



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



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

*"Η επίδραση των αντιδιαβητικών σκευασμάτων στους
ακρωτηριασμούς σε διαβητικούς ασθενείς"*

υπό

ΜΑΝΔΑΝΑ ΣΤΥΛΙΑΝΟΥ

Επιμελήτη Ενδοκρινολογικού Τμήματος 424 ΓΣΝΕ

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

Λάρισα, 2023

Επιβλέπουσα:

Αλεξάνδρα Μπαργιώτα, Αν. Καθηγήτρια Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

- 1. Αλεξάνδρα Μπαργιώτα, Αν. Καθηγήτρια Παθολογίας- Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 2. Γρηγόριος Ευφραιμίδης, Επ. Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 3. Στυλιανός Τίγκας, Αν. Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Risk of amputation associated with antidiabetic drugs

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη	4
Λέξεις κλειδιά:	4
Abstract	5
Key words.....	5
1. Εισαγωγή.....	6
1.1. Θεραπευτικές επιλογές για το ΣΔ.	6
I. Μετφορμίνη.	6
II. Σουλφονουρίες.....	7
III. Πιογλιταζόνη.	7
IV. Αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4).	8
V. Αναστολείς συμμεταφορέα γλυκόζης- νατρίου 2 (Sodium- Dependent Glucose Co-Transporter 2, SGLT2).	8
VI. Αγωνιστές των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου- 1 (glucagon- like peptide-1, GLP-1) ή ανάλογα GLP-1.	9
VII. Ινσουλίνη.	10
VIII. Λοιπά αντιδιαβητικά σκευάσματα.....	11
1.2. Ακρωτηριασμοί κάτω άκρου σε διαβητικούς ασθενείς.	11
2. Μεθοδολογία	12
3. Αποτελέσματα	14
3.1. Τυχαιοποιημένες μελέτες.....	14
3.2. Μελέτες παρατήρησης	19
3.3. Μετα- αναλύσεις	27
4. Συζήτηση.....	28
4.1. Αναστολείς SGLT2.	29
4.2. Καναγλιφλοζίνη.....	31
4.3. Αγωνιστές υποδοχέων GLP-1.	33
4.4. Αναστολείς DPP-4.	35
4.5. Μετφορμίνη.....	37
4.6. Συμπεράσματα.....	39
Βιβλιογραφία.....	40

Περίληψη

Η μελέτη CANVAS και η πιθανή συσχέτιση της καναγλιφλοζίνης με διπλάσιο σχεδόν κίνδυνο ακρωτηριασμού κάτω άκρου σε διαβητικούς ασθενείς έθεσαν το ερώτημα της ασφαλούς χορήγησης των αναστολέων συμμεταφορέα γλυκόζης- νατρίου 2 (SGLT2) και συνολικά όλων των αντιδιαβητικών σκευασμάτων.

Έγινε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και καταγραφή όλων των τυχαιοποιημένων μελετών, των μελετών παρατήρησης και των μετα-αναλύσεων, όπου έχει ελεγχθεί η εμφάνιση ακρωτηριασμού σε σχέση με το αντιδιαβητικό σκεύασμα που ελάμβαναν οι ασθενείς.

Από τις βάσεις δεδομένων Pubmed και Cochrane Library, συνολικά, η ανασκόπηση περιέλαβε 10 τυχαιοποιημένες μελέτες, 26 μελέτες παρατήρησης και 11 μετα-αναλύσεις.

Δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση της εμπαγλιφλοζίνης ή της δαπαγλιφλοζίνης με αυξημένο κίνδυνο ακρωτηριασμού, ενώ η χρήση καναγλιφλοζίνης σε κάποιες μελέτες ελαφρώς αύξησε τον κίνδυνο ακρωτηριασμού, άλλοτε με στατιστική σημαντικότητα, άλλοτε όχι. Σε αντίθεση με τους αναστολείς SGLT2, οι αγωνιστές των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου- 1 (GLP-1) και κυρίως η λιραγλουτίδη φαίνεται ότι έχουν μία ευεργετική δράση, ενώ αντικρουόμενα είναι τα συμπεράσματα για τους αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4). Δεν υπήρχαν δεδομένα για τα υπόλοιπα φαρμακευτικά σκευάσματα.

Η χρήση της καναγλιφλοζίνης θα μπορούσε να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρής περιφερικής αγγειακής νόσου, συγχορήγησης διουρητικού ή ιστορικό προηγηθέντος ακρωτηριασμού. Νεότερες μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη θα επιβεβαιώσουν ή όχι τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα από τη χρήση των αγωνιστών υποδοχέων GLP-1.

Λέξεις κλειδιά:

ακρωτηριασμός, καναγλιφλοζίνη, αναστολείς SGLT2, αγωνιστές υποδοχέων GLP-1

Abstract

The CANVAS program and a 2-fold increased risk of lower limb amputation in patients with diabetes mellitus (DM) type 2 raised the question of the general safety of sodium- glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors and the other antidiabetic drugs.

A systematic review of the literature was conducted and randomized controlled trials, observational studies and meta- analyses were included. Inclusion criterion was the description of amputation risk as regards the use of an antidiabetic drug.

A total of 10 randomized controlled trials, 26 observational studies and 11 meta-analyses were recorded from Pubmed and Cochrane Library databases.

There was no association of empagliflozin or dapagliflozin with increased amputation risk. The use of canagliflozin increased slightly the amputation events with statistical significance in some studies. On the contrary, glucagon like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists, mainly liraglutide, had beneficial effects. The results of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors were conflicting. The data about the other drugs were scanty.

Canagliflozin may be used with caution in patients with peripheral arterial disease, co- administration of diuretics and history of previous amputation. New studies will provide us more information about the possible protective role of GLP-1 receptor agonists.

Key words

amputation, canagliflozin, SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists

1. Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί ένα χρόνια μεταβολικό νόσημα που χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών. Παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης του σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία), που οφείλεται σε ανεπαρκή έκκριση ή/και δράση της ινσουλίνης. Ο ΣΔ μπορεί να ταξινομηθεί σε 4 γενικές κατηγορίες:

- α) στο ΣΔ τύπου 1, όπου υπάρχει αυτοάνοση ή σπανιότερα ιδιοπαθής καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος και συνεπώς απόλυτη σχεδόν ανεπάρκεια ινσουλίνης,
- β) στο ΣΔ τύπου 2, όπου παρατηρείται προοδευτική απώλεια της εκκριτικής ικανότητας του β-κυττάρου στα πλαίσια συνυπάρχουσας αντίστασης στην ινσουλίνη,
- γ) σε ειδικούς τύπους διαβήτη, όπως είναι οι μονογονιδιακοί τύποι που κληρονομούνται από γενιά σε γενιά (Maturity onset diabetes of the young, MODY), παθήσεις της εξωγενούς μοίρας του παγκρέατος (κυστική ίνωση, παγκρεατίτιδα), ή ο διαβήτης που προκαλείται από τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών,
- δ) στο ΣΔ κύησης (1).

1.1. Θεραπευτικές επιλογές για το ΣΔ.

Για το ΣΔ τύπου 1, όπως και για το ΣΔ κύησης, η χορήγηση ινσουλίνης αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπευτικής τους αντιμετώπισης. Για τους υπόλοιπους όμως τύπους ΣΔ, ιδίως τα τελευταία έτη, έχουν κυκλοφορήσει νέα θεραπευτικά σκευάσματα, με πολλαπλές θετικές επιδράσεις σε πολλά συστήματα, πέρα από τη μείωση της συγκέντρωσης του σακχάρου του αίματος. Τα κυριότερα από αυτά είναι τα εξής (*Εικόνα 1*):

I. Μετφορμίνη.

Ένα από τα πρώτα φάρμακα που κυκλοφόρησε το 1957 και κατέχει σήμερα κεντρική θέση στη φαρμακευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ 2) είναι η μετφορμίνη. Ανήκει στα διγουανίδια και συνήθως είναι το πρώτο θεραπευτικό βήμα με τη διάγνωση του ΣΔ 2. Ο κυριότερος μηχανισμός δράσης της μετφορμίνης είναι ότι επάγει τη δράση της πρωτεϊνικής κινάσης ενεργοποιημένης από τη μονοφωσφορική αδενοσίνη [5' adenosine monophosphate- activated protein kinase (5'- AMPK)], οπότε ελαττώνεται η παραγωγή τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) και

αυξάνεται η παραγωγή μονοφωσφορικής αδενοσίνης (AMP). Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αναστολή της ηπατικής γλυκονεογένεσης, η αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από τα μυϊκά κύτταρα, η μείωση της απορρόφησης γλυκόζης από τον εντερικό βλεννογόνο και η αύξηση της έκκρισης του πεπτιδίου GLP-1 (glucagon- like peptide-1, GLP-1) από τα εντερικά ενδοκρινικά L κύτταρα στον ειλεό και στο παχύ έντερο. Η μετφορμίνη είναι καλά ανεκτό φάρμακο, θεωρείται ευγλυκαιμικός παράγοντας με πολύ μικρή πιθανότητα υπογλυκαιμίας, με ουδέτερη ή ελαφρώς θετική επίδραση στο σωματικό βάρος, αλλά ενοχοποιείται κυρίως για γαστρεντερικές παρενέργειες (2).

II. Σουλφονουλουρίες.

Στη διάρκεια της δεκαετίας του 1950, κυκλοφόρησαν οι πρώτες γενιάς σουλφονουλουρίες, οι οποίες αποσύρθηκαν τα τελευταία έτη. Σήμερα κυκλοφορούν οι δεύτερης γενιάς σουλφονουλουρίες και συγκεκριμένα η γλιβενκλαμίδα, η γλικλαζίδη και η γλιμεπιρίδη. Δρουν αυξάνοντας την έκκριση και απελευθέρωση ινσουλίνης από τα β- κύτταρα του παγκρέατος μετά τη συνδεσή τους με τα ATP- ευαίσθητα κανάλια των ιόντων καλίου που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη των β- κυττάρων. Είναι πολύ αποτελεσματικά φάρμακα στη μείωση των επιπέδων σακχάρου του αίματος και θεωρούνται αρκετά ασφαλή και οικονομικά σκευάσματα, ωστόσο συνοδεύονται από αύξηση του σωματικού βάρους και από αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμιών (1).

III. Πιογλιταζόνη.

Η πιογλιταζόνη ανήκει στην κατηγορία των θειαζολιδινεδιονών, οι οποίες κυκλοφόρησαν τη δεκαετία του 1990. Σήμερα αποτελεί το μόνο εγκεκριμένο φάρμακο αυτής της κατηγορίας που κυκλοφορεί στην Ελλάδα. Ο μηχανισμός δράσης της πιογλιταζόνης είναι μέσω της ενεργοποίησης των ειδικών πυρηνικών υποδοχέων (ενεργοποιημένος γάμμα υποδοχέας του πολλαπλασιαστή της περοξειζόμης, peroxisome proliferator- activated receptor gamma, PPAR-γ). Συμβάλλει στην αύξηση της ευαισθησίας της ινσουλίνης στους μύες, στο ήπαρ και στο λιπώδη ιστό, όπως και στην αύξηση της πρόσληψης της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς. Ο βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος που επιτυγχάνει, σχετίζεται με τη μείωση των επιπέδων ινσουλίνης πλάσματος, τόσο προγευματικά όσο και μεταγευματικά και θεωρείται φάρμακο υψηλής αποτελεσματικότητας. Ενώ έχει χαμηλό κόστος, δεν προκαλεί υπογλυκαιμίες και έχει ευεργετική δράση στη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, η λήψη πιογλιταζόνης συνδέεται με αύξηση του βάρους σώματος, με οιδήματα, με οστεοπορωτικά κατάγματα και αντενδείκνυται σε ασθενείς με

καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III ή IV κατά NYHA (New York Heart Association), όπως και σε ασθενείς με καρκίνο ουροδόχου κύστης (2).

IV. Αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4).

Το πρώτο φάρμακο αυτής της κατηγορίας, η σιταγλιπτίνη, κυκλοφόρησε το 2006. Στην Ελλάδα, αυτή τη στιγμή, εκτός από τη σιταγλιπτίνη, κυκλοφορούν ακόμη η βιλνταγλιπτίνη, η σαξαγλιπτίνη, η αλογλιπτίνη και η λιναγλιπτίνη. Δρουν μέσω της αναστολής της δράσης του ενζύμου διπεπτιδυλική πεπτιδάση 4, η οποία είναι υπεύθυνη για την αποδόμηση των πεπτιδίων GLP-1 και GIP (gastric inhibitory polypeptide). Με τον τρόπο αυτό, αυξάνεται η συγκέντρωση των επιπέδων GLP-1 και GIP στο αίμα, διεγείρεται η έκκριση της ινσουλίνης και αναστέλλεται η έκκριση της γλυκαγόνης. Θεωρείται ότι έχουν μέτρια αποτελεσματικότητα στη μείωση των επιπέδων σακχάρου, δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες και έχουν ουδέτερη επίδραση στο σωματικό βάρος. Είναι αρκετά ασφαλή σκευάσματα, με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες, με αντένδειξη όμως χορήγησης σε ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας και με τη σαξαγλιπτίνη να μη συστήνεται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (1).

V. Αναστολείς συμμεταφορέα γλυκόζης- νατρίου 2 (Sodium- Dependent Glucose Co-Transporter 2, SGLT2).

Οι εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας είναι η δαπαγλιφλοζίνη, η εμπαγλιφλοζίνη και η καναγλιφλοζίνη. Έχουν έναν τελείως διαφορετικό μηχανισμό δράσης, καθώς δρουν αναστέλλοντας τη νεφρική επαναρρόφηση της γλυκόζης μέσω των υποδοχέων SGLT2 στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Πιο συγκεκριμένα, οι SGLTs αποτελούν μία μεγάλη ομάδα πρωτεϊνών, που πραγματοποιούν τη μεταφορά της γλυκόζης και νατρίου μέσω της κυτταρικής μεμβράνης από μια μεγάλη ποικιλία ιστών. Ειδικότερα, στο νεφρό, η ενεργητική επαναρρόφηση της γλυκόζης γίνεται σε ποσοστό κατά 90% από τους SGLT2, ενώ το υπόλοιπο 10% επαναρροφάται μέσω των SGLT1. Οι SGLT2 εκφράζονται σχεδόν αποκλειστικά στο εγγύς νεφρικό σωληνάριο, οπότε μέσω αυτών, επαναρροφάται η γλυκόζη και στη συνέχεια διαχέεται παθητικά στην κυκλοφορία του αίματος. Η αναστολή των SGLT2 ελαττώνει τη νεφρική επανάρροφηση της γλυκόζης, αυξάνει την απέκκρισή της από τα ούρα και συνεπώς ελαττώνει τα επίπεδα πλάσματος της γλυκόζης με έναν μηχανισμό ανεξάρτητο από την έκκριση της ινσουλίνης.

Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας θεωρούνται μέτριας αποτελεσματικότητας στη μείωση της τιμής της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, όμως η χρήση τους τα

τελευταία έτη έχει ιδιαίτερα αυξηθεί λόγω της πλειοτρόπου δράσης τους. Ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι ΣΔ 2, η δαπαγλιφλοζίνη έχει εγκριθεί για χρήση σε άτομα με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια τάξης από II έως IV κατά NYHA και κλάσμα εξώθησης $\leq 40\%$, ενώ η εμπαγλιφλοζίνη έχει επιλέον εγκριθεί για χρήση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Η εμπαγλιφλοζίνη και η καναγλιφλοζίνη έχουν τεκμηριωμένο καρδιαγγειακό όφελος σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, ενώ όλα τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας επιβραδύνουν την εξέλιξη της διαβητικής νεφρικής νόσου, συμβάλλουν στην απώλεια βάρους σώματος, χωρίς να προκαλούν υπογλυκαιμίες.

Ωστόσο, η χρήση τους μπορεί να προκαλέσει λοιμώξεις της ουροποιογεννητικής οδού, μείωση του όγκου πλάσματος με επεισόδια υπότασης, όπως και αυξημένο κίνδυνο διαβητικής κετοξέωσης, αυξημένη τιμή LDL και αυξημένο κίνδυνο για γάγγραινα Fournier. Για την καναγλιφλοζίνη, δημοσιεύτηκαν αρχικά κάποιες μελέτες, όπου διαπιστώθηκαν αυξημένα ποσοστά κατάγματος και αυξημένος κίνδυνος για ακρωτηριασμούς κάτω άκρου, με στατιστική σημαντικότητα (1). Το πρόγραμμα CANVAS που δημοσιεύτηκε το 2017 και εμπεριείχε δεδομένα από δύο μελέτες, κατέδειξε ότι η χρήση της καναγλιφλοζίνης σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο μείωσε την τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, όπως και τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, αύξησε όμως τα ποσοστά ακρωτηριασμού κάτω άκρου περίπου στο διπλάσιο (3). Από εκεί και μετά, ακολούθησαν αρκετές μελέτες επιδιώκοντας να τεκμηριωθεί αν η παρενέργεια αυτή αποτελεί όντως επιπλοκή της χορήγησης της καναγλιφλοζίνης, επιπλοκή της χορήγησης των αναστολέων SGLT2 ή αν ήταν κάποιο τυχαίο εύρημα μόνο αυτής της μελέτης.

VI. Αγωνιστές των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου- 1 (glucagon- like peptide-1, GLP-1) ή ανάλογα GLP-1.

