



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ - ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ :

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΠΟΔΙΟΥ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

ΤΙΤΛΟΣ :

"Σύγχρονοι Τρόποι Διάγνωσης και
Αντιμετώπισης Κοινών Λοιμώξεων Μαλακών
Μάριων στο Διαβητικό Πόδι"

υπό

Ηρακλής Τσακίρης

Ιατρός Παθολόγος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση
του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης:

«Διαγνωστική και Θεραπευτική Προσέγγιση του
Διαβητικού Ποδιού»

Λάρισα 2025

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέπων καθηγητή μου κ. Νικόλαο Τεντολούρη για την αμέριστη βοήθεια του στην εκπόνηση της πτυχιακής μου εργασίας .

Αφιερώνω την παρούσα εργασία στην γυναίκα μου Μαριέττα , για την στήριξή της !

Πίνακας περιεχομένων

Λίστα Συντομογραφιών.....	7
Λίστα Εικόνων.....	7
Περίληψη.....	8
Abstract.....	9
Εισαγωγή.....	10
1. Διαβητικό έλκος ποδιού.....	12
1.1 Παθοφυσιολογία.....	14
1.1 Παράγοντες κινδύνου.....	18
1.2.1 Διαβητική νευροπάθεια.....	18
1.2.2 Νευρολογικές ανωμαλίες και αγγειακή βλάβη (PAD).....	19
1.2.3 Δυσμορφίες του ποδιού.....	20
1.1 Κλινική εικόνα.....	21
2. Διαγνωστικές μέθοδοι.....	23
2.1 Κλινική Αξιολόγηση.....	23
2.2. Εργαστηριακές Εξετάσεις.....	24
2.3. Μικροβιολογική Διάγνωση.....	24
2.4. Απεικονιστικές μέθοδοι.....	25
2.5. Καινοτόμες Διαγνωστικές Μέθοδοι.....	26
2.5.1. Πυρηνική απεικόνιση.....	26
2.5.2. Μοριακή Διαγνωστική.....	26
2.5.3. Ψηφιακά Εργαλεία και Τεχνητή Νοημοσύνη.....	26
2.6. Ιστοπαθολογική Ανάλυση.....	27
Συμπεράσματα.....	27
3. Διαχείριση.....	28
3.1 Απολέπιση.....	29
3.1.1 Χειρουργικός καθαρισμός.....	30
3.1.2. Καθαρισμός με υπερήχους.....	31

3.1.3. Βιοχειρουργική (προνύμφερς εντόμων).....	31
3.1.4. Υδροχειρουργική.....	31
3.1.5. Υγρή-ξηρή διαδικασία.....	32
3.1.6. Ενζυματικός καθαρισμός.....	32
3.1.7. Αυτολυτικός καθαρισμός.....	33
3.2. Έλεγχος μόλυνσης.....	33
3.3 Τοπική αντιμικροβιακή θεραπεία.....	34
3.3.1. Θεραπεία με βάση το ιώδιο.....	34
3.3.2. Θεραπεία με βάση τον άργυρο.....	34
3.3.3. Θεραπεία με βάση το μέλι.....	34
3.4. Νέες τεχνολογίες:.....	35
3.4.1. Θεραπεία με αρνητική πίεση (NPWT).....	35
Κλινική αποτελεσματικότητα της NPWT σε DFUs.....	35
Ασφάλεια και επιπλοκές.....	36
Οικονομική αποδοτικότητα.....	36
Συνδυασμός NPWT με άλλες θεραπείες.....	36
Κατευθυντήριες οδηγίες.....	36
Συμπεράσματα.....	37
3.4.2. Χρήση βιοϋλικών και αυξητικών παραγόντων.....	37
Χρήση βιοϋλικών.....	37
Τύποι βιοϋλικών.....	38
Συνδυασμένες προσεγγίσεις: Βιοϋλικά + Αυξητικοί παράγοντες.....	38
Κλινικά δεδομένα.....	38
Περιορισμοί και προοπτικές.....	38
Συμπεράσματα.....	39
3.4.3. Υπερβαρική οξυγονοθεραπεία (HBOT).....	39

Μηχανισμοί Δράσης.....	39
Κλινική Αποτελεσματικότητα.....	40
Επούλωση Τραυμάτων.....	40
Πρόληψη Ακρωτηριασμού.....	40
Μειωμένη Θνησιμότητα.....	41
Ασφάλεια και Ανεπιθύμητες Ενέργειες.....	41
Περιορισμοί των Αποδεικτικών Στοιχείων.....	41
Κλινικές Προτάσεις.....	42
3.4.4. Μοσχεύματα δέρματος ψαριών.....	42
Ο Μηχανισμός Δράσης των Δερματικών Μοσχευμάτων Ψαριών.....	42
Κόστος-Αποδοτικότητα των Δερματικών Μοσχευμάτων Ψαριών.....	44
Ανοχή και Ασφάλεια.....	44
Η Ενσωμάτωση Κλινικών Οδηγιών στην Πράξη.....	44
Μελλοντική Έρευνα και Περιορισμοί.....	45
3.5 Ρόλος της ομάδας φροντίδας (διεπιστημονική προσέγγιση).....	46
Στοιχεία της Διεπιστημονικής Ομάδας.....	46
Πλεονεκτήματα της Διεπιστημονικής Μεθοδολογίας.....	47
Εμπόδια και Παράγοντες που Πρέπει να Λαμβάνονται υπόψη.....	47
Συμπερασματικά.....	47
Βιβλιογραφία.....	49

Λίστα Συντομογραφιών

DFU:	Έλκη Διαβητικού Ποδιού
IWGDF:	Διεθνής Ομάδα Εργασίας για το Διαβητικό Πόδι
CDS:	Κινέζικη Εταιρεία Διαβήτη
AGEs:	Τελικά Προϊόντα Προχωρημένης Γλυκοζυλίωσης
NETosis:	Εξωκυτταρικές Παγίδες Ουδετερόφιλων
ECM:	Εξωκυτταρική Μήτρα
MMPs:	Μεταλλοπρωτεϊνάσες Μήτρας
FGF:	Παράγοντας Ανάπτυξης Ινοβλαστών
VEGF:	Αγγειακός Ενδοθηλιακός Παράγοντας ανάπτυξης
EPCs:	Ενδοθηλιακά Προγονικά Κύτταρα
DPN:	Διαβητική Νευροπάθεια
PAD:	Νευρολογικές Ανωμαλίες και Αγγειακή Βλάβη
MTPJs:	Μεταταρσιοφαλαγγικές Αρθρώσεις

Λίστα Εικόνων

Εικόνα 1 Παθοφυσιολογία του έλκους του διαβητικού ποδιού.....	12
---	----

Περίληψη

Οι λοιμώξεις των μαλακών ιστών του διαβητικού ποδιού κοστίζουν στις υπηρεσίες υγείας. Η έγκαιρη και ακριβής διάγνωση, σε συνδυασμό με μια διεπιστημονική και βασισμένη σε τεκμηριωμένα στοιχεία θεραπευτική προσέγγιση, είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων και τη μείωση των επιπλοκών. Οι σύγχρονες διαγνωστικές μέθοδοι περιλαμβάνουν κλινική αξιολόγηση, τεχνικές απεικόνισης, εργαστηριακές και μικροβιολογικές εξετάσεις, βιοψία και καλλιέργεια ιστών.

Η διεπιστημονική διαχείριση θεωρείται πλέον πρότυπο για τη διαχείριση των διαβητικών ελκών (DFUs), που περιλαμβάνει μια διεπιστημονική ομαδική προσέγγιση. Η αντιβιοτική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά αμέσως μετά τη λήψη καλλιέργειών, με τα αντιβιοτικά νέας γενιάς να προσφέρουν αποτελεσματικότητα έναντι ανθεκτικών στελεχών. Η χειρουργική επέμβαση είναι ζωτικής σημασίας στις λοιμώξεις των μαλακών ιστών, με την παροχέτευση με καθοδήγηση εικόνας να γίνεται όλο και πιο συχνή. Οι προηγμένες θεραπείες τραυμάτων περιλαμβάνουν αντιμικροβιακούς επιδέσμους, θεραπεία τραυμάτων με αρνητική πίεση (NPWT) και βιολογικά υλικά.

Ο βέλτιστος γλυκαιμικός έλεγχος είναι απαραίτητος, καθώς η υπεργλυκαιμία βλάπτει την ανοσολογική λειτουργία και καθυστερεί την επούλωση τραυμάτων. Η θεραπεία με ινσουλίνη θα πρέπει να προσαρμόζεται ώστε να διατηρούνται τα επίπεδα γλυκόζης εντός ενός εύρους-στόχου, και η διακοπή του καπνίσματος, η διατροφική υποστήριξη και η αποφόρτιση είναι βασικά συστατικά της επιτυχούς θεραπείας.

Abstract

Diabetic foot soft tissue infections are a significant healthcare burden. Early and accurate diagnosis, combined with a multidisciplinary and evidence-based treatment approach, is crucial to improve outcomes and reduce complications. Modern diagnostic methods include clinical evaluation, imaging techniques, laboratory and microbiological tests, biopsy, and tissue culture.

Multidisciplinary management is now considered the standard for the management of diabetic foot ulcers (DFUs), which includes a multidisciplinary team approach. Antibiotic therapy should be initiated promptly after cultures are obtained, with newer antibiotics providing efficacy against resistant strains. Surgery is essential for soft tissue infections, with image-guided drainage becoming increasingly common. Advanced wound therapies include antimicrobial dressings, negative pressure wound therapy (NPWT), and biologic materials.

Optimal glycemic control is essential, as hyperglycemia impairs immune function and delays wound healing. Insulin therapy should be adjusted to maintain glucose levels within a target range, and smoking cessation, nutritional support, and offloading are key components of successful treatment.

Future directions for DFU management include emerging technologies such as artificial intelligence for wound assessment, smart sensors for infection detection, and personalized antimicrobial delivery systems. Future research will focus on improving diagnostic accuracy, enhancing tissue regeneration, and preventing infection recurrence.

Εισαγωγή

Η παγκόσμια συχνότητα εμφάνισης του σακχαρώδη διαβήτη (DM) αυξάνεται με ανησυχητικό ρυθμό (Carracher et al 2018). Ο DM αναγνωρίζεται για την ικανότητά του να προκαλεί βλάβες σε μια ποικιλία οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της καρδιάς, των νεφρών, των ματιών και των νεύρων, με αποτέλεσμα επιπλοκές όπως τύφλωση, νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακή προσβολή, εγκεφαλικό επεισόδιο και ακρωτηριασμό κάτω άκρων. Το διαβητικό έλκος ποδιού (DFU) είναι μια συχνή επιπλοκή που επηρεάζει περίπου το 6,3% των ασθενών με διαβήτη παγκοσμίως (Zhang et al 2017). Οι πιο συχνόι λόγοι νοσηλείας ασθενών με διαβήτη είναι η υψηλή συχνότητα εμφάνισης DFU και η σχετική θνησιμότητα και νοσηρότητα. Κατά τα αρχικά στάδια του DM, οι ασθενείς εμφανίζουν σοβαρά συμπτώματα ευαισθησίας στα πόδια, όπως μυρμήγκιασμα και πόνο. Αντίθετα, τα τελευταία στάδια της νόσου χαρακτηρίζονται από αρνητικά συμπτώματα, όπως παράλυση και αδυναμία των δακτύλων. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, οι ασθενείς συνήθως εμφανίζουν έναν συνδυασμό ευαισθησίας στον πόνο και νωθρότητας, καθώς και μείωση της κινητικής λειτουργίας και της αίσθησης των άκρων. Αυτά τα συμπτώματα συμβάλλουν στην αστάθεια και την ανισορροπία, η οποία με τη σειρά της αυξάνει τον κίνδυνο πτώσης (Pop-Busui et al 2017, Brown et al 2015). Επιπλέον, το DFU αποτελεί σημαντική αιτία μη τραυματικού ακρωτηριασμού και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας λόγω της αυξανόμενης νοσηρότητας (Walsh et al 2016).

Η υψηλή συχνότητα εμφάνισης και η δυσκολία αντιμετώπισης των DFU έχουν ως αποτέλεσμα σημαντικό κόστος όσον αφορά τα αυξημένα έξοδα που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη και τη μειωμένη παραγωγικότητα. Μια πολύπλευρη προσέγγιση είναι απαραίτητη για να διασφαλιστεί η κατάλληλη και ταχεία θεραπεία της DFU. Αυτή η προσέγγιση θα πρέπει να περιλαμβάνει την έγκαιρη και ακριβή διάγνωση και ταξινόμηση του ασθενούς, πολλαπλές αξιολογήσεις παραγόντων κινδύνου και την επιλογή μιας κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής, οι οποίες θα πρέπει να βασίζονται στην τρέχουσα κατάσταση του ασθενούς.

Η παρούσα εργασία παρέχει καθοδήγηση σχετικά με τον έλεγχο, τη διάγνωση, τη θεραπεία και την πρόληψη του διαβητικού ποδιού. Στο πλαίσιο της

ολοκληρωμένης προσέγγισης που αναπτύχθηκε για τη φροντίδα του διαβητικού ποδιού, η άμεση αξιολόγηση και η αναγνώριση των τραυμάτων, μαζί με την εφαρμογή κατάλληλων ιατρικών και χειρουργικών προληπτικών και διαχειριστικών στρατηγικών, είναι απαραίτητες για την αποτελεσματική κλινική αντιμετώπιση του διαβητικού ποδιού.

1. Διαβητικό έλκος ποδιού

Η νόσος του διαβητικού ποδιού περιλαμβάνει μια σειρά επιπλοκών σε άτομα με διαβήτη, όπως λοιμώξεις στα κάτω άκρα, ανάπτυξη ελκών ή/και βλάβη σε βαθιούς ιστούς, που προκύπτουν από ένα σύνολο νευρικών βλαβών και διαφορετικών επιπέδων προβλημάτων στα αιμοφόρα αγγεία. Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι τα έλκη διαβητικού ποδιού εμφανίζονται σε 5-10% των περιπτώσεων, με ετήσιο ποσοστό επίπτωσης 6,3% (διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI), 5,4-7,3%) και γενική ετήσια επίπτωση 1-4%. Στην Κίνα, η επίπτωση ανέρχεται στο 4,1% (CI 95%, 3,1-5,2%), καθιστώντας τη νόσο του διαβητικού ποδιού την κύρια αιτία νοσηλείας που σχετίζεται με τον διαβήτη (Zhang et al 2017)

Συχνές αιτίες DFUs αποτελούνται από νευροπαθητικούς παράγοντες (περίπου 55%), αρτηριακά προβλήματα (10%) και νευροϊσχαιμικές αιτίες (περίπου 35%). Το ποσοστό ανάρρωσης από DFU μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας κυμαίνεται από 24% έως 82% (Bus et al 2016) και η πιθανότητα υποτροπής μπορεί να φτάσει έως και 60% (Armstrong et al 2017). Οι προοπτικές για τις διαβητικές λοιμώξεις του ποδιού είναι δυσμενείς: αυτή η πάθηση επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής, οδηγώντας συχνά σε μη τραυματικό ακρωτηριασμό των κάτω άκρων, ακόμη και σε θάνατο. Μια μελέτη που διεξήχθη από την Ερευνητική Ομάδα Ακρωτηριασμού Διαβήτη της Κινεζικής Εταιρείας Διαβήτη αποκάλυψε ότι, σε σύγκριση με άτομα χωρίς διαβήτη, η διάρκεια της νοσηλείας στο νοσοκομείο ήταν σημαντικά μεγαλύτερη (33,5 ημέρες έναντι 22,0 ημερών) και είχε υψηλότερο κόστος (5.932 δολάρια έναντι 4.101 δολαρίων) για άτομα με διαβήτη (Wang et al 2014). Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι DFUs αντιπροσωπεύουν το 20% των συνολικών δαπανών υγειονομικής περίθαλψης που συνδέονται με τον διαβήτη, αυτό θα επιβάρυνε σημαντικά την κοινωνία (American Diabetes A 2018).

Όπως αναφέρθηκε άτομα που πάσχουν από διαβητικό πόδι αντιμετωπίζουν αυξημένη πιθανότητα ακρωτηριασμού και θνησιμότητας, γεγονός που καθιστά κρίσιμη τη θέσπιση τυποποιημένων πρωτοκόλλων για τη διάγνωση και τη διαχείρισή τους. Η διαμόρφωση και η εφαρμογή κατευθυντήριων γραμμών για τη φροντίδα του διαβητικού ποδιού μπορεί να ενισχύσει σημαντικά αυτήν την τυποποίηση. Η οργανωτική επιτροπή της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Διαβητικό Πόδι (IWGDF) δημοσίευσε τις «Οδηγίες της IWGDF για την πρόληψη και τη θεραπεία της

νόσου του διαβητικού ποδιού» (International Working Group on the Diabetic Foot 2019) μετά από εκτεταμένες συζητήσεις μεταξύ εμπειρογνομόνων από διάφορες χώρες και τομείς. Παράλληλα, η Κινεζική Εταιρεία Διαβήτη (CDS) δημοσίευσε τις «Κινεζικές Οδηγίες Πρόληψης του Διαβητικού Ποδιού (έκδοση 2019)» ως το πρώτο σύνολο κατευθυντήριων γραμμών κλινικής πρακτικής (Chinese Diabetes Society, Society of Infectious Disease, Chinese Medical Association of Organization Repair and Regeneration Branch). Σε αντίθεση με τις κατευθυντήριες γραμμές της CDS, οι κατευθυντήριες γραμμές της IWGDF εξετάζουν τις κλινικές παραμέτρους που σχετίζονται με τη μορφή PICO για την αξιολόγηση των υφιστάμενων στοιχείων για την ανάπτυξη συστάσεων.

