

Was hat die Ernährung mit der Wundheilung zu tun?

How does Nutrition Affect Wound Healing?

Autoren

R. Renner, C. Erfurt-Berge

Institut

Hautklinik, Universitätsklinikum Erlangen

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0975-6778> |

Online-Publikation: 13.8.2019 |

Akt Dermatol 2020; 46: 260–264

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. habil. Regina Renner, Hautklinik

Universitätsklinikum Erlangen, Ulmenweg 18,

91054 Erlangen

Regina.renner@uk-erlangen.de

ZUSAMMENFASSUNG

Bei einer Störung im Ablauf der Wundheilung kann es zu einem verzögerten oder fehlenden Wundverschluss kommen. Als ein möglicher Störfaktor gilt die Ernährung. Man muss zwischen quantitativer und qualitativer Mangelernährung unterscheiden. Gerade übergewichtige Patienten leiden oft an einer qualitativen Mangelernährung und Sarkopenie.

Spezifische Erkrankungen machen eine entsprechende diätetische Nahrungsempfehlung notwendig. So findet man bei dialysepflichtigen Patienten, Dekubitus-Patienten und Ulcus cruris-Patienten oft einen Eiweißmangel. Auch niedrige Level an Vitamin C, Zink, Folsäure, Vitamin D oder

Spurenelementen können die Wundheilung negativ beeinflussen.

Größere prospektive Studien sollten klären, ob eine Substitution dieser Mangelzustände den gewünschten positiven Effekt auf die Wundheilung hat. Es erscheint aber sinnvoll, eine ausgewogene Ernährung und an die individuellen Ernährungsgewohnheiten angepasste Verbesserung der Aufnahme von Vitaminen, Spurenelementen und Eiweißen anzustreben.

ABSTRACT

Interference during the complex wound healing process might lead to a delayed or absence of wound closure. One possible disruptive factor can be wrong nutrition. It is necessary to differentiate between quantitative and qualitative malnutrition. Preferential obese patients suffer from a qualitative malnutrition and sarkopenia.

Specific diseases require a specific nutritional recommendation. For example, patients with dialysis, decubitus, or leg ulcers often have a lack of proteins. In addition, other nutrient deficiencies with vitamin C, zinc, folate, vitamin D or trace elements might have a negative impact on wound healing.

Prospective studies should clarify if substitution of those nutrient deficiencies might improve wound healing. It seems to be reasonable to strive for an improvement in the consumption of vitamins, trace elements and proteins adopted to a balanced alimentation and adjusted to individual dietary habits.

Einleitung

Bei der Wundheilung existieren 4 Stadien, die geordnet nacheinander ablaufen müssen, um eine normale Wundheilung gewährleisten zu können: Exsudation/inflammatorische Phase, Granulation, Epithelisierung und Narbenbildung [1, 2]. Bei einer Störung dieses sensiblen Ablaufs kann es zu einer verzögerten Wundheilung bzw. auch zu einer chronischen Wunde kommen. Ab einer Wunddauer von 8 Wochen oder bei Wunden mit spezifischer Pathogenese wie dem diabetischen Fußulkus, Wunden bei pAVK, Ulcus cruris venosum oder Dekubitus spricht man von einer chronischen Wunde [3].

Ein möglicher Störfaktor der Wundheilung, der hier näher beleuchtet werden soll, ist die Fehl-/Mangelernährung. Für die Wundheilung von akuten Wunden sowie bei chronischen Wunden werden Proteine, Kohlenhydrate, Vitamine, Mineralien und Spurenelemente benötigt [4]. Dieser Zusammenhang gilt als allgemein akzeptiert. Dennoch ist die Evidenz für Ernährungsempfehlungen gering, da viele dieser Untersuchungen auf kleinen Gruppen basieren, teilweise nicht verblindet sind oder manchmal nur aus Laboruntersuchungen ohne Korrelation zur klinischen Situation bestehen (► **Tab. 1**).