Τα φάρμακα της πρώτης κατηγορίας είναι η εξενατίδη και η λιξισενατίδη, ενώ τα φάρμακα της δεύτερης κατηγορίας που κυκλοφορούν στην Ελλάδα είναι η λιραγλουτίδη, η ντουλαγλουτίδη και η σεμαγλουτίδη. Το πεπτίδιο GLP-1 εκκρίνεται από τα νευροενδοκρινή L- κύτταρα που εντοπίζονται κυρίως στον ειλεό και στο παχύ έντερο. Αποτελεί μία εντερική ορμόνη, που ρυθμίζει σε μεγάλο βαθμό τη γλυκαιμία, διεγείροντας την γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση της ινσουλίνης, την έκφραση του γονιδίου της προϊνσουλίνης, τον πολλαπλασιασμό των β- κυττάρων του παγκρέατος

και αναστέλλοντας την έκκριση γλυκαγόνης, τη γαστρική κένωση, την πρόσληψη τροφής και την απώπωση των β-κυττάρων του παγκρέατος. Ωστόσο, σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, η έκκριση του GLP-1 μειώνεται και αυτή η μείωση ευθύνεται μερικώς για τα υψηλά επίπεδα σακχάρου που έχουν αυτά τα άτομα. Η χρήση των αναλόγων GLP-1 και των αγωνιστών των υποδοχέων GLP-1 αποκαθιστά την ενδογενή έλλειψη του GLP-1 του και μάλιστα σε υψηλότερα επίπεδα, οπότε διορθώνεται η υπεργλυκαιμία.

Θεωρούνται πολύ αποτελεσματικά φάρμακα για τη μείωση των τιμών σακχάρου, δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες και μειώνουν το σωματικό βάρος. Η λιραγλουτίδη, η ντουλαγλουτίδη και η σεμαγλουτίδη έχουν επίσης θετική δράση στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της λευκωματινουρίας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Ενοχοποιούνται κυρίως για γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, έμετος, διάρροιες) και η χρήση τους αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας ή/και ιστορικό με μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς αδένου (1).

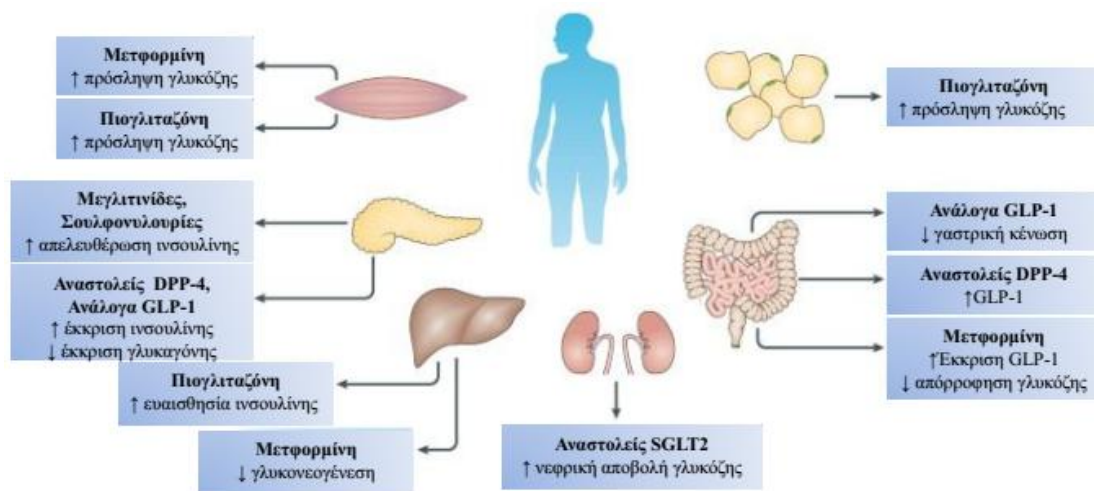
VII. Ινσουλίνη.

Κυκλοφορούν σήμερα πολλοί τύποι ινσουλίνης, οι οποίοι χωρίζονται σε διάφορες κατηγορίες. Η συνήθης κατηγοριοποίησή τους γίνεται σε βασικές ινσουλίνες, σε γευματικές ινσουλίνες και σε μίγματα ινσουλινών. Οι βασικές ινσουλίνες περιλαμβάνουν τις ανθρώπινες ισοφανικές ινσουλίνες μέσης δράσης, τα ανάλογα ινσουλίνης μακράς δράσης (U-100 ινσουλίνη glargine, ινσουλίνη detemir, ινσουλίνη degludec, U-300 ινσουλίνη glargine) και τη συνεχή χορήγηση ινσουλίνης ταχείας δράσης μέσω συστήματος αντλίας συνεχούς έκχυσης ινσουλίνης. Οι γευματικές ινσουλίνες είναι οι ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες (διαλυτή ή κρυσταλλική ινσουλίνη) και τα ανάλογα ινσουλίνης (ινσουλίνη lispro, ινσουλίνη aspart, ινσουλίνη glulisine, ινσουλίνη ultra rapid aspart, ινσουλίνη ultra rapid lispro) (1). Η ινσουλίνη, μέσω της σύνδεσής της στον υποδοχέα ινσουλίνης, ασκεί πολλαπλές δράσεις. Στο ήπαρ, μειώνει τη γλυκονεογένεση, την κετογένεση, τη γλυκογονόλυση και την απελευθέρωση γλυκόζης, ενώ αυξάνει τη γλυκογονοσύνθεση και τη λιπογένεση. Στους μύες, αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης, τη γλυκογονοσύνθεση, όπως και την πρωτεϊνοσύνθεση, ενώ στο λιπώδη ιστό αυξάνει την πρόσληψη και αποθήκευση γλυκόζης, αυξάνει τη λιπογένεση και μειώνει τη λιπόλυση. Επίσης, δρώντας άμεσα στα α-κύτταρα του παγκρέατος, καταστέλλει την παραγωγή γλυκαγόνης (4). Η

εξωγενής ινσουλίνη αποτελεί την πιο αποτελεσματική θεραπεία, αυξάνει όμως σημαντικά τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας και συνήθως προκαλεί αύξηση βάρους.

VIII. Λοιπά αντιδιαβητικά σκευάσματα.

Οι αναστολείς της α- γλυκοσιδάσης, όπως είναι η ακαρβόζη, επιβραδύνουν τη διάσπαση των σύνθετων υδατανθράκων και των δισακχαριτών της τροφής, οπότε ελαττώνεται η απορρόφηση των μονοσακχαριτών από τη νήστιδα και τον ειλέο και συνεπώς μειώνεται η αύξηση των μεταγευματικών επιπέδων σακχάρου. Είναι φάρμακα μειωμένης αποτελεσματικότητας που δεν χρησιμοποιούνται πλέον σε μεγάλο βαθμό, ενώ προκαλούν αρκετές γαστρεντερικές διαταραχές. Άλλα φάρμακα είναι οι μεγλιτινίδες, που θεωρούνται ήπια εκκριταγωγά και περιλαμβάνουν τη ρεπαγλινίδη και τη νατεγλινίδη. Έχουν σχεδόν παρόμοιο μηχανισμό δράσης με τις σουλφονουλourίες, αλλά οδηγούν σε μικρότερη έκκριση ινσουλίνης με τα γεύματα. Έχουν επίσης παρόμοιες παρενέργειες με αύξηση βάρους σώματος και υπογλυκαιμίες, ενώ συνήθως λαμβάνονται αρκετές φορές κατά τη διάρκεια της ημέρας και δεν χρησιμοποιούνται ευρέως.



Εικόνα 1. Σχηματική αναπαράσταση του τρόπου δράσης των αντιδιαβητικών σκευασμάτων. Ανατύπωση από Zhou K et al, Nature Reviews Endocrinology 2016 (5).

1.2. Ακρωτηριασμοί κάτω άκρου σε διαβητικούς ασθενείς.

Το διαβητικό έλκος αποτελεί μία σοβαρή επιπλοκή που μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με ΣΔ. Υπολογίζεται ότι το 25% των διαβητικών ασθενών θα εμφανίσουν

κάποιο έλκος κάτω άκρου σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Επιπρόσθετα, η εμφάνιση κάποιας λοίμωξης ή/και περιφερικής αρτηριακής νόσου επιπλέκουν την ομαλή επούλωση των ελκών και μπορεί να οδηγήσουν σε μη τραυματικό ακρωτηριασμό κάτω άκρου. Οι ακρωτηριασμοί θεωρούνται ελάσσονες, όταν αφορούν μόνο τον άκρο πόδα και μείζονες, όταν αφορούν εκτενέστερο ακρωτηριασμό περιφερικότερα της ποδοκνημικής άρθρωσης.

Ο ΣΔ θεωρείται ότι αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες μη τραυματικού ακρωτηριασμού κάτω άκρου, καθώς κάθε 30 δευτερόλεπτα παγκοσμίως, κάποιος ασθενής υπόκειται σε ακρωτηριασμό συνεπεία του ΣΔ. Οι ακρωτηριασμοί συνοδεύονται από υψηλό οικονομικό και κοινωνικό κόστος, από χαμηλή ποιότητα ζωής, από μείωση της κινητικότητας του ασθενούς, από πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα αποκατάστασης και από αυξημένα ποσοστά θνητότητας (6).

Η μελέτη CANVAS, που κυκλοφόρησε το 2017 και κατέγραψε διπλάσια σχεδόν επίπτωση ακρωτηριασμού κάτω άκρου στους ασθενείς που έλαβαν την καναγλιφλοζίνη, οδήγησε τον FDA τον 05/2017 να εκδώσει ειδική προειδοποίηση ασφαλείας (warning box) για τη λήψη της (7), η οποία αφαιρέθηκε τον 08/2020 (8) βασιζόμενη στις νεότερες μελέτες. Ωστόσο, από τότε και στη συνέχεια, διενεργήθηκαν πολλές μελέτες για το πόσο τελικά η καναγλιφλοζίνη, αλλά και οι άλλοι εκπρόσωποι της κατηγορίας των αναστολέων SGLT2 μπορεί να σχετίζονται με αυτήν την παρενέργεια.

Σκοπός αυτής της εργασίας αποτελεί η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και η καταγραφή όλων των τυχαιοποιημένων μελετών, των μελετών παρατήρησης, αλλά και των μετα-αναλύσεων όπου έχει ελεγχθεί η εμφάνιση ακρωτηριασμού κάτω άκρου και η επίδραση των αντιδιαβητικών σκευασμάτων που ελάμβαναν οι ασθενείς στην εμφάνιση αυτής της εκδήλωσης. Πέρα από την καναγλιφλοζίνη και την ομάδα των αναστολέων SGLT2, συμπεριλήφθηκαν όλα τα γνωστά αντιδιαβητικά σκευάσματα και αξιολογήθηκε αν προστατεύουν ή όχι στην εμφάνιση του ακρωτηριασμού στους διαβητικούς ασθενείς, όπως και ποιοι μπορεί να είναι οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί σε κάθε περίπτωση.

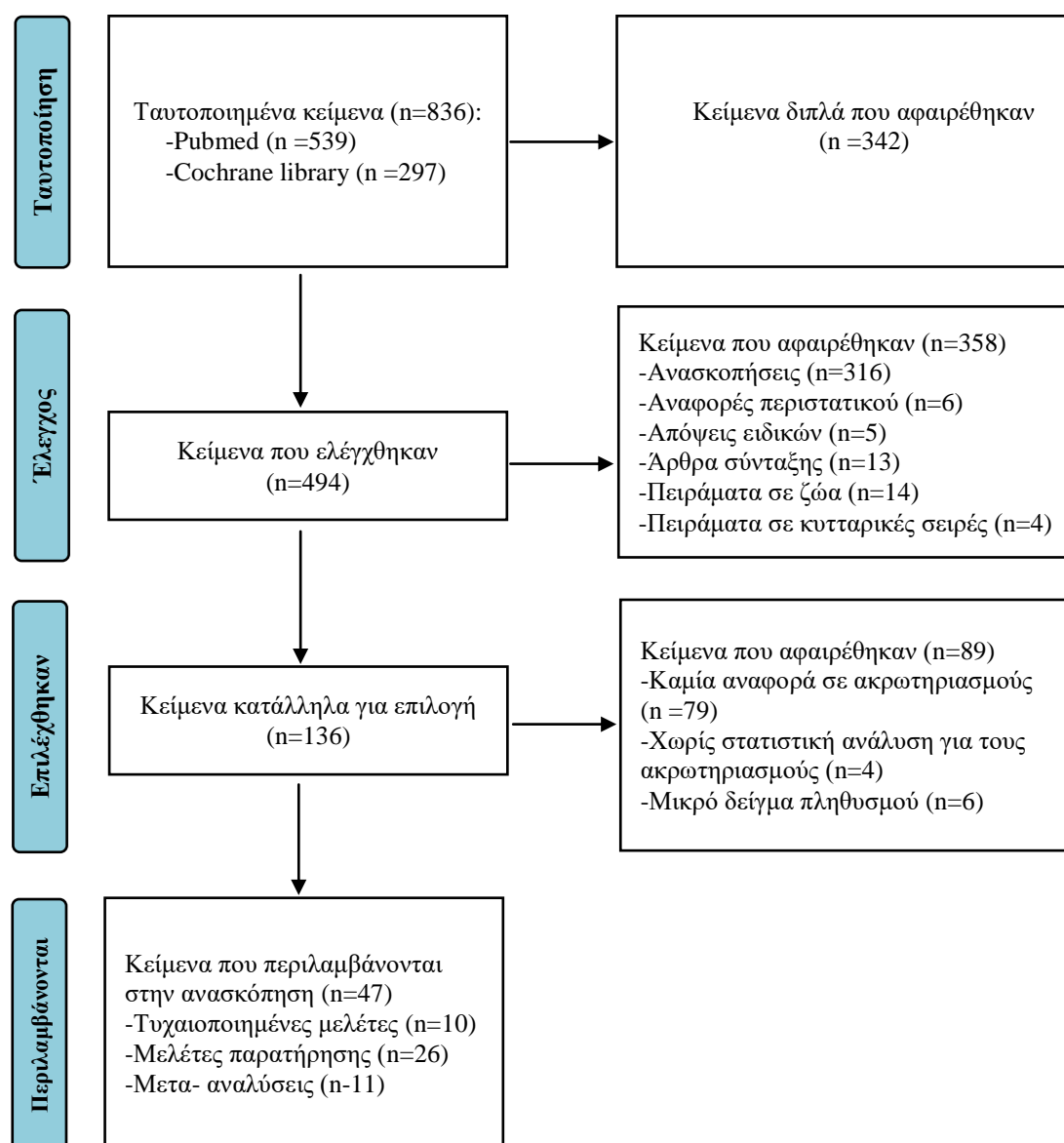
2. Μεθοδολογία

Διενεργήθηκε ανασκόπηση στις βάσεις δεδομένων Pubmed και Cochrane Library, χωρίς να υπάρχει κάποιος χρονικός περιορισμός για την ημερομηνία δημοσίευσης του άρθρου. Χρησιμοποιήθηκαν σαν λέξεις κλειδιά οι εξής: “amputation” και [“metformin” ή “sulfonylureas” ή “pioglitazone” ή “sitagliptin” ή “saxagliptin” ή “vildagliptin” ή “linagliptin” ή “saxagliptin” ή “DPP-4 inhibitors” ή “empagliflozin” ή “dapagliflozin” ή “canagliflozin” ή “SGLT2 inhibitors” ή “liraglutide” ή “exenatide” ή “semaglutide” ή “dulaglutide” ή “lixisenatide” ή “GLP1-1 receptor agonists” ή “GLP-1 receptor analogues” ή “antidiabetic drugs”]. Ακολουθήθηκε το διάγραμμα ροής “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analysis (PRISMA 2020)” (9), το οποίο απεικονίζεται στην Εικόνα 2.

Τα άρθρα που περιελήφθησαν στην ανασκόπηση έπρεπε να πληρούν τα εξής κριτήρια εισαγωγής : να είναι α) τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μελέτες όπου έγινε σαφής καταγραφή των ακρωτηριασμών κάτω άκρου είτε στην αρχική μελέτη είτε σε post hoc ανάλυση ή β) μελέτες παρατήρησης με δείγμα πληθυσμού τουλάχιστον άνω των 10.000 ατόμων όπου καταγράφηκε και έγινε σύγκριση του κινδύνου ακρωτηριασμού ή γ) μετα- αναλύσεις όπου έγινε στατιστική ανάλυση του κινδύνου εμφάνισης των ακρωτηριασμών συνεπεία λήψης κάποιου αντιδιαβητικού σκευάσματος. Περιελήφθησαν τόσο οι μείζονες όσο και οι ελάσσονες ακρωτηριασμοί κάτω άκρου που εμφανίστηκαν σε διαβητικούς ασθενείς. Ο κίνδυνος εκφράστηκε ως σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος (hazard ratio, HR) με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% confidence interval, 95% CI). Αν η τιμή 1, περιλαμβανόταν σε αυτό το διάστημα εμπιστοσύνης, τότε ο σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος δεν ήταν στατιστικά σημαντικός και το αποτέλεσμα της μελέτης ήταν τυχαίο. Αν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης ήταν κάτω από την τιμή 1, τότε ο σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος ήταν μικρότερος για το πρώτο φάρμακο και μεγαλύτερος για το δεύτερο φάρμακο ή για το εικονικό φάρμακο. Αν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης ήταν πάνω από την τιμή 1, τότε ο σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος για το πρώτο φάρμακο σε σύγκριση με το δεύτερο ή το εικονικό φάρμακο.

Κριτήρια αποκλεισμού από την ανασκόπηση ήταν : α) τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μελέτες χωρίς καταγραφή των ακρωτηριασμών κάτω άκρου είτε στην αρχική μελέτη είτε σε post hoc ανάλυση ή β) μελέτες παρατήρησης με δείγμα πληθυσμού κάτω των 10.000 ατόμων ή γ) μετα- αναλύσεις χωρίς αναφορά για ακρωτηριασμούς ή χωρίς στατιστική ανάλυση του κινδύνου εμφάνισης των

ακρωτηριασμών ή δ) ανασκοπήσεις ή ε) απόψεις ειδικών ή στ) παρουσιάσεις περιστατικών, άρθρα σύνταξης ή πειραματικές μελέτες σε ζώα ή κυτταρικές σειρές.