Εν τω μεταξύ, οι κατευθυντήριες γραμμές της CDS παρέχουν μια εις βάθος συζήτηση για θέματα που αφορούν το διαβητικό πόδι και λειτουργούν ως ένας διεξοδικός και πρακτικός πόρος. Ωστόσο, καμία από αυτές τις κατευθυντήριες γραμμές δεν προσφέρει σύσταση για μια ταξινόμηση έντασης. Και οι δύο κατευθυντήριες γραμμές δεν αντιμετωπίζουν τα πρακτικά βήματα και τις μεθόδους για τους επαγγελματίες υγείας για την αποτελεσματική διάγνωση και διαχείριση ασθενών με προβλήματα διαβητικού ποδιού. Για παράδειγμα, υπάρχει έλλειψη κατεύθυνσης σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να καθορίζουν τις χειρουργικές επιλογές για διάφορα έλκη και τους σχετικούς κινδύνους κατά την περιεγχειρητική περίοδο.

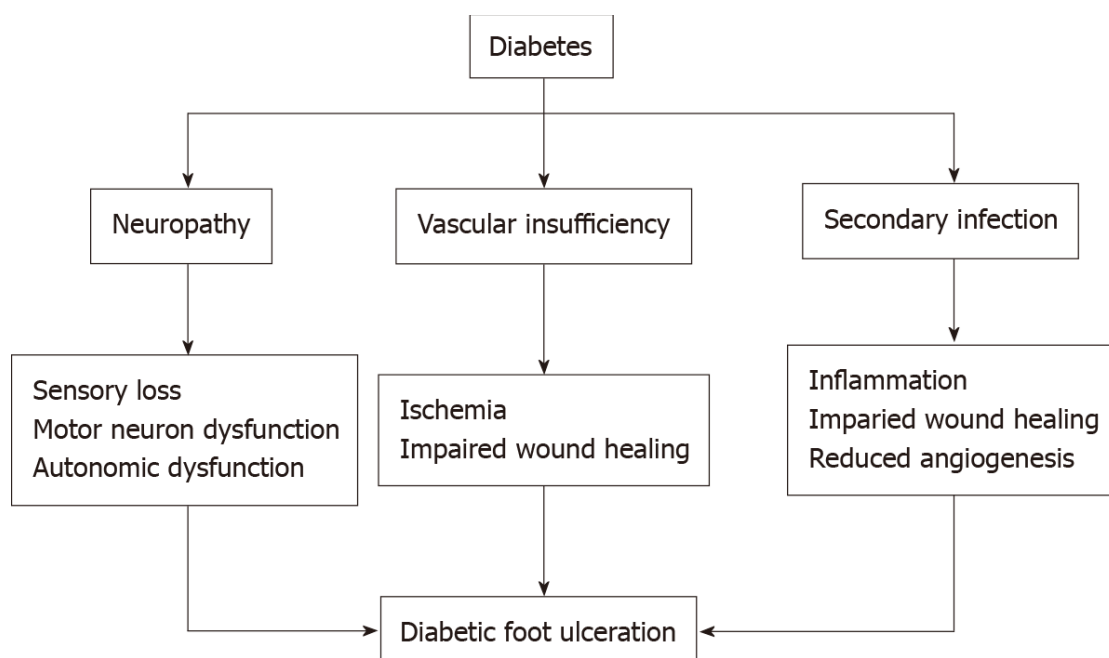
Το 2019, υπό την καθοδήγηση του Ιατρικού Συλλόγου Jiangsu και της Εταιρείας Διαβήτη του Κινεζικού Ιατρικού Συλλόγου, σχηματίστηκε μια ομάδα συγγραφής για τη δημιουργία των «Κατευθυντήριων γραμμών για μια διεπιστημονική προσέγγιση για την πρόληψη και τη διαχείριση της νόσου του διαβητικού ποδιού (έκδοση 2020).» Αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές ενσωματώνουν τη συμβολή ειδικών στους εξειδικευμένους τομείς της ενδοκρινολογίας, των εγκαυμάτων, της αγγειακής χειρουργικής, της ορθοπεδικής, της χειρουργικής ποδιού και αστραγάλου και της καρδιολογίας.

1.1 Παθοφυσιολογία

Το DFU αποτελείται από ένα πλήρες τραύμα που διεισδύει στο χόριο, που βρίσκεται στην περιοχή που φέρει το βάρος ή είναι εκτεθειμένη κάτω από τον αστράγαλο. Το σύστημα Wagner βοηθά στην ταξινόμηση της σοβαρότητας του έλκους, αποδίδοντάς του μια κατάταξη από 1 έως 5 (Πίνακας 1). Οι υποκείμενοι μηχανισμοί της DFU περιγράφονται μέσω ενός τριαδικού πλαισίου. Αυτή η τριάδα περιλαμβάνει νευρική βλάβη, κακή ροή αίματος και επακόλουθη μόλυνση που προκύπτει από τραυματισμό στο πόδι (Boulton et al 2004) (Σχήμα 1).

Πίνακας 1 Ταξινόμηση της σοβαρότητας των ελκών του διαβητικού ποδιού σύμφωνα με το σύστημα Wagner

Βαθμός	Χαρακτηριστικά
1 ^{ος}	Έλκος μερικού ή πλήρους πάχους (επιφανειακό)
2 ^{ος}	Βαθύ έλκος που εκτείνεται σε σύνδεσμο, τένοντα, αρθρική κάψα, οστό ή βαθιά περιτονία χωρίς απόστημα
3 ^{ος}	Βαθύ απόστημα, σήψη αρθρώσεων
4 ^{ος}	Μερική γάγγραινα ποδιού



Εικόνα 1 Παθοφυσιολογία του έλκους του διαβητικού ποδιού

Αρχικά, η απουσία αίσθησης στα πόδια καθιστά τα άτομα με διαβήτη πιο ευάλωτα σε τραυματισμούς και πληγές. Αυτή η αισθητηριακή βλάβη προκύπτει από την αυξημένη ρύθμιση ορισμένων ενζύμων που προκαλείται από αυξημένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα, οδηγώντας σε αύξηση της παραγωγής συγκεκριμένων σακχάρων. Η συσσώρευση αυτών των προϊόντων γλυκόζης οδηγεί σε οσμωτικό στρες, το οποίο με τη σειρά του μειώνει τη σύνθεση μυοϊνositόλης στα νευρικά κύτταρα και επηρεάζει την αγωγιμότητα των νευρών (Ramírez-Acuña et al 2019). Επιπλέον, από κλινική άποψη, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs). Τα AGEs είναι ενώσεις που προκύπτουν από την αλληλεπίδραση δικαρβονυλίων και γλυκόζης με πρωτεΐνες, αμινοξέα και DNA. Ο σχηματισμός AGE αυξάνεται σε άτομα με διαβήτη και συνδέεται με την εμφάνιση επιπλοκών που σχετίζονται με την πάθηση (Brings et al 2017). Παράλληλα με την αισθητηριακή νευροπάθεια, ο διαβήτης μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, η οποία επηρεάζει την παραγωγή ιδρώτα (Boyko et al 1999). Αυτή η κατάσταση καθιστά το πόδι επιρρεπές σε ξηρότητα, σκάσιμο του δέρματος και ραγάδες. Επιπλέον, προβλήματα με τους κινητικούς νευρώνες μπορούν να οδηγήσουν σε μυϊκή ατροφία και παραμορφώσεις στο πόδι (Tesfaye 2011). Αυτό οδηγεί σε εντοπισμένες αυξήσεις της πίεσης σε διαφορετικές περιοχές του πέλματος του ποδιού, αυξάνοντας την πιθανότητα εμφάνισης ελκών (Skorljak et al 2014).

Παράλληλα με την τριάδα νευρική βλάβη, κακή ροή αίματος και επακόλουθη μόλυνση που προκύπτει από τραυματισμό στο πόδι, η μειωμένη επούλωση τραυμάτων έχει αναγνωριστεί ως ένας σημαντικός παράγοντας στην εξέλιξη των DFU (Falanga 2005). Αξίζει να σημειωθεί ότι οι αλλοιώσεις στη θέση που θα εκδηλωθεί DFU συμβαίνουν πριν από τις παρατηρήσιμες ανωμαλίες των ιστών (Rubitschung et al 2021). Η οδός από τα αυξημένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα έως τα έλκη διαβητικού ποδιού συνεπάγεται περίπλοκες μοριακές δυσλειτουργίες στη διαδικασία επούλωσης. Συνήθως, οι τραυματισμοί προχωρούν σε πολλαπλές φάσεις ανάρρωσης, όπως πήξη, οίδημα, ανάπτυξη ιστών και αναδιάρθρωση. Τα οξέα τραύματα προχωρούν με απλό τρόπο σε αυτά τα στάδια. Ωστόσο, οι χρόνιες μη επουλούμενες DFU μπορούν να κολλήσουν σε μία ή περισσότερες φάσεις. Κατά τη διάρκεια των αρχικών σταδίων της επούλωσης, ορισμένα ανοσοκύτταρα συνήθως απελευθερώνουν κοκκώδεις ουσίες για την εξάλειψη ξένων εισβολέων μέσω ενός

μηχανισμού που αναφέρεται ως εξωκυτταρικές παγίδες ουδετερόφιλων (NETosis) (Brinkmann et al 2004). Σε ένα διαβητικό μικροπεριβάλλον, η διαδικασία απορρυθμίζεται, οδηγώντας σε μια προφλεγμονώδη καταρράκτη και υπερβολική παραγωγή κυτοκινών και υπεροξειδίου, η οποία εμποδίζει την επούλωση των τραυμάτων (Karima et al 2005, Menegazzo et al 2015). Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα οδηγούν στην παραγωγή τελικών προϊόντων προηγμένης γλυκοζυλίωσης, τα οποία έχουν ως αποτέλεσμα τόσο δομικές όσο και λειτουργικές αλλοιώσεις σε βασικές πρωτεΐνες (Byun et al 2017). Συγκεκριμένα, ορισμένες ενώσεις μπορούν να προσκολληθούν σε έναν συγκεκριμένο υποδοχέα που συνήθως υπάρχει σε χαμηλές ποσότητες σε φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης (Schmidt et al 2001). Αυτό στη συνέχεια πυροδοτεί την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα kappa-B (NF-κB). Τελικά, η απελευθέρωση ορισμένων πρωτεϊνών ενισχύεται μέσω μιας αυτοσυντηρούμενης καταρράκτη που επεκτείνει τη φλεγμονή και προάγει τον κυτταρικό θάνατο (Mahali et al 2011). Συνοπτικά, τα αυξημένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα δημιουργούν ένα φλεγμονώδες περιβάλλον κυρίως λόγω της ανισορροπίας στην έκκριση κυτοκινών, της διαδικασίας της NETosis και της παραγωγής τελικών προϊόντων προηγμένης γλυκοζυλίωσης.

Εκτός από τη φλεγμονή, σημαντικές αλλαγές στην εξωκυτταρική θεμέλια ουσία (ECM) συμβάλλουν σημαντικά στην επιμονή των μη επουλωτικών DFU. Σε περιπτώσεις τυπικής ανάρρωσης τραυμάτων, η σύνθεση και η διάσπαση πρωτεϊνών της ECM όπως το κολλαγόνο και η ινώδης ελέγχονται (Apte, Parks 2015). Το κολλαγόνο αποτελεί ένα μεγάλο μέρος της ECM των μαλακών ιστών και, ως εκ τούτου, τυχόν ανωμαλίες στον μεταβολισμό του κολλαγόνου μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τη διαδικασία επούλωσης τραυμάτων. Συγκεκριμένα, τα ένζυμα που διασπούν το κολλαγόνο, γνωστά ως μεταλλοπρωτεϊνάσες μήτρας (MMPs), γίνονται υπερβολικά ενεργά, οδηγώντας σε ένα περιβάλλον πλούσιο σε πρωτεολυτική δράση και μειωμένα επίπεδα κολλαγόνου (Ferroni et al 2019). Γενικά, η ECM γίνεται χαοτική και ανεπαρκής για τη διευκόλυνση της επούλωσης τραυμάτων. Εκτός από την αυξημένη δραστηριότητα των MMP, η συσσώρευση AGE οδηγεί σε μείωση του παράγοντα ανάπτυξης ινοβλαστών (FGF) και του μετασχηματιστικού παράγοντα ανάπτυξης-βήτα (Patel et al 2019). Αυτό παράγει ένα συγκρίσιμο αποτέλεσμα μειώνοντας τα επίπεδα κολλαγόνου μέσω της έναρξης του κυτταρικού θανάτου των ινοβλαστών (Li et al 2003).

Τέλος, ο μειωμένος σχηματισμός αιμοφόρων αγγείων συμβάλλει σημαντικά στις προκλήσεις που αντιμετωπίζονται στην επούλωση τραυμάτων που σχετίζονται με τον διαβήτη. Η αγγειογένεση συνήθως λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια της πολλαπλασιαστικής φάσης της επούλωσης τραυμάτων, παίζοντας κρίσιμο ρόλο στον σχηματισμό κοκκιώδους ιστού και στην παροχή θρεπτικών συστατικών και οξυγόνου στο τραύμα (Kulwas et al 2015). Στην περίπτωση των DFU, υπάρχει μείωση των αγγειογενετικών παραγόντων ανάπτυξης όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός παράγοντας ανάπτυξης (VEGF) 20 και ο FGF-2 (Li 2018). Ουσιαστικά, ο VEGF πυροδοτεί τον σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων και προάγει την ανάπτυξη ενδοθηλιακών κυττάρων, ενώ ο FGF-2 βοηθά στην κίνηση αυτών των νέων αγγείων μέσω της εξωκυτταρικής μήτρας (Kajdaniuk et al 2011, Mizia-Malarz et al 2008). Όταν η έκφραση ορισμένων αυξητικών παραγόντων διαταράσσεται, η διαδικασία επούλωσης τραυμάτων επηρεάζεται αρνητικά. Επιπλέον, τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (EPCs) έχουν αναγνωριστεί ως παραγωγοί προαγγειογενετικών παραγόντων και υποδοχέων όπως ο VEGF και ο FGF (Tecilazich et al 2013). Έχει παρατηρηθεί μείωση τόσο στη λειτουργία όσο και στην ποσότητα των EPCs σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η οποία συνδέεται με τη συσσώρευση AGE. Συνολικά, η εξασθένηση των EPCs και των κυκλοφορούντων αυξητικών παραγόντων παίζει κρίσιμο ρόλο στην έναρξη και την εξέλιξη της DFU παρεμβαίνοντας στην αγγειογένεση.

1.1 Παράγοντες κινδύνου

Οι πιο συχνά αναγνωρισμένοι κύριοι παράγοντες που συμβάλλουν DFU είναι η διαβητική νευροπάθεια (DPN), οι νευρολογικές ανωμαλίες και αγγειακή βλάβη (PAD) και οι παραμορφώσεις του ποδιού. Η DPN είναι το αποτέλεσμα πολλαπλών αλληλεπιδρώντων παραγόντων κινδύνου. Αυτοί οι παράγοντες μπορούν να ταξινομηθούν περαιτέρω σε διάφορους βαθμούς ανάλογα με τη σοβαρότητά τους (Volmer-Thole, Lobmann 2016, Dayya et al 2022, Reiber et al 1999, Rahim et al 2017, Lim et al 2017). Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου οριοθετούνται και παρουσιάζονται σε αυτήν την ενότητα.

1.2.1 Διαβητική νευροπάθεια

Η νευροπάθεια που προκαλείται από διαβήτη είναι μια συμμετρική πολυνευροπάθεια (DPM) που επηρεάζει τα αισθητήρια, κινητικά και αυτόνομα συστατικά των περιφερικών νευρών σε διαφορετικούς βαθμούς (van Dieren et al 2010). Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι η νευροπάθεια ευθύνεται για το 16%-66% των περιπτώσεων του διαβητικού ποδιού (Reiber G 2002). Οι ασθενείς με νευροπάθεια διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο

υποτροπής μετά την ανάρρωση, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ακρωτηριασμό του κάτω άκρου (Fernando et al 2016). Η απώλεια της προστατευτικής αίσθησης συνήθως ξεκινά με συμμετρικό και άμορφο τρόπο λόγω της DPN. Οι ίνες τύπου C, οι οποίες είναι μικρές και μη μυελινωμένες νευρικές ίνες που είναι υπεύθυνες για τη διεξαγωγή της αισθητηριακής αντίληψης, είναι οι πρώτες που καταστρέφονται, οδηγώντας σε βλάβη των ιστών ως αποτέλεσμα ανεπαρκούς αντίληψης τραύματος ή/και μηχανικής καταπόνησης. Συνεπώς, ένας σχετικά μικρός τραυματισμός θα συνεχίσει να συσσωρεύεται, με αποτέλεσμα ένα τραύμα που επιδεινώνεται προοδευτικά και είναι δύσκολο να επουλωθεί (Dayya et al 2022).

Η κινητική νευροπάθεια έχει ως αποτέλεσμα την ατροφία των μυών του ποδιού μέσω της απονεύρωσης συγκεκριμένων μυϊκών ομάδων, η οποία επηρεάζει άμεσα τη λειτουργικότητα του ποδιού. Η ανατομία της καμάρας του ποδιού και οι μεταταρσιοφαλαγγικές αρθρώσεις (MTPJs) υπερεκτείνονται ή υπερσυστέλονται ως αποτέλεσμα της προοδευτικής παράλυσης των μικρών μυών του ποδιού, όπως ο βραχύς εκτείνων των δακτύλων, οι οσφυϊκοί και οι μεσόστεοι μύες (Bus et al 2002, Bernstein 2003). Στο αρχικό στάδιο, οι αρθρώσεις εξακολουθούν να είναι κινητές. Ωστόσο, καθώς τα συμπτώματα επιδεινώνονται, οι μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις εμφανίζουν κάμψη και κακή θέση, γεγονός που οδηγεί σε παραμόρφωση του ποδιού (Murray et al 1996, Dumville et al 2013). Στο κλινικό περιβάλλον, η κινητική νευροπάθεια συχνά εκδηλώνεται ως αισθητηριακή βλάβη. Οι παραμορφωμένες αρθρώσεις και η πελματιαία μυϊκή μοίρα που δέχεται υπερπίεση φθείρονται συνεχώς και αναπτύσσουν υπερκεράτωση με την πάροδο του χρόνου, προάγοντας την ανάπτυξη ελκών. Αυτό το μη ισορροπημένο φορτίο στο πόδι και το ανασφαλές βάδισμα είναι αποτέλεσμα του συνδυασμού κινητικής και αισθητηριακής νευροπάθειας, η οποία προκαλεί επίσης έλλειψη ευαισθησίας στον πόνο (Volmer-Thole, Lobmann 2016, Dumville et al 2013, Andersen 2012, Said 2013).