► **Tab. 1** Übersicht der Ergebnisse einzelner Interventionen.

Intervention	Risikofaktor	Ergebnis	Autor
Hochdosierte Vitamin C-Substitution	Vitamin C-Mangel bei Thalassämie	+	Afifi AM et al. (1975)
Mittel- bis hochdosierte Folsäuresubstitution	Venöses Ulcus cruris/ Hyperzysteinämie	+	De Franciscis S et al. (2015)
Hochdosierte Vitamin D-Substitution	Venöses Ulcus cruris	+	Burkiewicz CJ et al. (2012)
Zinksubstitution	Diverse	Kein Effekt/widersprüchlich	Wilkinson EA/Cochrane Review (2014)
Proteinsubstitution	Dialyse, Dekubitus, venöses Ulcus cruris	widersprüchlich	Daugirdas J et al. (2007), Gould L et al. (2016), Wissing U et al. (1999), Langer G et al./Cochrane Review (2014)

Quantitative und qualitative Mangelernährung

Der Ernährungszustand kann unterschiedlich definiert und aufgefasst werden. Eine quantitative Unterernährung kommt zustande, wenn der Patient zu wenig Kalorien/Tag zu sich nimmt und untergewichtig ist. Untergewicht entspricht einem Body Mass Index (BMI) von < 18,5. Diese Patienten entwickeln einen katabolen Stoffwechselstatus, welcher ein Einflussfaktor auf die Wundheilung ist [5,6]. Auch das Gegenteil, nämlich Übergewicht, gilt als nachteilig für die Wundheilung [7] und läge ab einem BMI von > 24,9 vor.

Zwar nimmt physiologischerweise die körperliche Aktivität mit dem Alter ab und damit auch der Energiebedarf, bei älteren Menschen liegt jedoch häufig trotzdem eine echte Unterernährung vor [8]. In Deutschland soll jeder 12. Mensch über 60 Jahre betroffen sein [9]. Meist handelt es sich hier um ein multifaktorielles Geschehen: verminderter Appetit, eingeschränkter Geschmacks- und Geruchssinn, schlechte Mundgesundheit, Zahnprobleme bzw. Kauprobleme sowie auch psychosoziale Faktoren wie Einsamkeit oder Mobilitätsprobleme [10].

Eine qualitative Unterernährung ist als ein Mangel von Nahrungsbestandteilen wie z. B. Spurenelementen oder Vitaminen definiert. Dies könnte durch eine zu geringere Aufnahme aufgrund falscher Ernährungsgewohnheiten sowie durch einen erhöhten Verbrauch während der Wundheilung bedingt sein. Bei reduzierter Aufnahme von Proteinen und eingeschränkter Mobilität kommt es zu einem Verlust an Muskelmasse. Dies wird als Sarkopenie bezeichnet. Ältere, fettleibige Menschen sind besonders anfällig für Sarkopenie, da das Fett die Muskelmasse ersetzt, was zu einer verminderten Funktionalität der Muskeln führt [11]. Somit kann Übergewicht eine qualitative Mangelernährung maskieren. Viele Untersuchungen zeigen, dass v. a. Patienten mit einem Ulcus cruris venosum an Übergewicht leiden und eine qualitative Mangelernährung aufweisen [12–14].

Spezielle Risikopatienten und ihre Auswirkungen auf die Wundheilung

Vegetarier

Auch wenn Vegetarier an sich keine Risikogruppe darstellen, erscheint eine Betrachtung von selbst aufgelegter Karenz von Fleisch in der Ernährung interessant. Es existiert eine Untersuchung bei Patienten mit akuten Brandverletzungen mit vegetarischer vs. nicht-vegetarischer Ernährungsform. Hierbei zeigte sich kein Unterschied in beiden Gruppen bezüglich Abheilung oder Komplikationen [15]. Eine vegetarische Ernährung macht Patienten jedoch wohl anfälliger für einen Mangel an Vitamin D, Kalzium, Eisen, Vitamin B12 und Zink [16].