Εικόνα 2. Διάγραμμα ροής PRISMA.

3. Αποτελέσματα

Συνολικά, η ανασκόπηση περιέλαβε 10 τυχαιοποιημένες μελέτες, 26 μελέτες παρατήρησης και 11 μετα- αναλύσεις.

3.1. Τυχαιοποιημένες μελέτες

Από τις 10 τυχαιοποιημένες μελέτες, οι δύο αφορούσαν τη μετφορμίνη, οι έξι τους αναστολείς SGLT2 (οι δύο την καναγλιφλοζίνη, οι δύο τη δαπαγλιφλοζίνη, η μία την

εμπαγλιφλοζίνη, η μία την ερτουγλιφλοζίνη) και οι υπόλοιπες δύο τους αγωνιστές υποδοχέων GLP-1. Μόνο σε 2 από αυτές, υπήρχε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα. Στη μελέτη CANVAS, όπου η καναγλιφλοζίνη προκάλεσε περισσότερους ακρωτηριασμούς σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και στη μελέτη LEADER, όπου η λιραγλουτίδη προκάλεσε λιγότερους.

Για τη μετφορμίνη, οι μελέτες που υπάρχουν είναι αρκετά παλιές. Η μία κυκλοφόρησε το 1998 και είναι η μελέτη UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη με μέση διάρκεια παρακολούθησης τα 10,7 έτη. Στο πρώτο μέρος της μελέτης, 411 ασθενείς τέθηκαν σε αυστηρές διαιτητικές οδηγίες μόνο, ενώ οι 342 έλαβαν μετφορμίνη. Στην ομάδα της μετφορμίνης καταγράφηκαν 1,6 συμβάματα ακρωτηριασμών ανά 1000 ανθρωπο-έτη σε αντίθεση με την ομάδα που δεν έλαβε μετφορμίνη όπου καταγράφηκαν 2,1 συμβάματα. Σε απόλυτο αριθμό, στην ομάδα της μετφορμίνης υπήρξαν 6 ακρωτηριασμοί και στην άλλη ομάδα 9. Σε μία άλλη υποομάδα της μελέτης, συγκρίθηκαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες ανάμεσα σε ασθενείς που έλαβαν σουλφονουλουρία και μετφορμίνη σε σχέση με αυτούς που έλαβαν μόνο σουλφονουλουρία. Στην πρώτη υποομάδα καταγράφηκαν 2 ακρωτηριασμοί, ενώ στη δεύτερη υποομάδα μόνο 1 ακρωτηριασμός (1,3 συμβάματα έναντι 0,6 συμβάματα ανά 1000 ανθρωπο-έτη). Προφανώς, οι απόλυτοι αριθμοί ήταν πολύ μικροί, οπότε δεν υπήρξε στατιστική σημαντικότητα σε κανένα σκέλος της μελέτης όσον αφορά τους ακρωτηριασμούς (10).

Η μελέτη HOME (Hyperinsulinemia: the Outcome of its Metabolic Effects) ήταν μία άλλη τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, με μέση διάρκεια τα 4,3 έτη, όπου σε σύνολο 390 ασθενών που ελάμβαναν ήδη ινσουλίνη έγινε είτε η προσθήκη μετφορμίνης είτε η προσθήκη εικονικού φαρμάκου. Στην ομάδα της μετφορμίνης καταγράφηκαν 2 νέοι ακρωτηριασμοί, ενώ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου καταγράφηκε μόνο ένας. Και εδώ, δεν υπήρξε καμία στατιστική σημαντικότητα (11).

Όσον αφορά τους αναστολείς SGLT2, η πρώτη μελέτη που οδήγησε και στην έγκριση της κυκλοφορίας της καναγλιφλοζίνης ήταν το πρόγραμμα CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), που περιελάμβανε δύο προοπτικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, τη μελέτη

CANVAS και την CANVAS-R (Renal). Σε σύνολο 10142 ασθενών με μέση διάρκεια παρακολούθησης τις 188,2 εβδομάδες, υπήρξε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ακρωτηριασμού κάτω άκρου [6,3 ασθενείς στην ομάδα καναγλιφλοζίνης σε σύγκριση με τους 3,4 ασθενείς στην ομάδα placebo ανά 1000 ανθρωπο-έτη, με HR στο 1,97 (95% CI, 1,41 με 2,75)]. Στο 71% των περιπτώσεων, ο ακρωτηριασμός ήταν ελάσσων, ενώ ο απόλυτος κίνδυνος ακρωτηριασμού ήταν αυξημένος σε ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό ακρωτηριασμού ή περιφερικής αρτηριακής νόσου (3). Ακολούθησε η μελέτη CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation), μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη σε σύνολο 4401 ασθενών με ΣΔ τύπου 2, μακρολευκωματινουρία και εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης από 30 έως 90 ml/min/1,73m², με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης τα 2,62 έτη. Ωστόσο, στη μελέτη αυτή, δεν καταγράφηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του αριθμού των ακρωτηριασμών στους ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη [12,3 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου σε σύγκριση με τους 11,2 ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου ανά 1000 ανθρωπο-έτη, με HR στο 1,11 (95% CI, 0,79 με 1,56)] (12).

Όσον αφορά την εμπαγλιφλοζίνη, στη μελέτη EMPA-REG OUTCOME (μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη), η επίπτωση του ακρωτηριασμού ήταν παρόμοια και στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου [6,5 ασθενείς ανά 1000 ανθρωπο-έτη, με HR στο 1,00 (95% CI, 0,7 έως 1,44)] (13). Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια και στις δύο δόσεις εμπαγλιφλοζίνης που μελετήθηκαν (10mg και 25mg), όπως και σε όλες τις υποομάδες ασθενών.

Για τη δαπαγλιφλοζίνη, και η μελέτη DECLARE- TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events) και η μελέτη DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) δεν κατέδειξαν αύξηση του ποσοστού των ακρωτηριασμών στους ασθενείς που πήραν δαπαγλιφλοζίνη. Στη μελέτη DECLARE-TIMI 58 (14), το 1,4% στην ομάδα δαπαγλιφλοζίνης εμφάνισε ακρωτηριασμό κάτω άκρου σε σχέση με το 1,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ενώ στη μελέτη DAPA-HF (15) και στις 2 ομάδες, το 0,5% των ασθενών υπέστη κάποιον ακρωτηριασμό. Περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων από τη μελέτη DECLARE-TIMI

58 δεν κατέδειξε κάποια επίδραση της ηλικίας των ασθενών στον κίνδυνο εμφάνισης ακρωτηριασμού (16). Επίσης, η αρχική τιμή της συστολικής πίεσης δεν μετέβαλλε στατιστικά σημαντικά τον αριθμό των ακρωτηριασμών (17).

Στη μελέτη VERTIS CV (eValuation of ERtugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes), που αφορούσε την ερτουγλιφλοζίνη, που δεν κυκλοφορεί ακόμα στην Ελλάδα, ακρωτηριασμοί καταγράφηκαν στο 2% των ασθενών που έλαβαν τη δόση των 5mg, στο 2,1% των ασθενών που έλαβαν τη δόση των 15mg και στο 1,6% των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (18). Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις υποομάδες.

Μία από τις λίγες τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για τους αγωνιστές υποδοχέων GLP-1, όπου μελετήθηκε η παρενέργεια του ακρωτηριασμού, ήταν η μελέτη EXSCEL (EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering), που αφορούσε την ενέσιμη εβδομαδιαία χορήγηση εξενατίδης. Μελετήθηκαν 14.752 ασθενείς, από τους οποίους το 18,9% είχε εγκατεστημένη περιφερική αρτηριακή νόσο. Στη μελέτη αυτή, σε μία post hoc ανάλυση, επιβεβαιώθηκε ότι οι ασθενείς που είχαν προϋπάρχουσα περιφερική αρτηριακή νόσο, είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ακρωτηριασμού κάτω άκρου, γάγγραινας, όπως και ανάγκης για εγχείρηση επαναιμάτωσης. Δεν υπήρχε όμως καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα που έλαβε την εξενατίδη και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ούτε στους ακρωτηριασμούς, ούτε στην εμφάνιση γάγγραινας, ούτε στις εγχειρήσεις επαναιμάτωσης. Πιο συγκεκριμένα, ασθενείς που είχαν περιφερική αρτηριακή νόσο και έλαβαν εξενατίδη είχαν 5% ακρωτηριασμούς έναντι 4,9% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου [HR 0,99, (95% CI, 0,71 με 1,38)], ενώ σε αυτούς που δεν είχαν περιφερική αρτηριακή νόσο, το 0,9% είχε κάποιο ακρωτηριασμό και στις 2 ομάδες [HR 0,96, (95% CI, 0,66 με 1,41)] (19).

Η μελέτη LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη, όπου μελετήθηκε η λιραγλουτίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα. Σε μία post-hoc ανάλυση της μελέτης LEADER, με μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης τα 3,8 έτη, παρόμοια ποσοστά ασθενών ανέφεραν την παρουσία ενός τουλάχιστον επεισοδίου διαβητικού έλκους και στην

ομάδα της λιραγλουτιδής και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου [3,8% (176/4.668) έναντι 4,1% (191/4.672) αντίστοιχα] με HR στο 0,92 (95% CI, 0,75 με 1,13, p=0,41). Ωστόσο, όσοι έλαβαν λιραγλουτιδή είχαν πολύ μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης ακρωτηριασμού κάτω άκρου σαν επιλογή του διαβητικού έλκους. έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, με HR στο 0,65 (95% CI, 0,45 με 0,95, p=0,03). Τα ποσοστά επιπολής και εν τω βάθει λοιμώξεων, όπως και των επεμβάσεων επαναγγειώσεων ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες (20).

<i>Μελέτη</i>	<i>Σύνολο ασθενών</i>	<i>Ομάδα φαρμάκου</i>	<i>Ομάδα placebo</i>	<i>HR (95% CI)</i>	<i>p-value</i>
<i>Μετφορμίνη</i>					
UKPDS 34a (10)	753	1,6	2,1 ^α	0,74 (0,19-2,69)	0,57
UKPDS 34b (10)	537	1,3	0,6 ^α	2,12 (0,09-49,6)	0,53
HOME (11)	390	2	1	1,98 (0,18-21,65)	NA
<i>Αναστολείς SGLT2</i>					
CANVAS (3)- καναγλιφλοζίνη	10142	6,3	3,4	1,97 (1,41-2,75)	<0,001
CREDESCENCE (12)- καναγλιφλοζίνη	4401	12,3	11,2	1,11 (0,79-1,56)	NA
EMPA-REG OUTCOME (13)- εμπαγλιφλοζίνη	7020	6,5	6,5	1,00 (0,7-1,44)	0,9924
DECLARE- TIMI 58 (14)- δαπαγλιφλοζίνη	17160	1,4%	1,3%	1,09 (0,84-1,4)	0,53
DAPA-HF (15)- δαπαγλιφλοζίνη	4744	0,5%	0,5%	1,08 (0,5-2,37)	NA
VERTIS CV (18)- ερτουγλιφλοζίνη	8238	2,1%	1,6%	1,12 (0,79-1,59)	NA
<i>Αγωνιστές υποδοχέων GLP-1</i>					
EXSCEL (19)- εξενατίδη	11.951	0,9%	0,9%	0,96 (0,66-1,41)	0,923
		5%	4,9%	0,99 (0,71-1,38)	
LEADER (20)- λιραγλουτιδή	9340	0,9%	1,4%	0,65 (0,45-0,95)	0,03

Πίνακας 1. Τυχαιοποιημένες μελέτες όπου καταγράφηκε ο HR για ακρωτηριασμούς κάτω άκρου. Στην πρώτη στήλη αναφέρεται το όνομα της μελέτης και η δραστική ουσία, στη δεύτερη στήλη αναφέρεται ο αριθμός των ασθενών που μετείχαν στη μελέτη, στην τρίτη στήλη (που αφορά το πραγματικό φάρμακο) όταν υπάρχει απόλυτος αριθμός (1η-6η μελέτη) αναφέρεται σε αριθμό συμβαμάτων ανά 1000 ανθρωπο-έτη, ενώ όταν υπάρχει ποσοστό (7η-11η μελέτη) αναφέρεται στο ποσοστό των ασθενών της μελέτης που εμφάνισαν ακρωτηριασμό, στην τέταρτη στήλη ισχύουν τα αντίστοιχα για το εικονικό φάρμακο (placebo) με εξαίρεση τη μελέτη UKPDS που οι ασθενείς δεν έλαβαν φάρμακο placebo, η 5η στήλη αναφέρεται στο σχετικό στιγμιαίο κίνδυνο (HR) με το

αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% CI), ενώ η 6η στήλη αναφέρεται στο συντελεστή συσχέτισης ρ . Με έντονη γραφή επισημαίνονται οι μελέτες που το αποτέλεσμα τους ήταν στατιστικά σημαντικό.

α. Στη μελέτη UKPDS δεν υπήρχε ομάδα που πήρε εικονικό φάρμακο (placebo), υπήρχε ομάδα που δεν πήρε κανένα σκεύασμα.

3.2. Μελέτες παρατήρησης

Οι μελέτες παρατήρησης με σύνολο ασθενών πάνω από 10.000 ήταν συνολικά 26. Υπήρχαν και 6 μελέτες με μικρότερο δείγμα πληθυσμού, οι οποίες αποκλείστηκαν. Σε κάποιες από αυτές έγινε σύγκριση του HR για ακρωτηριασμό ανάμεσα σε διάφορες κατηγορίες ουσιών και όχι μόνο ανάμεσα σε δύο. Σε 15 μελέτες, η σύγκριση έγινε ανάμεσα στην ομάδα των αναστολέων SGLT2 και στην ομάδα των αναστολέων DPP-4, από τις οποίες στις 10 από αυτές δεν υπήρχε καμία στατιστική σημαντικότητα, στις 2 μελέτες οι αναστολείς SGLT2 προκάλεσαν περισσότερους ακρωτηριασμούς, ενώ στις 3 μελέτες οι αναστολείς SGLT2 προκάλεσαν λιγότερους σε σχέση με τους αναστολείς DPP-4 (Πίνακας 2). Σε 8 μελέτες, η σύγκριση έγινε ανάμεσα στην ομάδα των αναστολέων SGLT2 και στην ομάδα των αγωνιστών υποδοχέων GLP-1, από τις οποίες στις 4 από αυτές δεν υπήρχε καμία στατιστική σημαντικότητα, στις 3 από αυτές οι αναστολείς SGLT2 προκάλεσαν περισσότερους ακρωτηριασμούς, ενώ στη μία οι αναστολείς SGLT2 προκάλεσαν περισσότερους ακρωτηριασμούς σε άτομα άνω των 65 ετών με καρδιαγγειακή νόσο. Δεν υπήρχε καμία μελέτη όπου αυτοί που έλαβαν αγωνιστές υποδοχέων GLP-1 έπαθαν περισσότερους ακρωτηριασμούς (Πίνακας 3).

Σε 12 μελέτες, η σύγκριση έγινε ανάμεσα στους αναστολείς SGLT2 και σε διάφορα άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα σε διάφορους συνδυασμούς, από τις οποίες στις 8 δεν υπήρχε καμία στατιστική σημαντικότητα, στις 2 μελέτες αυτοί που πήραν αναστολείς SGLT2 είχαν περισσότερους ακρωτηριασμούς (στη μία σε σχέση με τους λήπτες μετφορμίνης, σουλφονουριών και πιογλιταζονών και στην άλλη σε σχέση με αυτούς που δεν πήραν αναστολείς SGLT2), ενώ στις 2 μελέτες αυτοί που πήραν αναστολείς SGLT2 είχαν λιγότερους ακρωτηριασμούς (στη μία σε σχέση με τους λήπτες σουλφονουρίας και στην άλλη σε σχέση με όσους πήραν λοιπά αντιδιαβητικά, εκτός αναστολέων SGLT2/DPP-4 και αγωνιστών υποδοχέων GLP-1) (Πίνακας 4). Τέλος σε μία μελέτη, από τη σύγκριση ανάμεσα στους αγωνιστές υποδοχέων GLP-1 και στους αναστολείς DPP-4, η πρώτη ομάδα είχε λιγότερους

ακρωτηριασμούς. Σε μία άλλη μελέτη, από τη σύγκριση ανάμεσα σε αυτούς που πήραν αναστολείς DPP-4 και σε αυτούς που πήραν άλλα σκευάσματα (εκτός από αναστολείς DPP-4), οι πρώτοι είχαν λιγότερους ακρωτηριασμούς (Πίνακας 5). Στη συνέχεια παρατίθενται αναλυτικότερα στοιχεία για τις μελέτες που συμπεριέλαβαν μεγάλο δείγμα πληθυσμού (περίπου 1.000.000 ασθενείς ή και μεγαλύτερο δείγμα).

Μια μεγάλη μελέτη παρατήρησης, η OBSERVE-4D, που δημοσιεύτηκε το 2018, εξέτασε τον κίνδυνο ακρωτηριασμού με τη λήψη καναγλιφλοζίνης έναντι των άλλων εκπροσώπων της κατηγορίας των αναστολέων SGLT2 και έναντι άλλων αντιδιαβητικών σκευασμάτων. Μελετήθηκαν στις ΗΠΑ αναδρομικά τα αρχεία από 142.000 νέους λήπτες της καναγλιφλοζίνης, 110.897 νέους λήπτες άλλων αναστολέων SGLT2, 460.885 νέους λήπτες άλλων αντιδιαβητικών σκευασμάτων (εκτός των αναστολέων SGLT2). Στο μεγάλο αυτό δείγμα πληθυσμού, δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στους ακρωτηριασμούς με την λήψη καναγλιφλοζίνης έναντι της εμπαγλιφλοζίνης ή της δαπαγλιφλοζίνης, αλλά ούτε και στη σύγκριση ανάμεσα στην κατηγορία των αναστολέων SGLT2 σε σχέση με άλλα αντιδιαβητικά σκευάσματα. Μάλιστα, τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια και στο συνολικό δείγμα του πληθυσμού, όπως και στην υποομάδα των ασθενών με εγκαταστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Ο HR της καναγλιφλοζίνης έναντι της εμπαγλιφλοζίνης ή της δαπαγλιφλοζίνης ήταν 1,14 (95% CI, 0,67 με 1,93) στην ανάλυση on-treatment και 1,13 (95% CI, 0,99 με 1,29) στην ανάλυση intent-to-treat, ενώ ο HR της καναγλιφλοζίνης έναντι των άλλων αντιδιαβητικών σκευασμάτων (εκτός των αναστολέων SGLT2) ήταν 0,75 (95% CI, 0,4 με 1,41) στην ανάλυση on-treatment και 1,01 (95% CI, 0,93 με 1,1) στην ανάλυση intent-to-treat (21).