Η παθογένεση της εξέλκωσης πιστεύεται ότι προκαλείται από δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος. Η υπερθέρμανση του δέρματος λόγω δυσλειτουργίας του ιδρώτα που προκαλείται από αυτόνομη νευροπάθεια έχει ως αποτέλεσμα άνυδρη επιφάνεια στο δέρμα που είναι επιρρεπής σε σχισμές και ρήγματα στο δερματικό φραγμό, μειώνοντας έτσι την αποτελεσματικότητα του δέρματος ως φραγμού κατά της μικροβιακής εισβολής (Volmer-Thole, Lobmann 2016, Tesfaye et al 1996). Αυτό οφείλεται στην αύξηση της βαθύτερης αιμάτωσης. Επιπλέον, τα έλκη επιδεινώνονται από την αυξημένη γλυκοζυλίωση της κερατίνης, η οποία έχει ως αποτέλεσμα το δέρμα να γίνεται πυκνό και να συμπιέζει τους μαλακούς ιστούς που προστατεύει (Ikem et al 2010).

1.2.2 Νευρολογικές ανωμαλίες και αγγειακή βλάβη (PAD)

Το PAD είναι ένας κλινικός όρος που χρησιμοποιείται παραδοσιακά για να συνοψίσει τις ποικίλες ασθένειες που επηρεάζουν τις μη καρδιακές και μη ενδοκρανιακές αρτηρίες, με αποτέλεσμα την πλήρη ή μερική απόφραξη των περιφερειακών αρτηριών των άνω ή/και κάτω άκρων. Αυτή η απόφραξη οδηγεί σε ισχαιμία των ιστών και ανεπάρκεια αιμάτωσης (Ikem et al 2010, Morley et al 2018). Η εμφάνιση ελκών στα πόδια και ακρωτηριασμού επηρεάζεται και από την PAD, η οποία αποτελεί εξίσου σημαντικό παράγοντα νευροπάθειας (Soyoye et al 2021). Η συχνότητα των ακρωτηριασμών κάτω άκρων σε ασθενείς με διαβήτη με PAD είναι υψηλότερη από ό,τι σε εκείνους χωρίς PAD. Αυτό μπορεί να αποδοθεί σε μια ισχυρότερη συσχέτιση με τον DM στα άκρα κάτω από το γόνατο, καθώς οι αρτηρίες των κάτω άκρων, ιδιαίτερα οι περιφερικές αρτηρίες όπως η αρτηρία του ραχιαίου ποδιού, εμπλέκονται κυρίως στον DM (Jude 2001, Marso, Hiatt 2006, American Diabetes Association 2003). Η διαλείπουσα χωλότητα, η οποία χαρακτηρίζεται από απόφραξη των αρτηριών των κάτω άκρων σε ασθενείς με DM και PAD, θα εμφανιστεί στο ένα τρίτο των ασθενών. Αυτή η πάθηση χαρακτηρίζεται από πόνο, κράμπες ή/και μούδιασμα στο πάσχον άκρο, που μπορεί να εμφανιστεί τόσο κατά την άσκηση όσο και σε ηρεμία (Marso, Hiatt 2006, Schainfeld 2001). Η κρίσιμη ισχαιμία του άκρου μπορεί να προκληθεί από μακροχρόνια διαλείπουσα χωλότητα, η οποία προκαλεί προοδευτική δυσλειτουργία και αναπηρία. Αυτό, σε συνδυασμό με μια μειωμένη αγγειοδιασταλτική απόκριση στις πελματιαίες πιέσεις, μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμικό έλκος και ακρωτηριασμό του ποδιού (Liao et al 2019, Wang et al 2019, Hiatt 2002).

1.2.3 Δυσμορφίες του ποδιού

Η παραμόρφωση του ποδιού επιβεβαιώθηκε από την Task Force of the Foot Care Interest Group της American Diabetes Association ως η πιο διαδεδομένη τριάδα αιτιών που αλληλεπιδρούν και τελικά οδηγούν σε έλκος (Reiber et al 1999, Cheuy et al 2016). Οι πιο διαδεδομένες δομικές παραμορφώσεις του ποδιού είναι ο κοίλοποδιάς, ο ιπποποδιάς, η παραμόρφωση του MTPJ και η παραμόρφωση της μεσοφαλαγγικής άρθρωσης (Allan et al 2016). Τα δάχτυλα με σφυροδακτυλία, τα οποία χαρακτηρίζονται από υπερέκταση των μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων, και ο βλαισός μεγάλος δάκτυλος, ο οποίος χαρακτηρίζεται από μια προς τα έξω γωνία της πρώτης μεσοφαλαγγικής άρθρωσης, είναι οι πιο συχνές και συχνές παραμορφώσεις σε ασθενείς με DM (Cheuy et al 2016, van Schie et al 2004).

Προς το παρόν, η ακριβής εξέλιξη των παραμορφώσεων του ποδιού σε ασθενείς με DM είναι ασαφής. Ως συνέπεια της κινητικής νευροπάθειας, η παθογένεση είναι ευρέως αναγνωρισμένη ότι σχετίζεται με μυϊκή ατροφία, μειωμένη κινητικότητα των αρθρώσεων και ασύμμετρη δύναμη στο πέλμα (Cheuy et al 2016, Allan et al 2016, Molines-Barroso et al 2016). Τα μυοσκελετικά στοιχεία καταστρέφονται σε ασθενείς με DM, όπως αποδεικνύεται

από την ατροφία των εγγενών και εξωτερικών μυών του ποδιού και τη λιπώδη διήθηση (Hastings et al 2021). Η σταθερότητα των αρθρώσεων και η λειτουργία του ποδιού επηρεάζονται άμεσα από την ατροφία των μικρών μυών, όπως ο βραχύς εκτείνων των δακτύλων ή/και οι μεσόστεοι μύες, οι οποίοι βλάπτουν τη δομή των αρθρώσεων και οδηγούν σε υπερέκταση και υπερκαμπυλότητα της μεσοφαλαγγικής άρθρωσης (Dayya et al 2022). Επιπλέον, η πίεση στις οστικές προεξοχές, ιδιαίτερα στην κεφαλή του μεταταρσίου, επιδεινώνεται περαιτέρω από την προοδευτική μείωση της κινητικότητας των αρθρώσεων που προκύπτει από λανθασμένη υπερπίεση. Η παραμόρφωση της κεφαλής του μεταταρσίου είναι συνέπεια της επίμονης έκθεσης σε επαναλαμβανόμενη και υπερβολική πίεση. Οι πιέσεις που υπερβαίνουν το όριο μπορεί να οδηγήσουν σε παρατεταμένη ισχαιμία, η οποία αποδυναμώνει και υποβαθμίζει το δέρμα από κάτω (Mervis, Phillips 2019). Εν τω μεταξύ, η βλάβη από επαναιμάτωση μπορεί να προκύψει από την αποκατάσταση της παροχής αίματος μετά από ισχαιμία που προκαλείται από αλλαγές στην πίεση. Αυτοί οι κύκλοι ισχαιμίας-επαναιμάτωσης έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν υπερβολική φλεγμονώδη απόκριση, η οποία μπορεί να επιδεινώσει την βλάβη των ιστών και θεωρείται ως μια πρόσθετη αιτία ελκών πίεσης (Cui et al 2016).

Ο σχηματισμός έλκους επηρεάζεται επίσης από άλλους παράγοντες που αυξάνουν την πελματιαία πίεση. Η υπερκεράτωση είναι ένας κρίσιμος παράγοντας που προηγείται σταθερά του σχηματισμού έλκους, που χαρακτηρίζεται από την πάχυνση των κάλων ως αποτέλεσμα της παρατεταμένης, αυξανόμενης πελματιαίας πίεσης (Allan et al 2016, Arosi et al 2016). Η πελματιαία περιοχή των κεφαλών των μεταταρσίων, η φτέρνα και το μέσο του μεγάλου δακτύλου του ποδιού έχουν υπάρξει σημεία πάχυνσης του κάλου σε πολλές περιπτώσεις (Allan et al 2016). Μετά τον σχηματισμό του, ασκεί μέτρια αλλά παρατεταμένη πίεση στον υποκείμενο μαλακό ιστό, η οποία, όταν συνδυάζεται με άλλες πιέσεις, έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό και τη ρήξη ελκών (Cheuy et al 2016). Ένας δεύτερος επικρατών παράγοντας είναι οι παθολογικές αλλοιώσεις στον τένοντα, όπως η ανώμαλη δομή του τένοντα και η αύξηση του μεγέθους του Αχίλλειου τένοντα (Abate et al 2012). Ο σχηματισμός ελκών επιταχύνεται επίσης από την παχιά περιτονία και τον τένοντα, τα οποία αναστέλλουν την ραχιαία κάμψη του αστραγάλου και περιορίζουν τη δραστηριότητα της άρθρωσης (Hastings et al 2021).

1.1 Κλινική εικόνα

Περίπου το 58% των ατόμων με έλκος ποδιού μπορεί να εμφανίσουν λοιμώξεις (Del Core et al 2018). Άτομα με λοιμώξεις του διαβητικού ποδιού έχουν αναφέρει ότι αυτό έχει αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής τους (Rasponic, Wukich 2014). Η λοίμωξη ξεκινά με την εισβολή μικροοργανισμών στην ελκωμένη περιοχή της

επιδερμίδας που έχει υποστεί διάσπαση. Αργότερα, οι μικροοργανισμοί αποικίζουν την περιοχή και ξεκινά μια φλεγμονώδη απόκριση που οδηγεί σε υποβάθμιση των ιστών (Del Core et al 2018).

Οι κλασικές εκδηλώσεις της λοίμωξης, όπως ο πυρετός, η κόπωση, η ναυτία και ο έμετος, μπορεί να μην είναι εμφανείς στους ασθενείς λόγω του ανώμαλου μηχανισμού της ανοσολογικής απόκρισης των λευκών αιμοσφαιρίων (Bagdade et al 1974). Η αυξημένη γλυκόζη στο αίμα άγνωστης προέλευσης είναι μία από τις πιο βασικές εκδηλώσεις μιας λοίμωξης του διαβητικού ποδιού. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να εμφανίσουν συμπτώματα της «διαβητικής γρίπης», όπως ναυτία, έμετο, ανορεξία, πυρετό και ρίγη. Σε αυτό το σενάριο, το πόδι πρέπει να εξεταστεί σχολαστικά για λοιμώξεις ή έλκη (Wukich et al 2013).

Είναι σημαντικό να παρατηρηθεί ιστορικό πυρετού και ρίγους, καθώς και η παρουσία πύου και τουλάχιστον δύο εκδηλώσεων φλεγμονής, όπως πόνος, αύξηση της θερμοκρασίας, ερυθρότητα και ακαμψία του ιστού που περιβάλλει την περιοχή του έλκους, προκειμένου να διαγνωστεί μια λοίμωξη (Oliver et al 2023).

Η ταξινόμηση των λοιμώξεων διαβητικού ποδιού είναι ως «καμία λοίμωξη» όταν ο ασθενής δεν εμφανίζει καμία από τις φλεγμονώδεις ενδείξεις που αναφέρθηκαν προηγουμένως (Bader 2008). Μια ήπια λοίμωξη ορίζεται από την παρουσία πύου, οποιαδήποτε δύο από τα συμπτώματα φλεγμονής και οποιαδήποτε ερυθρότητα που εντοπίζεται σε ακτίνα 2 cm ή λιγότερο γύρω από το έλκος και δεν εκτείνεται πέρα από τον επιφανειακό υποδόριο ιστό. Η μέτρια λοίμωξη περιλαμβάνει τα προαναφερθέντα, αλλά μπορεί επίσης να επεκταθεί πέρα από τα 2 cm της εξέλκωσης, επηρεάζοντας ενδεχομένως το οστό και ίσως να συνεπάγεται νέκρωση. Το σοβαρό στάδιο της λοίμωξης μπορεί να περιλαμβάνει όλα τα προαναφερθέντα, καθώς και συμπτώματα μεταβολικής αστάθειας και συστηματικής τοξικότητας, όπως πυρετό, ρίγη, χαμηλή αρτηριακή πίεση, σύγχυση, αυξημένη γλυκόζη αίματος και οξέωση, μεταξύ άλλων (Bader 2008).

2. Διαγνωστικές μέθοδοι

Η πολυμικροβιακή φύση, η καθυστερημένη συμπτωματολογία και η ταχεία εξέλιξη των λοιμώξεων των μαλακών ιστών στο διαβητικό πόδι (DFIs) τις καθιστούν μια σημαντική κλινική πρόκληση. Η επιτυχής διαχείριση και η πρόληψη σοβαρών επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένης της οστεομυελίτιδας, της νέκρωσης, ακόμη και του ακρωτηριασμού των άκρων, απαιτούν ακριβή και έγκαιρη διάγνωση (Lipsky et al., 2020). Οι πρόσφατες εξελίξεις στις διαγνωστικές τεχνολογίες έχουν παράσχει στους κλινικούς ιατρούς ένα ευρύτερο φάσμα εργαλείων που ξεπερνούν τις συμβατικές μεθόδους, ενισχύοντας έτσι την έγκαιρη ανίχνευση και την προσαρμογή των θεραπευτικών στρατηγικών.

2.1 Κλινική Αξιολόγηση

Το αρχικό στάδιο στη διάγνωση των DFIs είναι μια ολοκληρωμένη κλινική εξέταση. Το ερύθημα, η θερμότητα, το πρήξιμο, η ευαισθησία και η πυώδης έκκριση είναι από τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα. Παρ' όλα αυτά, τα συμπτώματα μπορεί να είναι ανεπαίσθητα ή να απουσιάζουν σε διαβητικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε εκείνους με περιφερική νευροπάθεια (Uckay et al., 2019). Η κλινική σοβαρότητα συνήθως ταξινομείται ως ήπια, μέτρια ή σοβαρή ανάλογα με το βάθος της εμπλοκής και τα συστηματικά σημεία (Lipsky et al., 2020).

Η Διεθνής Ομάδα Εργασίας για το Διαβητικό Πόδι (IWGDF) και η Εταιρεία Λοιμωδών Νοσημάτων της Αμερικής (IDSA) υποστηρίζουν την εφαρμογή τυποποιημένων κριτηρίων για την κλινική διάγνωση, τα οποία ενισχύουν τη συνέπεια της αξιολόγησης και της τεκμηρίωσης (Lipsky et al., 2020).

2.2. Εργαστηριακές Εξετάσεις

Τα κλινικά ευρήματα τεκμηριώνονται από εργαστηριακές εξετάσεις. Ωστόσο, δεν είναι διαγνωστικά από μόνα τους. Οι εξετάσεις αίματος που χορηγούνται συχνά περιλαμβάνουν:

- Η συστηματική λοίμωξη έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (WBC).
- Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι ένας μη ειδικός φλεγμονώδης δείκτης που συσχετίζεται με τη σοβαρότητα μιας λοίμωξης.
- Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθροκυττάρων (ESR): Αυτό το επίπεδο είναι αυξημένο σε παρατεταμένες λοιμώξεις και μπορεί να υποδηλώνει οστεομυελίτιδα (Game & Jeffcoate, 2020).
- Η προκαλσιτονίνη είναι ένας πιο ειδικός δείκτης για βακτηριακή λοίμωξη, αν και η λειτουργία της στις DFIs εξακολουθεί να διερευνάται (Li et al., 2022).

2.3. Μικροβιολογική Διάγνωση

Είναι επιτακτική η λήψη μικροβιολογικής επιβεβαίωσης για την ενημέρωση της αντιμικροβιακής θεραπείας. Παρ' όλα αυτά, η μέθοδος συλλογής δειγμάτων είναι κρίσιμη. Οι καλλιέργειες επιχρίσματος συχνά μολύνονται από αποικιστικούς οργανισμούς και έχουν περιορισμένη διαγνωστική αξία (Lipsky et al., 2020). Ακριβέστερα αποτελέσματα λαμβάνονται μέσω βιοψίας ιστού ή αναρρόφησης από βαθιούς ιστούς ή αποστήματα. Αυτά τα δείγματα θα πρέπει να λαμβάνονται μετά τον καθαρισμό και την απολίνωση του τραύματος και κατά προτίμηση πριν από την έναρξη της αντιβιοτικής θεραπείας (Senneville et al., 2023).

Ο πολλαπλασιασμός των μικροβίων παρατηρείται συχνά σε χρόνιες ή σοβαρές λοιμώξεις, που συχνά περιλαμβάνουν *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, Gram-αρνητικούς βάκιλους και αναερόβια (Game & Jeffcoate, 2020).

2.4. Απεικονιστικές μέθοδοι

Η απεικόνιση είναι απαραίτητη για τον προσδιορισμό της έκτασης της εμπλοκής των μαλακών ιστών και τον αποκλεισμό επιπλοκών όπως η οστεομυελίτιδα ή τα εκτεταμένα αποστήματα.

Η απλή ακτινογραφία χρησιμοποιείται συχνά ως αρχική μέθοδος απεικόνισης. Παρά τους περιορισμούς της στην ανίχνευση πρώιμων αλλαγών στους μαλακούς ιστούς, είναι ικανή να ανιχνεύσει αέρια, ξένα σώματα ή οστική υποβάθμιση (Uckay et al., 2019).

Η πιο ευαίσθητη μέθοδος για λοιμώξεις μαλακών ιστών είναι η Μαγνητική Τομογραφία (MRI). Διαφοροποιεί με ακρίβεια την οστεομυελίτιδα, τα αποστήματα και την κυτταρίτιδα (Frykberg & Banks, 2016). Η μαγνητική τομογραφία βοηθά στην αναγνώριση των ορίων της λοίμωξης, κάτι που είναι ευεργετικό τόσο για τον χειρουργικό σχεδιασμό όσο και για τη διάγνωση.

