



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



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**" Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΘΕΤΙΚΗΣ ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ
ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΕΛΚΗ "**

υπό

ΙΩΑΝΝΑ ΣΙΟΥΤΗ ΛΑΔΙΝΟΥ

Ενδοκρινολόγου – Διαβητολόγου – Ειδ. Μεταβολισμού

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

«Διαγνωστική και Θεραπευτική Προσέγγιση του Διαβητικού Ποδιού»

Λάρισα, 2025

Επιβλέπων:

Αλεξάνδρα Μπαργιώτα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας –
Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Αλεξάνδρα Μπαργιώτα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας –
Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Νικόλαος Τεντολούρης, Καθηγητής Παθολογίας -Διαβητολογίας, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Αθηνών
3. Γρηγόριος Γιαμούζης, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

***The effect of intensified lipid lowering therapy in diabetic patients with foot
ulcers***

Πίνακας Περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	4
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ/ INTRODUCTION	6
1.1. Το διαβητικό πόδι	6
1.1.1. Ορισμός	6
1.1.2. Επιπολασμός	7
1.1.3. Διάγνωση	7
1.1.4. Αντιμετώπιση.....	8
1.2. Λιπιδαιμικό προφίλ στο διαβητικό ασθενή και υπολιπιδαιμική αγωγή....	11
1.2.1. Το λιπιδαιμικό προφίλ και η διαβητική δυσλιπιδαιμία ως παράγοντας ανάπτυξης διαβητικού ποδιού	11
1.2.2. Υπολιπιδαιμική αγωγή σε διαβητικά άτομα	14
2. ΣΚΟΠΟΣ/AIM	17
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ/METHODOLOGY.....	18
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ/RESULTS	19
4.1. Η υπολιπιδαιμική αγωγή σε ασθενείς με διαβητικό έλκος	19
4.1.1. Θεραπεία με στατίνες	19
4.1.2. Θεραπεία με φιβράτες.....	22
4.1.3. Άλλες θεραπείες / Συνδυαστικές θεραπείες.....	24
4.2. Η επιθετική υπολιπιδαιμική αγωγή στο διαβητικό έλκος	25
4.2.1. Θεραπεία με υψηλές δόσεις στατίνης	25
4.2.2. Άλλες θεραπείες / Συνδυαστικές θεραπείες.....	27
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ/DISCUSSION.....	29
ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	31

Περίληψη

Το διαβητικό έλκος αποτελεί μια κατάσταση η οποία είναι αρκετά δύσκολη στην θεραπευτική της προσέγγιση, μειώνει αισθητά την ποιότητα ζωής των ασθενών και μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές αρνητικές επιπτώσεις. Η θεραπεία με φάρμακα που στοχεύουν στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ χορηγούνται σε διαβητικούς ασθενείς με σημαντικά οφέλη σε σχέση με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση είχε ως στόχο τη διερεύνηση της επίδρασης της επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής στους ασθενείς με διαβητικό έλκος. Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση σε έγκυρες βάσεις δεδομένων για την εύρεση ερευνών που σχετίζονται με την υπολιπιδαιμική αγωγή στους ασθενείς με διαβητικό έλκος ή ασθενείς που ενδέχεται να εμφανίσουν στο μέλλον. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η υπολιπιδαιμική αγωγή, κυρίως με στατίνες, σχετίζεται με καλύτερο λιπιδαιμικό προφίλ σε διαβητικούς ασθενείς, σε ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια, σε ασθενείς με διαβητικό έλκος και περιφερική αρτηριακή νόσο και διαβήτη. Η αγωγή μπορεί επίσης να συμβάλλει στην πρόληψη, ενώ η επιθετική υπολιπιδαιμική αγωγή, είτε με τη χορήγηση αποκλειστικά στατινών είτε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα μπορεί να βοηθήσει στην καλύτερη των δεικτών και τη μείωση της θνησιμότητας.

Είναι απαραίτητη η διεξαγωγή περαιτέρω έρευνας πάνω στο θέμα, αφού οι έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί είναι ελάχιστες για την εξαγωγή χρήσιμων πορισμάτων στην κλινική πράξη.

Λέξεις- Κλειδιά: διαβητικό έλκος, στατίνες, φιμπράτες, επιθετική υπολιπιδαιμική αγωγή

Abstract

Diabetic foot ulcer is a condition that is quite difficult in its therapeutic approach, significantly reduces the quality of life of patients and can have significant negative observations. Treatment with drugs aimed at improving the lipid profile are given to diabetic patients with a significant relationship with the occurrence of cardiovascular diseases.

The present literature review aimed to investigate the effect of aggressive hypolipidemic treatment in patients with diabetic foot ulcers. Valid databases were searched to find studies related to hypolipidemic treatment in patients with diabetic foot ulcers or patients who may develop them in the future. The results showed that lipid-lowering treatment, mainly with statins, is associated with a better lipid profile in diabetic patients, in patients with diabetic neuropathy, in patients with diabetic foot ulcer and peripheral arterial disease, and diabetes. Treatment may also contribute to prevention, while aggressive lipid-lowering therapy, either with statins alone or in combination with other drugs, may help improve markers and reduce mortality.

It is necessary to carry out further research on the subject, since the researches that have been carried out are minimal for the extraction of uses of findings in clinical practice.

Key words: diabetic foot ulcer, statins, fibrates, aggressive hypolipidemic treatment

1. Εισαγωγή/ Introduction

1.1. Το διαβητικό πόδι

1.1.1. Ορισμός

Ο όρος «διαβητικό έλκος» περιγράφει μία λύση στη συνέχεια του δέρματος του ποδιού που δεν επουλώνεται άμεσα. Υπάρχουν πολλές αιτίες διάσπασης του δέρματος και μόλις δημιουργηθεί έλκος, υπάρχουν αρκετοί παράγοντες που μπορούν να το εμποδίσουν να επουλωθεί αμέσως. Οι αιτίες της λύσης της συνέχειας του δέρματος διαφέρουν από άτομο σε άτομο και οι λόγοι για την καθυστερημένη επούλωση όχι μόνο εμφανίζουν μεγάλη ετερογένεια, αλλά μεταβάλλονται επίσης με την πάροδο του χρόνου στον κάθε ασθενή: διαφορετικοί παράγοντες μπορεί να προκαλέσουν καθυστερημένη επούλωση σε διαφορετικά στάδια της διαδικασίας επούλωσης. Η αποτελεσματική θεραπεία οποιουδήποτε έλκους εξαρτάται από την κατανόηση από μέρους του κλινικού ιατρού ανά πάσα στιγμή των σημαντικών αιτιών και την επιλογή της κατάλληλης στρατηγικής αντιμετώπισης (1).

Έχουν προταθεί πολλά συστήματα ταξινόμησης για τις βλάβες του διαβητικού ποδιού, όμως μέχρι σήμερα κανένα δεν είναι παγκοσμίως αποδεκτό. Το κλειδί για την ταξινόμηση ενός τραύματος στο πόδι είναι η εκτίμηση του βάθους του τραυματισμού (με φυσική εξέταση του εμπλεκόμενου ιστού και εκτίμηση του βάθους σε χιλιοστά), ο έλεγχος για ισχαιμία (χωρίς σφυγμό στο πόδι ή πτώση της αρτηριακής πίεσης) και η μόλυνση. Ενώ οι ήπιες λοιμώξεις είναι σχετικά εύκολο να αντιμετωπιστούν, οι μέτρια σοβαρές λοιμώξεις μπορεί να είναι απειλητικές για τα άκρα και οι σοβαρές λοιμώξεις μπορεί να είναι απειλητικές ακόμα και για τη ζωή. Η εκτίμηση της σοβαρότητας της λοίμωξης είναι κρίσιμη για την επιλογή του αντιβιοτικού σχήματος, επηρεάζει την οδό χορήγησης και βοηθά στον προσδιορισμό της ανάγκης για νοσηλεία. Η σοβαρότητα της λοίμωξης καθορίζει επίσης την ανάγκη της χειρουργικής επέμβασης και της πιθανότητας ακρωτηριασμού (2).

Έχουν αναγνωριστεί ποικίλοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ανάπτυξη διαβητικού έλκους. Ο βασικότερος είναι η διαβητική νευροπάθεια, η οποία αποτελεί την πιο κοινή επιπλοκή στους ασθενείς με διαβήτη, προσβάλλοντας μέχρι και το 50% των ασθενών με διαβήτη τύπου 2. Επίσης, οι διαβητικοί ασθενείς είναι πιο επιρρεπείς

στην ανάπτυξη αρτηριοπάθειας στα κάτω άκρα, που συνήθως προσβάλλουν μικρές αρτηρίες κάτω από το ύψος του γονάτου, κάτι που προκαλεί ισχαιμία στην περιοχή (3).

1.1.2. Επιπολασμός

Ο διαβήτης είναι μια αρκετά συχνή νόσος, όπου υπολογίζεται ότι νοσούν παγκοσμίως πάνω από μισό δισεκατομμύριο άτομα. Από τους ασθενείς αυτούς, περίπου 18,6 εκατομμύρια άνθρωποι με διαβήτη αναπτύσσουν έλκη στα κάτω άκρα κάθε χρόνο (4), ενώ αναμένεται ότι το 19% έως και περίπου το 34% των ατόμων με διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2 θα αναπτύξουν έλκη στα κάτω άκρα κατά τη διάρκεια της ζωής τους (4, 5). Βέβαια, θα πρέπει να ειπωθεί ότι η επίπτωση του διαβητικού ποδιού εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια η οποία οφείλεται στο σχεδιασμό της εκάστοτε μελέτης, στον πληθυσμό και την εποχή. Από το 2010, η ετήσια επίπτωση κυμαίνεται από 0,2 έως 11% σε διαβητικούς ασθενείς, και από 0,1 έως 8% σε επίπεδο κοινότητας και πληθυσμού (5).

Περίπου το 50% των ατόμων με διαβητικό έλκος έχει μόλυνση στα έλκη αυτά, ενώ το 20% των ατόμων θα υποβληθεί είτε σε μερικό είτε σε ολικό ακρωτηριασμό κάτω άκρου. Ο ακρωτηριασμός επέρχεται λόγω μολύνσεων και ανάπτυξης γάγγραινας στο πόδι. (4).

Η πιθανότητα ένας διαβητικός ασθενής να αναπτύξει διαβητικό έλκος γίνεται μεγαλύτερη όσο περισσότερο καιρό έχει τη νόσο. Ταυτόχρονα, όσο ο επιπολασμός του διαβήτη αυξάνεται παγκοσμίως, αναμένεται να αυξάνεται και ο επιπολασμός του διαβητικού ποδιού (6).

1.1.3. Διάγνωση

Η κατάλληλη κλινική εξέταση του διαβητικού ποδιού δύναται να οδηγήσει στη διάγνωση της διαβητικής περιφερικής νευροπάθειας και στην αποκάλυψη μειωμένης αίσθησης των ερεθισμάτων σε μεγάλες και μικρές ίνες στα πόδια και στο κάτω μέρος των άκρων. Η κλινική εξέταση είναι επίσης χρήσιμη για την ταξινόμηση και τη διαστρωμάτωση κινδύνου της νόσου για την κατάλληλη παρακολούθηση σε κλινική διαβητικού ποδιού.