Σε μία αναδρομική μελέτη από τις ΗΠΑ και τη Μεγάλη Βρετανία, σε σύνολο 1.844.806 ασθενών, όσοι έλαβαν αναστολείς SGLT2/ αγωνιστές υποδοχέων GLP-1/ αναστολείς DPP-4, είχαν κατά 26%/ 29%/ 41% μικρότερο κίνδυνο ακρωτηριασμού κάτω άκρου σε σχέση με τα λοιπά αντιδιαβητικά σκευάσματα. Οι ασθενείς που είχαν εγκαταστημένη περιφερική αγγειακή νόσο είχαν 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ακρωτηριασμού (22).

Σε μία άλλη αναδρομική μελέτη κοόρτης από τις ΗΠΑ, σε σύνολο 953.906 ασθενών από τη βάση δεδομένων “Truven Health MarketScan”, με μέση ηλικία τα 51,8 έτη, διαπιστώθηκε μη στατιστικά σημαντική αυξημένη εμφάνιση ακρωτηριασμών στη

χρήση αναστολέων SGLT2 σε σχέση με τη χρήση αναστολέων DPP-4 [HR=1,50, (95% CI, 0,85-2,67)], όπως και στη χρήση αναστολέων SGLT2 σε σχέση με τη χρήση αγωνιστών υποδοχέων GLP-1 [HR=1,47, (95% CI, 0,64 με 3,36)]. Το παράδοξο αυτής της μελέτης ήταν ότι, παρά την ήπια αυξημένη εμφάνιση ακρωτηριασμών με την λήψη αναστολέων SGLT2, οι ασθενείς που τους έλαβαν, είχαν μικρότερα ποσοστά εμφάνισης περιφερικής αγγειακής νόσου και κρίσιμης ισχαιμίας άκρου σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν αναστολείς DPP-4 ή αγωνιστές υποδοχέων GLP-1. Μάλιστα αυτή η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική. Σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν μετφορμίνη, σουλφονουλουρίες ή γλιταζόνες, οι ασθενείς που έλαβαν αναστολείς SGLT2 εμφάνισαν αυξημένη, στατιστικά σημαντική, επίπτωση ακρωτηριασμού [HR= 2,12, (95% CI, 1,19 με 3,77)], έλκους κάτω άκρου, οστεομυελίτιδας και περιφερικής αγγειακής νόσου (23).

Ερευνητές από άλλη αναδρομική μελέτη κοόρτης που χρησιμοποίησαν την ίδια βάση δεδομένων “Truven Health MarketScan”, σε διαφορετική χρονική περίοδο, με διαφορετικά κριτήρια εισαγωγής και με διαφορετική στατιστική ανάλυση, κατέληξαν σε διαφορετικά συμπεράσματα. Σε σύνολο 1.072.028 ασθενών, διαπίστωσαν ότι αυτοί που έλαβαν αναστολείς SGLT2 είχαν στατιστικά σημαντικά λιγότερους ακρωτηριασμούς σε σχέση με αυτούς που έλαβαν σουλφονουλουρίες [HR= 0,74 (95% CI, 0,57 με 0,96)], ενώ δεν υπήρχε καμία διαφορά ανάμεσα σε αυτούς που έλαβαν αναστολείς SGLT2 και αναστολείς DPP-4 (24).

Σε μία πρόσφατη μελέτη παρατήρησης από τις ΗΠΑ, όπου χρησιμοποιήθηκε η βάση δεδομένων CEMR (General Electric Centricity Electronic Medical Records), περιελήφθησαν 3.293.983 ασθενείς. Από αυτούς οι 169.739 έλαβαν αναστολείς SGLT2 με ή χωρίς αγωνιστές υποδοχέων GLP-1 και αναστολείς DPP-4, οι 149.826 έλαβαν αγωνιστές υποδοχέων GLP-1 χωρίς να λάβουν ποτέ αναστολείς SGLT2 ή DPP-4, οι 448.225 έλαβαν αναστολείς DPP-4 χωρίς να λάβουν ποτέ αναστολείς SGLT2 ή αγωνιστές υποδοχέων GLP-1 και οι 1.954.353 έλαβαν άλλα αντιδιαβητικά σκευάσματα εκτός από τα τρία προαναφερόμενα. Δεν υπήρχε διαφορά στην επίπτωση ακρωτηριασμών ανάμεσα στους ασθενείς που έλαβαν αναστολείς SGLT2 και αγωνιστές υποδοχέων GLP-1, αλλά υπήρχε διαφορά στην εμφάνιση περιφερικής αρτηριακής νόσου (20% μεγαλύτερος κίνδυνος στην ομάδα αναστολέων SGLT2). Ωστόσο, αυτοί που έλαβαν αναστολείς SGLT2 είχαν 25% και 57% αντίστοιχα μικρότερο κίνδυνο ακρωτηριασμού σε σχέση με αυτούς που έλαβαν αναστολείς DPP-

4 και άλλα αντιδιαβητικά σκευάσματα. Επίσης είχαν 10% και 25% αντίστοιχα μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης περιφερικής αρτηριακής νόσου. Σε αυτήν την μελέτη παρατήρησης, που είναι η μεγαλύτερη πληθυσμιακά, δεν υπήρχε διαφορά στην επίπτωση ακρωτηριασμού ανάμεσα στην καναγλιφλοζίνη, τη δαπαγλιφλοζίνη και την εμπαγλιφλοζίνη (25).

Τέλος, σε μία μελέτη αναδρομικής φύσεως από τη βάση ιατρικών δεδομένων της Ταϊβάν, σε σύνολο 1.222.436 ασθενών, δεν υπήρχε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στη σύγκριση του κινδύνου ακρωτηριασμού με τη λήψη αναστολέων SGLT2 σε σχέση με τους αναστολείς DPP-4, τους αγωνιστές υποδοχέων GLP-1 και τα λοιπά αντιδιαβητικά σκευάσματα (26).

<i>Ιος συγγραφέας, έτος</i>	<i>Σύνολο ασθενών</i>	<i>1η ομάδα φαρμάκου (αναστολείς SGLT2)</i>	<i>2η ομάδα φαρμάκου (αναστολείς DPP-4)</i>	<i>Συμβάματα ανά 1000 ανθρωπο- έτη</i>	<i>HR (95% CI)</i>
Adimadhyam S, 2018 (27)	60.432	Νέοι λήπτες αναστολέων SGLT2	Νέοι λήπτες αναστολέων DPP-4	1,62 vs 1,15	1,38 (0,83-2,31)
Chang HY, 2018 (23)	953.906	Νέοι λήπτες αναστολέων SGLT2	Νέοι λήπτες αναστολέων DPP-4	1,053 vs 0,852	1,50 (0,85-2,67)
Patorno E, 2019 (28)	35.078	Νέοι λήπτες εμπαγλιφλοζίνης	Νέοι λήπτες αναστολέων DPP-4	2,26 vs 1,98	1,12 (0,55-2,3)
Kashambwa R, 2019 (29)	10.538	Νέοι λήπτες αναστολέων SGLT2	Νέοι λήπτες αναστολέων DPP-4	NA	Σχετικός κίνδυνος 0,56
Pasternak B, 2019 (30)	41.966	Νέοι λήπτες αναστολέων SGLT2	Νέοι λήπτες αναστολέων DPP-4	3,1 vs 2,6	1,26 (0,88-1,81)
Paul S, 2019 (22)	1.844.806	Νέοι λήπτες αναστολέων SGLT2	Νέοι λήπτες αναστολέων DPP-4	0,44 vs 0,35	NA
Dawwas GK, 2019 (24)	1.072.028	Νέοι λήπτες αναστολέων SGLT2	Νέοι λήπτες αναστολέων DPP-4	1,8 vs 1,9	0,88 (0,65-1,15)
Yu OHY, 2020 (31)	415.634	Νέοι λήπτες αναστολέων SGLT2	Νέοι λήπτες αναστολέων DPP-4	1,3 vs 1,5	0,88 (0,71-1,09)
Chang HY, 2021 (26)	1.222.436	Λήπτες αναστολέων SGLT2	Λήπτες αναστολέων DPP-4	0,15 vs 0,46	0,38 (0,04-3,73)
Patorno E, 2022 (32)	78.144	Λήπτες Εμπαγλιφλοζίνης	Νέοι λήπτες αναστολέων DPP-4	2,78 vs 2,43	1,12 (0,75-1,67)
Yang JY, 2019 (33)	165.763	Νέοι λήπτες αναστολέων SGLT2	Νέοι λήπτες αναστολέων DPP-4	2,4 vs 1,5 (as treated analysis)	1,54 (1,13-2,1)
				2,3 vs 1,6 (intention to treat analysis)	1,45 (1,08-1,93)
Lee HF, 2020 (34)	22.862	Νέοι λήπτες αναστολέων SGLT2	Νέοι λήπτες αναστολέων DPP-4	0,54 vs 1,23	0,43 (0,3-0,62)
Paul SK, 2021 (25)	3.293.983	Λήπτες αναστολέων SGLT2	Αναστολείς DPP-4	1,26 vs 1,42	0,6 (0,48-0,8)
Suto G, 2021 (35)	37.058	Νέοι λήπτες αναστολέων SGLT2	Νέοι λήπτες αναστολέων DPP-4	127/18.540 συμβάματα vs 88/18.518 συμβάματα	1,35 (1,03-1,77)
Yang CT, 2022 (36)	42.658	Νέοι λήπτες αναστολέων SGLT2	Νέοι λήπτες αναστολέων DPP-4	1,1 vs 1,7	0,64 (0,42-0,98)

Πίνακας 2. Συγκριτικές μελέτες παρατήρησης ανάμεσα στους αναστολείς SGLT2 και στους αναστολείς DPP-4 για τον κίνδυνο ακρωτηριασμού. Με έντονη γραφή επισημαίνονται οι μελέτες που το αποτέλεσμά τους ήταν στατιστικά σημαντικό.

<i>Ιος συγγραφέας, έτος</i>	<i>Σύνολο ασθενών</i>	<i>1η ομάδα φαρμάκου (αναστολείς SGLT2)</i>	<i>2η ομάδα φαρμάκου (αγωνιστές υποδοχέων GLP-1)</i>	<i>Συμβάματα ανά 1000 ανθρωπο-έτη</i>	<i>HR (95% CI)</i>
Chang HY, 2018 (23)	953.906	Νέοι λήπτες αναστολέων SGLT2	Νέοι λήπτες αγωνιστών υποδοχέων GLP-1	1,053 vs 0,71	1,47 (0,64-3,36)
Paul S, 2019 (22)	1.844.806	Νέοι λήπτες αναστολέων SGLT2	Νέοι λήπτες αγωνιστών υποδοχέων GLP-1	0,44 vs 0,42	NA
Fralick M, 2020 (37)	310.840	Καναγλιφλοζίνη	Αγωνιστές υποδοχέων GLP-1, ασθενείς <65 ετών, χωρίς καρδιαγγειακή νόσο	1,67 vs 1,55	1,09 (0,83-1,43)
			Αγωνιστές υποδοχέων GLP-1, ασθενείς <65 ετών, με καρδιαγγειακή νόσο	9,74 vs 8,57	1,18 (0,86-1,62)
			Αγωνιστές υποδοχέων GLP-1, ασθενείς ≥65 ετών, χωρίς καρδιαγγειακή νόσο	2,34 vs 1,61	1,3 (0,52-3,26)
			Αγωνιστές υποδοχέων GLP-1, ασθενείς ≥65 ετών, με καρδιαγγειακή νόσο	9,32 vs 5,46	1,73 (1,3-2,29)
Chang HY, 2021 (26)	1.222.436	Λήπτες αναστολέων SGLT2	Λήπτες αγωνιστών υποδοχέων GLP-1	0,15 vs 0,61	NA
Paul SK, 2021 (25)	3.293.983	Λήπτες αναστολέων SGLT2	Λήπτες αγωνιστών υποδοχέων GLP-1, χωρίς έκθεση σε αναστολείς SGLT2 ή DPP-4	1,26 vs 1,23	0,9 (0,7-1,09)
Ueda P, 2018 (38)	34.426	Νέοι λήπτες αναστολέων SGLT2	Νέοι λήπτες αγωνιστών υποδοχέων GLP-1	2,7 vs 1,1	2,32 (1,37-3,91)
Patorno E, 2019 (39)	88.358	Νέοι λήπτες αναστολέων SGLT2	Νέοι λήπτες αγωνιστών υποδοχέων GLP-1	2,9 vs 2,0	1,47 (1,07-2,04)
Patorno E, 2021 (40)	90.094	Νέοι λήπτες αναστολέων SGLT2	Νέοι λήπτες αγωνιστών υποδοχέων GLP-1	3,12 vs 2,22	1,44 (1,06-1,96)

Πίνακας 3. Συγκριτικές μελέτες παρατήρησης ανάμεσα στους αναστολείς SGLT2 και στους αγωνιστές υποδοχέων GLP-1 για τον κίνδυνο ακρωτηριασμού. Με έντονη γραφή επισημαίνονται οι μελέτες που το αποτέλεσμα τους ήταν στατιστικά σημαντικό.

<i>Ιος συγγραφέας, έτος</i>	<i>Σύνολο ασθενών</i>	<i>1η ομάδα φαρμάκου (αναστολείς SGLT2)</i>	<i>2η ομάδα φαρμάκου</i>	<i>Συμβάματα ανά 1000 ανθρωπο- έτη</i>	<i>HR (95% CI)</i>
OBSERVE-4D, 2018 (21)	1.060.449	Καναγλιφλοζίνη	Μη αναστολείς SGLT2 (on treatment περίοδος)	Από 1 έως 5 vs από 1,5 έως 4,1	0,75 (0,4-1,41)
			Μη αναστολείς SGLT2 (intent- to- treat περίοδος)	Από 1,5 έως 4,5 vs από 1,5 έως 5	1,01 (0,93-1,1)
			Άλλοι αναστολείς SGLT2 (on treatment περίοδος)	Από 1 έως 5 vs από 1,1 έως 2,4	1,14 (0,67-1,93)
			Άλλοι αναστολείς SGLT2 (intent- to- treat περίοδος)	Από 1,5 έως 4,5 vs από 1,4 έως 4,2	1,13 (0,99-1,29)
Yuan Z, 2018 (41)	346.190	Καναγλιφλοζίνη	Μη αναστολείς SGLT2	1,18 vs 1,12	0,98 (0,68-1,41)
Udell JA, 2019 (42)	110.229	Νέοι λήπτες καναγλιφλοζίνης	Νέοι λήπτες άλλων αντιδιαβητικών (εκτός από αναστολείς SGLT2)	1,8 vs 1,3	1,44 (0,82-2,52)
McGurnaghan SJ, 2019 (43)	238.876	Νέοι λήπτες δαπαγλιφλοζίνης	Ασθενείς που δεν πήραν ποτέ δαπαγλιφλοζίνη	NA	1,29 (0,71-2,36)
Paul S, 2019 (22)	1.844.806	Νέοι λήπτες αναστολέων SGLT2	Λοιπά αντιδιαβητικά	0,44 vs 0,57	26% μικρότερος κίνδυνος
Yang JY, 2019 (33)	196.501	Νέοι λήπτες αναστολέων SGLT2	Νέοι λήπτες σουλφονουλουρίας	2 vs 1,8 (as treated analysis)	1,06 (0,77-1,45)
				1,9 vs 1,9 (intention to treat analysis)	1,01 (0,75-1,36)
Chang HY, 2021 (26)	1.222.436	Λήπτες αναστολέων SGLT2	Λοιπά αντιδιαβητικά	0,15 vs 0,19	0,61 (0,05-7,36)

Werkman NCC, 2021 (44)	30.578	Λήπτες αναστολέων SGLT2	Λήπτες σουλφονουλουρίας	0,97 vs 1,29	0,7 (0,38-1,29)
Udell JA, 2018 (45)	25.258	Νέοι λήπτες αναστολέων SGLT2	Νέοι λήπτες άλλων αντιδιαβητικών (εκτός από αναστολείς SGLT2)	1,7 vs 0,9	1,99 (1,12-3,51)
Chang HY, 2018 (23)	953.906	Νέοι λήπτες αναστολέων SGLT2	Λήπτες μετφορμίνης, σουλφονουλουριών, πιογλιταζονών	1,053 vs 0,49	2,12 (1,19-3,77)
Dawwas GK, 2019 (24)	1.072.028	Νέοι λήπτες αναστολέων SGLT2	Νέοι λήπτες σουλφονουλουρίας	1,5 vs 1,9	0,74 (0,57-0,96)
Paul SK, 2021 (25)	3.293.983	Αναστολείς SGLT2	Λοιπά αντιδιαβητικά, εκτός αναστολέων SGLT2/DPP-4 και αγωνιστών υποδοχέων GLP1	1,26 vs 2,03	0,4 (0,3-0,5)

Πίνακας 4. Συγκριτικές μελέτες παρατήρησης ανάμεσα στους αναστολείς SGLT2 και σε λοιπά αντιδιαβητικά σκευάσματα για τον κίνδυνο ακρωτηριασμού. Με έντονη γραφή επισημαίνονται οι μελέτες που το αποτέλεσμα τους ήταν στατιστικά σημαντικό.