Ο υπέρηχος (US) χρησιμοποιείται όλο και πιο συχνά για την αναγνώριση αποστημάτων, συλλογών υγρών ή για τη διευκόλυνση της αναρρόφησης. Είναι μη επεμβατικός, γρήγορος και χωρίς ακτινοβολία τρόπος. Ωστόσο, τα αποτελέσματά της διαδικασίας εξαρτώνται από τον χειριστή (Game & Jeffcoate, 2020).

Η αξονική τομογραφία (CT) είναι ιδιαίτερα ωφέλιμη για την αναγνώριση αερίων σε μαλακούς ιστούς, την εμπλοκή των οστών και τον σχεδιασμό χειρουργικού καθαρισμού. Είναι λιγότερο ευαίσθητη από την μαγνητική τομογραφία (MRI) για λοιμώξεις πρώιμου σταδίου, αλλά είναι πιο προσβάσιμη σε ορισμένα περιβάλλοντα (Uckay et al., 2019).

2.5. Καινοτόμες Διαγνωστικές Μέθοδοι

2.5.1. Πυρηνική απεικόνιση

Το σπινθηρογραφικό οστού που χρησιμοποιεί echnetium-99m μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση της οστεομυελίτιδας. Ωστόσο, δεν στοχεύει ειδικά λόγω της απορρόφησής του σε περιοχές τραύματος ή μετεγχειρητικής αλλαγής.

Σε σύνθετες περιπτώσεις, οι σαρώσεις λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) και η PET/CT με φθοριοδεοξυγλυκόζη (FDG) είναι πιο εξειδικευμένες (Senneville et al., 2023).

2.5.2. Μοριακή Διαγνωστική

Η αναγνώριση παθογόνων είναι πλέον πιο ευαίσθητη και ταχεία λόγω της εμφάνισης νέων μοριακών τεχνολογιών όπως:

- Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης (PCR): Ανιχνεύει βακτηριακό DNA απουσία ζώντων οργανισμών. Είναι ιδιαίτερα ωφέλιμη όταν οι καλλιέργειες ήταν αρνητικές ως αποτέλεσμα προηγούμενης αντιβιοτικής θεραπείας.
- Αλληλούχιση Επόμενης Γενιάς (NGS): Προσφέρει μια ολοκληρωμένη εξέταση των μικροβιακών κοινοτήτων και των γονιδίων αντοχής, διευκολύνοντας έτσι την προσαρμογή των αντιβιοτικών αγωγών (Li et al., 2022).

Αυτές οι τεχνολογίες είναι πολλά υποσχόμενες. Ωστόσο, δεν έχουν ακόμη ενσωματωθεί στην καθημερινή κλινική πρακτική λόγω του κόστους και της διαθεσιμότητάς τους.

2.5.3. Ψηφιακά Εργαλεία και Τεχνητή Νοημοσύνη

Τα τελευταία χρόνια έχουν εισαχθεί εργαλεία αξιολόγησης τραυμάτων που υποστηρίζονται από την Τεχνητή Νοημοσύνη. Αυτά τα εργαλεία χρησιμοποιούν φωτογραφική ανάλυση για την παρακολούθηση του μεγέθους, του βάθους και των ενδείξεων μόλυνσης των τραυμάτων με την πάροδο του χρόνου. Η απομακρυσμένη παρακολούθηση και η έγκαιρη ανίχνευση της επιδείνωσης μπορούν να διευκολυνθούν από αυτά τα όργανα (Kavitha et al., 2020). Η επιτήρηση λοιμώξεων

σε πραγματικό χρόνο διερευνάται επίσης μέσω της χρήσης εφαρμογών για κινητά και έξυπνων αισθητήρων.

2.6. Ιστοπαθολογική Ανάλυση

Ιστοπαθολογική ανάλυση δειγμάτων ιστών μπορεί να απαιτηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις, ιδιαίτερα όταν δεν αποκλείεται η κακοήθεια ή επιβεβαιώνεται η οστεομυελίτιδα. Αυτό μπορεί να διακρίνει τη μόλυνση από μη μολυσματικές φλεγμονές ή νεοπλασματικές διεργασίες (Frykberg & Banks, 2016).

Συμπεράσματα

Το διαγνωστικό τοπίο για τις λοιμώξεις των μαλακών ιστών στο διαβητικό πόδι έχει υποστεί ουσιαστική μεταμόρφωση, μεταβαίνοντας από μια κλινική κρίση και μια προσέγγιση που βασίζεται στη θεμελιώδη απεικόνιση σε μια πιο ολοκληρωμένη προσέγγιση που ενσωματώνει προηγμένη απεικόνιση, μικροβιολογία, μοριακή διαγνωστική και τεχνητή νοημοσύνη. Η βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων και η πρόληψη των επιπλοκών εξαρτώνται από την έγκαιρη και ακριβή διάγνωση. Το πιο αποτελεσματικό πλαίσιο για τη διαχείριση αυτής της περίπλοκης πάθησης είναι μια διεπιστημονική προσέγγιση που ενσωματώνει την κλινική εμπειρογνωμοσύνη με αυτά τα σύγχρονα διαγνωστικά εργαλεία.

3. Διαχείριση

Η πρόληψη των επιπλοκών, η προώθηση της επούλωσης και η βελτίωση της ποιότητας ζωής είναι οι πρωταρχικοί στόχοι της διεπιστημονικής και περίπλοκης διαχείρισης των ελκών διαβητικού ποδιού.

Οι αξιολογήσεις του ασθενούς και του τραύματος περιλαμβάνουν την κλινική αξιολόγηση. Η πρόγνωση του DFU επηρεάζεται από μια ποικιλία παραμέτρων, όπως ο γλυκαιμικός έλεγχος, η γενική εξέταση αίματος και άλλες συνυπάρχουσες παθήσεις όπως η νεφρική νόσος και η καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίες θα μπορούσαν ενδεχομένως να επιδεινώσουν την πρόγνωση. Η αξιολόγηση του ασθενούς περιλαμβάνει αυτά τα κριτήρια. Αυτό απαιτεί μια ολοκληρωμένη κλινική εξέταση και ιατρικό ιστορικό, εκτός από εργαστηριακές εξετάσεις, απεικονιστικές μελέτες και αγγειακές μελέτες. Η διαδικασία αξιολόγησης του τραύματος ξεκινά με καθαρισμό και εφαρμογή κατάλληλων τοπικών παραγόντων, ενυδατικών και επιδέσμων. Η φροντίδα του τραύματος θα πρέπει να προσαρμόζεται στα χαρακτηριστικά του έλκους, συμπεριλαμβανομένου του μεγέθους, του βάθους, του εξιδρώματος και της λοίμωξης.

Το έλκος θα πρέπει να κατηγοριοποιείται με βάση το βάθος, τη λοίμωξη και την ισχαιμία του. Η αντιβιοτική θεραπεία είναι απαραίτητη για σχεδόν όλες τις διαβητικές αλλοιώσεις που παρουσιάζουν μόλυνση. Ωστόσο, η χορήγηση αντιβιοτικών θα πρέπει να αναβάλλεται για τραύματα που δεν είναι κλινικά μολυσμένα. Οι ήπιες-μέτριες και σοβαρές λοιμώξεις ορίζονται από την ταξινόμηση των λοιμώξεων τραυμάτων. Συνήθως, η αρχική αντιβιοτική φαρμακευτική αγωγή πρέπει να καθορίζεται εμπειρικά. Μπορεί να τροποποιηθεί στο μέλλον σύμφωνα με τη διαθεσιμότητα πρόσθετων κλινικών και μικροβιολογικών αποτελεσμάτων. Οι συνταγές για αντιβιοτικά μπορούν να χορηγηθούν από το στόμα ή ενδοφλεβίως, ανάλογα με τη φύση και τη σοβαρότητα της λοίμωξης. Η μικροβιακή ανάλυση είναι απαραίτητη για την αναγνώριση των συγκεκριμένων παθογόνων που ευθύνονται για τη λοίμωξη. Αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει τη συλλογή και επεξεργασία δειγμάτων πυώδους εκκρίματος από το τραύμα. Η λοίμωξη θα πρέπει να παρακολουθείται σε τακτική βάση και η αντιβιοτική θεραπεία θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

Η αποφόρτιση είναι απαραίτητη για τον μετριασμό της πίεσης και της τριβής που ασκείται στο έλκος, η οποία μπορεί να εμποδίσει την επούλωση και να

επιδεινώσει τη βλάβη. Διάφορες συσκευές, όπως πατερίτσες, γύψοι, νάρθηκες, αναπηρικά αμαξίδια και ειδικά παπούτσια, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να επιτευχθεί αυτό.

Προκειμένου να ενισχυθεί η επούλωση, να μειωθεί ο πόνος και να βελτιωθεί η παροχή αίματος στο έλκος και στο πάσχον άκρο, θα πρέπει να εξεταστεί η επαναγγείωση, ιδιαίτερα εάν υπάρχουν ενδείξεις κρίσιμης ισχαιμίας του άκρου ή περιφερικής αρτηριακής νόσου. Ανάλογα με τη σοβαρότητα και τη θέση των αγγειακών βλαβών, αυτό μπορεί να επιτευχθεί μέσω ιατρικών, ενδοαγγειακών ή χειρουργικών παρεμβάσεων.

3.1 Απολέπιση

Η απολέπιση είναι η διαδικασία αφαίρεσης μη βιώσιμου ή νεκρού ιστού από μια περιοχή τραύματος για να διευκολυνθεί η ανάπτυξη κοκκιώδους ιστού και η επαναεπιθηλιοποίηση, δύο διαδικασίες που συμβάλλουν στη διαδικασία επούλωσης (Santema et al 2015). Ο κίνδυνος αντοχής στα αντιβιοτικά θα μειωθεί με τη μείωση του βακτηριακού φορτίου και την εξάλειψη της τοπικής λοίμωξης. Ο καθαρισμός μπορεί να ταξινομηθεί είτε ως μηχανικός είτε ως μη μηχανικός. Οι μηχανικές διαδικασίες περιλαμβάνουν χειρουργική επέμβαση, καθαρισμός με υπερήχους, βιοχειρουργική, υδροχειρουργική και υγρή-ξηρή διαδικασία. Οι ενζυματικός και ο αυτολυτικός καθαρισμός είναι παραδείγματα μη μηχανικών μεθόδων (Armstrong G, de Asla 2022).

Αν και ο μηχανικός καθαρισμός είναι σχετικά ταχύτερος από τον μη μηχανικό καθαρισμό, μπορεί να είναι επιλεκτικός ή μη επιλεκτικός, ανάλογα με τη μέθοδο που χρησιμοποιείται. Επιπλέον, είναι πιο ακριβός και σχετίζεται με αυξημένη δυσφορία και ταλαιπωρία σε σύγκριση με τον μη μηχανικό καθαρισμό. Από την άλλη πλευρά, ο μη μηχανικός καθαρισμός είναι πιο ειδικός για μη βιώσιμους ιστούς, έχει απλοποιημένη εφαρμογή και προκαλεί μικρή δυσφορία. Ωστόσο, είναι μια πιο αργή διαδικασία (Dayya et al 2022).

3.1.1 Χειρουργικός καθαρισμός

Ο χειρουργικός καθαρισμός είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος καθαρισμού η οποία περιλαμβάνει την αφαίρεση νεκρωτικού ιστού χρησιμοποιώντας αιχμηρά εργαλεία, όπως νυστέρι ή ψαλίδι (Armstrong G, de Asla 2022). Η θέση του καθαρισμού καθορίζεται από το επίπεδο άνεσης του ασθενούς, το απαραίτητο επίπεδο αναισθησίας και την έκταση της διαδικασίας καθαρισμού (Dayya et al 2022).

Η μέθοδος αυτή είναι η καταλληλότερη επιλογή για την αφαίρεση εκτεταμένου νεκρωτικού ιστού και συνιστάται σε περιπτώσεις σήψης. Η χειρουργική αφαίρεση επιφανειακού νεκρωτικού και υπερκερατωσικού ιστού που έχει προκληθεί από επαναλαμβανόμενη πίεση στο πόδι είναι απαραίτητη για την επούλωση τραυμάτων. Αυτή η διαδικασία απαιτείται επίσης για εκτεταμένα τραύματα που εμπλέκουν οστά και μαλακούς ιστούς. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες αυτής της θεραπείας περιλαμβάνουν επιπλοκές αναισθησίας και αιμορραγία από τον καθαρισμό (Armstrong, Meyr 2022).

Σε σύγκριση με τις ριζικές επεμβάσεις ακρωτηριασμού, η συντηρητική χειρουργική επέμβαση για DFUs είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική προσέγγιση που ενισχύει την ανάρρωση και μειώνει τον κίνδυνο απώλειας άκρου και θνησιμότητας. Στόχος του χειρουργού είναι να αποτρέψει τον ακρωτηριασμό εκτός και αν είναι άκρως απαραίτητος. Η απειλητική για τη ζωή σήψη, η υγρή γάγγραινα, η εκτεταμένη μυϊκή νέκρωση και οι ασθενείς με αδύνατη επαναγγείωση είναι οι ενδείξεις για ακρωτηριασμό άκρου. Οι μικροί και μεγάλοι ακρωτηριασμοί κάτω άκρων είναι οι δύο κύριες κατηγορίες στις οποίες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν οι ακρωτηριασμοί κάτω άκρων που σχετίζονται με τον DM. Οι μικροί ακρωτηριασμοί περιλαμβάνουν την ελάχιστη εκτομή ιστού, συνήθως στον αστράγαλο ή κάτω, και μπορεί να περιλαμβάνουν μερικό ακρωτηριασμό ποδιού και ακρωτηριασμό δακτύλου.

Μετά από έναν μικρό ακρωτηριασμό, συνιστάται ένας μεγάλος ακρωτηριασμός εάν η τομή δεν μπορεί να ανακάμψει ή εάν η νέκρωση έχει προχωρήσει στα πόδια (Liao et al 2022). Αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει ακρωτηριασμούς κάτω και πάνω από το γόνατο.

3.1.2. Καθαρισμός με υπερήχους

Ο καθαρισμός με υπερήχους είναι μια μέθοδος που χρησιμοποιεί ενέργεια υπερήχων χαμηλής συχνότητας για τον μηχανικό καθαρισμό των βλαβών είτε μέσω επαφής είτε με μη επαφή. Η διαδικασία χρησιμοποιεί την παραγωγή ηχητικής ενέργειας από ένα φορητό όργανο, το οποίο καταστρέφει μηχανικά τον νεκρωμένο ιστό (Dayya et al 2022). Αυτή η μέθοδος καθαρισμού αφαιρεί τον νεκρό ιστό, γεγονός που διεγείρει τον νεκρωτικό ιστό και μειώνει τον σχηματισμό βακτηριακών αποικιών (Campitiello et al 2018).

3.1.3. Βιοχειρουργική (προνύμφες εντόμων)

Οι pronύμφες της μύγας *Lucilia sericata* μπορούν να εναποτίθενται σε νεκρωτικά τραύματα για να εξαφανίσουν τον νεκρωμένο και νεκρωτικό ιστό. Παρουσιάζουν χαρακτηριστικά αντιμικροβιακής δράσης, καθαρισμού και θεραπευτικής διέγερσης και είναι πλεονεκτικές λόγω της επιλεκτικής τους φύσης. Εφαρμόζονται στην προβληματική περιοχή λόγω των αντιβακτηριακών ιδιοτήτων των εκκρίσεών τους, οι οποίες έχουν βακτηριοστατική δράση, καθώς και των πρωτεολυτικών ενζύμων, όπως η κολλαγενάση, που αποικοδομούν το πλέγμα κολλαγόνου (Strohal et al 2013).

3.1.4. Υδροχειρουργική

Η υδροχειρουργική είναι μια διαδικασία υψηλής πίεσης που μπορεί να εκτελεστεί είτε με υποδερμική είτε με φυσαλιδώδη ροή. Χρησιμοποιείται για την απομάκρυνση ξένων σωμάτων και υπολειμμάτων από την τομή. Είναι μια μη επιλεκτική τεχνική καθαρισμού που μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τον επαγγελματία υγείας και μπορεί να αφαιρέσει κοκκιώδη ιστό. Ο πάροχος μπορεί να μολυνθεί από το νέφος που δημιουργείται από την πλύση υψηλής πίεσης. Είναι κατάλληλη για μεγάλες τομές και δεν απαιτεί σημαντικό χρονικό διάστημα (Dayya et al 2022). Μια ενδιαφέρουσα πτυχή αυτής της τεχνολογίας είναι η ικανότητά της να ενσωματώνεται με αντισηπτικά φάρμακα. Αυτό έχει τη δυνατότητα να ενισχύσει την αντιβακτηριακή δράση, ένα κρίσιμο συστατικό των επεμβάσεων καθαρισμού (Strohal et al 2013).

3.1.5. Υγρή-ξηρή διαδικασία

Η υγρή-ξηρή απολέπιση είναι μια μηχανική τεχνική απολέπισης που περιλαμβάνει την αφαίρεση νεκρωτικού ιστού από τη βλάβη. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, γάζα τραύματος με φυσιολογικό ορό εισάγεται στο τραύμα και αφήνεται να στεγνώσει εντελώς. Στη συνέχεια, αφαιρείται από το υπόστρωμα του τραύματος χωρίς να υγραίνεται, αφαιρώντας έτσι τον νεκρό ιστό (Fleck 2009). Καθώς ο φυσιολογικός ορός εξατμίζεται, γίνεται υπερτονικό διάλυμα στην τομή και όταν τραβιέται ο επίδεσμος, έχει ως αποτέλεσμα την αποξήρανση του ιστού (Liao et al 2022). Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν επιστήμονες που διαφωνούν με αυτή τη μέθοδο, υποστηρίζοντας ότι δεν χαρακτηρίζεται ως εξελιγμένη φροντίδα τραυμάτων (Liao et al 2022). Σε σύγκριση με άλλες τεχνικές απολέπισης, απαιτεί πολλαπλές αλλαγές επιδέσμων και αυξάνει την πιθανότητα εξωτερικής μόλυνσης.

Εκτός από την αφαίρεση νεκρού ιστού, αυτή η διαδικασία συχνά οδηγεί στην αφαίρεση βιώσιμου ιστού, κάτι που συχνά είναι οδυνηρό για τον ασθενή (Armstrong, Meyr 2022).