Η εξέταση των ποδιών των ασθενών θα πρέπει να περιλαμβάνει τη δοκιμασία με μονοινίδια 10 g ή διαπασών 128 Hz, τη ψηλάφηση παλμών του ποδιού, τον έλεγχο για τυχόν παραμόρφωση του κάτω άκρου και τα υποδήματα (7).

Η Διεθνής Ομάδα Εργασίας για το Διαβητικό Πόδι (IWGDF) προτείνει ακόμη την εκτίμηση φλεγμονωδών βιοδεικτών ορού όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ο ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων (ΤΚΕ) ή η προκαλσιτονίνη (PCT) σε ένα άτομο με διαβήτη και ένα πιθανά μολυσμένο διαβητικό έλκος για το οποίο η κλινική εξέταση είναι διαγνωστικά διφορούμενη ή μη ερμηνεύσιμη. Στις ίδιες κατευθυντήριες οδηγίες του 2023 συνιστάται να μην χρησιμοποιείται η θερμοκρασία του ποδιού (όσο και αν μετρηθεί) (7).

Για την αναγνώριση πρώτης γραμμής παθογόνων από δείγματα μαλακού ιστού ή οστών σε ασθενή με διαβητικό έλκος συστήνεται να χρησιμοποιούνται συμβατικές, αντί μοριακές, μικροβιολογικές τεχνικές. Απεικονιστικά, η εξέταση εκλογής είναι η συμβατική ακτινογραφία, ενώ η μαγνητική τομογραφία προτείνεται, όταν η διάγνωση της οστεομυελίτιδας είναι αμφίβολη (7).

Σε ένα άτομο με διαβήτη για το οποίο υπάρχει υποψία οστεομυελίτιδας του ποδιού (πριν ή μετά τη θεραπεία), θα πρέπει να λαμβάνονται δείγματα οστών (και όχι μαλακών ιστών) για καλλιέργεια, είτε διεγχειρητικά είτε διαδερμικά (7).

1.1.4. Αντιμετώπιση

Η βασική θεραπεία για την παρέμβαση των διαβητικών επιπλοκών των κάτω άκρων είναι η πρόληψη. Υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία που προωθούν τη χρήση υπηρεσιών ποδολογίας εντός της κοινότητας για τη διευκόλυνση της φροντίδας του διαβητικού ποδιού με πρόσφατα στοιχεία που δείχνουν τόσο μείωση των εισαγωγών στα νοσοκομεία όσο και τον αριθμό των ακρωτηριασμών που μπορούν να προληφθούν. Σε μια μελέτη των Gibson et al. φάνηκε ότι η φροντίδα από τον ποδίατρο για το διαβητικό πόδι το έτος πριν από την εμφάνιση έλκους είχε συσχετιστεί με χαμηλότερο κίνδυνο ακρωτηριασμού κάτω άκρων και μειωμένο ποσοστό εισαγωγής στο νοσοκομείο (8).

Η εκπαίδευση των ασθενών έχει επίσης αποδειχθεί ότι είναι ένα σημαντικό στοιχείο για την καθυστέρηση της εμφάνισης ή της επανεμφάνισης των ελκών του διαβητικού ποδιού. Αυτό περιλαμβάνει την παροχή πληροφοριών σχετικά με τις βασικές

συμβουλές φροντίδας των ποδιών, συμπεριλαμβανομένων των συμβουλών για τα κατάλληλα υποδήματα και τη φροντίδα του έλκους (9).

Πιο ειδικά μέτρα αντιμετώπισης του διαβητικού έλκους είναι η καλή γλυκαιμική ρύθμιση του ασθενούς, η φαρμακευτική αγωγή, η επαναγγείωση και αποκατάσταση της αιματικής ροής στην περιοχή, ο επιμελής και επαναλαμβανόμενος χειρουργικός καθαρισμός, η αποφόρτιση, τα επιθέματα, η εφαρμογή αρνητικής πίεσης, η θεραπεία με προνύμφες εντόμων, τα δερματικά μοσχεύματα και η εφαρμογή αναπτυξιακών παραγόντων. Το ποια από τις θεραπευτικές αυτές προσεγγίσεις θα εφαρμοστεί εξαρτάται από την κατάσταση του ασθενή και το στάδιο στο οποίο βρίσκεται το έλκος (10).

Όλο και περισσότερα στοιχεία έχουν δείξει ότι ο εντατικός γλυκαιμικός έλεγχος καθυστερεί την έναρξη και επιβραδύνει την εξέλιξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, της νεφροπάθειας και της νευροπάθειας σε ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (11, 12). Οι Callaghan et al. διεξήγαγαν μια μετα-ανάλυση της επίδρασης του έντονου γλυκαιμικού ελέγχου στη διαβητική νευροπάθεια και κατέδειξαν σημαντικά μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης κλινικής νευροπάθειας με καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο, ειδικά στον σακχαρώδη διαβήτη Τύπου 1 (13).

Σε σχέση με τα φαρμακευτικά σχήματα που μπορεί να χορηγηθούν στον ασθενή, αυτά μπορεί να έχουν διαφορετικούς στόχους. Βασικά εργαλεία είναι τα αντιβιοτικά που χορηγούνται τοπικά ή συστηματικά για την αντιμετώπιση μολύνσεων στο έλκος (14). Προτείνεται η επιλογή ενός αντιβιοτικού παράγοντα για τη θεραπεία ενός διαβητικού έλκους με βάση το πιθανό ή αποδεδειγμένο αιτιολογικό (α) παθογόνο (α) και την ευαισθησία τους στα αντιβιοτικά, την κλινική σοβαρότητα της λοίμωξης, δημοσιευμένες αποδείξεις της αποτελεσματικότητας του παράγοντα για διαβητικά έλκη, τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της παράπλευρης βλάβης στη συγγενή χλωρίδα και την πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με τα άλλα φάρμακα (7). Η διάρκεια της θεραπείας κυμαίνεται από δύο εβδομάδες έως δύο μήνες ανάλογα με τη σοβαρότητα της υποκείμενης λοίμωξης (10).

Εκτός της αντιβιοτικής αγωγής, υπάρχουν διάφορα σκευάσματα που χρησιμοποιούνται στους ασθενείς αυτούς, όπως η cilostazol, ένας αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης 3 που φαίνεται να έχει αντι-αθηρωσκληρωτικές ιδιότητες, τα ανάλογα της

προστακυκλίνης, που δρουν ως αντιαιμοπεταλειακά, η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, που δρα ως αντιπηκτικό, κλπ (15).

Η επαναγγείωση ενός ισχαιμικού ποδιού οδηγεί σε αυξημένη αιμάτωση μετά την παρέμβαση, η οποία με τη σειρά της σχετίζεται με περαιτέρω μειωμένο κίνδυνο ακρωτηριασμού.

Μετά την αποκατάσταση της αιμάτωσης, ακολουθεί η αφαίρεση νεκρωτικού και υπερκερατωτικού ιστού είτε με τη μορφή επιφανειακού καθαρισμού του έλκους είτε με επιλεκτικό βαθύ καθαρισμό προάγοντας έτσι την καλύτερη επούλωση των πληγών. Οι βαθιές πληγές, ειδικά εκείνες με συμμετοχή των οστών και των μαλακών ιστών, απαιτούν πιο επιθετικό καθαρισμό με χειρουργική επέμβαση. Μια 10ετής ανασκόπηση σχετικά με το τυποποιημένο πρωτόκολλο φροντίδας τραύματος και την ολοκληρωμένη διεπιστημονική ομάδα βρήκε μείωση του ποσοστού ακρωτηριασμού σε ασθενείς με διαβητικό πόδι μέσω αποτελεσματικού έγκαιρου καθαρισμού (16).

Επιπλέον, στην τοπική χρήση, σημαντικό ρόλο παίζουν οι γέλες που εφαρμόζονται πάνω στο έλκος με στόχο τον καθαρισμό και την ενυδάτωση, την αποδόμηση του νεκρού ιστού και το να μαλακώσει η περιοχή. Αυτό συμβαίνει μέσω της χρήσης ενζύμων του ίδιου του οργανισμού, όμως βασική προϋπόθεση είναι το έλκος να είναι αρκετά καλά αγγειωμένο ούτως ώστε τα ένζυμα αυτά να λειτουργήσουν στο μέγιστο βαθμό. Εκτός από αυτολυτικά ένζυμα, συχνά χρησιμοποιούνται και κολλαγενάσες, όπως και προϊόντα με βάση την παπαΐνη. Άλλες είναι το μέλι, το οξείδιο του νατρίου, κλπ. (15).

Τέλος, καθοριστικός παράγοντας στην οριστική αντιμετώπιση ενός διαβητικού έλκους είναι η αποφόρτιση, δηλαδή η περαιτέρω μείωση της πίεσης και η ανακατανομή του φέροντος φορτίου σε μια μεγαλύτερη περιοχή του ποδιού. Μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή ασθενών με διαβητικό πόδι σε γύψο έδειξε όφελος και ο «ολικός γύψος επαφής» (total contact cast) αποτελεί την πιο αποτελεσματική συσκευή απόφορτισης. Άλλες επιλογές για την προώθηση της αποφόρτισης περιλαμβάνουν αφαιρούμενους ή μη αφαιρούμενους γύψους, ορθωτικές συσκευές και ειδικά κατασκευασμένα παπούτσια και πάτους (17).

1.2. Λιπιδαιμικό προφίλ στο διαβητικό ασθενή και υπολιπιδαιμική αγωγή

1.2.1. Το λιπιδαιμικό προφίλ και η διαβητική δυσλιπιδαιμία ως παράγοντας ανάπτυξης διαβητικού ποδιού

Τα άτομα με διαβήτη συχνά πάσχουν από δυσλιπιδαιμία, η οποία ορίζεται από αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και ολικής χοληστερόλης και μειωμένα επίπεδα χοληστερόλης λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL).

Ο ακριβής μηχανισμός των ανωμαλιών των λιποπρωτεϊνών στον διαβήτη δεν είναι ακόμα ξεκάθαρος. Η παθογένεση της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας περιλαμβάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και όχι την υπεργλυκαιμία, καθώς οι ασθενείς με μειωμένη γλυκόζη νηστείας αναπτύσσουν αλλαγές στις λιποπρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένων αυξημένων τριγλυκεριδίων, αυξημένων σωματιδίων VLDL, μικρών πυκνών σωματιδίων LDL και μείωσης των επιπέδων HDL, καθώς και μειωμένη ανοχή γλυκόζης και ΣΔ2 (18).