<i>Ιος συγγραφέας, έτος</i>	<i>Σύνολο ασθενών</i>	<i>1η ομάδα φαρμάκου</i>	<i>2η ομάδα φαρμάκου</i>	<i>Συμβάματα ανά 1000 ανθρωπο- έτη</i>	<i>HR (95% CI)</i>
Lin DSH, 2021 (46)	17.840	Λήπτες αγωνιστών υποδοχέων GLP-1	Λήπτες αναστολέων DPP-4	1,29 vs 2,4	0,55 (0,3-0,99)
Chang CC, 2017 (47)	164.338	Λήπτες αναστολέων DPP-4	Λήπτες άλλων φαρμάκων, εκτός από αναστολείς DPP-4	0,662 vs 1,015	0,65 (0,54-0,79)

Πίνακας 5. Συγκριτικές μελέτες παρατήρησης ανάμεσα στις λοιπές κατηγορίες για τον κίνδυνο ακρωτηριασμού. Με έντονη γραφή επισημαίνονται οι μελέτες που το αποτέλεσμα τους ήταν στατιστικά σημαντικό.

3.3. Μετα- αναλύσεις

Από την ανασκόπηση, καταγράφηκαν 11 μετα- αναλύσεις, από τις οποίες η μία αναφέρεται στον κίνδυνο ακρωτηριασμού από τη λήψη μετφορμίνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, οι 8 αφορούν τη λήψη αναστολέων SGLT2 σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, οι 2 αφορούν τη λήψη αναστολέων SGLT2 σε σύγκριση με τη μη λήψη αναστολέων SGLT2, η μία αφορά τη λήψη αναστολέων SGLT2 έναντι των αγωνιστών υποδοχέων GLP-1 και η μία τη λήψη λιραγλουτίδης έναντι του εικονικού φαρμάκου. Σε 4 από αυτές γίνεται σύγκριση του κινδύνου ακρωτηριασμού με τη λήψη καναγλιφλοζίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου, ενώ σε μία η σύγκριση γίνεται ανάμεσα στη λήψη καναγλιφλοζίνης και στη λήψη άλλων φαρμάκων, εκτός από αναστολείς SGLT2.

Από τη μία μετα- ανάλυση που υπάρχει, η λήψη μετφορμίνης δεν σχετίστηκε με αυξημένο ή μειωμένο κίνδυνο ακρωτηριασμού έναντι του εικονικού φαρμάκου. Αντίθετα, η λήψη λιραγλουτίδης προκάλεσε λιγότερους ακρωτηριασμούς έναντι του εικονικού φαρμάκου. Επίσης, γενικά, η λήψη αγωνιστών υποδοχέων GLP-1 προκάλεσε λιγότερους ακρωτηριασμούς έναντι των αναστολέων SGLT2. Όσον αφορά τους αναστολείς SGLT2, τα αποτελέσματα από τις διάφορες μετα- αναλύσεις έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν αρκετά αντικρουόμενα. Οι μετα- αναλύσεις που κατέδειξαν ότι η καναγλιφλοζίνη οδήγησε σε περισσότερους ακρωτηριασμούς έναντι του εικονικού φαρμάκου στηρίχτηκαν κυρίως σε μία μελέτη, τη μελέτη CANVAS, ενώ χαρακτηρίστηκαν και από σημαντική ετερογένεια. Το ίδιο συνέβη και όταν η μετα-ανάλυση επεκτάθηκε σε όλη την ομάδα των αναστολέων SGLT2, καθώς το όποιο αρνητικό αποτέλεσμα όλης της ομάδας των αναστολέων SGLT2 όσον αφορά τους ακρωτηριασμούς κάτω άκρου προερχόταν και πάλι από τη μελέτη CANVAS. Συνεπώς, δεν υπάρχουν δεδομένα ότι η λήψη εμπαγλιφλοζίνης, όπως και η λήψη της δαπαγλιφλοζίνης σχετίζονται με περισσότερους ακρωτηριασμούς. Όσον αφορά την καναγλιφλοζίνη, ανάλογα με το δείγμα των μελετών που περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση, αλλά και ανάλογα με τη στατιστική ανάλυση που γίνεται, τα αποτελέσματα που προκύπτουν είναι διαφορετικά. Σε κάποιες μετα- αναλύσεις, μπορεί η καναγλιφλοζίνη να σχετίζεται με ελαφρά περισσότερους ακρωτηριασμούς, αλλά το αποτέλεσμα δεν είναι πάντα στατιστικά σημαντικό.

Τα αποτελέσματα από τις μετα- αναλύσεις που υπάρχουν συνοψίζονται στον Πίνακα 6.

Ιος συγγραφέας, έτος	Συγκρίσεις Φαρμάκων	Αριθμός μελετών	Odds Ratio (95%CI)	I ²	p
Boussageon R, 2012 (48)	Μετφορμίνη vs placebo	2	RR= 1,04 (0,44-2,44)	0%	0,94
Li D, 2018 (49)	Αναστολείς SGLT2 vs placebo	4	1,40 (0,76-2,56)	83,7%	NA
Dicembrini I, 2019 (50)	Αναστολείς SGLT2 vs μη αναστολείς	3	0,81 (0,54-1,22)	NA	NA
Miyashita S, 2020 (51)	Αναστολείς SGLT2 vs placebo	5	1,31 (0,92-1,87)	75%	0,14
	Καναγλιφλοζίνη vs placebo	2	1,60 (0,79-3,26)	89%	0,19
Qiu M, 2021 (52)	Αναστολείς SGLT2 vs placebo	17	1,45 (0,94-2,17)	NA	NA
	Καναγλιφλοζίνη vs placebo		1,33 (0,93-1,89)	NA	NA
	Αναστολείς SGLT2 vs αγωνιστές υποδοχέων GLP-1		1,64 (1,07-2,53)	NA	NA
Qiu M, 2021 (53)	Αναστολείς SGLT2 vs placebo	8	1,21 (0,97-1,51)	59%	0,085
See RM, 2022 (54)	Αναστολείς SGLT2 vs placebo	12	1,12 (0,91-1,38)	0%	0,27
Heyward J, 2020 (55)	Αναστολείς SGLT2 vs placebo	7	1,27 (1,09-1,48)	62%	0,003
	Καναγλιφλοζίνη vs placebo	2	1,59 (1,26-2,01)	88%	0,0001
Huang CY, 2020 (56)	Αναστολείς SGLT2 vs placebo	6	1,24 (1,08-1,42)	67,5%	NA
Lin C, 2021 (57)	Αναστολείς SGLT2 vs μη αναστολείς SGLT2	15	1,23 (1,08-1,40)	2%	0,002
	Καναγλιφλοζίνη vs μη αναστολείς SGLT2	3	1,6 (1,04-2,46)	67%	0,03
Tsapas A, 2020 (58)	Καναγλιφλοζίνη vs placebo	11	1,61 (1,27-2,05)	NA	NA
	Λιραγλουτίδη vs placebo		0,65 (0,45-0,96)	NA	NA

Πίνακας 6. Μετα- αναλύσεις αντιδιαβητικών σκευασμάτων για τον κίνδυνο ακρωτηριασμού. Με έντονη γραφή επισημαίνονται οι μελέτες που το αποτέλεσμά τους ήταν στατιστικά σημαντικό

4. Συζήτηση

Η διπλάσια σχεδόν επίπτωση ακρωτηριασμού κάτω άκρου στους ασθενείς που έλαβαν την καναγλιφλοζίνη στη μελέτη CANVAS και η έκδοση από τον FDA ειδικής προειδοποίησης ασφαλείας (warning box) για τη λήψη της (7) οδήγησαν την ιατρική κοινότητα σε μία έρευνα για το κατά πόσο τελικά η καναγλιφλοζίνη, αλλά και όλοι οι αναστολείς SGLT2 σχετίζονται με αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι μελέτες μάλλον συγκλίνουν στο ότι η εμφάνιση ακρωτηριασμού δεν αποτελεί παρενέργεια της εμπαγλιφλοζίνης ή της δαπαγλιφλοζίνης. Ωστόσο, η καναγλιφλοζίνη σε περιορισμένο αριθμό μελετών και μετα-αναλύσεων συνδυάστηκε με ελαφρά

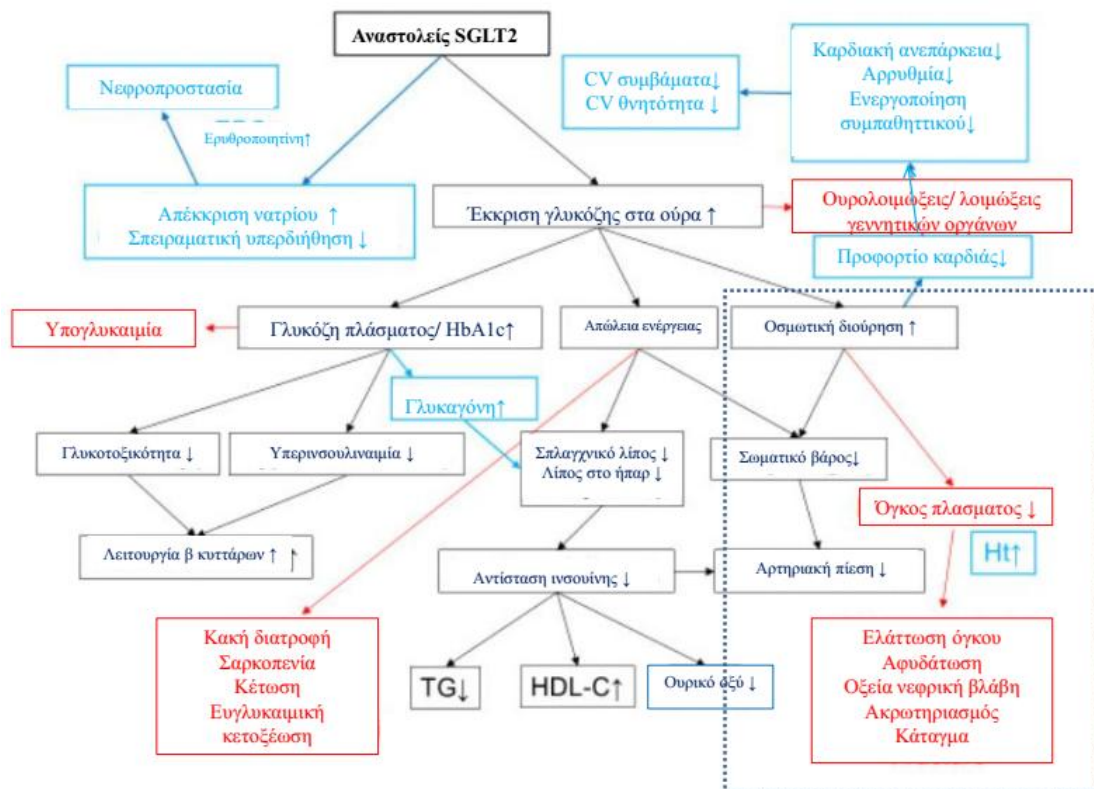
περισσότερους ακρωτηριασμούς, άλλοτε στατιστικά σημαντικούς άλλοτε όχι. Τα δεδομένα όμως δεν ήταν σταθερά και αξιόπιστα, οπότε, τα επόμενα έτη, ο FDA απέσυρε την ειδική προειδοποίηση ασφαλείας (warning box). Η χρήση των αγωνιστών υποδοχέων GLP-1 μάλλον έχει θετικά αποτελέσματα, ενώ η χρήση των αναστολέων DPP-4 οδήγησε σε τελείως αντικρουόμενα συμπεράσματα. Για τις υπόλοιπες φαρμακευτικές ουσίες, τα δεδομένα είναι ελάχιστα.

4.1. Αναστολείς SGLT2.

Οι υποθέσεις που έχουν διατυπωθεί και θα μπορούσαν να εξηγήσουν πιθανή αιτιολογική συσχέτιση της ομάδας αυτής με αυξημένη συχνότητα ακρωτηριασμού κάτω άκρων είναι αρκετές. Από κάποιους ερευνητές, έχει προταθεί ότι η απώλεια βάρους λόγω λήψης αναστολέων SGLT2 γίνεται σε δύο φάσεις. Στην πρώτη φάση, η απώλεια βάρους αποδίδεται κυρίως στην αυξημένη διούρηση και στην αυξημένη απώλεια του ενδοαγγειακού όγκου, ενώ στη δεύτερη φάση στην αυξημένη απέκκριση γλυκόζης με τα ούρα και ίσως σε κάποιες πρόσθετες ρυθμιστικές επιδράσεις στο μεταβολισμό. Προτείνεται λοιπόν ότι, σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου για ακρωτηριασμό κάτω άκρου, η απώλεια του ενδοαγγειακού όγκου και η πτώση της αρτηριακής πίεσης με τη λήψη αναστολέων SGLT2 στην πρώτη φάση, προκαλεί τις πρώτες ισχαιμικές αλλοιώσεις. Στη δεύτερη φάση, η περαιτέρω απώλεια βάρους διευκολύνει την περαιτέρω πτώση της αρτηριακής πίεσης και επιδεινώνει την ήδη ανεπαρκή αιμάτωση του άκρου ποδός, οδηγώντας σε προοδευτική εγκατάσταση περιφερικής αρτηριακής νόσου (57). Μία άλλη υπόθεση που δικαιολογεί την συσχέτιση των ακρωτηριασμών με την ομάδα των αναστολέων SGLT2 είναι η αύξηση του αιματοκρίτη, η αιμοσυγκέντρωση και επομένως η αυξημένη γλοιότητα αίματος. Η αυξημένη γλοιότητα του αίματος μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμία και επακόλουθο ακρωτηριασμό, ιδίως σε ασθενείς που έχουν ήδη ανεπαρκή αιμάτωση κάτω άκρου (59). Οι πιθανοί αυτοί μηχανισμοί περιγράφονται και στην Εικόνα 3.

Μία ακόμη υπόθεση είναι η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης. Οι αναστολείς SGLT2 προκαλούν νατριούρηση, μείωση του ενδοαγγειακού όγκου, αύξηση του αιματοκρίτη και συνεπώς ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης. Στο επίπεδο του νεφρού, η ενεργοποίηση αυτή μειώνει τα επίπεδα του μονοξειδίου του αζώτου (NO) σαν αντιρροπιστικός μηχανισμός για να ρυθμιστεί ο τόνος στο προσαγωγό αρτηρίδιο. Η μείωση της αγγειοδιασταλτικής αυτής ουσίας εμποδίζει την αύξηση της αιματικής

παροχής σε περιοχές υποξίας, οπότε θεωρητικά θα μπορούσε να επιδεινώσει προϋπάρχουσα ισχαιμία. Η υπόθεση αυτή όμως δεν έχει ακόμα επιβεβαιωθεί αν ισχύει και για τα αρτηρίδια των κάτω άκρων (60).



Εικόνα 3. Σχηματική αναπαράσταση των δράσεων των αναστολέων SGLT2. Ανατύπωση από Saisho Y, Diseases 2020 (61). Με κόκκινο επισημαίνονται οι παρενέργειες των φαρμάκων αυτής της κατηγορίας, ενώ με μπλε οι θετικές δράσεις. Μέσα σε διακεκομμένο ορθογώνιο σχήμα, περιλαμβάνεται ο πιθανός μηχανισμός δράσης των αναστολέων SGLT2 που ευθύνεται για τους ακρωτηριασμούς. CV= cardiovascular, TG=triglycerides.

Σε κυτταρικό επίπεδο, η αναστολή του αντιμεταφορέα νατρίου- υδρογόνου τύπου 1 στην επιφάνεια των κυττάρων αποτελεί μία πιθανή αιτιολόγηση των ακρωτηριασμών. Ο αντιμεταφορέας αυτός ανταλλάσσει ιόντα νατρίου με ιόντα υδρογόνου, οπότε αποκαθιστά το pH σε περίπτωσης ενδοκυττάριας οξέωσης. Το διαβητικό πόδι χαρακτηρίζεται από ενδοκυττάρια υποξία και οξέωση. Η λήψη αναστολέων SGLT2 και η αναστολή του αντιμεταφορέα νατρίου- υδρογόνου τύπου 1, οδηγεί σε αδυναμία γρήγορης αποκατάστασης του pH σε ισχαιμικούς περιφερικούς ιστούς, οπότε μπορεί να επιδεινώσει τα υπάρχοντα ισχαιμικά διαβητικά έλκη και τελικά να οδηγήσει σε περισσότερους ακρωτηριασμούς (62). Ωστόσο, σε αυτήν την περίπτωση, θα έπρεπε η εμφάνιση ακρωτηριασμού κάτω άκρου να αποτελεί κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια όλης

της ομάδας των αναστολέων SGLT2, κάτι που δεν προκύπτει ούτε από τις μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες ούτε από τις μετα- αναλύσεις.

4.2. Καναγλιφλοζίνη.

Οι θεωρητικοί λόγοι που θα μπορούσε η καναγλιφλοζίνη να σχετίζεται με αυτήν την παρενέργεια δεν έχουν τεκμηριωθεί επαρκώς. Η καναγλιφλοζίνη παρουσιάζει κάποιες διαφορές σε σχέση με την εμπαγλιφλοζίνη και τη δαπαγλιφλοζίνη. Πρόκειται για λιγότερο εκλεκτικό αναστολέα του συμμεταφορέα νατρίου- γλυκόζης τύπου 2 (SGLT2) (260 φορές ισχυρή) σε σχέση με τη δαπαγλιφλοζίνη (1100 φορές ισχυρή) και την εμπαγλιφλοζίνη (2700 φορές ισχυρή). Επιπλέον, η καναγλιφλοζίνη αυξάνει την ενδοκυττάρια μονοφωσφορική αδενοσίνη (AMP, adenosine monophosphate) ή διφωσφορική αδενοσίνη (ADP, adenosine diphosphate) μέσω της ενεργοποίησης της AMPK (adenosine monophosphate – activated protein kinase, πρωτεϊνική κινάση που ενεργοποιείται από την AMP) που προκαλείται από την αναστολή του συμπλέγματος I της αναπνευστικής αλυσίδας. Οι υπόλοιπες ουσίες δεν φαίνεται να έχουν τέτοια δράση. Ακόμη η καναγλιφλοζίνη είναι ο πιο λιπόφιλος εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής με επακόλουθη διαφορετική κατανομή στους ιστούς. Η καναγλιφλοζίνη αθροίζεται περισσότερο στους ιστούς και λιγότερο στο ήπαρ και στους νεφρούς, σε αντίθεση με την εμπαγλιφλοζίνη και τη δαπαγλιφλοζίνη. Αν όλες αυτές οι διαφορές έχουν κλινικές επιδράσεις, είναι κάτι που δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί επαρκώς (63).