3.1.6. Ενζυματικός καθαρισμός

Ο ενζυματικός καθαρισμός περιλαμβάνει την εφαρμογή πρωτεολυτικών ενζυματικών ουσιών στη βλάβη. Η κολλαγενάση, η βρομελίνη και η παπαΐνη είναι μεταξύ των πολυάριθμων παραγόντων που χρησιμοποιούνται. Η κολλαγενάση, η οποία προέρχεται από ένα στέλεχος του *Clostridium histolyticum*, είναι το ένζυμο που χρησιμοποιείται συχνότερα. Είναι υπεύθυνο για την αποικοδόμηση του κολλαγόνου στον νεκρωτικό ιστό, η οποία είναι απαραίτητη για την απομάκρυνση των βακτηρίων *Clostridium*. Είναι πλεονεκτική επειδή είναι ανώδυνη και εξαιρετικά επιλεκτική για το κολλαγόνο (Demidova-Rice et al 2010).

Παρ' όλα αυτά, μια μελέτη διερεύνησε τη δυνατότητα της κολλαγενάσης να διευκολύνει τη μετανάστευση κερατινοκυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων, αυξάνοντας έτσι την επιθηλιοποίηση, αντί να λειτουργεί ως αυστηρός παράγοντας καθαρισμού (Demidova-Rice et al 2010). Εξακολουθεί να αποτελεί μια πλεονεκτική εναλλακτική λύση για ασθενείς που χρειάζονται καθαρισμό αλλά δεν είναι κατάλληλοι για χειρουργική επέμβαση.

3.1.7. Αυτολυτικός καθαρισμός

Κατά τη διάρκεια αυτής της φυσικής διαδικασίας καθαρισμού, η οποία είναι η πιο συντηρητική μέθοδος καθαρισμού, τα φαγοκύτταρα και τα πρωτεολυτικά ένζυμα αποικοδομούν τον νεκρωτικό ιστό. Αυτή η διαδικασία καθαρισμού είναι εξαιρετικά επιλεκτική, καθώς επηρεάζει μόνο τον νεκρωτικό ιστό και συνιστάται για τομές που δεν είναι μολυσμένες. Έχει τη δυνατότητα να είναι ευεργετική ως πρόσθετη θεραπεία για μολυσμένες αλλοιώσεις. Θα μπορούσε να συνδυαστεί με άλλες μεθόδους καθαρισμού, όπως ο μηχανικός καθαρισμός, κατά τη θεραπεία μολυσμένων αλλοιώσεων (Manna et al 2024).

3.2. Έλεγχος μόλυνσης

Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η μόλυνση τραύματος αυξάνει την πιθανότητα καθυστερημένης επούλωσης και ακρωτηριασμού. Η διάγνωση μιας λοίμωξης σε μια περίπτωση διαβητικού ποδιού και η θεραπεία με αντιβιοτικά είναι απαραίτητες για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων (Everett, Mathioudakis 2018). Μια ποικιλία επικουρικών παρεμβάσεων μπορεί να είναι ωφέλιμη για την επιτάχυνση της επούλωσης τραυμάτων μετά την κατάλληλη διαχείριση της απομάκρυνσης νεκρωτικού ιστού, της λοίμωξης και της ισχαιμίας.

Τα αντιβιοτικά δεν συνιστώνται για διαβητικά έλκη εκτός εάν υπάρχουν ενδείξεις λοίμωξης. Τα από του στόματος αντιβιοτικά που στοχεύουν τους Gram-θετικούς κόκκους, όπως οι στρεπτόκοκκοι και ο *Staphylococcus aureus*, είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία μέτριων λοιμώξεων σε εξωτερικούς ασθενείς. Φάρμακα όπως η κεφαλεξίνη, η δικλοξακιλλίνη, η αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό ή η κλινδαμυκίνη είναι αποτελεσματικές επιλογές (Noor et al 2017).

Όταν οι ασθενείς έχουν μέτριες έως σοβαρές λοιμώξεις, πρέπει να εισαχθούν για παρεντερική αντιβιοτική θεραπεία. Οι Gram-θετικοί κόκκοι, τα υποχρεωτικά αναερόβια και τα επιθετικά Gram-αρνητικά αερόβια θα πρέπει να ενσωματωθούν στους στόχους των θεραπειών. Το MRSA είναι ευαίσθητο στη βανκομυκίνη, τη λινεζολίδη ή τη δαπτομυκίνη (Noor et al 2017).

3.3 Τοπική αντιμικροβιακή θεραπεία

3.3.1. Θεραπεία με βάση το ιώδιο

Το ιώδιο Cadexomer (π.χ., Iodosorb) είναι ένα αντιβακτηριακό προϊόν που διευκολύνει την επούλωση των πληγών διατηρώντας υγρό το περιβάλλον των πληγών. Το ιώδιο Cadexomer είναι ικανό να εξαλείψει όλους τους θετικούς κατά Gram και αρνητικούς κατά Gram μικροοργανισμούς. Παρόλο που υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις ότι το ιώδιο Cadexomer παράγει υψηλότερους ρυθμούς επούλωσης από τη συμβατική θεραπεία σε τοπικές συνθέσεις, θα πρέπει να λαμβάνεται κυρίως υπόψη για βραχυπρόθεσμη χρήση (Armstrong, Meyr 2022).

3.3.2. Θεραπεία με βάση τον άργυρο

Τα επιθέματα αργύρου μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πρωτογενή ή δευτερογενή επιθέματα για τη θεραπεία ελαφριάς, μέτριας ή βαριάς έκκρισης τόσο σε οξεία όσο και σε χρόνια τραύματα, συμπεριλαμβανομένων των ελκών DFU, των ελκών πίεσης και των ελκών των ποδιών.

Τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι τα επιθέματα αργύρου ενισχύουν τον ρυθμό επούλωσης των DFU, μειώνουν τον χρόνο που απαιτείται για πλήρη επούλωση, μειώνουν τη διάρκεια της νοσηλείας στο νοσοκομείο και αυξάνουν τον ρυθμό εξάλειψης της λοίμωξης. Ωστόσο, δεν είχαν σημαντικό αντίκτυπο στη μείωση της επιφάνειας του έλκους (Luo et al 2022).

3.3.3. Θεραπεία με βάση το μέλι

Η υψηλή οσμωτικότητα του μελιού και η περιεκτικότητα σε υπεροξείδιο του υδρογόνου προσδίδουν αντιβακτηριακή δράση ευρέος φάσματος. Διαπιστώθηκε ότι τα επιθέματα μελιού επιταχύνουν αποτελεσματικά την επούλωση των πληγών και την απομάκρυνση των βακτηρίων εντός των αρχικών 1 έως 2 εβδομάδων εφαρμογής, όπως υποδεικνύεται από μια μετα-ανάλυση. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να διατυπωθούν συστάσεις για τη συνήθη χρήση του μελιού για όλους τους τύπους πληγών, όπως δείχνουν τα ευρήματα συστηματικών ανασκοπήσεων που αξιολογούν την ικανότητα του μελιού να βοηθά στην επούλωση σε μια ποικιλία πληγών. Ορισμένοι τύποι πληγών, όπως τα εγκαύματα, μπορεί να ωφεληθούν, ενώ άλλοι, όπως τα χρόνια φλεβικά έλκη, μπορεί να μην ωφεληθούν (Armstrong, Meyr 2022).

3.4. Νέες τεχνολογίες:

3.4.1. Θεραπεία με αρνητική πίεση (NPWT)

Η NPWT είναι μια μη επεμβατική θεραπεία που εφαρμόζει αρνητική πίεση (συνήθως -75 έως -125 mmHg) στο τραύμα μέσω ενός συστήματος αφρού και φραγμού που συνδέεται με αντλία. Ο μηχανισμός δράσης περιλαμβάνει:

- Μηχανική συστολή των ορίων του τραύματος, που οδηγεί σε μείωση του μεγέθους του (Armstrong et al., 2017).
- Αφαίρεση εξιδρώματος, μειώνοντας το οίδημα και την παρουσία παθογόνων μικροοργανισμών (Liu et al., 2023).
- Διέγερση αγγειογένεσης και σχηματισμού κοκκιώδους ιστού, επιταχύνοντας την επούλωση (Zhou et al., 2022).

Ο συνδυασμός αυτών των επιδράσεων καθιστά την NPWT ιδιαίτερα ευεργετική σε τραύματα με κακή αγγείωση, νεκρωτικούς ιστούς ή παρουσία λοίμωξης.

Κλινική αποτελεσματικότητα της NPWT σε DFUs

Σημαντικές κλινικές μελέτες έχουν αναδείξει την υπεροχή της NPWT έναντι της παραδοσιακής θεραπείας τραυμάτων. Μια μετα-ανάλυση του Zhang et al. (2023), που περιελάμβανε 1.928 ασθενείς με DFUs, έδειξε ότι η NPWT συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερα ποσοστά πλήρους επούλωσης (RR=1.42, $p<0.001$), ταχύτερη επούλωση και μικρότερη πιθανότητα λοιμώξεων.

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη από τον Armstrong et al. (2017), με 162 ασθενείς, έδειξε ότι η NPWT οδήγησε σε πλήρη επούλωση σε 56% των περιπτώσεων εντός 16 εβδομάδων, συγκριτικά με 39% στην ομάδα ελέγχου που έλαβε παραδοσιακούς επιδέσμους. Επιπλέον, η ανάγκη για ακρωτηριασμό μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα NPWT.

Άλλη πρόσφατη μελέτη του Liu et al. (2023), η οποία εστίασε σε ασθενείς με νευροπαθητικά έλκη, επιβεβαίωσε ότι η NPWT μείωσε τη διάρκεια θεραπείας κατά 30% και αύξησε τη δημιουργία κοκκιώδους ιστού σε σύγκριση με τη θεραπεία με υγρούς επιδέσμους.

Ασφάλεια και επιπλοκές

Η NPWT είναι γενικά καλά ανεκτή, ωστόσο, υπάρχουν αναφορές επιπλοκών, όπως:

- Αιμορραγία, ειδικά σε τραύματα με αγγειακή έκθεση.
- Ερεθισμός του δέρματος λόγω της συγκολλητικής μεμβράνης.
- Διαταραχές πίεσης όταν η αντλία δυσλειτουργεί (Zhou et al., 2022).

Παρόλα αυτά, τα συνολικά ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών είναι παρόμοια ή χαμηλότερα σε σχέση με την παραδοσιακή θεραπεία.

Οικονομική αποδοτικότητα

Αν και η αρχική εφαρμογή της NPWT μπορεί να έχει αυξημένο κόστος σε σχέση με τους απλούς επιδέσμους, μελέτες έχουν δείξει ότι μειώνει το συνολικό κόστος θεραπείας, καθώς απαιτεί λιγότερες αλλαγές επιδέσμων, μειώνει τις νοσηλείες και τους ακρωτηριασμούς (He et al., 2022). Η μελέτη αυτή ανέδειξε ότι η NPWT εξοικονομεί κατά μέσο όρο \$2,000 ανά ασθενή συγκριτικά με την παραδοσιακή φροντίδα.

Συνδυασμός NPWT με άλλες θεραπείες

Η NPWT μπορεί να συνδυαστεί με άλλες στρατηγικές, όπως:

- Χειρουργικός καθαρισμός (debridement)
- Χρήση αυξητικών παραγόντων
- Εφαρμογή κυτταρικών θεραπειών (π.χ. αυτόλογα μοσχεύματα επιθηλιακών κυττάρων)

Η συνδυαστική χρήση ενισχύει τα αποτελέσματα και προσφέρει καλύτερη πρόγνωση στους ασθενείς με δύσκολα επουλώσιμα έλκη (Zubair et al., 2023).

Κατευθυντήριες οδηγίες

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF), η NPWT συνιστάται για ταχείες επουλώσεις σε μετεγχειρητικά τραύματα ή σε βαθιά, επιμολυσμένα DFUs, όταν εφαρμόζεται από εκπαιδευμένο προσωπικό (IWGDF, 2023).

Συμπεράσματα

Η θεραπεία με αρνητική πίεση έχει μεταμορφώσει την προσέγγιση στη φροντίδα των διαβητικών ελκών ποδιού. Τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η NPWT επιταχύνει την επούλωση, μειώνει τις επιπλοκές και είναι συνολικά αποδοτική, τόσο κλινικά όσο και οικονομικά. Η ευρεία εφαρμογή της σε εξειδικευμένα πλαίσια, με παράλληλη αντιμετώπιση των υποκείμενων αιτίων (π.χ. γλυκαιμικός έλεγχος, παπούτσια εκφόρτισης), μπορεί να μειώσει σημαντικά την επιβάρυνση από τα DFUs παγκοσμίως.

3.4.2. Χρήση βιοϋλικών και αυξητικών παραγόντων

Οι αυξητικοί παράγοντες είναι πρωτεΐνες που ρυθμίζουν την κυτταρική διαφοροποίηση, τον πολλαπλασιασμό και την αγγειογένεση. Σε ασθενείς με διαβήτη, η ενδογενής παραγωγή αυτών των παραγόντων είναι μειωμένη, γεγονός που καθυστερεί την επούλωση των τραυμάτων (Zhou et al., 2022).

Κύριοι αυξητικοί παράγοντες

- PDGF (Platelet-Derived Growth Factor): Ενισχύει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και την αγγειογένεση. Το becaplermin (μορφή του PDGF-BB) έχει εγκριθεί από το FDA για τη θεραπεία DFUs (Han et al., 2021).
- EGF (Epidermal Growth Factor): Ενισχύει τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση επιθηλιακών κυττάρων και ινοβλαστών.
- FGF (Fibroblast Growth Factor): Διεγείρει την αγγειογένεση και τον σχηματισμό κοκκιώδους ιστού (Narayana et al., 2021).
- VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor): Κρίσιμος για τη δημιουργία νέων αγγείων σε ισχαιμικά DFUs (Zhang et al., 2023).

Ωστόσο, οι ελεύθεροι αυξητικοί παράγοντες έχουν μικρό χρόνο ημίσειας ζωής και περιορισμένη διείσδυση στους ιστούς, γι' αυτό συνδυάζονται με βιοϋλικά για μεγαλύτερη σταθερότητα και στοχευμένη απελευθέρωση (Rahmati et al., 2022).

Χρήση βιοϋλικών

Τα βιοϋλικά μπορούν να λειτουργούν ως φορείς μεταφοράς και ελεγχόμενης απελευθέρωσης αυξητικών παραγόντων ή ακόμα και να έχουν από μόνα τους βιοδραστικές ιδιότητες.

Τύποι βιοϋλικών

- Υδρογέλες: Παρέχουν υγρό περιβάλλον και επιτρέπουν την ενσωμάτωση αυξητικών παραγόντων ή βλαστοκυττάρων (Tang et al., 2022).
- Νανοΐνες: Προσφέρουν υψηλή επιφάνεια επαφής και μπορούν να τροποποιηθούν για ελεγχόμενη αποδέσμευση (Zhang et al., 2023).
- Μοσχεύματα εξωκυτταρικής μήτρας (ECM): Λειτουργούν ως προσωρινό υπόστρωμα για την κυτταρική αναγέννηση, προάγοντας τη φυσιολογική αρχιτεκτονική του δέρματος (Domaszewska-Szostek et al., 2023).
- Scaffolds με πολυμερή: Όπως PLGA (poly-lactic-co-glycolic acid), τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μεταφορά αυξητικών παραγόντων με επιτυχία (Liu et al., 2023).

Η κατάλληλη επιλογή βιοϋλικού εξαρτάται από τον τύπο του έλκους, την παρουσία λοίμωξης και τις εξατομικευμένες ανάγκες του ασθενούς.

Συνδυασμένες προσεγγίσεις: Βιοϋλικά + Αυξητικοί παράγοντες

Ο συνδυασμός αυτών των τεχνολογιών ενισχύει την αποτελεσματικότητα και σταθερότητα των αυξητικών παραγόντων, οδηγώντας σε σημαντικά βελτιωμένα ποσοστά επούλωσης. Σύμφωνα με τον Rahmati et al. (2022), τα έλκη που αντιμετωπίστηκαν με υδρογέλες EGF εμφάνισαν επούλωση σε ποσοστό 78% σε διάστημα 12 εβδομάδων, συγκριτικά με 44% στην ομάδα ελέγχου.

Μία πρόσφατη μελέτη από τον Zhang et al. (2023) παρουσίασε μια σύγχρονη προσέγγιση με νανοΐνες φορτωμένες με VEGF, η οποία προκάλεσε σημαντική αύξηση της αγγείωσης και μείωση της φλεγμονής σε προκλινικά μοντέλα.

Κλινικά δεδομένα

Οι περισσότερες μελέτες μέχρι στιγμής είναι προκλινικές ή μικρής κλίμακας, ωστόσο τα ευρήματα είναι ενθαρρυντικά. Σε συστηματική ανασκόπηση 12 κλινικών μελετών, οι τοπικά εφαρμοσμένοι αυξητικοί παράγοντες επιτάχυναν την επούλωση των DFUs κατά 30–50% (Han et al., 2021). Το PRP (Platelet-Rich Plasma), φυσική πηγή πολλαπλών αυξητικών παραγόντων, έχει δείξει σε πολλαπλές μελέτες βελτίωση επούλωσης σε δύσκολα έλκη (Narayana et al., 2021).

Περιορισμοί και προοπτικές

Παρά την πρόοδο στη χρήση αυξητικών παραγόντων, υπάρχουν διάφορες προκλήσεις όπως

- Υψηλό κόστος παραγωγής βιοδραστικών συστημάτων
- Έλλειψη μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών φάσης III
- Ποικιλομορφία των ασθενών με DFUs που καθιστά δύσκολη την τυποποίηση θεραπείας (Liu et al., 2023)

Ωστόσο, οι συνεχιζόμενες έρευνες σε βιοϋβριδικά συστήματα και η χρήση τεχνητής νοημοσύνης για την πρόβλεψη επούλωσης αναμένεται να οδηγήσουν σε πιο στοχευμένες και εξατομικευμένες θεραπείες (Tang et al., 2022).