Όντως, σε ασθενείς με ΣΔ2, ακόμη και όταν βρίσκονται σε καλό γλυκαιμικό έλεγχο, εμφανίζονται διαταραγμένα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα. Υπολογίζεται ότι το 30-60% των ασθενών με ΣΔ2 έχουν δυσλιπιδαιμία. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με ΣΔ2 έχουν συχνά αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων ορού, αυξημένη VLDL και IDL και μειωμένα επίπεδα HDL-C. Τα επίπεδα μη HDL-C αυξάνονται λόγω της αύξησης των VLDL και IDL. Τα επίπεδα της LDL-C τυπικά δεν διαφέρουν σημαντικά σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα, αλλά υπάρχει μια αύξηση στη μικρή λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (sd-LDL), ένα σωματίδιο λιποπρωτεΐνης που έχει αναγνωριστεί ως ιδιαίτερα προ-αθηρογόνο. Κατά συνέπεια, υπάρχουν περισσότερα σωματίδια LDL, τα οποία σε συνδυασμό με την αύξηση των επιπέδων των VLDL και IDL, οδηγούν σε αύξηση των επιπέδων της απολιποπρωτεΐνης Β. Επιπλέον, η μεταγευματική αύξηση των τριγλυκεριδίων ορού είναι εντονότερη και οι αυξήσεις στα μεταγευματικά λιπίδια μπορούν να αυξήσουν και την πιθανότητα προσβολής από αθηρωσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο (19).

Το λιπιδαιμικό προφίλ του ασθενούς έχει αναγνωριστεί ως ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη διαβητικού έλκους σε διαβητικά άτομα (20).

Πέρα από τις καρδιαγγειακές επιπτώσεις, αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο η σημασία της αλληλεπίδρασης μεταξύ διαβητικού έλκους, νευροπάθειας, αθηροσκλήρωσης και δυσλιπιδαιμίας. Το διαβητικό έλκος, η περιφερική νευροπάθεια και η αθηροσκλήρωση παρουσιάζουν κοινούς παράγοντες κινδύνου και μηχανισμούς (21). Ένας μεγάλος αριθμός μελετών τα τελευταία χρόνια έχει δείξει ότι τα προβλήματα λιπιδίων του αίματος μπορεί να σχετίζονται με την παθοφυσιολογία των ελκών του διαβητικού ποδιού.

Από την άλλη πλευρά, τα λιπίδια, συμπεριλαμβανομένης της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, είναι σημαντικά συστατικά των κυτταρικών μεμβρανών και παίζουν κρίσιμους ρόλους σε διάφορες φυσιολογικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονής και της επούλωσης πληγών.

Πολλαπλοί μηχανισμοί μπορεί να συμβάλλουν στη συστηματική υπερφλεγμονώδη κατάσταση του διαβήτη, συμπεριλαμβανομένης της δυσλιπιδαιμίας που ρυθμίζει τη λειτουργία και τη δραστηριότητα των κυττάρων του μυελού των οστών και τον αυξημένο οξειδωτικό μεταβολισμό με αυξημένη παραγωγή αντιδραστικών ριζών οξυγόνου (22). Η χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση που υπάρχει στον διαβήτη οδηγεί σε μια ανισορροπία μεταξύ των προ- και αντιφλεγμονωδών κυτοκινών στο τραύμα. Τα μακροφάγα παίζουν βασικό ρόλο σε αυτή την ανισορροπία. Κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής επούλωσης του τραύματος, τα ενεργοποιημένα μακροφάγα (M1) αρχικά στρατολογούνται και εκκρίνουν μια ποικιλία προφλεγμονωδών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με αντιμικροβιακές ιδιότητες. Στο επόμενο στάδιο, τα μακροφάγα ενεργοποιούνται, εκκρίνουν αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες και προάγουν την επιδιόρθωση των ιστών (M2). Υπάρχουν ενδείξεις ότι σε διαβητικούς ασθενείς, η φάση II που προκαλείται από τα M2 είναι εξασθενημένη, με αποτέλεσμα την ανισορροπία των προ- και αντιφλεγμονωδών κυτοκινών, με αποτέλεσμα την καθυστερημένη επούλωση. Η δυσλιπιδαιμία συνδέεται εδώ και στο ότι η οξείδωση των λιπιδίων απελευθερώνει περαιτέρω προφλεγμονώδεις κυτοκίνες. Ως αποτέλεσμα, το τραύμα παραμένει ανοιχτό και λειτουργεί ως πύλη για μόλυνση, η οποία σχετίζεται με διαταραγμένη λειτουργία των λευκοκυττάρων (που προκαλείται επίσης από υπεργλυκαιμία) και μπορεί να οδηγήσει σε σήψη ή/και ακρωτηριασμό (23).

Το παραπάνω δείχνει τη συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ της δυσλιπιδαιμίας και του διαβητικού ποδιού. Όντως, αρκετές μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ της

δυσλιπιδαιμίας και της ανάπτυξης διαβητικού έλκους. Τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη χοληστερόλη και η ολική χοληστερόλη έχουν αποδειχθεί ότι είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ελκών σε ασθενείς με διαβήτη. Αυτά τα λιπίδια έχουν συνδεθεί με την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης, η οποία εμποδίζει τη ροή του αίματος στα κάτω άκρα και αυξάνει τον κίνδυνο για έλκη στα πόδια (24).

Η μετα-ανάλυση των Pei et al. (2014) είχε στόχο τη διερεύνηση των μελετών που έχουν εξετάσει την επίδραση των επιπέδων λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών στην εμφάνιση και εξέλιξη του διαβητικού ποδιού σε ασθενείς με ΣΔ2. Η έρευνα απέδωσε 4 άρθρα που πληρούσαν τα κριτήρια για την ένταξη στη μετα-ανάλυση. Αυτό που βρέθηκε είναι ότι τα μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης στον αίμα των ασθενών αυτών σχετίζονται σημαντικά με την πιθανότητα να αναπτύξουν διαβητικό έλκος. Από την άλλη, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα LDL, ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στο αίμα των ασθενών. Θα πρέπει, βέβαια να ειπωθεί ότι οι μελέτες που ενσωματώθηκαν ήταν μόνο 4 και αποκλειστικά μελέτες ασθενών μαρτύρων (case control studies) (25).

Οι Ulloque- Badaracco και οι συνεργάτες του (2022) πραγματοποίησαν συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ λιπιδαιμικού προφίλ και απολιποπρωτεϊνών και τον κίνδυνο ανάπτυξης διαβητικού έλκους. Συνολικά, συμπεριελήφθηκαν 12 μελέτες κοόρτης και 26 ασθενών μαρτύρων, με συνολικό αριθμό ασθενών 17.076. Αυτό που βρέθηκε είναι ότι οι υψηλότερες τιμές ολικής χοληστερόλης, LDL, τριγλυκεριδίων και λιποπρωτεΐνης α (Lp(a)) σχετίζονται με μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης διαβητικού έλκους. Επιπλέον, το ίδιο συμβαίνει και με τα χαμηλά επίπεδα HDL στους διαβητικούς ασθενείς. Σημαντικό είναι ότι δε βρέθηκε μεροληψία δημοσίευσης όσον αφορά τους διάφορους λιπιδικούς δείκτες (ολική χοληστερόλη, HDL, LDL, και τριγλυκεριδίων). Τα ευρήματα της ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης αυτής καταδεικνύουν τη σημασία του ελέγχου των επιπέδων των λιπιδίων στο αίμα σε ασθενείς με διαβήτη ούτως ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης διαβητικού έλκους στους ασθενείς αυτούς (26).

1.2.2. Υπολιπιδαιμική αγωγή σε διαβητικά άτομα

Η διαχείριση της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας για τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ απαιτεί συχνά συνδυασμό θεραπευτικών επιλογών, συμπεριλαμβανομένης της διατροφικής παρέμβασης, της σωματικής δραστηριότητας, της απώλειας βάρους και της φαρμακοθεραπείας. Ωστόσο, οι τρέχουσες θεραπείες για τη διαβητική δυσλιπιδαιμία φαίνεται να μην είναι οι βέλτιστες για την περίπτωση. Η επιθετική θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική στη μείωση του κινδύνου και της εξέλιξης της καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με διαβήτη. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα για τη μείωση των λιπιδίων είναι οι στατίνες, οι φιμπράτες, οι αναστολείς απορρόφησης χοληστερόλης, τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και οι αναστολείς PCSK9 (27).

- Στατίνες:

Οι στατίνες αναστέλλουν το 3-υδροξυ-μεθυλο-γλουταρυλ-CoA, μηχανισμός που οδηγεί στον περιορισμό της σύνθεσης της ηπατικής χοληστερόλης. Οι στατίνες χρησιμοποιούνται για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων και εγκεφαλικών επεισοδίων. Τα μειωμένα επίπεδα ηπατικής χοληστερόλης οδηγούν σε ανοδική ρύθμιση των υποδοχέων LDL, με αποτέλεσμα τη μείωση της LDL χοληστερόλης στο πλάσμα. Εκτός από τη μείωση της LDL χοληστερόλης, οι στατίνες μπορούν επίσης να μειώσουν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και να αυξήσουν τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης (18).

Οι στατίνες έχουν επίσης πλειοτροπικά αποτελέσματα και έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν την hsCRP και άλλους φλεγμονώδεις δείκτες, βοηθώντας στη σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας, στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και στη μείωση της αγγειακής φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες. Οι στατίνες ταξινομούνται ως εξής (18):

- υψηλής ισχύος (ατορβαστατίνη 40-80 mg, ροσουβαστατίνη 20-40 mg), οι οποίες μπορούν να μειώσουν την LDL-C $\geq 50\%$
- μέτριας ισχύος (ατορβαστατίνη 10-20 mg, ροσουβαστατίνη 5-10 mg, σιμβαστατίνη 20-40 mg, πραβαστατίνη 40 mg, λοβαστατίνη 40 mg,

φλουβαστατίνη 80 mg, πιταβαστατίνη 2-4 mg), μπορούν να μειώσουν την LDL-C < 50%

- ο χαμηλής έντασης (σιμβαστατίνη 10 mg, πραβαστατίνη 10-20 mg, λοβαστατίνη 20 mg, φλουβαστατίνη 20-40 mg, πιταβαστατίνη 1 mg) μπορεί να μειώσει την LDL-C < 30%

- **Φιμπράτες:**

Οι φιμπράτες είναι μια άλλη κατηγορία φαρμάκων που δρουν μειώνοντας τα τριγλυκερίδια και αυξάνοντας μέτρια την HDL χοληστερόλη. Φαίνεται, επίσης, να δρουν μέσω πολλαπλών οδών που περιλαμβάνουν υποδοχείς ρετινοειδούς-Χ. Επιπλέον, αποτελέσματα από τυχαιοποιημένες δοκιμές υποδηλώνουν ότι οι φιμπράτες μπορεί να μειώσουν τα καρδιαγγειακά συμβάντα σε ασθενείς με διαβήτη (28).