Diabetiker

Beim diabetischen Fußsyndrom werden der Einfluss und die Modifikation der Ernährung durch die häufig auftretenden Komplikationen und klinisch relevanten Wunden besonders interessant. Es gibt einige prospektive Untersuchungen, die zeigen konnten, dass die Substitution von Omega-3-Fettsäuren, Vitamin D sowie von Arginin, Glutamin und β -hydroxy- β -Methylbutyrate [17–19] die Wundheilung und die Abheilung von diabetischen Fußulzerationen verbessern kann. Arginin, Glutamin und β -hydroxy- β -Methylbutyrate haben hierbei v. a. bei einer zusätzlichen pAVK und niedrigen Albuminspiegeln einen protektiven Effekt.

Dialysepatienten

Dialysepatienten sollen aufgrund der stark eingeschränkten oder nicht mehr vorhandenen Nierenfunktion eine phosphatarme und Vitamin D-reiche Ernährung praktizieren. Aufgrund der eingeschränkten Nierenfunktion sind sie prädestiniert für eine Hyperphosphatämie, ein erhöhtes Kalzium-Phosphat-Produkt, Hypokalzämie, einen sekundären Hyperparathyreoidismus und einen Vitamin D-Mangel. Bei schlecht eingestellter Stoffwechsellage kann dies zu einer Ulzeration und Wundheilungsstörung im Rahmen einer Kalziphylaxie führen.

Zudem haben Patienten unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse einen Proteinverlust sowie häufig eine zu geringe Aufnahme von Eiweißen. Sie können so zwischen 6–20 g Protein/

Dialysesitzung verlieren. Dieser Proteinverlust hat einen negativen Effekt auf die Wundheilung [20]. Die wasserlöslichen Vitamine, v. a. die der B-Gruppe, werden weitestgehend durch die Dialyse entfernt. Auch Spurenelemente wie Zink, Selen und Eisen werden durch die Dialyse vermehrt ausgewaschen. So haben 40–78% der Dialysepatienten einen Zinkmangel [21]. Inwiefern eine Substitution der Wundheilung zuträglich sein könnte, erscheint aktuell durch Studien nicht gesichert. Eine Substitution wasserlöslicher Vitamine wird in der Praxis obligat durchgeführt.

Dekubitus-Patienten

Insbesondere bei Patienten mit Dekubitus wurde die Nahrungsaufnahme und -ernährung sehr früh als intrinsischer Risikofaktor für die Entwicklung eines Dekubitus verstanden [22]. Patienten mit einem Dekubitus sind häufiger unterernährt und leiden an einem Albuminmangel [23]. Eine deutsche Studie wies den Zusammenhang von unzureichender Nahrungsaufnahme und dem Vorhandensein eines Dekubitus in Krankenhäusern und Pflegeheimen nach [24]. Beim Dekubitus ist die Empfehlung der Proteinsubstitution bzw. der regelmäßigen Überprüfung der Ernährung zur Prävention des Dekubitus fest in den Leitlinien etabliert [25]. Problematischerweise existieren aber auch hier sowohl für die Prävention als auch die Abheilung von Dekubiti widersprüchliche Ergebnisse bezüglich Proteinsubstitution, Zink-, Vitamin C-Substitution sowie von Kombinationen diverser Nahrungsergänzungsmittel [23].

Einzelne ausgewählte Faktoren

Vitamin C

Verschiedene Vitamine spielen eine wesentliche Rolle bei regenerativen Prozessen. So ist bspw. Vitamin C während des gesamten Prozesses der Wundheilung beteiligt, v. a. bei der Kollagenbiosynthese als Kofaktor bei der Hydroxylierung der Aminosäuren Lysin und Prolin und bei der Ausbildung stabiler Kollagenfibrillen [26]. Vitamin C-Mangel scheint bei chronischen Wundpatienten weit verbreitet zu sein [13, 27, 28]. Die meisten dieser Daten sind aber aus experimentellen Untersuchungen gewonnen, die evidenzbasierten klinischen Untersuchungen sind eher spärlich bzw. eher indifferent [13, 29]. Es existiert eine kontrollierte, doppelblinde Crossover-Studie, allerdings mit sehr wenigen Patienten [30], in der über einen Zeitraum von 8 Wochen Patienten mit täglich 3 g Ascorbinsäure versorgt wurden. Hierbei zeigten alle Patienten eine Verbesserung oder sogar Abheilung ihrer chronischen Wunde.