Συμπεράσματα

Η θεραπεία με βιοϋλικά και αυξητικούς παράγοντες προσφέρει μια καινοτόμο και υποσχόμενη προσέγγιση για τη διαχείριση των διαβητικών ελκών ποδιού. Ο συνδυασμός των δύο τεχνολογιών βελτιώνει την απόδοση των παραγόντων επούλωσης, ενισχύει την αγγειογένεση και επιταχύνει την αποκατάσταση του δέρματος. Παρά τις προκλήσεις, η εστιασμένη έρευνα και η τεχνολογική εξέλιξη δημιουργούν τις προϋποθέσεις για κλινική μετάφραση αυτών των μεθόδων σε ευρεία κλίμακα.

3.4.3. Υπερβαρική οξυγονοθεραπεία (HBOT)

Η υπερβαρική θεραπεία (HBOT) είναι μια διαδικασία που συνήθως λαμβάνει χώρα σε έναν περιορισμένο υπερβαρικό θάλαμο και περιλαμβάνει τη χορήγηση 100% οξυγόνου σε πιέσεις που υπερβαίνουν τα ατμοσφαιρικά επίπεδα. Ο στόχος αυτής της θεραπείας είναι η βελτίωση της παροχής οξυγόνου στους ισχαιμικούς ιστούς και η διέγερση βιολογικών διεργασιών που διευκολύνουν την επούλωση τραυμάτων (Thom, 2011).

Μηχανισμοί Δράσης

Η μερική πίεση οξυγόνου στους ιστούς αυξάνεται σημαντικά από την HBOT, η οποία βελτιώνει επίσης τη διαλυτότητα του οξυγόνου στο πλάσμα. Αρκετές κρίσιμες διεργασίες για την επούλωση τραυμάτων διευκολύνονται από αυτήν την αύξηση όπως:

- Αγγειογένεση και πολλαπλασιασμός ινοβλαστών: Το οξυγόνο είναι απαραίτητο για τη σύνθεση κολλαγόνου και την αγγειογένεση, οι οποίες είναι και οι δύο απαραίτητες διεργασίες για την αναγέννηση των ιστών (Bonì et al., 2020).

- Ενισχυμένη λειτουργία λευκοκυττάρων: Η οξειδωτική αύξηση στα ουδετερόφιλα ενισχύεται από το οξυγόνο, το οποίο βελτιώνει την ικανότητά τους να καταπολεμούν τις λοιμώξεις (Thom, 2009).
- Μείωση οιδήματος: Η φλεγμονή και το οίδημα μετριάζονται από την αγγειοσύσπαση, η οποία προκαλείται από την αυξημένη τάση οξυγόνου (Guo & DiPietro, 2010).

Η θεραπευτική λειτουργία του HBOT στη διαχείριση χρόνιων τραυμάτων, ιδιαίτερα εκείνων που δεν επουλώνονται με τη συμβατική φροντίδα, τεκμηριώνεται από αυτούς τους μηχανισμούς.

Κλινική Αποτελεσματικότητα

Επούλωση Τραυμάτων

Η αποτελεσματικότητα του HBOT στην ενίσχυση των αποτελεσμάτων επούλωσης σε ασθενείς με DFUs έχει αποδειχθεί με συνέπεια σε πρόσφατες μετα-ανασκοπήσεις και κλινικές δοκιμές. Οι Imam et al. (2024) διεξήγαγαν μια μετα-ανάλυση δεδομένων από περισσότερους από 7.200 ασθενείς, η οποία αποκάλυψε ότι το HBOT αύξησε σημαντικά το ποσοστό πλήρους επούλωσης του έλκους σε σύγκριση με την τυπική θεραπεία (λόγος πιθανοτήτων [OR] = 14,39; $p < .001$).

Στο ίδιο πνεύμα, οι Chen et al. (2024) διεξήγαγαν μια συστηματική ανασκόπηση 29 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών που περιελάμβαναν 1.764 ασθενείς. Διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν HBOT είχαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό πλήρους επούλωσης του έλκους (46,76%) από εκείνους της ομάδας ελέγχου (24,46%).

Αυτά τα αποτελέσματα συμφωνούν με άλλες συστηματικές αξιολογήσεις, οι οποίες τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα του HBOT ως συμπληρωματικό φάρμακο στη θεραπεία χρόνιων DFUs (Kranke et al., 2015).

Πρόληψη Ακρωτηριασμού

Η διατήρηση του άκρου αποτελεί κρίσιμο στόχο της διαχείρισης της HBOT, και τα στοιχεία δείχνουν ότι η HBOT μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο ακρωτηριασμού. Σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου (45,00%), οι ασθενείς που έλαβαν HBOT είχαν χαμηλότερο συνολικό ποσοστό ακρωτηριασμού (26,03%) στη μελέτη που διεξήχθη από τους Chen et al. (2024).

Οι Wang et al. (2024) βελτίωσαν περαιτέρω αυτήν την ανάλυση με βάση τη σοβαρότητα του έλκους, προσδιορίζοντας ότι η YBOT μείωσε σημαντικά τους μικρούς ακρωτηριασμούς σε ασθενείς με έλκη βαθμού Wagner III και τους μεγάλους ακρωτηριασμούς σε ασθενείς με έλκη βαθμού IV. Αυτό υποδηλώνει ότι η HBOT είναι ιδιαίτερα πλεονεκτική σε περιπτώσεις μέτριας έως μεγάλης σοβαρότητας.

Μειωμένη Θνησιμότητα

Η HBOT μπορεί να επηρεάσει συστηματικά αποτελέσματα, όπως η θνησιμότητα, εκτός από τα αποτελέσματα που αφορούν συγκεκριμένα το τραύμα. Αν και οι μηχανισμοί δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητοί, οι Imam et al. (2024) ανέφεραν σημαντικά μειωμένο ποσοστό θνησιμότητας στην ομάδα HBOT (λόγος πιθανοτήτων = 0,22; $p = 0,01$). Αυτή η ανακάλυψη υπογραμμίζει τη δυνατότητα για ευρύτερα συστηματικά οφέλη που μπορούν να επιτευχθούν μέσω της ενισχυμένης οξυγόνωσης σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση με DFUs.

Ασφάλεια και Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Η HBOT θεωρείται γενικά ασφαλής να και υπάρχουν πιθανοί κίνδυνοι. Το βαροτραύμα (ιδιαίτερα στα αυτιά και τους πνεύμονες), η τοξικότητα οξυγόνου (με αποτέλεσμα πχ σπασμοί), η κλειστοφοβία και η παροδική μυωπία είναι μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών (Memar et al., 2019). Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερη στην ομάδα HBOT (17,37%) από ό,τι στην ομάδα ελέγχου (8,27%) στην ανάλυση που διεξήγαγαν οι Chen et al. (2024).

Κατά συνέπεια, είναι επιτακτική η εφαρμογή σχολαστικών διαδικασιών επιλογής και παρακολούθησης ασθενών, προκειμένου να μετριαστούν οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τη θεραπεία.

Περιορισμοί των Αποδεικτικών Στοιχείων

Παρά τα αισιόδοξα δεδομένα, υπάρχουν πολυάριθμοι περιορισμοί στην τρέχουσα έρευνα HBOT για τις DFUs:

- Οι άμεσες συγκρίσεις περιπλέκονται από την ετερογένεια των πρωτοκόλλων μελέτης, τη δοσολογία οξυγόνου, τη συχνότητα θεραπείας και τη διαβάθμιση του έλκους (Kranke et al., 2015).
- Η ποιότητα των στοιχείων σε πολυάριθμες μελέτες παραμένει χαμηλή έως μέτρια ως αποτέλεσμα των σύντομων περιόδων παρακολούθησης, της

έλλειψης τυφλοποίησης και των μικρών μεγεθών δειγμάτων (Wang et al., 2024).

- Σε συνθήκες με χαμηλούς πόρους, το κόστος και η προσβασιμότητα των υπερβαρικών εγκαταστάσεων εξακολουθούν να αποτελούν εμπόδια.

Κατά συνέπεια, αν και τα παρόντα ευρήματα είναι ενθαρρυντικά, απαιτούνται πρόσθετες μακροπρόθεσμες, υψηλής ποιότητας μελέτες για την ενίσχυση των κλινικών κατευθυντήριων γραμμών.

Κλινικές Προτάσεις

Η υπερβαρική θεραπεία συνιστάται επί του παρόντος από την Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS) ως συμπληρωματική θεραπεία για τις υποθαλάσσιες και υπερβαρικές λοιμώξεις βαθμού III ή υψηλότερου κατά Wagner που δεν έχουν ανταποκριθεί στη συμβατική φροντίδα (UHMS, 2022). Παρ' όλα αυτά, είναι ζωτικής σημασίας η εφαρμογή υπερβαρικής θεραπείας ως μέρος ενός ολοκληρωμένου συστήματος φροντίδας τραυμάτων που περιλαμβάνει καθαρισμό, εκκένωση, έλεγχο λοιμώξεων και γλυκαιμική διαχείριση.

Συμπερασματικά

Η υπερβαρική θεραπεία (HBOT) αποτελεί μια πιθανή συμπληρωματική θεραπεία στη διαχείριση των ελκών του διαβητικού ποδιού, καθώς έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην προώθηση της επούλωσης των τραυμάτων, στη μείωση των ποσοστών ακρωτηριασμού και ενδεχομένως στη μείωση της θνησιμότητας. Παρ' όλα αυτά, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω της αναγκαιότητας αξιολόγησης κινδύνου-οφέλους για κάθε ασθενή και των περιορισμών των τρεχουσών δεδομένων. Προκειμένου να διευκρινιστεί η λειτουργία της υπερβαρικής θεραπείας (HBOT) στη θεραπεία του έλκους διαβητικού ποδιού, είναι επιτακτική η διεξαγωγή συνεχούς έρευνας σχετικά με τα βέλτιστα πρωτόκολλα δοσολογίας, την επιλογή ασθενών και τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα.

3.4.4. Μοσχεύματα δέρματος ψαριών

Ο Μηχανισμός Δράσης των Δερματικών Μοσχευμάτων Ψαριών

Ο μπακαλιάρος του Βόρειου Ατλαντικού είναι η πηγή δερματικών μοσχευμάτων ψαριών, τα οποία υποβάλλονται σε επεξεργασία για να διατηρήσουν τη φυσική ECM χωρίς να προκαλούν ανοσολογική απόρριψη. Δομικές πρωτεΐνες,

συμπεριλαμβανομένων των γλυκοζαμινογλυκανών, της ελαστίνης και του κολλαγόνου, υπάρχουν σε αυτά τα μοσχεύματα, τα οποία είναι ενδεικτικά της ανθρώπινης επιδερμίδας. Επιπλέον, είναι άφθονα σε ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, τα οποία εμφανίζουν αντιμικροβιακές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (Zhao et al., 2024). Αυτή η βιοχημική σύνθεση επιταχύνει την επούλωση τραυμάτων και την αναγέννηση των ιστών προάγοντας την κυτταρική διήθηση, την αγγειογένεση και την επιθηλιοποίηση.

Κλινικά Στοιχεία

Η αποτελεσματικότητα των δερματικών μοσχευμάτων ψαριών στη διαχείριση χρόνιων DFUs είναι ανώτερη από αυτή της συνήθους φροντίδας (SOC), όπως αποδεικνύεται από ένα αυξανόμενο σύνολο κλινικής έρευνας. Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (RCT) που διεξήχθη από τους Lullove et al. (2021), ασθενείς με μη επουλούμενα DFUs τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε SOC είτε SOC με εβδομαδιαίες εφαρμογές δερματικών μοσχευμάτων ψαριών (FSG) πλούσιων σε ωμέγα-3. Στις 12 εβδομάδες, η ομάδα FSG πέτυχε πλήρες κλείσιμο τραύματος στο 67% των περιπτώσεων, ενώ η ομάδα SOC το πέτυχε μόνο στο 32% των περιπτώσεων. Αυτή η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,0152$).

Οι Liden et al. (2024) διεξήγαγαν μια αναδρομική μελέτη σε πολλά κέντρα για να συγκρίνουν μοσχεύματα δέρματος ψαριού και επιδέσμους κολλαγόνου-αλγινικού σε ασθενείς με χρόνιες DFU. Σε σύγκριση με την ομάδα σύγκρισης, η ομάδα που έλαβε FSG επέδειξε σημαντικά ανώτερα αποτελέσματα, με το 56,9% των ασθενών να επιτυγχάνουν πλήρες κλείσιμο στις 12 εβδομάδες, σε αντίθεση με το 31,4% στην ομάδα σύγκρισης. Η ομάδα FSG παρουσίασε επίσης μεγαλύτερη μέση μείωση της περιοχής της βλάβης (86,3% έναντι 64,0%, $p = 0,0282$).

Αυτά τα ευρήματα επικυρώθηκαν περαιτέρω από μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που διεξήχθη από τους Gao et al. (2024), η οποία περιελάμβανε οκτώ κλινικές μελέτες και 390 ασθενείς. Σε σύγκριση με το SOC, η συγκεντρωτική ανάλυση έδειξε ότι τα δερματικά μοσχεύματα ψαριών αύξησαν σημαντικά τα ποσοστά επούλωσης ($OR = 3,44$; 95% CI: 2,03–5,82; $p < 0,001$). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι μελέτες δεν ανέφεραν αυξημένους κινδύνους μόλυνσης ή υποτροπής έλκους, γεγονός που υποδηλώνει ότι η θεραπεία είναι ασφαλής και αποτελεσματική.

Κόστος-Αποδοτικότητα των Δερματικών Μοσχευμάτων Ψαριών

Εκτός από την κλινική τους αποτελεσματικότητα, τα εμφυτεύματα δέρματος ψαριών μπορούν να προσφέρουν σημαντικά οικονομικά οφέλη. Οι Winters et al. (2020) διεξήγαγαν μια αναδρομική ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας που συνέκρινε το κόστος ανά επουλωμένο έλκος των FSG και του SOC. Η έρευνα αποκάλυψε ότι τα δερματικά μοσχεύματα ψαριών οδήγησαν σε υψηλότερα ποσοστά επούλωσης (83,2% έναντι 63,4%), λιγότερους ακρωτηριασμούς (4,6% έναντι 6,9%) και μειωμένο συνολικό κόστος (11.210 \$ έναντι 15.075 \$ ανά επουλωμένο τραύμα). Η μελέτη έδειξε επίσης ότι η ομάδα FSG είχε βελτιωμένα έτη ζωής προσαρμοσμένα στην ποιότητα (QALYs) (0,676 έναντι 0,605), γεγονός που υποστηρίζει περαιτέρω τη μακροπρόθεσμη αξία τους στη φροντίδα χρόνιων τραυμάτων.

Αυτά τα αποτελέσματα τεκμηριώνουν την υπόθεση ότι, παρά το υψηλότερο αρχικό κόστος των μοσχευμάτων δέρματος ψαριού σε σύγκριση με τους παραδοσιακούς επιδέσμους, μπορούν να μειώσουν σημαντικά τις μακροπρόθεσμες δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης επιταχύνοντας το κλείσιμο του τραύματος και αποτρέποντας επιπλοκές όπως η μόλυνση και ο ακρωτηριασμός (Winters et al., 2020).

Ανοχή και Ασφάλεια

Κατά την εισαγωγή νέων βιολογικών θεραπειών, η ασφάλεια αποτελεί πρωταρχικό μέλημα. Παρ' όλα αυτά, η έρευνα για τα εμφυτεύματα δέρματος ψαριού έχει δείξει ευνοϊκά προφίλ ασφάλειας. Οι Lulllove et al. (2021) δεν έχουν αναφέρει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το μόσχευμα. Οι Gao et al. (2024) επίσης δεν ανακάλυψαν σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των ομάδων FSG και SOC στη μετα-ανάλυσή τους. Η ελάχιστη ανοσογονικότητα του δέρματος ψαριού πιθανότατα οφείλεται στην ακυτταρική φύση και την απουσία πρωτεϊνών θηλαστικών ή ανθρώπων (Zhao et al., 2024).

Η Ενσωμάτωση Κλινικών Οδηγιών στην Πράξη

Παρόλο που τα FSG δεν περιλαμβάνονται ακόμη καθολικά σε σημαντικές διεθνείς οδηγίες, η αυξανόμενη κλινική χρήση τους επηρεάζει την ανάπτυξη βέλτιστων πρακτικών. Τα μοσχεύματα δέρματος ψαριού αποτελούν πλέον ένα κοινό συστατικό των προηγμένων αλγορίθμων φροντίδας τραυμάτων σε πολλά κέντρα

φροντίδας τραυμάτων, ιδιαίτερα για ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη συμβατική θεραπεία εντός τεσσάρων εβδομάδων (Liden et al., 2024). Συνιστάται στους κλινικούς ιατρούς να εξετάσουν το ενδεχόμενο αυτής της θεραπείας νωρίτερα στη θεραπευτική οδό, καθώς η έγκαιρη εφαρμογή των FSG σε μη επουλούμενες βλάβες μπορεί να είναι απαραίτητη για τη μεγιστοποίηση των οφελών τους.

Μελλοντική Έρευνα και Περιορισμοί

Παρόλο που τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά, εξακολουθούν να υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί. Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, όπως τα ποσοστά υποτροπής του έλκους πέραν των 12-24 εβδομάδων, δεν αναφέρονται με συνέπεια και η πλειονότητα των διαθέσιμων μελετών έχει σχετικά μικρά μεγέθη δειγμάτων. Επιπλέον, υπάρχει ανεπαρκής συγκριτική έρευνα με άλλες προηγμένες θεραπείες τραυμάτων, συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπινων δερματικών αλλομοσχευμάτων, των αμνιακών μεμβρανών και του πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια. Προκειμένου να καθοριστεί περαιτέρω ο ρόλος των FSG, δικαιολογούνται μελλοντικές μεγάλης κλίμακας τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCT) με παρατεταμένες περιόδους παρακολούθησης και συγκρίσεις άμεσων δεδομένων (Gao et al., 2024).