Ενδιαφέρον έχουν τα αποτελέσματα της μελέτης FIELD (29), όπου διερευνήθηκε η επίδραση της φαινοφιμπράτης σε μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη 9.795 ασθενών με ΣΔ2. Η φαινοφιμπράτη εξετάστηκε για την επίδρασή της στην προσβολή από καρδιαγγειακά νοσήματα. Αυτό που βρέθηκε είναι ότι η φαινοφιμπράτη μείωσε τα συνολικά καρδιαγγειακά συμβάματα, λόγω μειωμένων μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών εμφραγμάτων και επαναγγειώσεων στους ασθενείς αυτούς.

- **Αναστολείς απορρόφησης χοληστερόλης:**

Αν και οι στατίνες φαίνεται να είναι η βασική υπολιπιδαιμική αγωγή που χορηγείται σε ασθενείς με διαβητική δυσλιπιδαιμία, αν χρειαστεί περαιτέρω μείωση των επιπέδων LDL, χορηγούνται συχνά και αναστολείς απορρόφησης χοληστερόλης. Η εξετιμίμπη, που είναι βασική αγωγή σε αυτήν την κατηγορία έχει βρεθεί ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά με τις στατίνες, ως εναλλακτική στην επιθετική μονοθεραπεία με στατίνες σε ασθενείς με ΣΔ2 (30). Μάλιστα, φαίνεται να βελτιώνει τα αποτελέσματα ειδικά στους ασθενείς αυτούς, αλλά και σε αυτούς που είναι ασθενείς υψηλού κινδύνου χωρίς να πάσχουν από ΣΔ2 (31).

- **Αναστολείς PCSK9**

Άλλοι παράγοντες μείωσης των λιπιδίων, οι αναστολείς PCSK9, συμπεριλαμβανομένων των Alirocumab και Evolocumab, έχουν αποδειχθεί ότι είναι

αποτελεσματικοί στη σημαντική μείωση της LDL-C όταν χρησιμοποιούνται μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με στατίνες. Οι αναστολείς PCSK9 εμποδίζουν τη σύνδεση του PCSK9 με τους υποδοχείς LDL, οδηγώντας σε ανοδική ρύθμιση των υποδοχέων LDL και επακόλουθη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης LDL στην κυκλοφορία. Σύμφωνα με τις οδηγίες του Institute for Health and Care Excellence (NICE), οι αναστολείς PCSK9 alirocumab και evolocumab συνιστώνται για ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία ή μικτή δυσλιπιδαιμία που δεν ελέγχεται από στατίνες (27). Επίσης, αποτελούν μια καλή εναλλακτική αν οι στατίνες δε γίνονται ανεκτές από τους ασθενείς (32).

2. Σκοπός/Aim

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της επίδρασης της επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής σε ασθενείς με διαβητικό έλκος. Η διερεύνηση γίνεται στις εξής παραμέτρους:

- Επίδραση σε παθογονικούς παράγοντες που σχετίζονται με το διαβητικό έλκος, όπως στην διαβητική νευροπάθεια και περιφερική αρτηριακή νόσο σε άτομα με διαβήτη
- Επίδραση στην πρόληψη για την ανάπτυξη διαβητικού έλκους σε διαβητικούς ασθενείς
- Επίδραση στις παραμέτρους της σοβαρότητας του διαβητικού έλκους, όπως στο ρυθμό επούλωσης

3. Μεθοδολογία/Methodology

Η παρούσα εργασία αποτελεί μια βιβλιογραφική ανασκόπηση στη διαθέσιμη βιβλιογραφία που υπάρχει σχετικά με την επιθετική υπολιπιδαιμική αγωγή και τη συμβολή της σε ασθενείς με διαβητικό πόδι. Για τις ανάγκες της παρούσας έρευνας πραγματοποιήθηκε αναζήτηση σε διάφορες έγκυρες βάσεις δεδομένων. Πιο συγκεκριμένα, συμπεριελήφθηκαν άρθρα από την PubMed, τη Scopus και κάποια άρθρα από τη Google Scholar.

Σε σχέση με τους όρους αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν, αυτοί ήταν συνδυασμοί διαφόρων σχετικών όρων, όπως:

- Aggressive statin therapy in diabetic foot ulcers
- High dose statins (or fenofibrate or ezetimibe or PCSK9) in diabetic foot ulcers
- Intensive statins (or fenofibrate or ezetimibe or PCSK9) in diabetic foot ulcers
- Intensified low-lipid (or fenofibrate or ezetimibe or PCSK9) in diabetic foot ulcers

Στην ενότητα των αποτελεσμάτων έγινε μια σύνθεση των ερευνών και τα ευρήματα χωρίστηκαν σε 2 κεφάλαια. Πρώτα, παρουσιάζονται τα ευρήματα ερευνών για την υπολιπιδαιμική θεραπεία και τα οφέλη της σε διαβητικούς ασθενείς που είτε έχουν διαβητικό έλκος είτε είναι σε κίνδυνο να εμφανίσουν και στη συνέχεια παρουσιάζονται τα ευρήματα συγκεκριμένα για τις επιθετικές θεραπείες. Όπως φαίνεται και παρακάτω, οι στατίνες είναι οι πλέον ενδεδειγμένες στους διαβητικούς ασθενείς, οπότε και η βιβλιογραφία για τις άλλες κατηγορίες θεραπειών είναι περιορισμένη.

4. Αποτελέσματα/Results

Στην ενότητα αυτή θα αναλυθούν τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη μελέτη της βιβλιογραφικής ανασκόπησης για την επίδραση της επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής σε ασθενείς με διαβητικό έλκος. Το κεφάλαιο θα χωριστεί σε επιμέρους ενότητες ανάλογα με το είδος της φαρμακευτικής αγωγής.

4.1. Η υπολιπιδαιμική αγωγή σε ασθενείς με διαβητικό έλκος

Η αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας απαιτεί μια τολμηρή προσέγγιση, με πρωταρχικό στόχο την επίτευξη επιπέδων LDL κάτω από 70 mg/dl. Σε σχέση με το διαβητικό έλκος, έχει ενδιαφέρον το γεγονός ότι τα χαμηλότερα επίπεδα χοληστερόλης LDL συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο μείζονων ανεπιθύμητων συμβάντων στα άκρα, εμφανίζοντας μία γραμμική συσχέτιση με τα επίπεδα LDL έως ότου αυτά φτάσουν τα 10 mg/dL (14).

4.1.1. Θεραπεία με στατίνες

Δεδομένου ότι το διαβητικό έλκος μπορεί να οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην ύπαρξη ισχαιμίας, είναι απαραίτητο να γίνει κατανοητή η σημασία της οξυγόνωσης και της αιμάτωσης των ιστών στα κάτω άκρα. Η διαβητική αγγειοπάθεια μπορεί να εκδηλωθεί τόσο σε μικρο-επίπεδο, όπως στο νευρικό αγγείο, όσο και σε μακρο-επίπεδο, επηρεάζοντας αρτηρίες και αρτηρίδια μικρής έως μέσης διαμέτρου, με αποτέλεσμα τελικά τη διαταραχή της λειτουργίας των ιστών και την ισχαιμία. Σε αυτό το πλαίσιο, οι στατίνες μπορεί να διαδραματίσουν κρίσιμο ρόλο τόσο στην πρόληψη της εμφάνισης των ελκών του διαβητικού ποδιού όσο και στη θεραπεία του υπάρχοντος διαβητικού έλκους ενισχύοντας την οξυγόνωση και την παροχή θρεπτικών ουσιών στους ιστούς μέσω αυξημένης αιμάτωσης, όπως περιγράφεται από τους προαναφερθέντες μηχανισμούς δράσης. Επιπλέον, μελέτες που διεξήχθησαν *in vitro* και σε ζωικά μοντέλα έδειξαν ότι οι στατίνες όχι μόνο επάγουν αλλά και προάγουν τον σχηματισμό των οστών, επιταχύνοντας σημαντικά την επούλωση των καταγμάτων προάγοντας την

πρώιμη έκφραση αυξητικών παραγόντων που είναι απαραίτητοι για την αγγειογένεση, τη διαφοροποίηση των οστικών κυττάρων και την οστεογένεση. Η σημασία του γεγονότος αυτού ενισχύεται από το ότι οι αυξητικοί παράγοντες που χορηγούνται σε μορφή γέλης έχει αποδειχθεί ότι διευκολύνουν την επούλωση πληγών σε διαβητικά έλκη ποδιών (33).

Έχουν προταθεί διάφοροι τρόποι με τους οποίους οι στατίνες έχουν αυτά τα θετικά αποτελέσματα. Η έρευνα των Sawaya et al. (2019) είχε ως στόχο την μελέτη της μεβαστατίνης στην επούλωση με τη διεξαγωγή NGS (next-generation sequencing) στα κερατινοκύτταρα ασθενών με διαβητικό έλκος. Αυτό που βρέθηκε είναι ότι η μεβαστατίνη ενεργοποιεί και ρυθμίζει τη σηματοδότηση του EGF, οδηγώντας στην προώθηση ενός αντιπολλαπλασιαστικού και διεγερτικού φαινοτύπου. Αυτό υποδεικνύει ότι οι στατίνες μπορεί να διευκολύνουν τη μετάβαση των ελκών του διαβητικού ποδιού από μια κατάσταση υπερπολλαπλασιασμού σε έναν πρόδρομο φαινότυπο, ενισχύοντας έτσι τη διαδικασία επούλωσης. Επιπλέον, η μεβαστατίνη προκάλεσε έναν μεταναστευτικό φαινότυπο στα πρωτογενή ανθρώπινα κερατινοκύτταρα μέσω της ενεργοποίησης του Rac1 (Pas-related C3 botulinum toxin substrate 1) με τη μεσολάβηση του παράγοντα EGF, η οποία είχε ως αποτέλεσμα την αναδιοργάνωση του κυτταροσκελετού της ακτίνης και το σχηματισμό ελασμάτων. Συγκεκριμένα, ο υποδοχέας του EGF παρουσιάζει μείωση της ενεργότητάς του σε βιοψίες ιστού που λαμβάνονται από ασθενείς που πάσχουν από διαβητικό έλκος. Η μεβαστατίνη επανέφερε τη σηματοδότηση EGF στα διαβητικά έλκη προάγοντας έτσι τη μετανάστευση των κερατινοκυττάρων, εύρημα που επιβεβαιώνεται από μελέτες που αφορούσαν την υπερέκφραση της caveolin-1 (Cav1). Οι ερευνητές κατέληξαν στο ότι η τοπική χρήση μεβαστατίνης μπορεί να έχει σημαντική ευεργετική επίδραση στους ασθενείς (34).