Folsäure

Folat und Folsäure sind Formen des wasserlöslichen Vitamins B9. In Deutschland nehmen etwa 66–91% der Menschen nicht ausreichend Folsäure/Tag zu sich [31]. Bei Ulcus cruris-Patienten wird angenommen, dass Folsäure einen Homozystein-senkenden Effekt hat, wobei Hyperhomozysteinämien häufig bei Ulcera venosum nachgewiesen werden können [32, 33]. Somit bedingt ein Folsäuremangel indirekt weiter die Hyperhomozysteinämie, die als Risikofaktor von Thrombosen gilt.

Vitamin D

Vitamin D-Mangel ist mittlerweile ein sehr häufiges Problem, da aufgrund von beruflicher Innenraumtätigkeit und Benutzung von Sonnenschutzmitteln in der Freizeit die UV-Exposition bei Erwachsenen recht niedrig sein kann [34, 35]. Bei älteren Menschen kommt zudem eine Mobilitätseinschränkung ins Spiel. Es gibt Untersuchungen bei Wundpatienten mit venösen Ulzerationen, bei denen die hochdosierte Supplementierung von Vitamin D 50 000 IE/Woche über 2 Monate vs. Placebo eine signifikante Reduktion der Wundgröße in der Verumgruppe von durchschnittlich 25 cm² auf 18 cm² vs. 27 cm² auf 24,5 cm² in der Placebogruppe ($p=0,7051$ bzw. $p=0,7877$) bewirkte [35]. Durch den fettlöslichen Charakter des Vitamins sollte eine hochdosierte Gabe über die von den entsprechenden Gesellschaften empfohlene Gabe von 500–1000 IE/Tag nur unter regelmäßigen laborchemischen Kontrollen erfolgen, um eine Überdosierung zu vermeiden.

Spurenelemente

Subnormale Zinkspiegel sind bei Patienten mit chronischen Wunden häufig [27, 36, 37]. Zink ist ein Kofaktor für mehrere Proteasen oder DNA- und RNA-Polymerasen und spielt eine wichtige Rolle im Immunsystem. Der nachgewiesene Mangel bei Wundpatienten lässt vermuten, dass eine Substitution die Abheilung verbessern könnte. Bisher gibt es hierzu jedoch keine Evidenz [38, 39]. Vielleicht ist es notwendig, ähnlich wie beim Vitamin D, nicht nur normwertige Spiegel sondern übernormal hohe Spiegel zu erreichen, vielleicht existiert auch kein wirklicher Zusammenhang zwischen Mangel und Wundheilung.

Erhöhte Kupferspiegel bei venösen Ulkuspatienten sind ebenfalls oftmals beobachtet worden [40, 41]. Kupfer hat während der Proliferations- und Remodelling-Phase der Wunde eine wichtige Rolle [42]. Vermutlich handelt es sich bei den erhöhten Kupferwerten jedoch um sekundäre Erhöhungen und nicht um ursächliche Zusammenhänge, da auch Patienten mit akuten Wunden erhöhte Kupferspiegel aufweisen [43].