Η χορήγηση καναγλιφλοζίνης πειραματικά για 21 ημέρες σε διαβητικά και μη διαβητικά ποντίκια, εμπόδισε σε μεγάλο βαθμό την αγγειογένεση και την αναγέννηση των μυών σε ισχαιμικούς σκελετικούς μύες, καθυστερώντας σημαντικά την επούλωση σε ισχαιμικά κάτω άκρα. Στη μελέτη αυτή, οι βιολογικές δράσεις των μεσεγχυματικών stem cells που προέρχονται από το μυελό των οστών επηρεάστηκαν από την καναγλιφλοζίνη σε πολλαπλά επίπεδα. Τα μεσεγχυματικά stem cell, κάτω από συνθήκες υποξίας και stress, μεταναστεύουν σε τραυματισμένους ιστούς και παίζουν σημαντικό ρόλο στην επούλωση και αναγέννηση των ιστών τόσο σε οξείες όσο και σε χρόνιες μυϊκές βλάβες. Με τη χορήγηση όμως της καναγλιφλοζίνης, α) μειώθηκε η δυνατότητα πολλαπλασιασμού και η μεταναστευτική ικανότητα των stem cells, β) εμποδίστηκε η παρακρινής δράση τους με μείωση των εξωσωμάτων και της έκκρισης του VEGFA (vessel endothelial growth factor A), γ) ελαττώθηκε η προαγγειογενετική τους ικανότητα, δ) αυξήθηκε η απόπτωσή τους σε συνθήκες οξειδωτικού stress. Αυτά τα in vitro ευρήματα πιθανώς οφείλονται στη διαταραχή της

λειτουργίας των μιτοχονδρίων των stem cells και πιο συγκεκριμένα στην αναστολή της δράσης της γλουταμικής αφυδρογονάσης τύπου 1 (glutamate dehydrogenase 1, GDH 1) που προκαλείται από την καναγλιφλοζίνη (64).

Σε μία άλλη πειραματική μελέτη, χορήγησαν καναγλιφλοζίνη σε διαβητικά και μη διαβητικά ποντίκια για 21 ημέρες, προκειμένου να διαπιστώσουν τυχόν επίδραση στην επούλωση των ιστών μετά από ισχαιμία στην οπίσθια επιφάνεια των κάτω άκρων. Διαπιστώθηκε ότι τα διαβητικά ποντίκια που πήραν καναγλιφλοζίνη είχαν χειρότερη επούλωση και χειρότερη λειτουργικότητα του μέλους σε σχέση με τα διαβητικά ποντίκια που δεν πήραν καναγλιφλοζίνη, όπως και σε σχέση με τα μη διαβητικά ποντίκια που πήραν καναγλιφλοζίνη. Πιο συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε μειωμένη αιμάτωση με τη χρήση Doppler, μειωμένο μέγεθος των μυϊκών ινών της γαστροκνημίας και μειωμένη πυκνότητα των μικρών αγγείων (65)

Σε μία πειραματική μελέτη ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων από ομφαλικές φλέβες, η προσθήκη καναγλιφλοζίνης είχε ως αποτέλεσμα την ισχυρή αναστολή του πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων και της αγγειογένεσης, ενώ είχε και μέτρια αποτελέσματα στην αναστολή της μετανάστευσής τους. Οι δράσεις αυτές αποδόθηκαν κυρίως στην αναστολή της έκφρασης της κυκλίνης A, ενώ δεν διαπιστώθηκαν με την εμπαγλιφλοζίνη ή τη δαπαγλιφλοζίνη (66).

Ενδεχομένως υπάρχουν κάποιοι επιπρόσθετοι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο ακρωτηριασμού κάτω άκρου σε ασθενείς που λαμβάνουν καναγλιφλοζίνη, όχι τόσο η ίδια η αγωγή. Στη μελέτη CANVAS, στην πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση, οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ακρωτηριασμού κάτω άκρου (και στην ομάδα καναγλιφλοζίνης και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου) ήταν το άρρεν φύλο, η μη Ασιατική εθνότητα, το προηγούμενο ιστορικό ακρωτηριασμού, η παρουσία περιφερικής αγγειακής νόσου, η νευροπάθεια, η λευκοματινουρία, η υψηλότερη τιμή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και η λήψη καναγλιφλοζίνης. Ωστόσο, δεν μπόρεσε τελικά να διαπιστωθεί κάποιος ειδικός αιτιολογικός παράγοντας που η καναγλιφλοζίνη οδήγησε σε περισσότερους ακρωτηριασμούς, ούτε να τεκμηριωθεί κάποια υποομάδα ασθενών που έλαβαν καναγλιφλοζίνη και είχαν αυξημένο κίνδυνο ακρωτηριασμού (67). Επιπρόσθετα, σε μία συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων από τις δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες ακρωτηριασμούς κάτω άκρου, την CANVAS και την CREDENCE, δεν προέκυψε σαφής αιτία που να

δικαιολογεί τη διαφορά των αποτελεσμάτων όσον αφορά τους ακρωτηριασμούς και οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αυξημένη επίπτωση ακρωτηριασμών με τη λήψη της καναγλιφλοζίνης στη μελέτη CANVAS ήταν μάλλον τυχαία (68). Σε μία άλλη μελέτη, ερευνητές προσπάθησαν να δημιουργήσουν μία μηχανή εκμάθησης, χρησιμοποιώντας δεδομένα από τον πραγματικό κόσμο, προκειμένου να διαπιστώσουν ποιοι ασθενείς από αυτούς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη, είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο να οδηγηθούν σε ακρωτηριασμό. Διαπιστώθηκε ότι προδιαθεσικοί παράγοντες αποτελούσαν το ιστορικό προηγούμενου ακρωτηριασμού, όπως και η χρήση διουρητικών αγκύλης (69).

Συμπερασματικά, προκύπτει ότι η εμφάνιση ακρωτηριασμού κάτω άκρου σε διαβητικούς ασθενείς αποτελεί μάλλον μία επιπλοκή που σχετίζεται ελάχιστα ή καθόλου με την καναγλιφλοζίνη. Ωστόσο, η χρήση της καναγλιφλοζίνης σε ασθενείς με σοβαρή περιφερική αγγειακή νόσο, σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη διουρητικά αγκύλης ή σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ακρωτηριασμού πρέπει να γίνεται προσεκτικά και κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση, εφ' όσον έχουν αποκλειστεί ή έχουν εκλείψει άλλες εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

4.3. Αγωνιστές υποδοχέων GLP-1.

Για τους αγωνιστές υποδοχέων GLP-1 και τη συσχέτισή τους με τους ακρωτηριασμούς κάτω άκρου, τα δεδομένα είναι ελλιπή. Από post hoc αναλύσεις των μελετών EXSCEL και LEADER, όπου μελετήθηκαν η εβδομαδιαία εξενατίδη και η ημερήσια λιραγλουτίδη αντίστοιχα, τα ευρήματα ήταν ουδέτερα για την εξενατίδη, αλλά ήταν θετικά για τη λιραγλουτίδη. Οι ασθενείς που έλαβαν λιραγλουτίδη είχαν 35% λιγότερο κίνδυνο ακρωτηριασμού σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου. Στις μελέτες παρατήρησης άνω των 10.000 ατόμων, όπου έγινε σύγκριση της λήψης αγωνιστών υποδοχέων GLP-1 σε σχέση με τη λήψη αναστολέων SGLT2, σε 4 από αυτές δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο κατηγορίες φαρμάκων, σε 3 μελέτες όμως διαπιστώθηκε ότι η λήψη αγωνιστών υποδοχέων GLP-1 προκάλεσε λιγότερους ακρωτηριασμούς, ενώ σε άλλη μία προκάλεσε λιγότερους ακρωτηριασμούς σε ασθενείς άνω των 65 ετών με καρδιαγγειακή νόσο. Σε μία συγκριτική μελέτη ανάμεσα στη χορήγηση αγωνιστών υποδοχέων GLP-1 και αναστολέων DPP-4, το όφελος ήταν πάλι υπέρ της πρώτης κατηγορίας φαρμάκων. Δεν υπήρξε καμία μελέτη παρατήρησης όπου οι ασθενείς που

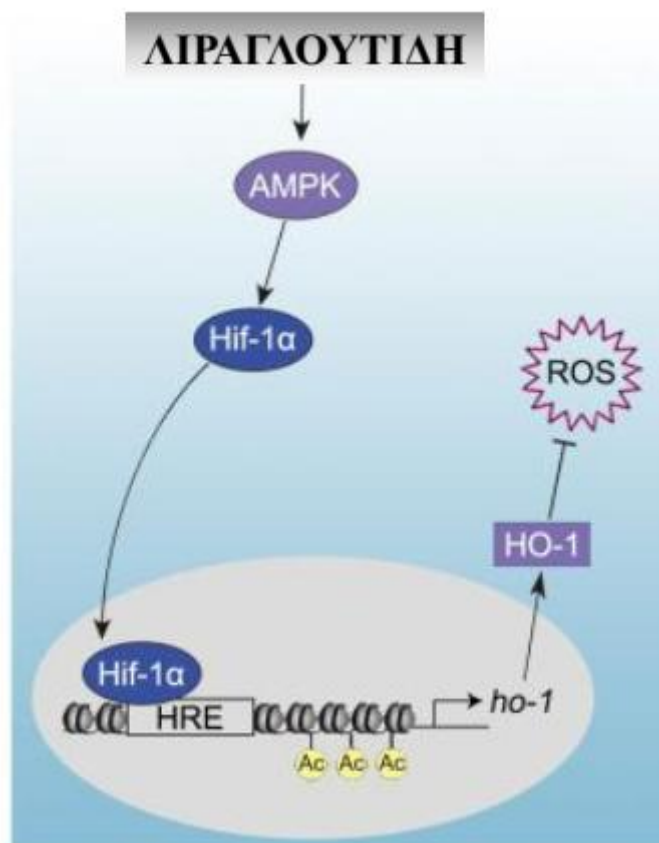
έλαβαν αγωνιστές υποδοχέων GLP-1 είχαν περισσότερους ακρωτηριασμούς κάτω άκρου.

Ο πιθανός προστατευτικός ρόλος των αγωνιστών υποδοχέων GLP-1 δεν έχει τεκμηριωθεί ακόμη επαρκώς. Από πειραματικές μελέτες σε αρουραίους, διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση λιραγλουτίδης μείωσε τα επίπεδα μονοξειδίου του αζώτου, τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6, τον κατακερματισμό του DNA, όπως και την έκφραση της κυκλοοξυγενάσης-2. Είχε δηλαδή ευεργετική δράση στη διαβητική περιφερική νευροπάθεια μειώνοντας το οξειδωτικό stress, το φλεγμονώδες φορτίο και την ενεργοποίηση μεταλλοπρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας (70). Πέρα από τη διαβητική νευροπάθεια, φαίνεται ότι η χορήγηση λιραγλουτίδης συνέβαλλε θετικά στην επούλωση διαβητικών ελκών. Από πειραματικές μελέτες σε αρουραίους, αυτό ήταν αποτέλεσμα της ενεργοποίησης της AMPK. Η ενεργοποίηση της AMPK στα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορεί να πυροδοτήσει αρκετές βιολογικές δράσεις, οι οποίες προάγουν την αγγειακή ομοιοστασία και την αγγειογένεση. Τέτοιες δράσεις είναι η μείωση της μιτοχονδριακής παραγωγής των ενεργών μορφών οξυγόνου (reactive oxygen species (ROS)), προστασία της απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων, βελτίωση των λειτουργιών των ενδοθηλιακών πρόγονων κυττάρων και επιτάχυνση της επούλωσης του διαβητικού έλκους (71). Ο πιθανός μηχανισμός δράσης απεικονίζεται και στην Εικόνα 4.

Σε μία άλλη πειραματική μελέτη, στα ποντίκια, διαπιστώθηκε ότι τα κερατινοκύτταρα εκφράζουν υποδοχείς GLP-1. Η λιραγλουτίδη, μέσω αυτών των υποδοχέων, ενεργοποιεί το μονοπάτι PI3K/Akt, οπότε η εξωγενής χορήγησή της προάγει τη μετανάστευση των κερατινοκυττάρων και την επούλωση των διαβητικών ελκών (72). Εκτός από τη λιραγλουτίδη, ανάλογες μελέτες σε ποντίκια με πολύ θετικά αποτελέσματα στην επούλωση των διαβητικών ελκών, υπάρχουν και για την εξενατίδη (73).

Πέρα όμως από τις αναφερόμενες πειραματικές μελέτες σε τρωκτικά, τις post-hoc αναλύσεις και τις μελέτες παρατήρησης, δεν υπάρχουν άλλα δεδομένα που να πιστοποιούν την πιθανή ευεργετική δράση των αγωνιστών υποδοχέων GLP-1 στους ακρωτηριασμούς κάτω άκρου. Η μελέτη NCT04146155 που είναι σε εξέλιξη, είναι μία τυχαιοποιημένη, προοπτική μελέτη, φάσης 4 που θα εκτιμήσει την επίδραση της λιραγλουτίδης σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο κάτω άκρου (74). Η

μελέτη NCT04881110 είναι μία ανοιχτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη που θα εκτιμήσει την επίδραση της λιραγλουτιδης στη διαδερμική μερική πίεση του οξυγόνου στην πρόσθια και οπίσθια κνημιαία αρτηρία (75). Τέλος, η μελέτη STRIDE ή NCT04560998 είναι μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη φάσης 3 που θα εκτιμήσει την επίδραση της σεμαγλουτιδης σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο (76).



Εικόνα 4. Μηχανισμός δράσης λιραγλουτιδης για μείωση μιτοχονδριακής παραγωγής ROS (ενεργών μορφών οξυγόνου). Ανατύπωση από Huang H, *Frontiers in Physiology* 2021 (71). AMPK: adenosine monophosphate- activated protein kinase, Hif-1α: Hypoxia- inducible factor 1α, HRE: hypoxic response element, ho-1: heme oxygenase-1, ROS: reactive oxygen species.

4.4. Αναστολείς DPP-4.

Τα δεδομένα που υπάρχουν για τους αναστολείς DPP-4 είναι τελείως αντικρουόμενα. Από τις συγκριτικές μελέτες παρατήρησης που έχουν δημοσιευτεί, σε 10 από αυτές, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα σε αυτήν την κατηγορία φαρμάκων και στους αναστολείς SGLT2. Ωστόσο, σε 3 μελέτες, οι αναστολείς DPP-4 προκάλεσαν περισσότερους ακρωτηριασμούς κάτω άκρου, ενώ σε 2 μελέτες

προκάλεσαν λιγότερους. Σε μία συγκριτική μελέτη με τους αγωνιστές υποδοχών GLP-1, ο κίνδυνος ήταν επίσης μεγαλύτερος με τους αναστολείς DPP-4. Σε μία άλλη αναδρομική συγκριτική μελέτη, όπου συγκρίθηκαν οι αναστολείς DPP-4 με όλα τα άλλα αντιδιαβητικά σκευάσματα, διαπιστώθηκε ότι οι αναστολείς DPP-4 συσχετίστηκαν σε μικρότερο βαθμό με περιφερική αρτηριακή νόσο κάτω άκρου και με λιγότερους ακρωτηριασμούς (47). Σε μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση που κυκλοφόρησε για τους αναστολείς DPP-4 και την επίδρασή τους στις μακροαγγειακές και μικροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ, οι συγγραφείς θεώρησαν ότι δεν υπήρχε καμία αξιόπιστη τυχαιοποιημένη μελέτη που να έχει αξιολογήσει τον κίνδυνο ακρωτηριασμού κάτω άκρου και να μπορεί να συμπεριληφθεί (77).

Υπάρχουν κάποια δεδομένα ότι σε διαβητικούς ασθενείς, οι αναστολείς DPP-4 έχουν κάποια ευεργετική δράση στην επούλωση των διαβητικών ελκών. Πιο συγκεκριμένα, η αλογλιπτίνη και η αναγλιπτίνη αναστέλλουν τη φωσφορυλίωση της κινάσης ERK (extracellular signal regulated kinase) επαγόμενη από τους λιποπολυσακχαρίτες (LPS) [LPS-induced ERK]. Η αναστολή της δράσης αυτού του ενζύμου αναστέλλει τη σύνθεση του DNA στα μακροφάγα κύτταρα για την παραγωγή της μεταλλοπρωτεϊνάσης τύπου 9 (MMP-9). Το τελικό αποτέλεσμα είναι η μειωμένη παραγωγή MMP-9, που αποτελεί ένζυμο που εμπλέκεται στην αποδόμηση των πρωτεϊνών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και γενικά έχει μία πρωτεολυτική δράση στο σημείο του έλκους (78).