Η χορήγηση στατινών σε ασθενείς με διαβητικό έλκος σχετίζεται με μειωμένη θνησιμότητα στους ασθενείς αυτούς. Έρευνες που έχουν διεξαχθεί στο παρελθόν έχουν δείξει τη συνεισφορά στη μείωση της θνησιμότητας σε αυτή την ομάδα ασθενών (35). Επίσης, έχει φανεί ότι μπορεί να μειώσει την πιθανότητα ακρωτηριασμού κάτω άκρου. Η έρευνα των Yang και των συνεργατών του (2016) είχε στόχο τη μελέτη της επίδρασης της χορήγησης στατίνης στην πιθανότητα ακρωτηριασμού κάτω άκρων. Η έρευνα συμπεριέλαβε τα δεδομένα από 38.973 διαβητικούς ασθενείς, όπου οι 20.254 (51,97%) λάμβαναν θεραπεία με στατίνες και οι υπόλοιποι δε λάμβαναν κάποια

υπολιπιδαιμική θεραπεία. Μετά από την προσαρμογή των δεδομένων για συννοσηρότητες η στατίνη βρέθηκε να σχετίζεται ανεξάρτητα με 52% μειωμένο κίνδυνο ακρωτηριασμού και το δεδομένο αυτό εξακολουθούσε να ισχύει ακόμα και όταν αυξανόταν η σοβαρότητα της νόσου και από τη θεραπεία με μετφορμίνη οι ασθενείς πέρασαν στη θεραπεία με ινσουλίνη (36). Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η προστατευτική επίδραση των στατινών υφίσταται και σε βαρέως πάσχοντες. Σε παρόμοια αποτελέσματα καταλήγουν και άλλες έρευνες, όπως αυτή των Sohn et al. (2013) που εξέτασε την προστατευτική δράση των στατινών στον ακρωτηριασμό κάτω άκρου σε διαβητικούς ασθενείς. Και εδώ η χορήγηση στατινών σχετίζεται με μείωση πιθανότητας ακρωτηριασμού κατά 35 έως 43%. Μάλιστα, εδώ έγινε και σύγκριση μεταξύ ασθενών σε αγωγή με στατίνες και σε ασθενείς που λάμβαναν άλλες υπολιπιδαιμικές αγωγές (φιμπράτες, νικοτινικό οξύ, εξετιμίμπη και δεσμευτικούς παράγοντες χολικών οξέων). Οι στατίνες φάνηκαν να έχουν μεγαλύτερη προστατευτική δράση έναντι των μη-στατινών αναφορικά με την πιθανότητα απόκρισης στη θεραπεία (37).

Άλλη παράμετρος που έχει εκτιμηθεί είναι η επούλωση των ελκών σε ασθενείς που λάμβαναν στατίνη. Η έρευνα των O' Dell και των συνεργατών του (2024) είχε ως στόχο τη διερεύνηση αφενός της εκτίμησης του βαθμού ίασης του διαβητικού ποδιού σε ασθενείς σε θεραπεία με στατίνες σε σχέση με αυτούς που δε λάμβαναν στατίνες, ενώ ως δευτερογενή έκβαση μελέτησαν τη συσχέτιση στατινών και ίασης. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 109 ασθενείς όπου οι 75 λάμβαναν στατίνη και 34 όχι. Αυτό που βρέθηκε είναι ότι οι ασθενείς με στατίνη εμφάνισαν 48% επούλωση μέσα σε χρονικό διάστημα 12 εβδομάδων, ενώ το δείγμα ελέγχου εμφάνισε επούλωση στο 44,1% στον ίδιο χρόνο. Δεν εμφανίστηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ ίασης του έλκους και της χρήσης στατίνης, όμως υπήρχε μια συσχέτιση στην επούλωση αν υπήρχε ένας προγενέστερος μικρός ακρωτηριασμός, ενώ συσχετίστηκε με χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης ολικής, LDL και καρδιαγγειακών συμβαμάτων (38).

Πειράματα σε διαβητικούς αρουραίους έχουν, επίσης, δείξει θεραπευτικές επιδράσεις στην επούλωση. Σε έρευνα των Toker et al. (2009) μελετήθηκε η επίδραση τοπικής χορήγησης στατίνης σε διαβητικά έλκη αρουραίων. Το δείγμα χωρίστηκε σε 8 ομάδες. Στις δύο πρώτες δεν εφαρμόστηκε κάποια θεραπεία, στην 3^η και 4^η ομάδα χορηγήθηκε τοπικά λανολίνη και βαζελίνη (7 και 14 ημέρες αντίστοιχα), στην 5^η και 6^η ομάδα χορηγήθηκε ατορβαστατίνη 1% και λανολίνη και βαζελίνη (7 και 14 μέρες αντίστοιχα)

και στην 7η και 8^η ομάδα το ίδιο μείγμα αλλά με 5% ατορβαστατίνη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο ρυθμός επούλωσης ήταν πολύ μεγαλύτερος στα γκρουπ της ατορβαστατίνης, με ελάχιστη διαφορά μεταξύ της χαμηλής και υψηλής δόσης (96,59 και 96,51% αντίστοιχα για το 1% και 5% στατίνης) (39).

Εκτός από την αντιμετώπιση, όταν ο ασθενής έχει ήδη εκδηλώσει έλκη, οι στατίνες φαίνεται να βοηθούν και στην πρόληψη εμφάνισης λοίμωξης έλκους. Σε έρευνα που διεξήχθη από τους Nassaji et al. (2017) εκτιμήθηκε το αν η προγενέστερη αγωγή με ατορβαστατίνη μπορεί να μειώσει την πιθανότητα προσβολής από λοίμωξη του διαβητικού έλκους σε ενήλικες ασθενείς με διάγνωση ΣΔ. Συμπεριελήφθησαν 110 ασθενείς που είχαν λοίμωξη διαβητικού ποδιού, ενώ υπήρχε και μια ομάδα ελέγχου που δεν είχε. Πραγματοποιήθηκε περαιτέρω διαχωρισμός του δείγματος με βάση το αν είχαν δεχθεί υπολιπιδαιμική αγωγή στο παρελθόν. Από τον έλεγχο αυτό βρέθηκε ότι στην ομάδα της λοίμωξης το 49,1% των ασθενών είχαν δεχθεί θεραπεία με ατορβαστατίνη στο παρελθόν, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στους ασθενείς χωρίς διαβητικό έλκος είναι 66,7%, γεγονός που δείχνει ότι πιθανώς η προγενέστερη λήψη ατορβαστατίνης μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης λοίμωξης σε ασθενείς με διαβητικό έλκος (40).

4.1.2. Θεραπεία με φιμπράτες

Εκτός από τις στατίνες, οι φιμπράτες έχουν μελετηθεί επίσης σε ασθενείς με διαβητικό έλκος, αλλά σε πολύ μικρότερη έκταση. Μία έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε επίμυες με ή χωρίς δερματικές πληγές έδειξε ότι η φαινοφιμπράτη βοήθησε στην αύξηση της διαμέτρου των μικροαγγείων και των αρτηριολίων, κάτι που σχετίζεται με την αιμάτωση της προσβεβλημένης περιοχής. Όμως, σε σχέση με την επούλωση των πληγών, η φαινοφιμπράτη δεν επέδειξε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (41).

Η φαινοφιμπράτη έχει μελετηθεί εκτενώς σε μια έρευνα με το όνομα FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), όχι συγκεκριμένα για το διαβητικό πόδι, αλλά για τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε διαβητικούς ασθενείς. Πρόκειται για μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη με διαβητικούς ασθενείς ηλικίας 50 έως 75 ετών. Οι 2131 είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, ενώ 7664 δεν είχαν. Χορηγήθηκε φαινοφιμπράτη σε 4895 ασθενείς και άλλοι 4900 αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου (δόση 200mg ημερησίως). Αυτό που βρέθηκε είναι ότι

δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στην εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, αν και φάνηκε ότι υπήρχε βελτιωμένη έκβαση σε σχέση με τα μη θανάσιμα εμφράγματα του μυοκαρδίου και την επαναγγείωση, όμως στην ομάδα ελέγχου υπήρχαν αρκετά άτομα που λάμβαναν θεραπεία με στατίνες στο παρελθόν, κάτι που μπορεί να υποδεικνύει ότι η φαινοφιμπράτη μπορεί εν τέλει να έχει καλύτερα αποτελέσματα στους διαβητικούς ασθενείς από ό,τι διαφάνηκε εδώ (29, 42).

Από τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν από αυτή την έρευνα, οι Rajamani και οι συνεργάτες του (2009) ήθελαν να διερευνήσουν αν η φαινοφιμπράτη έχει προστατευτική δράση έναντι στους ακρωτηριασμούς σε ασθενείς με ΣΔΤ2. Όντως, από την ανάλυση φάνηκε ότι η φαινοφιμπράτη σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ακρωτηριασμού, ειδικά για μικρούς ακρωτηριασμούς (43).

Μελέτες έχουν δείξει ότι η φαινοφιμπράτη σχετίζεται με τη πρόληψη ακρωτηριασμών και με τη μείωση αγγειακών επιπλοκών σε διαβητικούς ασθενείς. Η μελέτη FENO-PREVENT πραγματοποιήθηκε με στόχο τη διερεύνηση της πιθανής προληπτικής δράσης της φαινοφιμπράτης στον ακρωτηριασμό κάτω άκρων και στην περιφερική αρτηριακή νόσο σε ασθενείς με ΣΔΤ2. Η διερεύνηση πραγματοποιήθηκε στην βάση δεδομένων ασφαλειών υγείας της Ν. Κορέας και συμπεριλήφθηκαν δεδομένα από 114.920 ασθενείς. Αυτό που βρέθηκε είναι ότι η φαινοφιμπράτη σχετίστηκε με στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα τόσο ακρωτηριασμών κάτω άκρου όσο και περιφερικής αρτηριακής νόσου (44).

Αν και έχει βρεθεί ότι η φαινοφιμπράτη σχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα ακρωτηριασμού, ο μηχανισμός ο οποίος λαμβάνει χώρα για την προστατευτική δράση της φαινοφιμπράτης δεν είναι ξεκάθαρος. Έρευνα που έχει διεξαχθεί έχει δείξει ότι η φαινοφιμπράτη μειώνει σημαντικά την αγγειογενετική βλάβη που προκαλείται από ισχαιμία που σχετίζεται με τον διαβήτη. Σε ένα μοντέλο ισχαιμίας οπίσθιου άκρου επίμυος, η από του στόματος θεραπεία με φαινοφιμπράτη σε καθημερινή βάση αποκατέστησε τη ροή του αίματος, την κινητικότητα των κάτω άκρων, την πυκνότητα των τριχοειδών του οπίσθιου άκρου, τη διάμετρο των αγγείων και την επαναφορά των επιπέδων του ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα σε αυτά των μη διαβητικών επιμύων. *In vitro*, το φαινοφιμπρικό οξύ (FFA) διέσωσε βλάβες που προκλήθηκαν από υψηλή γλυκόζη (25 mmol/L) στη μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων, στο σχηματισμό σωληναρίων και στην επιβίωση. Επομένως, αυτά τα ευρήματα μπορεί να

εξηγήσουν τα μειωμένα ποσοστά ακρωτηριασμού σε διαβητικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φαινοφιμπράτη (45).