Proteine

Homozystein ist eine schwefelhaltige Aminosäure, die von Methionin abgeleitet ist. Eine leichte bis mittelschwere Hyperhomozysteinämie liegt bei etwa 5–7% der Allgemeinbevölkerung vor und wird als unabhängiger Risikofaktor für venöse und arterielle Thrombosen angesehen [33]. Erhöhte Homozysteinpiegel finden sich u. a. bevorzugt bei Patienten mit venösen Ulzerationen [44–46]. Wie bereits bei der Folsäure erwähnt, unterstützt die Folsäuresubstitution die Umwandlung von Homozystein in die Aminosäure Methionin. In einer Untersuchung von de Franciscis [33] erhielten Patienten mit Hyperhomozysteinämie eine Standardwundbehandlung plus Folsäure (1,2 mg/Tag für 12 Monate), Patienten ohne Hyperhomozysteinämie erhielten nur die Standardwundbehandlung. Die Heilung wurde mittels Planimetrie beurteilt. Die Heilungsrate war in der ersten Patientengruppe (79%) signifikant höher ($p<0,05$) als bei den Patienten nur mit Standardversorgung (63%).

Auch Patienten mit einem Ulcus cruris nehmen entgegen den gängigen Empfehlungen zu wenig Proteine zu sich [10]. In

einer prospektiven Studie hatten etwa 27 % aller Ulkuspatienten einen reduzierten Serumalbuminspiegel, verglichen mit 2 % bei gesunden Kontrollen [47]. Proteinmangel, aber nicht der Albuminspiegel, waren mit einer Vergrößerung der Wundfläche und mit dem Auftreten von Wundkomplikationen wie rezidivierenden Wundinfektionen oder Krankenhausaufenthalten verbunden [47]. Bemerkenswert ist, dass zu Beginn der Studie weder Wundfläche noch Wunddauer mit dem Albuminspiegel korreliert waren. Die Autoren nahmen an, dass der Proteinmangel eher durch einen katabolen Mechanismus als durch direkten Proteinverlust im Wundexsudat verursacht werden könnte. Außerdem wäre denkbar, dass der Proteinmangel durch den Verlust der körperlichen Aktivität älterer Menschen mit damit verbundener Sarkopenie bedingt sein könnte.