Συμπερασματικά

Τα εμφυτεύματα δέρματος ψαριού αποτελούν μια κλινικά αποτελεσματική και βιολογικά ενεργή θεραπευτική επιλογή για χρόνια έλκη διαβητικού ποδιού. Η έρευνα καταδεικνύει σταθερά ότι τα FSG ξεπερνούν το πρότυπο φροντίδας όσον αφορά τα αποτελέσματα των ασθενών, τον χρόνο κλεισίματος του τραύματος και τα ποσοστά επούλωσης. Επιπλέον, η χρήση τους τεκμηριώνεται από ένα ισχυρό προφίλ ασφάλειας και ευνοϊκές αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας. Παρόλο που απαιτείται πρόσθετη έρευνα για την ενίσχυση της μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας και τη βελτίωση των κλινικών πρωτοκόλλων, τα τρέχοντα στοιχεία υποστηρίζουν την ενσωμάτωσή τους σε διεπιστημονικές στρατηγικές φροντίδας του διαβητικού ποδιού. Τα εμφυτεύματα δέρματος ψαριού παρέχουν μια πολύτιμη και καινοτόμο λύση για ασθενείς με χρόνια, μη επουλώσιμα έλκη.

3.5 Ρόλος της ομάδας φροντίδας (διεπιστημονική προσέγγιση)

Πολυάριθμοι παράγοντες συμβάλλουν στην ευαισθησία των διαβητικών ασθενών σε λοιμώξεις των ποδιών, συμπεριλαμβανομένης της περιφερικής νευροπάθειας, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της προστατευτικής αίσθησης, της περιφερικής αρτηριακής νόσου, η οποία χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή αιμάτωση, και των ανεπαρειών του ανοσοποιητικού συστήματος που εμποδίζουν τον έλεγχο των λοιμώξεων. Οι λοιμώξεις των μαλακών ιστών μπορούν να κλιμακωθούν γρήγορα χωρίς την κατάλληλη παρέμβαση, καθώς αυτοί οι παράγοντες συμβάλλουν στην ανάπτυξη και την εξέλιξή τους (Lipsky et al., 2012).

Στοιχεία της Διεπιστημονικής Ομάδας

Η συνεργασία μεταξύ διαφόρων επαγγελματιών υγείας είναι απαραίτητη για την αποτελεσματική διαχείριση των λοιμώξεων του ποδιού (DFI):

- Ενδοκρινολόγοι: Ενισχύουν τον γλυκαιμικό έλεγχο, ο οποίος είναι ένας κρίσιμος παράγοντας στη διαχείριση των λοιμώξεων και την αποκατάσταση τραυμάτων.
- Ειδικοί Λοιμωδών Νοσημάτων: Προσδιορίζουν την καταλληλότερη αντιβιοτική θεραπεία αναλύοντας τα αποτελέσματα της καλλιέργειας και την κλινική εικόνα.
- Αγγειοχειρουργοί: Αξιολογούν και, εάν είναι απαραίτητο, αποκαθιστούν την επαρκή ροή αίματος στο προσβεβλημένο άκρο.
- Ποδίατροι και ορθοπεδικοί χειρουργοί: Ασχολούνται με τον καθαρισμό, διαχειρίζονται τις δομικές παραμορφώσεις των ποδιών και εκτελούν απαραίτητες χειρουργικές επεμβάσεις.
- Νοσηλευτές Φροντίδας Τραυμάτων: Προσφέρουν εξειδικευμένες υπηρεσίες διαχείρισης τραυμάτων, όπως εκπαίδευση ασθενών και αλλαγές επιδέσμων.
- Ακτινολόγοι: Ερμηνεύουν απεικονιστικές μελέτες για να αξιολογήσουν τη σοβαρότητα της λοίμωξης και να ενημερώσουν για τις στρατηγικές θεραπείας.
- Φυσικοθεραπευτές: Παρέχουν βοήθεια με την εκπαίδευση κινητικότητας και προτείνουν τεχνικές αποφόρτισης για την πρόληψη της πίεσης στην μολυσμένη περιοχή.

Αυτή η συνεργατική προσέγγιση εγγυάται ολοκληρωμένη φροντίδα, η οποία καλύπτει όλες τις πτυχές της κατάστασης του ασθενούς (Lipsky et al., 2012).

Πλεονεκτήματα της Διεπιστημονικής Μεθοδολογίας

Πολλά πλεονεκτήματα έχουν συσχετιστεί με την εφαρμογή μιας διεπιστημονικής ομάδας για τη χορήγηση DFIs:

- Μειωμένα Ποσοστά Ακρωτηριασμού: Η πιθανότητα απώλειας άκρου μειώνεται με την έγκαιρη παρέμβαση και την πιο αποτελεσματική θεραπεία, η οποία διευκολύνεται από τη συντονισμένη φροντίδα (Lipsky et al., 2012).
- Ενισχυμένοι Χρόνοι Επούλωσης: Η ολοκληρωμένη διαχείριση αντιμετωπίζει όλους τους παράγοντες που επηρεάζουν την επούλωση τραυμάτων, με αποτέλεσμα την ταχύτερη ανάρρωση (Lipsky et al., 2012).
- Αυξημένη Ικανοποίηση Ασθενών: Στους ασθενείς παρέχεται ολοκληρωμένη φροντίδα, η οποία ενισχύει την ικανοποίησή τους και την προσήλωσή τους στα σχέδια θεραπείας (Lipsky et al., 2012).

Εμπόδια και Παράγοντες που Πρέπει να Λαμβάνονται υπόψη

Παρά τα οφέλη, υπάρχουν συγκεκριμένα εμπόδια στην εφαρμογή μιας διεπιστημονικής προσέγγισης:

- Κατανομή Πόρων: Ο συντονισμός πολλών ειδικών απαιτεί σημαντική δέσμευση και οργανωτικούς πόρους.
- Εμπόδια Επικοινωνίας: Η συνεκτική φροντίδα εξαρτάται από την αποτελεσματική επικοινωνία μεταξύ των μελών της ομάδας.
- Τυποποίηση της Φροντίδας: Η καθιέρωση τυποποιημένων πρωτοκόλλων μπορεί να διευκολύνει τη διαδικασία θεραπείας και να μειώσει τη μεταβλητότητα της φροντίδας (Lipsky et al., 2012).

Συμπερασματικά

Για την αποτελεσματική διαχείριση των κοινών λοιμώξεων των μαλακών ιστών στο διαβητικό πόδι, είναι απαραίτητη μια διεπιστημονική προσέγγιση. Αυτό το μοντέλο βελτιώνει τα αποτελέσματα των ασθενών, μειώνει τις επιπλοκές και ενισχύει την ποιότητα της φροντίδας ενσωματώνοντας την εμπειρογνωμοσύνη μιας ποικιλίας επαγγελματιών υγείας, αντιμετωπίζοντας έτσι την πολύπλευρη φύση των διαβητικών

ποδιών. Ο ρόλος των διεπιστημονικών ομάδων στη διαχείριση του διαβητικού ποδιού θα εδραιωθεί περαιτέρω από τις συνεχιζόμενες προσπάθειες για την υπέρβαση των προκλήσεων εφαρμογής.

Βιβλιογραφία

- Abate M, Schiavone C, Di Carlo L, Salini V. Achilles tendon and plantar fascia in recently diagnosed type II diabetes: role of body mass index. Clin Rheumatol 2012; 31: 1109-1113 [PMID: 22349878 DOI: 10.1007/s10067-012-1955-y]
- Allan J, Munro W, Figgins E. Foot deformities within the diabetic foot and their influence on biomechanics: A review of the literature. Prosthet Orthot Int 2016; 40: 182-192 [PMID: 26209425 DOI: 10.1177/0309364615592705]
- American Diabetes A. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. Diabetes Care. 2018;41:917–28.
- American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 3333-3341 [PMID: 14633825 DOI: 10.2337/diacare.26.12.3333]
- Andersen H. Motor dysfunction in diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2012; 28 Suppl 1: 89-92 [PMID: 22271730 DOI: 10.1002/dmrr.2257]
- Apte SS, Parks WC. Metalloproteinases: A parade of functions in matrix biology and an outlook for the future. Matrix Biol 2015; 44-46: 1-6 [PMID: 25916966 DOI: 10.1016/j.matbio.2015.04.005]
- Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. N Engl J Med. 2017;376:2367–75.
- Armstrong DG, de Asla RJ. Management of Diabetic Foot Ulcers. In: Connor RF, editor. UpToDate. Wolters Kluwer; 2022
- Armstrong DG, Meyr AJ. Basic principles of wound management. In: Connor RF, editor. UpToDate. Wolters Kluwer; 2022
- Armstrong, D. G., Boulton, A. J. M., & Bus, S. A. (2017). Diabetic foot ulcers and their recurrence. The New England Journal of Medicine, 376(24), 2367–2375. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1615439>
- Armstrong, D. G., Lavery, L. A., & Diabetic Foot Study Consortium. (2017). Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. The Lancet, 366(9498), 1704–1710. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67695-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67695-7)

- Arosi I, Hiner G, Rajbhandari S. Pathogenesis and Treatment of Callus in the Diabetic Foot. *Curr Diabetes Rev* 2016; 12: 179-183 [PMID: 26054651 DOI: 10.2174/1573399811666150609160219]
- Bader MS. Diabetic foot infection. *The Diabetic Foot*. 2008;78(1):71-79
- Bagdade JD, Root RK, Bulger RJ. Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes*. 1974;23(1):9-15. DOI: 10.2337/diab.23.1.9
- Bernstein RK. Physical signs of the intrinsic minus foot. *Diabetes Care* 2003; 26: 1945-1946 [PMID: 12766145 DOI: 10.2337/diacare.26.6.1945]
- Boni, R. A., et al. (2020). Wound healing and oxygen: A review. *Journal of Clinical Medicine*, 9(11), 3560. <https://doi.org/10.3390/jcm9113560>
- Boulton AJ, Kirsner RS, Vileikyte L. Clinical practice. Neuropathic diabetic foot ulcers. *N Engl J Med* 2004; 351: 48-55 [PMID: 15229307 DOI: 10.1056/NEJMcp032966]
- Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 1036-1042 [PMID: 10388963 DOI:10.2337/diacare.22.7.1036]
- Brings S, Fleming T, Freichel M, Muckenthaler MU, Herzig S, Nawroth PP. Dicarbonyls and Advanced Glycation End- Products in the Development of Diabetic Complications and Targets for Intervention. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 28475116 DOI: 10.3390/ijms18050984]
- Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004; 303: 1532-1535 [PMID: 15001782 DOI: 10.1126/science.1092385]
- Brown SJ, Handsaker JC, Bowling FL, Boulton AJ, Reeves ND. Diabetic peripheral neuropathy compromises balance during daily activities. *Diabetes Care* 2015; 38: 1116-1122 [PMID: 25765355 DOI: 10.2337/dc14-1982]
- Bus SA, Maas M, de Lange A, Michels RP, Levi M. Elevated plantar pressures in neuropathic diabetic patients with claw/hammer toe deformity. *J*

- Biomech 2005; 38: 1918-1925 [PMID: 16023481 DOI: 10.1016/j.jbiomech.2004.07.034]
- Bus SA, van Netten JJ, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y, et al. IWGDF guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32:16–24.
 - Bus SA, Yang QX, Wang JH, Smith MB, Wunderlich R, Cavanagh PR. Intrinsic muscle atrophy and toe deformity in the diabetic neuropathic foot: a magnetic resonance imaging study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1444-1450 [PMID: 12145248 DOI: 10.2337/diacare.25.8.1444]
 - Byun K, Yoo Y, Son M, Lee J, Jeong GB, Park YM, Salekdeh GH, Lee B. Advanced glycation end-products produced systemically and by macrophages: A common contributor to inflammation and degenerative diseases. *Pharmacol Ther* 2017; 177: 44-55 [PMID: 28223234 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.030]
 - Campitiello F, Mancone M, Corte AD, Guerniero R, Canonico S. An evaluation of an ultrasonic debridement system in patients with diabetic foot ulcers: A case series. *Journal of Wound Care*. 2018;27(4):222-228. DOI: 10.12968/jowc.2018.27.4.222
 - Carracher AM, Marathe PH, Close KL. International Diabetes Federation 2017. *J Diabetes* 2018; 10: 353-356 [PMID: 29345068 DOI: 10.1111/1753-0407.12644]
 - Chambers N. Wound Management. In: Hogston R, Simpson PM, editors. *Foundations of Nursing Practice*. London: Macmillan Education UK, 1999: 240-266
 - Chen, H. R., Lu, S. J., Wang, Q., et al. (2024). Application of hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot ulcers: A meta-analysis. *International Wound Journal*, 21(4), e14621. <https://doi.org/10.1111/iwj.14621>
 - Cheuy VA, Hastings MK, Mueller MJ. Metatarsophalangeal Hyperextension Movement Pattern Related to Diabetic Forefoot Deformity. *Phys Ther* 2016; 96: 1143-1151 [PMID: 26916930 DOI: 10.2522/ptj.20150361]
 - Chinese Diabetes Society, Society of Infectious Disease, Chinese Medical Association of Organization Repair and Regeneration Branch. Chinese

- guidelines for the prevention and treatment of diabetic foot (2019 edition) (in Chinese). Chinese Journal of Diabetes. 2019;11:92–108.
- Cui FF, Pan YY, Xie HH, Wang XH, Shi HX, Xiao J, Zhang HY, Chang HT, Jiang LP. Pressure Combined with Ischemia/Reperfusion Injury Induces Deep Tissue Injury via Endoplasmic Reticulum Stress in a Rat Pressure Ulcer Model. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 284 [PMID: 26927073 DOI: 10.3390/ijms17030284]
 - Dayya D, O'Neill OJ, Huedo- Medina TB, Habib N, Moore J, Iyer K. Debridement of diabetic foot ulcers. *Advances in Wound Care*. 2022;11(12):666-686. DOI: 10.1089/wound.2021.0016
 - Dayya D, O'Neill OJ, Huedo-Medina TB, Habib N, Moore J, Iyer K. Debridement of Diabetic Foot Ulcers. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2022; 11: 666-686 [PMID: 34376065 DOI: 10.1089/wound.2021.0016]
 - Del Core MA, Ahn J, Lewis RB, Raspovic KM, Lalli TA, Wukich DK. The evaluation and treatment of diabetic foot ulcers and diabetic foot infections. *Foot and Ankle Orthopaedics*. 2018;3(3):247301141878886. DOI: 10.1177/2473011418788864
 - Demidova-Rice TN, Geevarghese A, Herman IM. Bioactive peptides derived from vascular endothelial cell extracellular matrices promote microvascular morphogenesis and wound healing in vitro. *Wound Repair and Regeneration*. 2010;19(1):59-70. DOI: 10.1111/j.1524-475x.2010.00642.x
 - Domaszewska-Szostek, A., et al. (2023). Biomaterials as Carriers for Growth Factors in Wound Healing. *Molecular Biology Reports*, 50, 1183–1192. <https://doi.org/10.1007/s11033-024-09750-9>
 - Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S, Speak K. Hydrocolloid dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD009099 [PMID: 23922167 DOI: 10.1002/14651858.CD009099.pub3]
 - Everett E, Mathioudakis N. Update on Management of Diabetic Foot Ulcers. *Annals of the New York Academy of Sciences*; Jan 2018:1411(1):153

- Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet* 2005; 366: 1736-1743 [PMID: 16291068 DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67700-8]
- Fernando ME, Seneviratne RM, Tan YM, Lazzarini PA, Sangla KS, Cunningham M, Buttner PG, Golledge J. Intensive versus conventional glycaemic control for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; CD010764 [PMID: 26758576 DOI: 10.1002/14651858.CD010764.pub2]
- Ferroni L, Gardin C, Dalla Paola L, Campo G, Cimaglia P, Bellin G, Pinton P, Zavan B. Characterization of Dermal Stem Cells of Diabetic Patients. *Cells* 2019; 8 [PMID: 31315286 DOI: 10.3390/cells8070729]
- Fleck CA. Why “Wet to Dry”? *The Journal of the American College of Clinical Wound Specialists*. 6 Oct 2009;1(4):109-113. DOI: 10.1016/j.jcws.2009.09.003. PMID: 24527129; PMCID: PMC3601877
- Frykberg, R. G., & Banks, J. (2016). Challenges in the treatment of chronic wounds. *Advances in Wound Care*, 4(9), 560–582. <https://doi.org/10.1089/wound.2015.0635>
- Game, F. L., & Jeffcoate, W. J. (2020). The role of specialists in managing diabetic foot infections. *International Wound Journal*, 17(6), 1624–1631. <https://doi.org/10.1111/iwj.13418>
- Gao, J., Ge, L. X., Gao, Q. Y., Zhang, A. M., & Hu, L. J. (2024). Efficacy of acellular fish skin graft in the management of chronic ulcer: A systematic review and meta-analysis. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 409(1), 64. <https://doi.org/10.1007/s00423-024-03230-1>
- Guo, S., & DiPietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of Dental Research*, 89(3), 219–229. <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>
- Han, G., Ceilley, R. (2021). Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Advances in Therapy*, 38(1), 41–60. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01598-y>
- Hastings MK, Commean PK, Chen L, Zellers JA, Sinacore DR, Baker JC. Qualitative study of musculoskeletal tissues and their radiographic correlates

in diabetic neuropathic foot deformity. *Foot (Edinb)* 2021; 47: 101777 [PMID: 33957525 DOI: 10.1016/j.foot.2021.101777]