Οι μελέτες για τη διερεύνηση των φιμπρατών δείχνουν την ευεργετική επίδραση στους ασθενείς με διαβητικό έλκος, η οποία δράση σχετίζεται με την προστατευτική δράση έναντι στην περιφερική αρτηριακή νόσο, τη νευροπάθεια και τα έλκη. Το σύνολο των μηχανισμών που σχετίζονται με τις ευεργετικές ιδιότητες των φιμπρατών περιλαμβάνουν νευροπροστατευτική, αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση, αλλά και δράσεις που σχετίζονται με την μορφολογία και λειτουργία του ενδοθηλίου. Ενδέχεται να έχει και σχέση με τη βελτίωση της επούλωσης τραυμάτων λόγω των επιδράσεων των φιμπρατών στη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων και στη βελτίωση του επιδερμικού φραγμού (35).

Από τα παραπάνω, διαφαίνεται ότι η φαινοφιμπράτη δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς για την δράση της σε ασθενείς με διαβητικό έλκος. Επίσης, δεν υπάρχουν μελέτες που να επιδεικνύουν την περίπτωση χορήγησης επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής με εστίαση στη φαινοφιμπράτη ή άλλες φιμπράτες.

4.1.3. Άλλες θεραπείες / Συνδυαστικές θεραπείες

Εκτός από τις στατίνες, ενδιαφέρον έχουν δείξει οι επιστήμονες για τους αναστολείς PCSK9 στους ασθενείς με διαβήτη. Πειράματα σε επίμυες με διαβητική περιφερική νευροπάθεια έχουν δείξει ότι η αλιροκουμάμπη, που ανήκει στην κατηγορία αυτή, σχετίζεται με βελτίωση στην αγωγιμότητα των νεύρων, τις μορφολογικές αλλαγές και τα μικρά ελλείμματα ινών σε αρουραίους με διαβητική περιφερική νευροπάθεια, αποτελέσματα που πιθανώς σχετίζονται με τη βελτίωση του οξειδωτικού στρες και τη φλεγμονώδη απόκριση (46).

Οι Onuchin και οι συνεργάτες του (2008) αξιολόγησαν τη δυνατότητα συνδυασμένης θεραπείας σε 157 διαβητικούς ασθενείς με διαβητικό πόδι. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκαν και δεδομένα από 563 διαβητικούς ασθενείς που δεν είχαν διαβητικό πόδι. Οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν ήταν η αρτηριακή πίεση, ο μεταβολισμός των υδατανθράκων και των λιπιδίων όταν οι ασθενείς λάμβαναν υπολιπιδαιμική, υπογλυκαιμική και αντιυπερτασική αγωγή σε συνδυασμό με τοπική θεραπεία για το διαβητικό έλκος. Αυτό που βρέθηκε σε ασθενείς που τους χορηγήθηκε

συνδυασμένη θεραπεία είναι ότι εμφανίστηκε ευεργετική επίδραση στην αρτηριακή πίεση, στο μεταβολισμό υδατανθράκων και λιπιδίων αλλά και σε επιθηλιοποίηση των ελκωτικών περιοχών του ποδιού στο 96% των ασθενών με ΣΔΤ1 και το 80% με ΣΔΤ2 (47).

Η έρευνα με συνδυασμένες θεραπείες έχει επίσης δείξει ότι υπάρχουν θεραπευτικά οφέλη στο συνδυασμό στατινών και αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (ACE). Σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης, οι Faglia et al. (2014) εξέτασαν την έκβαση της συνδυαστικής αυτής θεραπείας σε 553 διαβητικούς ασθενείς με κρίσιμη ισχαιμία κάτω άκρου σε ένα χρονικό διάστημα άνω των 2 ετών. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε περιφερική επαναγγείωση και αντιθρομβωτική αγωγή. Από τους 553, οι 139 δεν έλαβαν στατίνες ή ACE, 164 έλαβαν ACE χωρίς στατίνες, 78 μόνο στατίνες και 172 συνδυασμένη θεραπεία με στατίνες και ACE. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στους ασθενείς που χορηγήθηκε συνδυασμένη θεραπεία υπήρξε σημαντικά χαμηλότερη θνησιμότητα (48). Αν και εδώ δεν εξετάζεται η παράμετρος του διαβητικού έλκους, η ισχαιμία κάτω άκρου είναι προγνωστικός παράγοντας για την ανάπτυξή του (49).

4.2. Η επιθετική υπολιπιδαιμική αγωγή στο διαβητικό έλκος

4.2.1. Θεραπεία με υψηλές δόσεις στατίνης

Έχουν διεξαχθεί έρευνες για τη συμβολή της επιθετικής αγωγής με στατίνες σε παράγοντες που σχετίζονται με το διαβητικό έλκος. Για παράδειγμα, σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τους Young et al. (2008) σκοπός ήταν η διερεύνηση του αν μια στρατηγική επιθετικής αγωγής για την διαχείριση του κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων θα μείωνε την πιθανότητα θνησιμότητας σε ασθενείς με διαβητικό έλκος. Αρχικά, υπολογίστηκε ότι η θνησιμότητα σε 404 ασθενείς που ανέπτυξαν για 1^η φορά διαβητικό έλκος ήταν πολύ υψηλή. Για το λόγο αυτό προχώρησαν στην υιοθέτηση επιθετικής αντιμετώπισης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην κλινική Diabetic Foot Clinic, Royal Infirmary of Edinburgh το 2001 κυρίως με τη χορήγηση στατινών. Στα πρώτα 3 έτη από την εφαρμογή αυτής της πολιτικής ανιχνεύθηκαν και τελικά συμμετείχαν 251 ασθενείς και εξετάστηκε η πενταετής θνησιμότητα σε αυτούς. Αυτό

που βρέθηκε είναι ότι η 5ετής θνησιμότητα μειώθηκε σημαντικά από 48% σε 26,8%. Αυτή η βελτίωση παρατηρήθηκε και σε νευροϊσχαιμικούς ασθενείς και σε νευροπαθητικούς ασθενείς, όπου η πενταετής θνησιμότητα μειώθηκε από 58% σε 36% και από 36% σε 19% αντίστοιχα. Λόγω της μείωσης της θνησιμότητας και σε νευροπαθητικούς ασθενείς με τη χρήση υπολιπιδαιμικής αγωγής, οι ερευνητές πρότειναν ότι και σε αυτούς υπάρχει μακρογγειακή νόσος. Σε αυτήν την έρευνα αναγνωρίστηκαν σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την θνησιμότητα, όπως η μεγαλύτερη ηλικία, η νεφρική δυσλειτουργία, η προγενέστερη ύπαρξη καρδιαγγειακής νόσου κλπ. Λόγω των παραπάνω, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι στατίνες θα πρέπει να αποτελούν φαρμακευτική επιλογή σε ασθενείς με διαβητικό έλκος ανεξαρτήτως του τύπου έλκους (50).

Τα οφέλη από τη χορήγηση υψηλών δόσεων στατίνης σχετίζονται με το διαβητικό πόδι και μέσω της βελτίωσης της περιφερικής αρτηριακής νόσου, όπου έρευνες έχουν δείξει πως σε ασθενείς με τη νόσο, η αύξηση της δόσης και η επακόλουθη μείωση των επιπέδων LDL χοληστερόλης σχετίζεται σημαντικά με τη μείωση της θνησιμότητας, το θάνατο από καρδιακό επεισόδιο, ενώ επίσης μειώνει την πρόοδο της νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (51).

Οι Johansen και οι συνεργάτες του (2009) πραγματοποίησαν πιλοτική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη για τη διερεύνηση της συμβολής των στατινών στην αντιμετώπιση κάποιων από των παθογονικών παραγόντων ανάπτυξης διαβητικού έλκους. Στην έρευνα συμμετείχαν 13 διαβητικοί ασθενείς οι οποίοι έπασχαν κυρίως από ΣΔΤ2 με νευροπαθητικού τύπου διαβητικό έλκος για λιγότερο από 4 μήνες. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Στην πρώτη (6 άτομα) χορηγήθηκαν 10 mg και στη δεύτερη (7 άτομα) 80 mg ατορβαστατίνης για 6 μήνες, ενώ δέχονταν και τη συμβατική θεραπεία και φροντίδα για το διάστημα αυτό. Αυτό που βρέθηκε είναι ότι, αν και δεν υπήρχε διαφοροποίηση στο ποσοστό επούλωσης, στην ομάδα των 10 mg επανεμφανίστηκαν έλκη και μάλιστα εμφανίστηκαν 6 νέα, σε αντίθεση με την ομάδα υψηλής δόσης όπου επανεμφανίστηκε μόνο ένα και δεν εμφανίστηκε κανένα νέο έλκος. Σε σχέση με τους παθογονικούς παράγοντες, υπήρξε πολύ σημαντική μείωση στην C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, καθώς και μια αμυδρή διαφοροποίηση στην αρτηριακή πίεση και στο λιπιδαιμικό προφίλ ανάμεσα στις δύο ομάδες (52).

4.2.2. Άλλες θεραπείες / Συνδυαστικές θεραπείες

Έχουν επίσης διερευνηθεί τα οφέλη από συνδυαστικές θεραπείες. Όταν είναι ανεκτή, η θεραπεία με στατίνες υψηλής δόσης είναι η προτιμώμενη θεραπευτική επιλογή. Σε περιπτώσεις όπου δεν επιτυγχάνονται οι πρωταρχικοί στόχοι, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πρόσθετα φάρμακα μείωσης των λιπιδίων, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων εξετιμίμπης και PCSK9. Η έρευνα έχει δείξει ότι η εντατική θεραπεία μείωσης των λιπιδίων με εβολουκουμάμπη, έναν αναστολέα PCSK9, σε συνδυασμό με θεραπεία υψηλής ή μέτριας έντασης με στατίνες, μειώνει αποτελεσματικά τον κίνδυνο σημαντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς που εμφανίζουν κλινικά εμφανή αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο όταν δεν επιτυγχάνονται οι στόχοι χοληστερόλης. Σημειωτέον, η θεραπεία με εβολουκουμάμπη έχει επίσης αποδειχθεί ότι μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης μείζονων ανεπιθύμητων ενεργειών στα άκρα, όπως οξεία ισχαιμία άκρου, μείζον ακρωτηριασμός ή επείγουσα περιφερειακή επαναγγείωση λόγω ισχαιμίας, τόσο σε ασθενείς με όσο και χωρίς περιφερική αρτηριακή νόσο (14).

Δεδομένων των ευεργετικών επιδράσεων της εβολουκουμάμπης στο καρδιαγγειακό σύστημα και στη διατήρηση των άκρων, θα πρέπει να προσφέρεται εντατική θεραπεία μείωσης των λιπιδίων σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο και διαβητικό έλκος με αυτόν τον παράγοντα όταν δεν επιτυγχάνονται οι πρωταρχικοί στόχοι χοληστερόλης (14).