Fazit

Aufgrund der Datenlage sind sicher noch weitere und größere prospektive Studien sinnvoll, um einen Zusammenhang zwischen Ernährung und Wundheilung darstellen zu können. Während der Effekt und die Substitution von Einzelfaktoren auf die Wundheilung bisher unbefriedigend blieb, erscheint es jedoch sinnvoll, eine ausgewogene Ernährung zu verfolgen sowie Normalgewicht zu erreichen. Besonders ältere, mobilitätseingeschränkte Patienten, die ggf. noch zusätzlich auf Fremdes angewiesen sind, stellen eine Risikogruppe dar. Falls spezielle Mangelzustände drohen, sollte verstärkt auf deren Ausgleich fokussiert werden. Die niedrig-dosierte zusätzliche Substitution von Vitaminen und Spurenelementen scheint zumindest keinen Nachteil darzustellen, und, wenn keine Kontraindikation vorliegt, in besonderen Situationen wie nach Unfällen, Operationen oder bei chronischen Erkrankungen mit zu erwartender Wundheilungsstörung gerechtfertigt zu sein.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Gosain A, DiPietro LA. Aging and wound healing. *World J Surg* 2004; 28: 321–326
- [2] Mathieu D, Linke JC, Wattel F. Non-healing wounds. In: Mathieu DE, ed. *Handbook on hyperbaric medicine*. Netherlands: Springer; 2006: 401–427
- [3] Arnold M, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 425–585
- [4] Dissemond J, Bültmann A, Gerber V et al. Standards des ICW e. V. für die Diagnostik und Therapie chronischer Wunden. *Wund Management* 2017; 11: 81
- [5] Demling RH. The role of anabolic hormones for wound healing in catabolic states. *J Burns Wounds* 2005; 4: e2
- [6] Himes D. Protein-calorie malnutrition and involuntary weight loss: the role of aggressive nutritional intervention in wound healing. *Ostomy Wound Manage* 1999; 45: 46–51, 54–55
- [7] Barber GA, Weller CD, Gibson SJ. Effects and associations of nutrition in patients with venous leg ulcers: a systematic review. *J Adv Nurs* 2018; 74: 774–787
- [8] Mojon P, Budtz-Jorgensen E, Rapin CH. Relationship between oral health and nutrition in very old people. *Age Ageing* 1999; 28: 463–468
- [9] Projektgruppe 39: Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen (MDS). Grundsatzstellungnahme Ernährung und Flüssigkeitsversorgung älterer Menschen 2014. Available at: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/SPV/Grundsatzstellungnahmen/MDS_Grundsatzstellungnahme_EssenTrinken_im_Alter_Mai_2014.pdf (last accessed on 21 May 2019)
- [10] Wissing U, Onosson M. The relationship between nutritional status and physical activity, ulcer history and ulcer-related problems in patients with leg and foot ulcers. *Scand J Caring Sci* 1999; 13: 123–128
- [11] Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cristini C et al. Difficulties with physical function associated with obesity, sarcopenia, and sarcopenic-obesity in community-dwelling elderly women: the EPIDOS (EPIDemiologie de l’Osteoporose) Study. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1895–1900
- [12] Barber GA, Weller CD, Gibson SJ. Effects and associations of nutrition in patients with venous leg ulcers: a systematic review. *J Adv Nurs* 2017. doi:10.1111/jan.13474
- [13] Tobon J, Whitney JD, Jarrett M. Nutritional status and wound severity of overweight and obese patients with venous leg ulcers: a pilot study. *J Vasc Nurs* 2008; 26: 43–52
- [14] Wipke-Tevis DD, Stotts NA. Nutrition, tissue oxygenation, and healing of venous leg ulcers. *J Vasc Nurs* 1998; 16: 48–56
- [15] Sharma S, Sharma RK, Parashar A. Comparison of the nutritional status and outcome in thermal burn patients receiving vegetarian and non-vegetarian diets. *Indian J Plast Surg* 2014; 47: 236–241
- [16] Collins N. Vegetarian diets and wound healing. *Adv Skin Wound Care* 2003; 16: 65–66
- [17] Razzaghi R, Pourbagheri H, Momen-Heravi M et al. The effects of vitamin D supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Diabetes Complications* 2017; 31: 766–772
- [18] Armstrong DG, Hanft JR, Driver VR et al. Diabetic Foot Nutrition Study Group: Effect of oral nutritional supplementation on wound healing in diabetic foot ulcers: a prospective randomized controlled trial. *Diabet Med* 2014; 31: 1069–1077
- [19] Soleimani Z, Hashemdokht F, Bahmani F et al. Clinical and metabolic response to flaxseed oil omega-3 fatty acids supplementation in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Diabetes Complications* 2017; 31: 1394–1400
- [20] Daugirdas J, Blake P, Todd S. *Handbook of Dialysis*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2007: 462–482
- [21] Kalantar-Zadeh K, Kopple J. Trace metals and vitamins in maintenance dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther* 2003; 10: 170–182
- [22] National Pressure Ulcer Advisory Panel EPUAP/PPPIA. Prevention and Treatment of Pressure Ulcers: Quick Reference Guide. Available at: http://www.epuap.org/wp-content/uploads/2016/10/german_quick-reference-guide.pdf (last accessed on 21 May 2019)
- [23] Langer G, Fink A. Nutritional interventions for preventing and treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12: CD003216
- [24] Lahmann NA, Halfens RJ, Dassen T. Impact of prevention structures and processes on pressure ulcer prevalence in nursing homes and acute-care hospitals. *J Eval Clin Pract* 2010; 16: 50–56
- [25] Gould L, Stuntz M, Giovannelli M et al. Wound Healing Society 2015 update on guidelines for pressure ulcers. *Wound Repair Regen* 2016; 24: 145–162
- [26] Moores J. Vitamin C: a wound healing perspective. *Br J Community Nurs* 2013; 56: S8–S11

