acidic fibroblast growth factor. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1993(1203):18-26.
 36. White R, Cowan T, Glover D. Supporting evidence-based practice: a clinical review of TLC healing matrix. MA Healthcare. 2015;2nd edition.
 37. Edmonds M, Lázaro-Martínez JL, Alfayate-García JM, Martini J, Petit J-M, Rayman G, et al. Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (Explorer): an international, multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2018;6(3):186-96.
 38. Lobmann R, Grünerbel A, Lawall H, Lüdemann C, Morbach S, Tigges W, et al. Impact of wound duration on diabetic foot ulcer healing: Evaluation of a new sucrose octasulfate wound dressing. *Journal of Wound Care*. 2020;29(10):543-51.
 39. Chandler LA, Alvarez OM, Blume PA, Kim PJ, Kirsner RS, Lantis JC, et al. Wound Conforming Matrix Containing Purified Homogenate of Dermal Collagen Promotes Healing of Diabetic Neuropathic Foot Ulcers: Comparative Analysis Versus Standard of Care. *Advances in Wound Care*. 2020;9(2):61-7.
 40. Archana D, Dutta KP, Dutta J. Chitin and Chitosan for Regenerative Medicine: Springer; 2016. 193-227 p.
 41. Abdollahimajd F, Pourani MR, Mahdavi H, Mirzadeh H, Younespour S, Moravvej H. Efficacy and safety of chitosan-based bio-compatible dressing versus nanosilver (Acticoat™) dressing in treatment of recalcitrant diabetic wounds: A randomized clinical trial. *Dermatologic Therapy*. 2022;35(9).
 42. Djavid GE, Tabaie SM, Tajali SB, Totouchi M, Farhoud A, Fateh M, et al. Application of a collagen matrix dressing on a neuropathic diabetic foot ulcer: A randomised control trial. *Journal of Wound Care*. 2020;29:S13-S7.
 43. Wardhana A, Valeria M. Efficacy of skin substitutes for management of acute burn cases: a systematic review. *Annals of Burns and Fire Disasters*. 2022;35(3):227.
 44. Nischwitz SP, Popp D, Shubitidze D, Luze H, Zrim R, Klemm K, et al. The successful use of polylactide wound dressings for chronic lower leg wounds: a retrospective analysis. *International Wound Journal*. 2022;19(5):1180-7.
 45. Liden BA R-GJ. Efficacy of a polylactic acid matrix for the closure of Wagner grade 1 and 2 diabetic foot ulcers: a single-center, prospective randomized trial.
 46. Rahaman MN, Day DE, Bal BS. Bioactive glass in tissue engineering. *Acta Biomaterialia*. 2011;7(6):2355-73.
 47. Schreiber R. Ca²⁺ signaling, intracellular pH and cell volume in cell proliferation. *The Journal of Membrane Biology*. 2005;205(3):129-37.
 48. Jung S, Day T, Boone T, Buziak B, Omar A. Antibiofilm activity of two novel, borate-based, bioactive glass wound dressings. *Biomedical Glasses*. 2019;5:57-75.

49. Kaya S, Cresswell M, Boccaccini AR. Mesoporous silica-based bioactive glasses for antibiotic-free antibacterial applications. *Materials Science and Engineering: C*. 2018;83:99-107.
50. Armstrong DG, Orgill DP, Galiano RD, Glat PM, DiDomenico LA, Carter MJ, et al. A multi-centre, single-blinded randomised controlled clinical trial evaluating the effect of resorbable glass fibre matrix in the treatment of diabetic foot ulcers. *International Wound Journal*. 2022;19(4):791-801.
51. Maxson S, Lopez EA, Yoo D, Danilkovitch - Miagkova A, Leroux MA. Concise review: role of mesenchymal stem cells in wound repair. *STEM CELLS Translational Medicine*. 2012;1:142-9.
52. Zelen CM, Gould L, Serena TE, Carter MJ, Keller J, Li WW. A prospective, randomised, controlled, multi-centre comparative effectiveness study of healing using dehydrated human amnion/chorion membrane allograft, bioengineered skin substitute or standard of care for treatment of chronic lower extremity diabetic ulcers. *International Wound Journal*. 2015;12(6):724-32.
53. Lavery LA, Fulmer J, Shebetka KA, Regulski M, Vayser D, Fried D, et al. The efficacy and safety of Graftix® for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: Results of a multi-centre, controlled, randomised, blinded, clinical trial. *International Wound Journal*. 2014;11(5):554-60.
54. Mohajeri-Tehrani MR, Variji Z, Mohseni S, Firuz A, Annabestani Z, Zartab H, et al. Comparison of a bioimplant dressing with a wet dressing for the treatment of diabetic foot ulcers: A randomized, controlled clinical trial. *Wounds*. 2016;28(7):248-54.
55. Armstrong DG, Orgill DP, Galiano RD, Glat PM, Kaufman JP, Carter MJ, et al. Use of a purified reconstituted bilayer matrix in the management of chronic diabetic foot ulcers improves patient outcomes vs standard of care: Results of a prospective randomised controlled multi-centre clinical trial. *International Wound Journal*. 2022;19(5):1197-209.
56. Cornwell KG, Landsman A, James KS. Extracellular matrix biomaterials for soft tissue repair. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*. 2009;26(4):507-23.
57. Lantis JC, Snyder R, Reyzelman AM, Van Gils CC, Sigal F, Vayser D, et al. Fetal bovine acellular dermal matrix for the closure of diabetic foot ulcers: A prospective randomised controlled trial. *Journal of Wound Care*. 2021;30:S18-S27.
58. Cazzell S, Vayser D, Pham H, Walters J, Reyzelman A, Samsell B, et al. A randomized clinical trial of a human acellular dermal matrix demonstrated superior healing rates for chronic diabetic foot ulcers over conventional care and an active acellular dermal matrix comparator. *Wound Repair and Regeneration*. 2017;25(3):483-97.