Ενδιαφέρον έχουν τα αποτελέσματα έρευνας που πραγματοποιήθηκε από τους Hart και τους συνεργάτες του (2024) για την αποτελεσματικότητα της επιθετικής θεραπείας στατινών και άλλων υπολιπιδαιμικών φαρμάκων στην πρόληψη του διαβητικού ποδιού. Οι ασθενείς που πήραν μέρος στην έρευνα δεν είχαν εξεταστεί για το λιπιδαιμικό τους προφίλ τους τελευταίους 12 μήνες, αλλά στην τελευταία εξέταση είχαν υψηλά επίπεδα λιπιδίων συμπεριλαμβανομένης της LDL (όχι HDL), είχαν επίσημη διάγνωση περιφερικής αρτηριακής νόσου, είχαν στο παρελθόν κάποιο αθηροσκληρωτικό καρδιαγγειακό συμβάν, πχ εγκεφαλικό ή έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ δε βρίσκονταν σε αγωγή με στατίνες υψηλών δόσεων. Δόθηκε στους ασθενείς η μέγιστη δόση στατινών και όπου είτε δε γινόταν ανεκτή η στατίνη είτε δεν επιτυγχάνονταν οι πρωταρχικοί στόχοι, χορηγούνταν επίσης εξετιμίμπη, ενώ μπορεί επίσης να δινόταν ινκλισιράνη ή κάποιος αναστολέας PCSK9 με βάση τις επίσημες

οδηγίες. Το αποτέλεσμα από την παρέμβαση ήταν στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, LDL χοληστερόλης, ενώ υπολογίστηκε ότι ο κίνδυνος σε μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με διαβητικό πόδι μειώνεται κατά 31% (53).

5. Συζήτηση/Discussion

Η εργασία αυτή εστίασε στην επίδραση της υπολιπιδαιμικής αγωγής σε ασθενείς με διαβητικό έλκος, ενώ έγινε προσπάθεια της ανάδειξης των ευρημάτων της βιβλιογραφίας σχετικά με την επίδραση της επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής σε αυτό. Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα, η υπολιπιδαιμική αγωγή, κυρίως η θεραπεία με στατίνες, αλλά και ο συνδυασμός τους με άλλες αγωγές για τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ καθώς και με αγωγή που χορηγείται για άλλες νοσογόνους καταστάσεις, όπως η υπέρταση, έχουν ως αποτέλεσμα τη βελτίωση παραμέτρων που σχετίζονται με το διαβητικό έλκος.

Η θεραπεία με στατίνες, που αποτελεί το χρυσό πρότυπο διαχείρισης της δυσλιπιδαιμίας σε διαβητικούς ασθενείς, μπορεί να βοηθήσει με ποικίλους τρόπους τους διαβητικούς ασθενείς που είτε βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης διαβητικού έλκους είτε ήδη εμφανίζουν κάποιο. Η προστατευτική δράση έχει διαφανεί με τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης ή επανεμφάνισης του έλκους, αλλά και μέσω της καλύτερης του λιπιδαιμικού προφίλ και την καλύτερη κυκλοφορία του αίματος σε περιπτώσεις όπως στην περιφερική αρτηριακή νόσο και τη διαβητική νευροπάθεια. Επιπλέον, σημειώνεται μεγαλύτερη προστασία έναντι ακρωτηριασμού κάτω άκρων σε διαβητικούς ασθενείς, σε σχέση με ασθενείς που δε λάμβαναν κάποια υπολιπιδαιμική θεραπεία.

Παρομοίως, οι φιμπράτες επιδεικνύουν προστατευτικό ρόλο σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης διαβητικού έλκους και στη μείωση πιθανότητας ακρωτηριασμών. Ωστόσο, η έρευνα στις φιμπράτες και σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες μεμονωμένα είναι αρκετά περιορισμένη για να εξαχθούν βάσιμα συμπεράσματα σχετικά με την ενδεχόμενη προστατευτική δράση τους, αλλά και τους μηχανισμούς με τους οποίους ίσως επιτυγχάνεται αυτό.

Όσον αφορά στην επιθετική υπολιπιδαιμική αγωγή, η έρευνα επίσης είναι πολύ περιορισμένη. Όσες έρευνες έχουν διεξαχθεί δείχνουν ότι οι ασθενείς μπορούν να επωφεληθούν σημαντικά από τη χορήγηση υψηλών δόσεων στατίνης, είτε αυτή χορηγείται μεμονωμένα, είτε, στην περίπτωση που δε γίνονται ανεκτές οι στατίνες ή δεν επιτυγχάνεται το επιθυμητό αποτέλεσμα, από το συνδυασμό φαρμακευτικών σκευασμάτων όπως στατίνες και εξετιμίμπη ή αναστολείς PCSK9. Τα ευεργετικά

αποτελέσματα διαφαίνονται στη μείωση της θνησιμότητας, στην βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, τη μείωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, αλλά και σε δείκτες φλεγμονής.

Με βάση τη βιβλιογραφική ανασκόπηση αυτή, αναδεικνύονται σημαντικά ερευνητικά κενά στο πεδίο που μελετάται. Πολλές από τις έρευνες αυτές έχουν διεξαχθεί πριν από πάνω από 10 έτη και οι εκβάσεις δεν επιβεβαιώνονται από πολλές έρευνες ούτως ώστε να δοθεί μια πιο ξεκάθαρη εικόνα σε σχέση με τη δράση της επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής στους ασθενείς αυτούς. Ενώ έχουν μελετηθεί πιο πολύ οι στατίνες, η επιθετική αγωγή με στατίνες δεν έχει μελετηθεί εκτενώς. Όσο για άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες, όχι μόνο δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς, αλλά υπάρχει σημαντικό έλλειμμα στις έρευνες για τις αγωγές αυτές μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες.

Συμπερασματικά, η έρευνα πρέπει να επικεντρωθεί στην περαιτέρω μελέτη της επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής, τόσο με στατίνες όσο και με άλλες συνδυαστικές θεραπείες ούτως ώστε να βρεθούν αποτελεσματικά θεραπευτικά σχήματα για την αντιμετώπιση του διαβητικού έλκους.

Αναφορές

1. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Russell D, Morbach S, Game F. Diabetic foot ulcer classifications: A critical review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 Mar;36 Suppl 1:e3272. doi: 10.1002/dmrr.3272. PMID: 32176449.
2. Lipsky BA. Medical treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2004 Aug 1;39 Suppl 2:S104-14. doi: 10.1086/383271. PMID: 15306988.
3. Reardon, R., Simring, D., Kim, B., Mortensen, J., Williams, D., & Leslie, A. (2020). The diabetic foot ulcer. *Australian journal of general practice*, 49(5), 250–255. <https://doi.org/10.31128/AJGP-11-19-5161>
4. Armstrong DG, Tan TW, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers: A Review. *JAMA.* 2023 Jul 3;330(1):62-75. doi: 10.1001/jama.2023.10578. PMID: 37395769; PMCID: PMC10723802.
5. McDermott K, Fang M, Boulton AJM, Selvin E, Hicks CW. Etiology, Epidemiology, and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care.* 2023 Jan 1;46(1):209-221. doi: 10.2337/dci22-0043. PMID: 36548709; PMCID: PMC9797649.
6. Sorber R, Abularrage CJ. Diabetic foot ulcers: Epidemiology and the role of multidisciplinary care teams. *Semin Vasc Surg.* 2021 Mar;34(1):47-53. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2021.02.006. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33757635.
7. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, Embil JM, Lavery LA, Alhasan M, Oz O, Uçkay I, Urbančič-Rovan V, Xu ZR, Peters EJG. IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes Metab Res Rev.* 2024 Mar;40(3):e3687. doi: 10.1002/dmrr.3687. Epub 2023 Oct 1. PMID: 37779323.
8. Gibson TB, Driver VR, Wrobel JS, Christina JR, Bagalman E, DeFrancis R, Garoufalidis MG, Carls GS, Gatwood J. Podiatrist care and outcomes for patients with diabetes and foot ulcer. *Int Wound J.* 2014 Dec;11(6):641-8. doi: 10.1111/iwj.12021. Epub 2013 Feb 4. PMID: 23374540; PMCID: PMC7950524.

9. Nemcová J, Hlinková E. The efficacy of diabetic foot care education. *J Clin Nurs*. 2014 Mar;23(5-6):877-82. doi: 10.1111/jocn.12290. Epub 2013 Jul 22. PMID: 23875608.
10. Lim JZ, Ng NS, Thomas C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers. *J R Soc Med*. 2017 Mar;110(3):104-109. doi: 10.1177/0141076816688346. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28116957; PMCID: PMC5349377.
11. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401. PMID: 8366922.
12. Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM, Albert S, Althouse AD, Escobedo J, et al. Impact of glycaemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the bypass angioplasty revascularisation investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort. *Diabetes Care* 2013; 36: 3208–3215
13. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6: CD007543–CD007543
14. Eleftheriadou I, Tentolouris A, Tentolouris N, Papanas N. Advancing pharmacotherapy for diabetic foot ulcers. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Jun;20(9):1153-1160. doi: 10.1080/14656566.2019.1598378. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30958725.
15. Dixon D, Edmonds M. Managing Diabetic Foot Ulcers: Pharmacotherapy for Wound Healing. *Drugs*. 2021 Jan;81(1):29-56. doi: 10.1007/s40265-020-01415-8. PMID: 33382445.
16. Hsu CR, Chang CC, Chen YT, Lin WN, Chen MY. Organization of wound healing services: the impact on lowering the diabetes foot amputation rate in a ten-year review and the importance of early debridement. Division of Plastic Surgery, Chang Gung memorial hospital, Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 109: 77–84.