- He, L., Wang, Y., Zhang, Y., & Chen, C. (2022). Cost-effectiveness of negative pressure wound therapy for diabetic foot ulcers: A systematic review. *Journal of Foot and Ankle Research*, 15(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s13047-022-00569-w>
- Hiatt WR. Preventing atherothrombotic events in peripheral arterial disease: the use of antiplatelet therapy. *J Intern Med* 2002; 251: 193-206 [PMID: 11886478 DOI: 10.1046/j.1365-2796.2002.00947.x]
- Ikem R, Ikem I, Adebayo O, Soyoye D. An assessment of peripheral vascular disease in patients with diabetic foot ulcer. *Foot (Edinb)* 2010; 20: 114-117 [PMID: 20951569 DOI: 10.1016/j.foot.2010.09.002]
- Imam, M. S., Almutairi, A. K., Alhajri, A. M., et al. (2024). Effect of hyperbaric oxygen treatment on diabetic foot ulcers: A meta-analysis. *International Wound Journal*, 21(2), e14427. <https://doi.org/10.1111/iwj.14427>
- International Working Group on the Diabetic Foot. IWGDF guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease [Internet]. Available from: <https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2019/05/IWGDF-Guidelines-2019>.
- IWGDF (2023). IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease. Retrieved from: <https://iwgdfguidelines.org/>
- Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001; 24: 1433-1437 [PMID: 11473082 DOI: 10.2337/diacare.24.8.1433]
- Kajdaniuk D, Marek B, Borgiel-Marek H, Kos-Kudła B. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - part 1: in physiology and pathophysiology. *Endokrynol Pol* 2011; 62: 444-455 [PMID: 22069106]
- Karima M, Kantarci A, Ohira T, Hasturk H, Jones VL, Nam BH, Malabanan A, Trackman PC, Badwey JA, Van Dyke TE. Enhanced superoxide release and elevated protein kinase C activity in neutrophils from diabetic patients: association with periodontitis. *J Leukoc Biol* 2005; 78: 862-870 [PMID: 16081595 DOI: 10.1189/jlb.1004583]

- Kavitha, K. V., Tiwari, S., Purandare, V. B., Khedkar, S., Bhosale, S. S., & Unnikrishnan, A. G. (2020). Choice of wound care in diabetic foot ulcer: A practical approach. *World Journal of Diabetes*, 11(7), 400–413. <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i7.400>
- Kranke, P., Bennett, M. H., Martyn-St James, M., Schnabel, A., Debus, S. E., & Weibel, S. (2015). Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(6), CD004123. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004123.pub4>
- Kulwas A, Drela E, Jundziłł W, Góralczyk B, Ruszkowska-Ciastek B, Roś D. Circulating endothelial progenitor cells and angiogenic factors in diabetes complicated diabetic foot and without foot complications. *J Diabetes Complications* 2015; 29: 686-690 [PMID: 25872462 DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.03.013]
- Li J, Zhang YP, Kirsner RS. Angiogenesis in wound repair: angiogenic growth factors and the extracellular matrix. *Microsc Res Tech* 2003; 60: 107-114 [PMID: 12500267 DOI: 10.1002/jemt.10249]
- Li X. The association between MCP-1, VEGF polymorphisms and their serum levels in patients with diabetic foot ulcer. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e10959 [PMID: 29901584 DOI: 10.1097/MD.00000000000010959]
- Li, X., Zeng, Y., Wang, Y., Liu, L., & Yu, J. (2022). Advances in the diagnosis and treatment of diabetic foot infections: An updated review. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 903456. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.903456>
- Liao F, An R, Pu F, Burns S, Shen S, Jan YK. Effect of Exercise on Risk Factors of Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Phys Med Rehabil* 2019; 98: 103-116 [PMID: 30020090 DOI: 10.1097/PHM.0000000000001002]
- Liao X, Li S-H, El Akkawi MM, Fu X, Liu H, Huang Y. Surgical amputation for patients with diabetic foot ulcers: A Chinese expert panel consensus treatment guide. *Frontiers in Surgery*. 8 Nov 2022;9:1003339. DOI: 10.3389/fsurg.2022.1003339. PMID: 36425891; PMCID: PMC9679004

- Liden, B. A., Liu, T., Regulski, M., Foster, M., DeLeon, R., Palazzi, G., & Ramirez-GarciaLuna, J. L. (2024). A multicenter retrospective study comparing a polylactic acid CAMP with intact fish skin graft or a collagen dressing in the management of diabetic foot ulcers and venous leg ulcers. *Wounds*, 36(9), 297–302. <https://doi.org/10.25270/wnds/24060>
- Lim JZ, Ng NS, Thomas C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers. *J R Soc Med* 2017; 110: 104-109 [PMID: 28116957 DOI: 10.1177/0141076816688346]
- Lipsky, B. A., Berendt, A. R., Cornia, P. B., Pile, J. C., Peters, E. J. G., Armstrong, D. G., ... & Infectious Diseases Society of America. (2012). 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clinical Infectious Diseases*, 54(12), e132-e173.
- Lipsky, B. A., Senneville, E., Laouri, M., & Aragón-Sánchez, J. (2020). Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(7), 819–826. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.028>
- Liu, Y., et al. (2023). Smart Biomaterials for Wound Healing. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 11, 1124567. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1124567>
- Liu, Z., Wu, J., & Zhang, H. (2023). Clinical effectiveness of negative pressure wound therapy on diabetic foot ulcers: a randomized controlled trial. *International Wound Journal*, 20(3), 865–872. <https://doi.org/10.1111/iwj.14390>
- Lullove, E. J., Liden, B., Winters, C., McEneaney, P., Raphael, A., & Lantis II, J. C. (2021). A multicenter, blinded, randomized controlled clinical trial evaluating the effect of omega-3-rich fish skin in the treatment of chronic, nonresponsive diabetic foot ulcers. *Wounds*, 33(7), 169–177. <https://doi.org/10.25270/wnds/2021.169177>
- Luo Y, Li L, Zhao P, Yang C, Zhang J. Effectiveness of silver dressings in the treatment of diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Wound Care*. 2022;31(11):979-986. DOI: 10.12968/jowc.2022.31.11.979

- Mahali S, Raviprakash N, Raghavendra PB, Manna SK. Advanced glycation end products (AGEs) induce apoptosis via a novel pathway: involvement of Ca²⁺ mediated by interleukin-8 protein. *J Biol Chem* 2011; 286: 34903-34913 [PMID: 21862577 DOI: 10.1074/jbc.M111.279190]
- Malhotra S, Bello E, Kominsky S. Diabetic foot ulcerations: biomechanics, charcot foot, and total contact cast. *Semin Vasc Surg* 2012; 25: 66-69 [PMID: 22817854 DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2012.05.001]
- Manna B, Nahirniak P, Morrison CA. Wound Debridement. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan 2024. [Updated 2023 Apr 19]
- Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 921-929 [PMID: 16516072 DOI: 10.1016/j.jacc.2005.09.065]
- Memar, M. Y., Yekani, M., Alizadeh, N., Baghi, H. B. (2019). Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for infections. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 440–447. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.144>
- Menegazzo L, Ciciliot S, Poncina N, Mazzucato M, Persano M, Bonora B, Albiero M, Vigili de Kreutzenberg S, Avogaro A, Fadini GP. NETosis is induced by high glucose and associated with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2015; 52: 497-503 [PMID: 25387570 DOI: 10.1007/s00592-014-0676-x]
- Mervis JS, Phillips TJ. Pressure ulcers: Pathophysiology, epidemiology, risk factors, and presentation. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81: 881-890 [PMID: 30664905 DOI: 10.1016/j.jaad.2018.12.069]
- Mizia-Malarz A, Sobol G, Woś H. [Proangiogenic factors: vascular-endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor--the characteristics and function]. *Przegl Lek* 2008; 65: 353-357 [PMID: 19004235]
- Molines-Barroso RJ, Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez FJ, Álvaro-Afonso FJ, García-Morales E, García-Álvarez Y. Forefoot ulcer risk is associated with foot type in patients with diabetes and neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 114: 93-98 [PMID: 26810268 DOI: 10.1016/j.diabres.2016.01.008]

- Morley RL, Sharma A, Horsch AD, Hinchliffe RJ. Peripheral artery disease. *BMJ* 2018; 360: j5842 [PMID: 29419394 DOI: 10.1136/bmj.j5842]
- Murray HJ, Young MJ, Hollis S, Boulton AJ. The association between callus formation, high pressures and neuropathy in diabetic foot ulceration. *Diabet Med* 1996; 13: 979-982 [PMID: 8946157 DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199611)13:11<979::AID-DIA267>3.0.CO;2-A]
- Narayana, A., et al. (2021). Growth Factors in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 744868. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.744868>
- Noor S, Khan RU, Ahmad J. Understanding diabetic foot infection and its management. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. Apr-Jun 2017;11(2):149-156. DOI: 10.1016/j.dsx.2016.06.023. Epub 2016 Jun 18. PMID: 27377687
- Oliver TI, Mutluoglu M. Diabetic foot ulcer. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 8 Aug 2023. pp. 2-15. PMID: 30726013
- Patel S, Srivastava S, Singh MR, Singh D. Mechanistic insight into diabetic wounds: Pathogenesis, molecular targets and treatment strategies to pace wound healing. *Biomed Pharmacother* 2019; 112: 108615 [PMID: 30784919 DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108615]
- Peirce SM, Skalak TC, Rodeheaver GT. Ischemia-reperfusion injury in chronic pressure ulcer formation: a skin model in the rat. *Wound Repair Regen* 2000; 8: 68-76 [PMID: 10760216 DOI: 10.1046/j.1524-475x.2000.00068.x]
- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40: 136-154 [PMID: 27999003 DOI: 10.2337/dc16-2042]
- Rahim K, Saleha S, Zhu X, Huo L, Basit A, Franco OL. Bacterial Contribution in Chronicity of Wounds. *Microb Ecol* 2017; 73: 710-721 [PMID: 27742997 DOI: 10.1007/s00248-016-0867-9]
- Rahmati, M., et al. (2022). Controlled Delivery of Growth Factors Using Hydrogel-Based Scaffolds for Wound Healing Applications. *Biomaterials Science*, 10(2), 287–302. <https://doi.org/10.1039/d1bm01243g>

- Ramirez-Acuña JM, Cardenas-Cadena SA, Marquez-Salas PA, Garza-Veloz I, Perez-Favila A, Cid-Baez MA, Flores-Morales V, Martinez-Fierro ML. Diabetic Foot Ulcers: Current Advances in Antimicrobial Therapies and Emerging Treatments. *Antibiotics (Basel)* 2019; 8 [PMID: 31652990 DOI: 10.3390/antibiotics8040193]
- Raspovic KM, Wukich DK. Selfreported quality of life and diabetic foot infections. *The Journal of Foot and Ankle Surgery.* 2014;53(6):716-719. DOI: 10.1053/j.jfas.2014.06.011
- Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, Boulton AJ. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999; 22: 157-162 [PMID: 10333919 DOI: 10.2337/diacare.22.1.157]
- Reiber GE. Epidemiology and Health Care Costs of Diabetic Foot Problems. In: Veves A, Giurini JM, LoGerfo FW. *The Diabetic Foot*. Totowa: Humana Press, 2002
- 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 [PMID: 34768982 DOI: 10.3390/ijms222111552]
- Said G. Diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2013; 115: 579-589 [PMID: 23931803 DOI: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00033-3]
- Santema TB, Lenselink EA, Balm R, Ubbink DT. Comparing the Meggitt-Wagner and the University of Texas wound classification systems for diabetic foot ulcers: Inter-observer analyses. *International Wound Journal.* 2015;13(6):1137-1141. DOI: 10.1111/iwj.12429
- Schainfeld RM. Management of peripheral arterial disease and intermittent claudication. *J Am Board Fam Pract* 2001; 14: 443-450 [PMID: 11757887]
- Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, Stern DM. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. *J Clin Invest* 2001; 108: 949-955 [PMID: 11581294 DOI: 10.1172/jci14002]

- Senneville, E., Lipsky, B. A., Abbas, Z. G., Aragón-Sánchez, J., Diggle, M., Embil, J. M., ... & Urbancic, K. (2023). Updated international consensus on the management of diabetic foot infections. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 39(2), e3601. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3601>
- Sinacore DR, Gutekunst DJ, Hastings MK, Strube MJ, Bohnert KL, Prior FW, Johnson JE. Neuropathic midfoot deformity: associations with ankle and subtalar joint motion. *J Foot Ankle Res* 2013; 6: 11 [PMID: 23531372 DOI: 10.1186/1757-1146-6-11]
- Skopljak A, Sukalo A, Batic-Mujanovic O, Muftic M, Tiric-Campara M, Zunic L. Assessment of diabetic polyneuropathy and plantar pressure in patients with diabetes mellitus in prevention of diabetic foot. *Med Arch* 2014; 68: 389-393 [PMID: 25650237 DOI: 10.5455/medarh.2014.68.389-393]
- Soyoye DO, Abiodun OO, Ikem RT, Kolawole BA, Akintomide AO. Diabetes and peripheral artery disease: A review. *World J Diabetes* 2021; 12: 827-838 [PMID: 34168731 DOI: 10.4239/wjd.v12.i6.827]
- Strohal R, Dissemond J, Jordan O'Brien J, Piaggese A, Rimdeika R, Young T, et al. EWMA document: Debridement: An updated overview and clarification of the principle role of debridement. *Journal of Wound Care*. Jan 2013;22(1):5. DOI: 10.12968/jowc.2013.22.sup1.s1. PMID: 23299351
- Tang, X., et al. (2022). Injectable Hydrogels for Diabetic Wound Healing. *Journal of Controlled Release*, 343, 334–351. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.01.031>
- Tecilazich F, Dinh T, Pradhan-Nabzdyk L, Leal E, Tellechea A, Kafanas A, Gnardellis C, Magargee ML, Dejam A, Toxavidis V, Tigges JC, Carvalho E, Lyons TE, Veves A. Role of endothelial progenitor cells and inflammatory cytokines in healing of diabetic foot ulcers. *PLoS One* 2013; 8: e83314 [PMID: 24358275 DOI: 10.1371/journal.pone.0083314]
- Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, Nuber A, Pozza G, Ward JD. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996; 39: 1377-1384 [PMID: 8933008 DOI: 10.1007/s001250050586]

- Tesfaye S. Recent advances in the management of diabetic distal symmetrical polyneuropathy. *J Diabetes Investig* 2011; 2: 33-42 [PMID: 24843458 DOI: 10.1111/j.2040-1124.2010.00083.x]
- Thom, S. R. (2009). Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *Journal of Applied Physiology*, 106(3), 988–995. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91004.2008>
- Thom, S. R. (2011). Hyperbaric oxygen: Its mechanisms and efficacy. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 127(Suppl 1), 131S–141S. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181f8e2bf>
- Uckay, I., Aragón-Sánchez, J., Peters, E. J., Lipsky, B. A., & Senneville, E. (2019). Diagnosis and management of diabetic foot infections. *Infectious Disease Clinics of North America*, 33(1), 103–138. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.10.003>
- Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS). (2022). Indications for hyperbaric oxygen therapy. <https://www.uhms.org/>
- van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, Grobbee DE, Neal B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17 Suppl 1: S3-S8 [PMID: 20489418 DOI: 10.1097/01.hjr.0000368191.86614.5a]
- van Schie CH, Vermigli C, Carrington AL, Boulton A. Muscle weakness and foot deformities in diabetes: relationship to neuropathy and foot ulceration in caucasian diabetic men. *Diabetes Care* 2004; 27: 1668-1673 [PMID: 15220244 DOI: 10.2337/diacare.27.7.1668]
- Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *Int J Mol Sci* 2016; 17 [PMID: 27294922 DOI: 10.3390/ijms17060917]
- Walsh JW, Hoffstad OJ, Sullivan MO, Margolis DJ. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. *Diabet Med* 2016; 33: 1493-1498 [PMID: 26666583 DOI: 10.1111/dme.13054]
- Wang A, Xu Z, Mu Y, Ji L. Clinical characteristics and medical costs in patients with diabetic amputation and nondiabetic patients with nonacute

amputation in central urban hospitals in China. *Int J Low Extrem Wounds*. 2014;13:17–21.

- Wang N, Yang BH, Wang G, Gao Y, Cao X, Zhang XF, Yan CC, Lian XT, Liu BH, Ju S. A meta-analysis of the relationship between foot local characteristics and major lower extremity amputation in diabetic foot patients. *J Cell Biochem* 2019; 120: 9091-9096 [PMID: 30784095 DOI: 10.1002/jcb.28183]
- Wang, H., Zhang, Y., Li, X., et al. (2024). Hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers based on the Wagner classification: A systematic review and meta-analysis. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 153(3), 456e–464e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001012>
- Winters, C., Kirsner, R. S., Margolis, D. J., & Lantis, J. C. (2020). Cost effectiveness of fish skin grafts versus standard of care on wound healing of chronic diabetic foot ulcers: A retrospective comparative cohort study. *Wounds*, 32(1), 19–25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33370245/>
- Wukich DK, Hobizal KB, Raspovic KM, Rosario BL. SIRS is valid in discriminating between severe and moderate diabetic foot infections. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3706-3711. DOI: 10.2337/dc13-1083
- Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis †. *Ann Med* 2017; 49: 106-116 [PMID: 27585063 DOI: 10.1080/07853890.2016.1231932]
- Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and metaanalysis (dagger). *Ann Med*. 2017;49:106–16.
- Zhang, H., et al. (2023). Nanofiber Scaffolds for Delivery of VEGF in Diabetic Ulcer Therapy. *International Journal of Pharmaceutics*, 631, 122520. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.122520>
- Zhang, M., Jiang, X., & Zhou, J. (2023). Negative Pressure Wound Therapy versus Conventional Wound Care for Diabetic Foot Ulcers: A Meta-Analysis. *Diabetes Therapy*, 14(4), 821–832. [https://doi.org/10.1007/s13300-023-01480-](https://doi.org/10.1007/s13300-023-01480-2)

- Zhao, C., Feng, M., Gluchman, M., Ma, X., Li, J., & Wang, H. (2024). Acellular fish skin grafts in the treatment of diabetic wounds: Advantages and clinical translation. *Journal of Diabetes*, 16(5), e13554. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13554>
- Zhou, X., et al. (2022). Role of Growth Factors in Diabetic Foot Ulcers: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Journal of Diabetes Research*, 2022, Article ID 8489321. <https://doi.org/10.1155/2022/8489321>
- Zhou, X., Yu, J., & Huang, L. (2022). Advances in Negative Pressure Wound Therapy in Diabetic Foot Ulcers. *Journal of Diabetes Research*, Article ID 8489321. <https://doi.org/10.1155/2022/8489321>
- Zubair, M., et al. (2023). Novel Strategies for the Management of Diabetic Foot Ulcers. *Wounds*, 35(3), 45–54.
- Zubair, M., Malik, A., & Ahmad, J. (2023). The role of negative pressure wound therapy in the management of diabetic foot ulcers: a review. *Wounds*, 35(2), 29–36.