- [27] Graue N, Korber A, Cesko E et al. Malnutrition in patients with leg ulcers. Results of a clinical trial. *Hautarzt* 2008; 59: 212–219
- [28] Balaji P, Mosley J. Evaluation of vascular and metabolic deficiency in patients with large leg ulcers. *Ann R Coll Surg Engl* 1995; 77: 270–272
- [29] Ubbink DT, Santema TB, Stoekenbroek RM. Systemic wound care: a meta-review of cochrane systematic reviews. *Surg Technol Int* 2014; 24: 99–111
- [30] Afifi AM, Ellis L, Huntsman RG et al. High dose ascorbic acid in the management of thalassaemia leg ulcers – pilot study. *Br J Dermatol* 1975; 92: 339–341
- [31] Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Leben. Nationale Verzehrsstudie. 2008. Available at: https://www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/Ernaehrung/NVS_ErgebnisberichtTeil2.pdf (last accessed on 05.01.2019)
- [32] Bagheri M, Jahromi BM, Zamani A. Folic acid may be a potential addition to diabetic foot ulcer treatment – a hypothesis. *Int Wound J* 2011; 8: 658–660
- [33] de Franciscis S, De Sarro G, Longo P et al. Hyperhomocysteinaemia and chronic venous ulcers. *Int Wound J* 2015; 12: 22–26
- [34] Burkiewicz CJ, Skare TL, Malafaia O et al. Vitamin D deficiency in patients with chronic venous ulcers. *Rev Col Bras Cir* 2012; 39: 60–63
- [35] Burkiewicz CJ, Guadagnin FA, Skare TL et al. Vitamin D and skin repair: a prospective, double-blind and placebo controlled study in the healing of leg ulcers. *Rev Col Bras Cir* 2012; 39: 401–407
- [36] Raffoul W, Far MS, Cayeux MC et al. Nutritional status and food intake in nine patients with chronic low-limb ulcers and pressure ulcers: importance of oral supplements. *Nutrition* 2006; 22: 82–88
- [37] Rojas AI, Phillips TJ. Patients with chronic leg ulcers show diminished levels of vitamins A and E, carotenes, and zinc. *Dermatol Surg* 1999; 25: 601–604
- [38] Gray M. Does oral zinc supplementation promote healing of chronic wounds? *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2003; 30: 295–299
- [39] Wilkinson EA. Oral zinc for arterial and venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD001273
- [40] Agren MS, Stromberg HE, Rindby A et al. Selenium, zinc, iron and copper levels in serum of patients with arterial and venous leg ulcers. *Acta Derm Venereol* 1986; 66: 237–240
- [41] Butnaru C, Pascu M, Mircea C et al. Serum zinc and copper levels in some dermatological diseases. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2008; 112: 253–257
- [42] Borkow G, Gabbay J, Zatzoff RC. Could chronic wounds not heal due to too low local copper levels? *Med Hypotheses* 2008; 70: 610–613
- [43] Mirastschijski U, Martin A, Jorgensen LN et al. Zinc, copper, and selenium tissue levels and their relation to subcutaneous abscess, minor surgery, and wound healing in humans. *Biol Trace Elem Res* 2013; 153: 76–83
- [44] Durmazlar SP, Akgul A, Eskioglu F. Hyperhomocysteinemia in patients with stasis dermatitis and ulcer: a novel finding with important therapeutic implications. *J Dermatolog Treat* 2009; 20: 336–339
- [45] Schwartzfarb EM, Romanelli P. Hyperhomocysteinemia and lower extremity wounds. *Int J Low Extrem Wounds* 2008; 7: 126–136
- [46] Studer M, Barbaud A, Truchetet F et al. Hyperhomocysteinemia and leg ulcers: A prospective study of 68 patients. *Ann Dermatol Venereol* 2011; 138: 645–651
- [47] Legendre C, Debure C, Meaume S et al. Impact of protein deficiency on venous ulcer healing. *J Vasc Surg* 2008; 48: 688–693