17. Armstrong DG, Lavery LA, Wu S, Boulton AJ. Evaluation of removable and irremovable cast walkers in the healing of diabetic foot wounds: a randomised controlled trial. *Diabetes Care* 2005; 28: 551–554.
18. Jialal I, Singh G. Management of diabetic dyslipidemia: An update. *World J Diabetes*. 2019 May 15;10(5):280-290. doi: 10.4239/wjd.v10.i5.280. PMID: 31139315; PMCID: PMC6522756.
19. Feingold KR. Dyslipidemia in Patients with Diabetes. [Updated 2023 Dec 4]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305900/>
20. Iraj, B., Khorvash, F., Ebneshahidi, A., & Askari, G. (2013). Prevention of diabetic foot ulcer. *International journal of preventive medicine*, 4(3), 373–376.
21. Ardelean A, Neamtu AA, Balta DF, Neamtu C, Goldis D, Rosu M, Nesiu A, Moldovan S, Tarta C, Totolici BD. Lipid Profile Paradox: Investigating Improved Lipid Levels in Diabetic Mellitus Patients with Foot Ulcer Infections-A Prospective Descriptive Study. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Nov 25;13(23):3531. doi: 10.3390/diagnostics13233531. PMID: 38066772; PMCID: PMC10706774.
22. de Souza Bastos A, Graves DT, de Melo Loureiro AP, Júnior CR, Corbi SCT, Frizzera F, Scarel-Caminaga RM, Câmara NO, Andriankaja OM, Hiyane MI, Orrico SRP. Diabetes and increased lipid peroxidation are associated with systemic inflammation even in well-controlled patients. *J Diabetes Complications*. 2016 Nov-Dec;30(8):1593-1599. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.07.011. Epub 2016 Jul 21. PMID: 27497685; PMCID: PMC5120401.
23. Dietrich I, Braga GA, de Melo FG, da Costa Silva ACC. The Diabetic Foot as a Proxy for Cardiovascular Events and Mortality Review. *Curr Atheroscler Rep*. 2017 Oct 2;19(11):44. doi: 10.1007/s11883-017-0680-z. PMID: 28971322.
24. Albert A, Mulawardi M, Adriani TC, Hamid F, Kusumanegara J, Prihantono P, et al. Correlation of lipid profile and lipoprotein ratio with severity of diabetic foot ulcers. *Ital J Vasc Endovasc Surg* 2023;30:89-94. DOI: 10.23736/S1824-4777.23.01594-2

25. Pei E, Li J, Lu C, Xu J, Tang T, Ye M, Zhang X, Li M. Effects of lipids and lipoproteins on diabetic foot in people with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2014 Jul-Aug;28(4):559-64. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.04.002. Epub 2014 Apr 13. PMID: 24849711.
26. Ulloque-Badaracco JR, Mosquera-Rojas MD, Hernandez-Bustamante EA, Alarcón-Braga EA, Ulloque-Badaracco RR, Al-Kassab-Córdova A, Herrera-Añazco P, Benites-Zapata VA, Hernandez AV. Association between Lipid Profile and Apolipoproteins with Risk of Diabetic Foot Ulcer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Clin Pract*. 2022 Aug 10;2022:5450173. doi: 10.1155/2022/5450173. PMID: 36016824; PMCID: PMC9385316.
27. Hasheminasabgorji E, Jha JC. Dyslipidemia, Diabetes and Atherosclerosis: Role of Inflammation and ROS-Redox-Sensitive Factors. *Biomedicines*. 2021 Nov 3;9(11):1602. doi: 10.3390/biomedicines9111602. PMID: 34829831; PMCID: PMC8615779.
28. Kalra S, Raizada N. Dyslipidemia in diabetes. *Indian Heart J*. 2024 Mar;76 Suppl 1(Suppl 1):S80-S82. doi: 10.1016/j.ihj.2023.11.002. Epub 2023 Nov 11. PMID: 37956957; PMCID: PMC11019325.
29. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 26;366(9500):1849-61. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67667-2. Erratum in: *Lancet*. 2006 Oct 21;368(9545):1420. Erratum in: *Lancet*. 2006 Oct 21;368(9545):1415. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69594-9. PMID: 16310551.
30. Lee YJ, Cho JY, You SC, Lee YH, Yun KH, Cho YH, Shin WY, Im SW, Kang WC, Park Y, Lee SY, Lee SJ, Hong SJ, Ahn CM, Kim BK, Ko YG, Choi D, Hong MK, Jang Y, Kim JS. Moderate-intensity statin with ezetimibe vs. high-intensity statin in patients with diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease in the RACING trial. *Eur Heart J*. 2023 Mar 14;44(11):972-983. doi: 10.1093/eurheartj/ehac709. PMID: 36529993.
31. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E; IMPROVE-IT (Improved

- Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018 Apr 10;137(15):1571-1582. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950. Epub 2017 Dec 20. PMID: 29263150.
32. Felekos I, Karamasis GV, Pavlidis AN. PCSK9 Inhibitors for the Management of Dyslipidemia in People with Type 2 Diabetes: How Low is Too Low? *Curr Pharm Des*. 2021;27(8):1008-1014. doi: 10.2174/1381612826666200617170252. PMID: 32552640.
 33. Gulcan E, Gulcan A, Erbilien E, Toker S. Statins may be useful in diabetic foot ulceration treatment and prevention. *Med Hypotheses*. 2007;69(6):1313-5. doi: 10.1016/j.mehy.2007.03.022. Epub 2007 May 11. PMID: 17499447.
 34. Sawaya AP, Jozic I, Stone RC, Pastar I, Egger AN, Stojadinovic O, Glinos GD, Kirsner RS, Tomic-Canic M. Mevastatin promotes healing by targeting caveolin-1 to restore EGFR signaling. *JCI Insight*. 2019 Dec 5;4(23):e129320. doi: 10.1172/jci.insight.129320. PMID: 31661463; PMCID: PMC6962014.
 35. Antonoglou C, Papanas N, Maltezos E. Lipid-lowering therapy in the diabetic foot: seeing the whole iceberg and not just the tip. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(5):745-50. doi: 10.2174/15701611113119990127. PMID: 23016899.
 36. Yang TL, Lin LY, Huang CC, Huang PH, Lin SJ, Chen JW, Chan WL, Leu HB. Association of Statin Use and Reduced Risk of Lower-Extremity Amputation Among Patients With Diabetes: A Nationwide Population-Based Cohort Observation. *Diabetes Care*. 2016 Apr;39(4):e54-5. doi: 10.2337/dc15-2376. Epub 2016 Feb 9. PMID: 26861927.
 37. Sohn MW, Meadows JL, Oh EH, Budiman-Mak E, Lee TA, Stone NJ, Pearce WB. Statin use and lower extremity amputation risk in nonelderly diabetic patients. *J Vasc Surg*. 2013 Dec;58(6):1578-1585.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2013.06.069. Epub 2013 Aug 7. PMID: 23932803; PMCID: PMC3844128.

38. O'Dell B, Rothenberg G, Holmes C, Priesand S, Mizokami-Stout K, Brandt EJ, Schmidt BM. The impact of statin therapy on the healing of diabetic foot ulcers: a case-control series. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2024 Jul 10;10(1):19. doi: 10.1186/s40842-024-00175-8. PMID: 38982504; PMCID: PMC11234678.
39. Toker S, Gulcan E, Cayc MK, Olgun EG, Erbilien E, Ozay Y. Topical atorvastatin in the treatment of diabetic wounds. *Am J Med Sci*. 2009 Sep;338(3):201-4. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181aaf209. PMID: 19667969.
40. Nassaji M, Ghorbani R, Saboori Shkofte H. Previous Atorvastatin Treatment and Risk of Diabetic Foot Infection in Adult Patients: A Case-control Study. *Wounds*. 2017 Jul;29(7):196-201. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28762948.
41. Valentin S, Rudolph J, Goertz O, Botteck N, Langer S, Schneider S. Effect of fenofibrate on microcirculation and wound healing in healthy and diabetic mice. *Eur J Med Res*. 2009;14(2):65-70. doi: 10.1186/2047-783x-14-2-65. PMID: 19258215; PMCID: PMC3351962.
42. Malik RA, Tesfaye S, Ziegler D. Medical strategies to reduce amputation in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2013 Aug;30(8):893-900. doi: 10.1111/dme.12169. PMID: 23445087.
43. Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC, Laakso M, Baker JR, Keech AC; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 May 23;373(9677):1780-8. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60698-X. PMID: 19465233; PMCID: PMC2687887.
44. Ku EJ, Kim B, Han K, Lee SH, Kwon HS. Fenofibrate to prevent amputation and reduce vascular complications in patients with diabetes: FENO-PREVENT. *Cardiovasc Diabetol*. 2024 Sep 3;23(1):329. doi: 10.1186/s12933-024-02422-9. PMID: 39227923; PMCID: PMC11373174.
45. Yuan J, Tan JTM, Rajamani K, Solly EL, King EJ, Lecce L, Simpson PJJ, Lam YT, Jenkins AJ, Bursill CA, Keech AC, Ng MKC. Fenofibrate Rescues Diabetes-Related Impairment of Ischemia-Mediated Angiogenesis by PPAR α -Independent Modulation of Thioredoxin-Interacting Protein. *Diabetes*. 2019 May;68(5):1040-1053. doi: 10.2337/db17-0926. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30765336.

46. Cui N, Feng Y, Wang M, Lu X, Huang Y, Chen Y, Shi X. Protective effect of alirocumab, a PCSK9 inhibitor, on the sciatic nerve of rats with diabetic peripheral neuropathy. *Endocr J*. 2024 Mar 28;71(3):233-244. doi: 10.1507/endocrj.EJ23-0359. Epub 2024 Jan 18. PMID: 38233122.
47. Onuchin SG, Elsukova OS, Onuchina EL. [Potential of combined hypoglycemic, antihypertensive, and hypolipidemic therapy in patients with diabetes mellitus and diabetic foot syndrome]. *Klin Med (Mosk)*. 2008;86(8):61-6. Russian. PMID: 18819351.
48. Faglia E, Clerici G, Scatena A, Caminiti M, Curci V, Morabito A, Prisco V, Greco R, Edmonds M. Effectiveness of combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins in reducing mortality in diabetic patients with critical limb ischemia: an observational study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Feb;103(2):292-7. doi: 10.1016/j.diabres.2013.12.060. Epub 2014 Jan 14. PMID: 24492022.
49. Goyal M, Reeves ND, Rajbhandari S, Ahmad N, Wang C, Yap MH. Recognition of ischaemia and infection in diabetic foot ulcers: Dataset and techniques. *Comput Biol Med*. 2020 Feb;117:103616. doi: 10.1016/j.compbiomed.2020.103616. Epub 2020 Jan 10. PMID: 32072964.
50. Young MJ, McCardle JE, Randall LE, Barclay JI. Improved survival of diabetic foot ulcer patients 1995-2008: possible impact of aggressive cardiovascular risk management. *Diabetes Care*. 2008 Nov;31(11):2143-7. doi: 10.2337/dc08-1242. Epub 2008 Aug 12. PMID: 18697900; PMCID: PMC2571064.
51. Feringa HH, Karagiannis SE, van Waning VH, Boersma E, Schouten O, Bax JJ, Poldermans D. The effect of intensified lipid-lowering therapy on long-term prognosis in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2007 May;45(5):936-43. doi: 10.1016/j.jvs.2007.01.024. Epub 2007 Mar 13. PMID: 17360142.
52. Johansen OE, Birkeland KI, Jørgensen AP, Orvik E, Sørgård B, Torjussen BR, Ueland T, Aukrust P, Gullestad L. Diabetic foot ulcer burden may be modified by high-dose atorvastatin: A 6-month randomized controlled pilot trial. *J Diabetes*. 2009 Sep;1(3):182-7. doi: 10.1111/j.1753-0407.2009.00031.x. Epub 2009 Jun 2. PMID: 20923537.

53. Hart M, Rees J, Newton JL, Stansby G, Mackay K, Luvai A. Lipid-lowering optimisation for secondary prevention vascular and diabetic foot patients in a pharmacist-led clinic. *J Clin Lipidol*. 2024 Jul-Aug;18(4):e572-e578. doi: 10.1016/j.jacl.2024.03.008. Epub 2024 Mar 29. PMID: 38825415.