Σε μία παλιά ανοιχτή, τυχαιοποιημένη μελέτη κοόρτης, 53 ασθενείς που έλαβαν βιλνταγλιπτίνη και είχαν χρόνια μη επουλωμένα διαβητικά έλκη συγκρίθηκαν με άλλα 53 άτομα που έλαβαν άλλα σκευάσματα και είχαν παρόμοια μη επουλωμένα έλκη. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν βιλνταγλιπτίνη, τοπικά στην ελκωτική περιοχή, είχαν αυξημένα επίπεδα του επαγόμενου από την υποξία μεταγραφικού παράγοντα 1α [hypoxia inducible factor 1α (HIF-1α)] και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα [vascular endothelial growth factor (VEGF)] και αυξημένη πυκνότητα τριχοειδών. Συνεπώς, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η βιλνταγλιπτίνη μπορεί να έχει ευεργετική δράση στην επούλωση των διαβητικών ελκών αυξάνοντας την αγγειογένεση στην περιοχή του έλκους, μειώνοντας το οξειδωτικό stress και επάγοντας θετικές μεταβολές στην πυκνότητα των τριχοειδών αγγείων (79).

Μία άλλη μικρή, μη τυχαιοποιημένη μελέτη, σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που έλαβαν σιταγλιπτίνη, κατέδειξε ότι υπήρξε αύξηση των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων [endothelial progenitor cells (EPC)], αύξηση του SDF-1α (stromal-derived factor-1α) και μείωση της χημειοτακτικής πρωτεΐνης των μονοκυττάρων 1 [monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)]. Στο ΣΔ τύπου 2, διαπιστώνεται μείωση της παραγωγής και διαταραχή της λειτουργικότητας των EPC, οι οποίες επιτείνονται ακόμα περισσότερο αν συνυπάρχουν ΣΔ και περιφερική αγγειακή νόσος. Με τη δράση της σιταγλιπτίνης, η αυξημένη κινητοποίηση των EPC μέσω της αύξησης του SDF-1α επηρεάζει θετικά την επούλωση του ενδοθηλίου των αιμοφόρων αγγείων, αυξάνει την αγγειογένεση και αυξάνει έτσι την αιματική παροχή, οδηγώντας σε καλύτερη αποκατάσταση των διαβητικών ελκών (78).

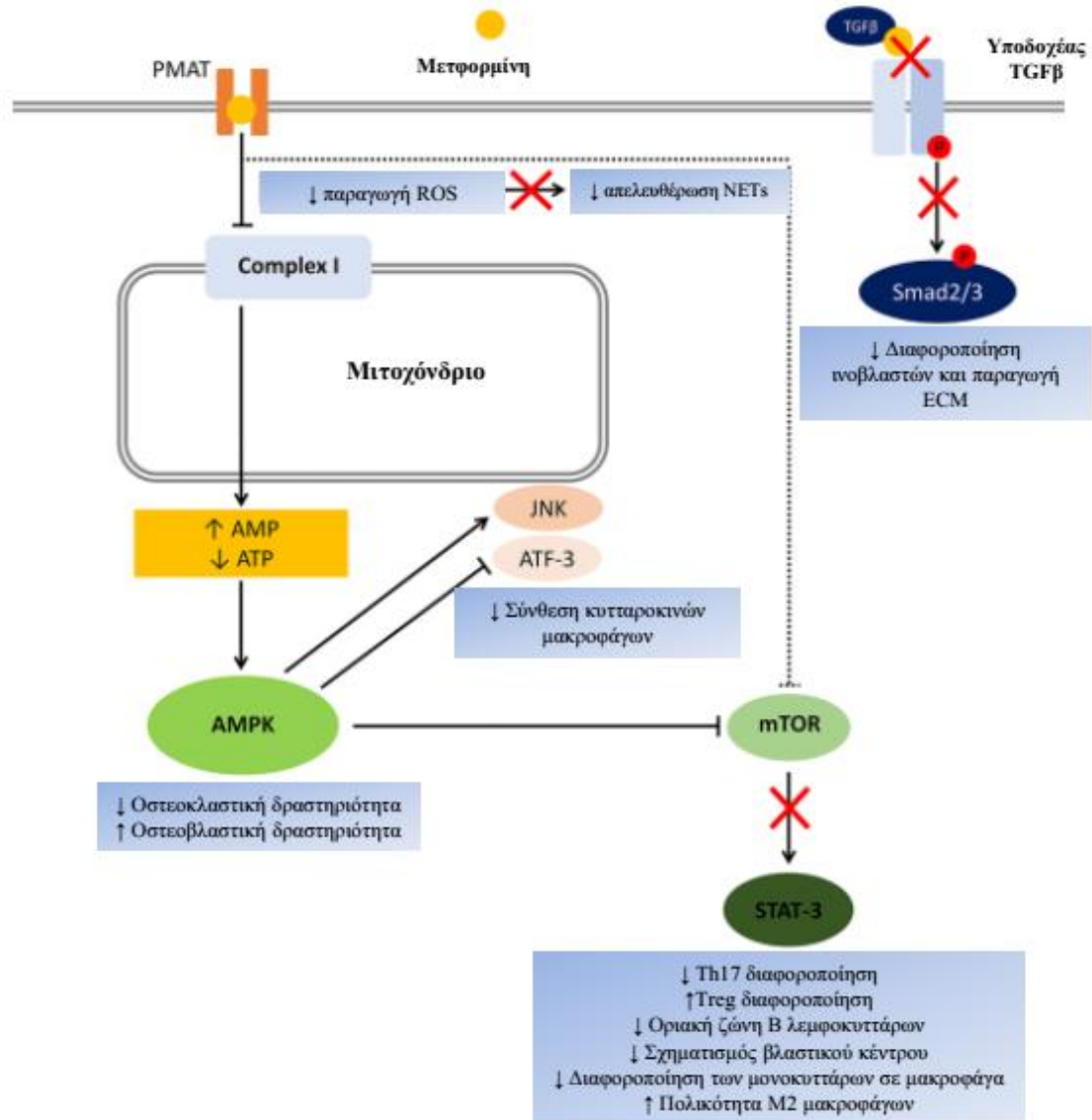
Όλα τα δεδομένα που αφορούν τους αναστολείς DPP4 προέρχονται από πειραματικές μελέτες σε ζώα ή μικρής έκτασης ανοιχτές μελέτες παρατήρησης σε ανθρώπους. Επίσης οι πειραματικές μελέτες, έχουν διενεργηθεί προ 5ετίας ή και περισσότερο, όπου έχουν μελετηθεί κυρίως το διαβητικό έλκος και η επίδραση των αναστολέων DPP-4 στην επούλωσή του. Μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και με αναστολέα DPP-4 δεν υπάρχουν, ενώ και οι μελέτες παρατήρησης που υπάρχουν, έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Συμπερασματικά, χρειάζονται περισσότερα δεδομένα για να αξιολογηθεί η επίδραση των αναστολέων DPP-4 στους ακρωτηριασμούς κάτω άκρου, χωρίς βέβαια να προκύπτει κάποια αρνητική επίδραση με τα τωρινά δεδομένα.

4.5. Μετφορμίνη.

Η μετφορμίνη, ένα από τα πιο παλιά αντιδιαβητικά σκευάσματα, έχει πολύ λίγα δεδομένα όσον αφορά την επίπτωσή της στους ακρωτηριασμούς κάτω άκρου και αυτά προέρχονται από δύο παλιές τυχαιοποιημένες μελέτες, τη μελέτη UKPDS 34 και τη μελέτη HOME. Μία μετα-ανάλυση των μελετών αυτών δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση των ακρωτηριασμών κάτω άκρου με τη λήψη μετφορμίνης, καθώς ο απόλυτος αριθμός των συμβαμάτων ήταν μικρός (48).

Ο κυριότερος μηχανισμός δράσης της μετφορμίνης είναι ότι επάγει τη δράση της πρωτεϊνικής κινάσης ενεργοποιημένης από τη μονοφωσφορική αδενοσίνη [5' adenosine monophosphate- activated protein kinase (5'- AMPK)]. Η μετφορμίνη, μέσω AMPK- εξαρτώμενου και μη εξαρτώμενου μηχανισμού δράσης, φαίνεται ότι

προκαλεί μειωμένη έκφραση της κινάσης mTOR (mammalian target of rapamycin) και του φλεγμονοσώματος [NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome] (Εικόνα 5).



Εικόνα 5. Μηχανισμοί δράσης μετοφορμίνης στα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος. Ανατύπωση από Ursini F et al, *Frontiers in Immunology* 2018 (80). Αφού μπει στο κύτταρο, η μετοφορμίνη προσωρινά αναστέλλει το σύμπλοκο I (complex I) στην έσω μιτοχονδριακή μεμβράνη, οδηγώντας σε μείωση της παραγωγής του ATP, αύξηση του AMP και ενεργοποίηση της AMPK. Με την ενεργοποίησή της, η AMPK αναστέλλει το mTOR, υπεύθυνο για τις περισσότερες δράσεις του ανοσιακού συστήματος. Άλλοι μηχανισμοί είναι η ανεξάρτητη από την AMPK αναστολή του mTOR, μειωμένη παραγωγή ROS και αναστολή της επίδρασης του υποδοχέα TGFβ/Smad. PMAT: plasma membrane monoamine transporter, ROS: reactive oxygen species, NETs: Neutrophil Extracellular Traps, AMP: adenosine monophosphate, ATP: adenosine triphosphate, AMPK: AMP-activated protein kinase, JNK: c- JUN N-terminal kinase, ATF-3: activating transcription factor -3, mTOR: mammalian target of rapamycin, STAT-3: signal transducer and activator of transcription 3, TGFβ: transforming growth factor beta, Smad: suppressor of mothers against decapentaplegic).

Η μειωμένη έκφραση της κινάσης mTOR θα έπρεπε να επηρεάσει αρνητικά την αύξηση, τον πολλαπλασιασμό, την κινητικότητα και την επιβίωση των κυττάρων, όπως και την πρωτεϊνοσύνθεση, οπότε θεωρητικά να έχει αρνητική επίδραση στην επούλωση των διαβητικών ελκών. Ωστόσο, φαίνεται ότι ο κυριότερος μηχανισμός δράσης της μεταφορμίνης είναι ανοσοτροποποιητικός και αντιφλεγμονώδης. Με την αναστολή της mTOR κινάσης, τα T λεμφοκύτταρα αποτυγχάνουν να διαφοροποιηθούν σε προφλεγμονώδη T βοηθητικά 17 κύτταρα (Th17) και διαφοροποιούνται σε αντιφλεγμονώδη ρυθμιστικά T κύτταρα (Tregs). Επίσης με τη λήψη της μεταφορμίνης, επηρεάζονται και τα B λεμφοκύτταρα, καθώς η ουσία αυτή δρα αρνητικά στην οριακή ζώνη των B κυττάρων και στο σχηματισμό βλαστικού κέντρου, που αποτελεί το κύριο σημείο διαφοροποίησης των B κυττάρων σε πλασματοκύτταρα. Ακόμη, η μεταφορμίνη καταστέλλει τη διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε μακροφάγα, ενώ προάγει την πολικότητα M2 των μακροφάγων. Η πολικότητα M2 των μακροφάγων ουσιαστικά επάγει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και την επούλωση των ιστών. Τέλος η μεταφορμίνη ελαττώνει την παραγωγή των ROS και συνεπώς τις εξωκυττάρια παγίδες των ουδετεροφίλων [Neutrophil Extracellular Traps (NETs)]. Τα NETs είναι δομές DNA που απελευθερώνονται από την αποσυμπύκνωση της χρωματίνης, μεταφέρονται στον εξωκυττάριο χώρο και εμπλέκονται στο μηχανισμό της δημιουργίας και διατήρησης της αυτοανοσίας (80).

Για τη συσχέτιση της πιογλιταζόνης ή των σουλφονουλουριών με τους ακρωτηριασμούς, δεν υπάρχουν δεδομένα. Σε δύο μελέτες παρατήρησης, η σύγκριση ανάμεσα στους αναστολείς SGLT2 και στις σουλφονουλουρίες, δεν κατέδειξε κάποια σημαντική διαφορά. Σε μία άλλη μελέτη, οι σουλφονουλουρίες προκάλεσαν περισσότερους ακρωτηριασμούς, ενώ σε μία άλλη οι σουλφονουλουρίες και η πιογλιταζόνη προκάλεσαν λιγότερους σε σχέση με τους αναστολείς SGLT2. Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν ούτε πειραματικά δεδομένα για τις κατηγορίες αυτές, οπότε δεν μπορεί να τεκμηριωθεί τυχόν θετική ή αρνητική δράση.

4.6. Συμπεράσματα.

Η χρήση των αναστολέων SGLT2 εμπαγλιφλοζίνη και δαπαγλιφλοζίνη δεν οδηγεί σε περισσότερους ακρωτηριασμούς κάτω άκρου σε διαβητικούς ασθενείς. Για την καναγλιφλοζίνη, μπορούμε να είμαστε πιο προσεκτικοί στη χορήγησή της, όταν συνυπάρχει σοβαρή περιφερική αγγειακή νόσος, συγχορήγηση διουρητικού και

προηγηθείς ακρωτηριασμός. Για τους αναστολείς DPP-4, τα συμπεράσματα είναι αντικρουόμενα, ενώ οι νεότεροι αγωνιστές υποδοχέων GLP-1 δείχνουν μέχρι τώρα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, οπότε οι νεότερες μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη ενδεχομένως προσφέρουν περισσότερο ασφαλή συμπεράσματα.

Βιβλιογραφία

1. Association., American Diabetes. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(Suppl 1):S111-S124.
2. Meneses, MJ, Silva, BM, Sousa, M, Sa, R, Oliveira, PF, Alves, MG. Antidiabetic Drugs: Mechanisms of Action and Potential Outcomes on Cellular Metabolism. *Current pharmaceutical design*. 2015;21(25):3606-20.
3. Neal, B, Perkovic, V, Mahaffey, KW, Zeeuw, D, Fulcher, G, Erondou, N, Shaw, W, Law, G, Desai, M, Matthews, DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(7): 644-657.
4. Taniguchi, CM, Emanuelli, B, Kahn, CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2006;7(2):85-96.
5. Zhou, K, Pedersen, HK, Dawed, AY, Pearson, ER. Pharmacogenomics in diabetes mellitus: insights into drug action and drug discovery. *Nature Reviews. Endocrinology*. 2016;12(6):337-46.
6. International Diabetes Federation. The Diabetic Foot. [Ηλεκτρονικό] 07 January 2020. <https://idf.org/our-activities/care-prevention/diabetic-foot.html>.
7. Food & Drug Administration, 2017. U.S. Food & Drug Administration. New Hampshire, USA. [Ηλεκτρονικό] 16 5 2017. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-confirms-increased-risk-leg-and-foot-amputations-diabetes-medicine>.
8. Food & Drug Administration, 2020. U.S. Food & Drug Administration. New Hampshire, USA. [Ηλεκτρονικό] 26 8 2020. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-removes-boxed-warning-about-risk-leg-and-foot-amputations-diabetes-medicine-canagliflozin>.
9. PRISMA transparent reporting of systematic reviews and meta- analyses. PRISMA transparent reporting of systematic reviews and meta- analyses. [prisma-statement.org](https://www.prisma-statement.org). [Ηλεκτρονικό] 2020. <https://www.prisma-statement.org//PRISMAStatement/FlowDiagram>.

10. Group., UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
11. Kooy, A, de Jager, J, Lehert, P, Bets, D, Wulffele, MG, Donker, AJM, Stehouwer, CDA. Long-term Effects of Metformin on Metabolism and Microvascular and Macrovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(6):616-25.
12. Perkovic, V, Jardine, MJ, Neal, B, Bompoint, S, Heerspink, HJL, Charytan, DM, Edwards, R, Agarwal, R, Bakris, G, Bull, S, Cannon, CP, Capuano, G, Chu, PL, de Zeeuw, D, Greene, T, Levin, A, Pollock, C, Wheeler, DC, Yanin, Y, Zhang, H, Zinman, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(24): 2295-2306.
13. Inzucchi, SE, Iliev, H, Pfarr, E, Zinman, B. Empagliflozin and Assessment of Lower-Limb Amputations in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(1):e4-e5.
14. Wiviott, SD, Raz, I, Bonaca, MP, Mosenzon, O, Kato, ET, Cahn, A, Silverman, MG, Zelniker, TA, Kuder, JF, Murphy, SA, Bhatt, DL, Leiter, LA, McGuire, DK, Wilding, JPH, Ruff, CT, Gause-Nilsson, IAM, Fredriksson, M, Johansson, PA, Langkilde, AM, Sabatine, MS. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):347-357.
15. McMurray, JJV, Solomon, SD, Inzucchi, SE, Kober, L, Kosiborod, MN, Martinez, FA, Ponikowski, P, Sabatine, MS, Anand, IS, Belohlavek, J, Bohm, M, Chiang, CE, Chopra, VK, de Boer, RA, Desai, AS, Diez, M, Drozdz, J, Dukat, A, Ge, J, Howlett, JG, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):1995-2008.
16. Cahn, A, Mosenzon, O, Wiviott, SD, Rozenberg, A, Yanuv, I, Goodrich, EL, Murphy, SA, Bhatt, DL, Leiter, LA, McGuire, DK, Wilding, JPH, Gause- Nilsson, IAM, Fredriksson, M, Johansson, PA, Langkilde, AM, Sabatine, MS, Raz, I. Efficacy and safety of dapagliflozin in the elderly: analysis from the DECLARE- TIMI 58 study. *Diabetes Care*. 2020;43(2):468-475.
17. Furtado, RHM, Raz, I, Goodrich, EL, Murphy, SA, Bhatt, DL, Leiter, LA, McGuire, DK, Wilding, JPH, Aylward, P, Dalby, AJ, Dellborg, M, Dimulescu, D, Nicolau, JC, Ophuis, AJM, Cahn, A, Mosenzon, O, Gause- Nilsson, I, Langkilde, AM, Sabatine, MS, Wiviott, SD. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes According to Baseline Blood Pressure: Observations From DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation*. 2022;145(21):1581-1591.
18. Cannon, CP, Pratley, R, Dagogo-Jack, S, Mancuso, J, Huyck, S, Masiukiewicz, U, Charbonnel, B, Frederich, R, Gallo, S, Cosentino, F, Shih, WJ, Gantz, I, Terra, SG,

Cherney, DZI, McGuire, DK, Vertis CV investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1425-1435.

19. Badjatiya, A, Merrill, P, Buse, JB, Goodman, SG, Katona, B, Iqbal, N, Pagidipati, NJ, Sattar, N, Holman, RR, Hernandez, AF, Mentz, RJ, Patel, MR, Jones, S. Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease: Results From the EXSCEL Trial. *Circulation. Cardiovascular Interventions*. 2019;12(12):e008018.

20. Dhatariya, K, Bain, SC, Buse, JB, Simpson, R, Tarnow, L, Kaltoft, MS, Stellfeld, M, Tornøe, K, Pratley, RE, LEADER Publication Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. The Impact of Liraglutide on Diabetes-Related Foot Ulceration and Associated Complications in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk for Cardiovascular Events: Results From the LEADER Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2229-2235.

21. Ryan, PB, Buse, JB, Schuemie, MJ, DeFalco, F, Yuan, Z, Stang, PE, Berlin, JA, Rosenthal, N. Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2inhibitors and non-SGLT2inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D). *Diabetes, obesity & metabolism*. 2018;20(11):2585-2597.

22. Paul, S, Bhatt, DL, Montvida, O. Amputation risk in patients treated with anti-diabetic drugs including sodium- glucose co- transporter-2 inhibitor and incretins: a comparative real world outcome study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019; 73 (Supplement 1): 1703.

23. Chang, HY, Singh, S, Mansour, O, Baksh, S, Alexander, GC. Association Between Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Lower Extremity Amputation Among Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Internal Medicine*. 2018;178(9):1190-1198.

24. Dawwas, GK, Smith, SM, Park, H. Cardiovascular outcomes of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2019;21(1):28-36.

25. Paul, SK, Bhatt, DL, Montvida, O. The association of amputations and peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus receiving sodium- glucose cotransporter type-2 inhibitors: real world study. *European Heart Journal*. 2021;42:1728-1738.

26. Chang, HY, Chou, YY, Tang, W, Chang, GM, Hsieh, CF, Singh, S, Tung, YC. Association of antidiabetic therapies with lower extremity amputation, mortality and healthcare cost from a nationwide retrospective cohort study in Taiwan. *Scientific Reports*. 2021;11(1):7000.

27. Adimadhyam, S, Lee, TA, Calip, GS, Marsh, DES, Layden, BT, Schumock, GT. Risk of amputations associated with SGLT2 inhibitors compared to DPP-4 inhibitors: A propensity-matched cohort study. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2018;20(12):2792-2799.
28. Patorno, E, Pawar, A, Franklin, JM, Najafzadeh, M, Deruaz Luyet, A, Brodovicz, KG, Bessette, LG, Kulldorff, M, Schneeweiss, S. Comparative effectiveness and safety of empagliflozin: an interim analysis from the empagliflozin comparative effectiveness and safety (EMPRISE) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019; 73 (supplement 1): 683.
29. Kashambwa, R, Stapff, M. Diabetic complications associated with SGLT2 and DPP4 inhibitors: a real-world approach. *Value in Health*. 2019;22:S141.
30. Pasternak, B, Ueda, P, Eliasson, B, Svensson, AM, Franzen, S, Gudbjornsdottir, S, Hveem, K, Jonasson, C, Wintzell, V, Melbye, M, Svanstrom, H. Use of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major cardiovascular events and heart failure: Scandinavian register based cohort study. *BMJ*. 2019;366:l4772.
31. Yu OHY, Dell Aniello, S, Shah, BR, Brunetti, VC, Daigle, JM, Fralick, M, Douros, A, Hu, N, Alessi-Severini, S, Fisher, A, Bugden, SC, Ronksley, PE, Filion, KB, Ernst, P, Lix, LM, Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES) Investigators. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and the Risk of Below-Knee Amputation: A Multicenter Observational Study. *Diabetes Care*. 2020;43(10):2444-2452.
32. Patorno, E, Pawar, A, Wexler, DJ, Glynn, RJ, Bessette, LG, Paik, JM, Najafzadeh, M, Brodovicz, KG, Deruaz- Luyet, A, Schneeweiss, S. Effectiveness and safety of empagliflozin in routine care patients: Results from the EMPagliflozin comparative effectiveness and Safety (EMPRISE) study. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2022;24(3):442-454.
33. Yang, JY, Wang, T, Pate, V, Gower, EW, Crowley, MJ, Buse, JB, Sturmer, T. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor use and risk of lower-extremity amputation: Evolving questions, evolving answers. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2019;21(5):1223-1236.
34. Lee, HF, Chen, SW, Liu, JR, Li, PR, Wu, LS, Chang, SH, Yeh, YH, Kuo, CT, Chan, YH, See, LC. Major adverse cardiovascular and limb events in patients with diabetes and concomitant peripheral artery disease treated with sodium glucose cotransporter 2 inhibitor versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Cardiovascular diabetology*. 2020;19(1):160.
35. Suto, G, Molnar, GA, Rokszin, G, Fabian, I, Kiss, Z, Szekanecz, Z, Poor, G, Jermendy, G, Kempler, P, Wittmann, I. Risk of morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor and/or

dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: a nationwide study. *BMJ open diabetes research & care*. 2021;9(1):e001765.

36. Yang, CT, Peng, ZY, Chen, YC, Ou, HT, Kou, S. Cardiovascular Benefits With Favorable Renal, Amputation and Hypoglycemic Outcomes of SGLT-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes From the Asian Perspective: A Population-Based Cohort Study and Systematic Review. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:836365.

37. Fralick, M, Kim, SC, Schneeweiss, S, Everett, BM, Glynn, RJ, Patorno, E. Risk of amputation with canagliflozin across categories of age and cardiovascular risk in three US nationwide databases: cohort study. *BMJ*. 2020;370:m2812.

38. Ueda, P, Svanstrom, H, Melbye, M, Eliasson, B, Svensson, AM, Franzen, S, Gudbjornsdottir, S, Hveem, K, Jonasson, C, Pasternak, B. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ*. 2018;363:k4365.

39. Patorno, E, Kim, DH, Pawar, A, Schneeweiss, S, Glynn, RJ, Munshi, M, Bessette, LG, Kim, SC. Risk-Benefit of SGLT2 Inhibitors (SGLT2i) vs. GLP-1 Receptor Agonists (GLP-1RA) in Routine Care of Older Adults. *Diabetes*. 2019;68(Supplement 1):156.

40. Patorno, E, Pawar, A, Bessette, LG, Kim, DH, Dave, C, Glynn, RJ, Munshi, MN, Schneeweiss, S, Wexler, DJ, Kim, SC. Comparative Effectiveness and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Versus Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists in Older Adults. *Diabetes Care*. 2021;44(3):826-835.

41. Yuan, Z, DeFalco, FJ, Ryan, PB, Schuemie, MJ, Stang, PE, Berlin, JA, Desai, M, Rosenthal, N. Risk of lower extremity amputations in people with type 2 diabetes mellitus treated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in the USA: A retrospective cohort study. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2018;20(3):582-589.

42. Udell, JA, Yuan, Z, Ryan, P, Rush, T, Sicignano, NM, Galitz, M, Rosenthal, N. Cardiovascular outcomes and mortality after initiation of canagliflozin: Analyses from the EASEL Study. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*. 2019;3(1):e00096.

43. McGurnaghan, SJ, Brierley, L, Caparrotta, TM, McKeigue, PM, Blackburn, LAK, Wild, SH, Leese, GP, McCrimmon, RJ, McKnight, JA, Pearson, ER, Petrie, JR, Sattar, N, Colhoun, HM, Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. The effect of dapagliflozin on glycaemic control and other cardiovascular disease risk factors in type 2 diabetes mellitus: a real-world observational study. *Diabetologia*. 2019;62(4):621-632.

44. Werkman, NCC, Nielen, JTH, Van den Bergh, JPW, Ejckjaer, N, Roikjer, J, Schaper, NC, Rossi, B, Klungel, O, Vestergaard, P, de Vries, F, Driessen, JHM. Use of Sodium-Glucose Co-Transporter-2-Inhibitors (SGLT2-Is) and Risk of Lower Limb Amputation. *Current Drug Safety*. 2021;16(1):62-72.

45. Udell, JA, Yuan, Z, Rush, T, Sicignano, NM, Galitz, M, Rosenthal, N. Cardiovascular Outcomes and Risks After Initiation of a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor: Results From the EASEL Population-Based Cohort Study (Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World). *Circulation*. 2018;137(14):1450-1459.
46. Lin, DSH, Lee, JK, Chen, WJ. Major adverse cardiovascular and limb events in patients with diabetes treated with GLP-1 receptor agonists vs DPP-4 inhibitors. *Diabetologia*. 2021;64(9):1949-1962.
47. Chang, CC, Chen, YT, Hsu, CY, Su, YW, Chiu, CC, Leu, HB, Huang, PH, Chen, JW, Lin, SJ. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Peripheral Arterial Disease, and Lower Extremity Amputation Risk in Diabetic Patients. *The American Journal of Medicine*. 2017;130(3):348-355.
48. Boussageon, R, Supper, I, Bejan- Angoulvant, T, Kellou, N, Cucherat, M, Boissel, JP, Kassai, B, Moreau, A, Gueyffier, F. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Medicine*. 2012;9(4):e1001204.
49. Li, D, Yang, JY, Wang, T, Shen, S, Tang, H. Risks of diabetic foot syndrome and amputation associated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes & metabolism*. 2018;44(5):410-414.
50. Dicembrini, I, Tomberli, B, Nreu, B, Baldereschi, GL, Fanelli, F, Mannucci, E, Monami, M. Peripheral artery disease and amputations with Sodium-Glucose co-Transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes research and clinical practice*. 2019;153:138-144.
51. Miyashita, S, Kuno, T, Takagi, H, Sugiyama, T, Ando, T, Valentin, N, Shimada, YJ, Kodaira, M, Numasawa, Y, Kanei, Y, Bangalore, S. Risk of amputation associated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of five randomized controlled trials. *Diabetes research and clinical practice*. 2020;163:108136.
52. Qiu, M, Ding, LL, Zhang, M, Zhou, HR. Comparison of the risk of SGLT2is and NonSGLT2is in leading to amputation: A network meta-analysis. *Journal of diabetes and its complications*. 2021;35(2):107803.
53. —. Safety of four SGLT2 inhibitors in three chronic diseases: A meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors. *Diabetes & vascular disease research*. 2021;18(2):14791641211011016.
54. See, RM, Teo, YN, Teo, YH, Syn, NL, Yip, ASY, Leong, S, Wee, CF, Cheong, AJY, Lee, CH, Chan, MYY, Yeo, TC, Wong, RCC, Chang, P, Hong, CC, Chai, P, Sia, CH. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 on Amputation Events: A

Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *Pharmacology*. 2022;107(3-4):123-130.

55. Heyward, J, Mansour, O, Olson, L, Singh, S, Alexander, GC. Association between sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and lower extremity amputation: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234065.

56. Huang, CY, Lee, JK. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and major adverse limb events: A trial-level meta-analysis including 51 713 individuals. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2020;22(12):2348-2355.

57. Lin, C, Zhu, X, Cai, X, Yang, W, Lv, F, Nie, L, Ji, L. SGLT2 inhibitors and lower limb complications: an updated meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*. 2021;20(1):91.

58. Tsapas, A, Avgerinos, I, Karagiannis, T, Malandris, K, Manolopoulos, A, Andreadis, P, Liakos, A, Matthews, DR, Bekiari, E. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2020;173(4):278-286.

59. Papadokostaki, E, Rizos, E, Tigas, S, Liberopoulos, EN. Canagliflozin and Amputation Risk: Evidence so far. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2020;19(1):21-26.

60. Jimenez, DL, Chozas, JML, Montoro, AE, Corral, MAR, Guerra, LC, Gonzalez, JPM. Could renin-angiotensin-aldosterone system activation explain the amputations associated with canagliflozin? The nitric oxide hypothesis. *Diabetes research and clinical practice*. 2019;148:10-13.

61. Saisho, Y. SGLT2 Inhibitors: the Star in the Treatment of Type 2 Diabetes? *Diseases*. 2020;8(2):14.

62. McCullough, PA, Kluger, AY, Tecson, KM, Barbin, CM, Lee, AY, Lerma, EV, Rosol, ZP, Kluger, SL, Rangaswami, J. Inhibition of the Sodium-Proton Antiporter (Exchanger) is a Plausible Mechanism of Potential Benefit and Harm for Drugs Designed to Block Sodium Glucose Co-transporter 2. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2018;19(2):51-63.

63. Katsiki, N, Diimitriadis, G, Hahalis, G, Papanas, N, Tentolouris, N, Triposkiadis, F, Tsimihodimos, V, Tsioufis, C, Mikhailidis, DP, Mantzoros, C. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2i) use and risk of amputation: an expert panel overview of the evidence. *Metabolism*. 2019;96:92-100.

64. Lin, Y, Nan, J, Shen, J, Lv, X, Chen, X, Lu, X, Zhang, C, Xiang, P, Wang, Z, Li, Z. Canagliflozin impairs blood reperfusion of ischaemic lower limb partially by inhibiting the retention and paracrine function of bone marrow derived mesenchymal stem cells. *EbioMedicine*. 2020;52:102637.

65. Nalugo, M, Harroun, N, Li, C, Belaygorod, L, Semenkovich, CF, Zayed, MA. Canagliflozin impedes ischemic hind-limb recovery in the setting of diabetes. *Vascular Medicine (London, England)*. 2021;26(2):131-138.
66. Behnammanesh, G, Durante, ZE, Peyton, KJ, Martinez-Lemus, LA, Brown, SM, Bender, SB, Durante, W. Canagliflozin Inhibits Human Endothelial Cell Proliferation and Tube Formation. *Frontiers in pharmacology*. 2019;10:362.
67. Matthews, DR, Li, Q, Perkovic, V, Mahaffey, KW, de Zeeuw, D, Fulcher, G, Desai, M, Hiatt, WR, Nehler, M, Fabbrini, E, Kavalam, M, Lee, M, Neal, B. Effects of Canagliflozin on amputation risk in type 2 diabetes: the CANVAS program. *Diabetologia*. 2019;62(6): 926-938.
68. Arnott, C , Huang, Y, Neuen, BL, Tanna, GLD, Cannon, CP, Oh, R, Edwards, R, Kavalam, M, Rosenthal, N, Perkovic, V, Jardine, MJ, Mahaffey, K, Neal, B. The effect of canagliflozin on amputation risk in the CANVAS program and the CREDENCE trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2020;22(10): 1753-1766.
69. Yang, L, Gabriel, N, Hernandez, I, Winterstein, AG, Guo, J. Using machine learning to identify diabetes patients with canagliflozin prescriptions at high-risk of lower extremity amputation using real-world data. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2021;30(5):644-651.
70. Moustafa, PE, Abdelkader, NF, El Awdan, SA, El-Shabrawy, OA, Zaki, HF. Liraglutide ameliorated peripheral neuropathy in diabetic rats: Involvement of oxidative stress, inflammation and extracellular matrix remodeling. *Journal of Neurochemistry*. 2018;146(2):173-185.
71. Huang, H, Wang, L, Qian, F, Chen, X, Zhu, H, Yang, M, Zhang, C, Chu, M, Wang, X, Huang, X. Liraglutide via Activation of AMP-Activated Protein Kinase-Hypoxia Inducible Factor-1 α -Heme Oxygenase-1 Signaling Promotes Wound Healing by Preventing Endothelial Dysfunction in Diabetic Mice. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:660263.
72. Nagae, K, Uchi, H, Morino-Koga, S, Tanaka, Y, Oda, M, Furue, M. Glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide facilitates wound healing by activating PI3K/Akt pathway in keratinocytes. *Diabetes research and clinical practice*. 2018;146:155-161.
73. Xu, S, Wang, F, Li, H, Wang, Y, Fand, D. Albumin-binding tag derived Exendin-4 analogue for treating hyperglycemia and diabetic complications. *Bioengineered*. 2022;13(3):4621-4633.
74. ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine. [Ηλεκτρονικό] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04146155>.
75. —. U.S. National Library of Medicine. [Ηλεκτρονικό] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04881110>.

76. —. U.S. National Library of Medicine. [Ηλεκτρονικό]
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04560998>.
77. Taylor, OM, Lam, C. The Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Macrovascular and Microvascular Complications of Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Current therapeutic research, clinical and experimental*. 2020;93:100596.
78. Saboo, A, Rathnayake, A, Vangaveti, VN, Malabu, UH. Wound healing effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: An emerging concept in management of diabetic foot ulcer-A review. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2016;10(2):113-9.
79. Marfella, R, Sasso, FC, Rizzo, MR, Paolisso, P, Barbieri, M, Padovano, V, Carbonara, O, Gualdiero, P, Petronella, P, Ferraraccio, F, Petrella, A, Canonico, R, Campitiello, F, Corte, AD, Paolisso, G, Canonico, S. Dipeptidyl peptidase 4 inhibition may facilitate healing of chronic foot ulcers in patients with type 2 diabetes. *Experimental Diabetes Research*. 2012;2012:892706.
80. Ursini, F, Russo, E, Pellino, G, D' Angelo, S, Chiaravalloti, A, De Sarro, G, Manfredini, R, De Giorgio, R. Metformin and Autoimmunity: A “New Deal” of an Old Drug. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:1236.
81. Kawamori, R, Haneda, M, Suzaki, K, Cheng, G, Shiki, K, Miyamoto, Y, Solimando, F, Lee, C, Lee, J, George, J. Empagliflozin as add-on to linagliptin in a fixed-dose combination in Japanese patients with type 2 diabetes: Glycaemic efficacy and safety profile in a 52-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2018;20(9):2200-2209.