



VIII CONGRESSO
NAZIONALE
PIEDE DIABETICO
INTERASSOCIATIVO SID-AMD

Focus sul piede nella
gestione del diabete

ROMA, 18-20 GIUGNO 2026

HOTEL NH VILLA CARPEGNA

VENERDÌ 19 GIUGNO

SALA LEONARDO PIANO -1

08.30-10.50

II SESSIONE: La gestione dell'ischemia periferica nel piede diabetico

Moderatori: Matteo Monami, Luigi Uccioli

Piede diabetico e patologia vascolare: il ruolo emergente degli inibitori SGLT2

Riccardo Candido
Professore Associato di Endocrinologia
Università di Trieste
Presidente Fondazione AMD

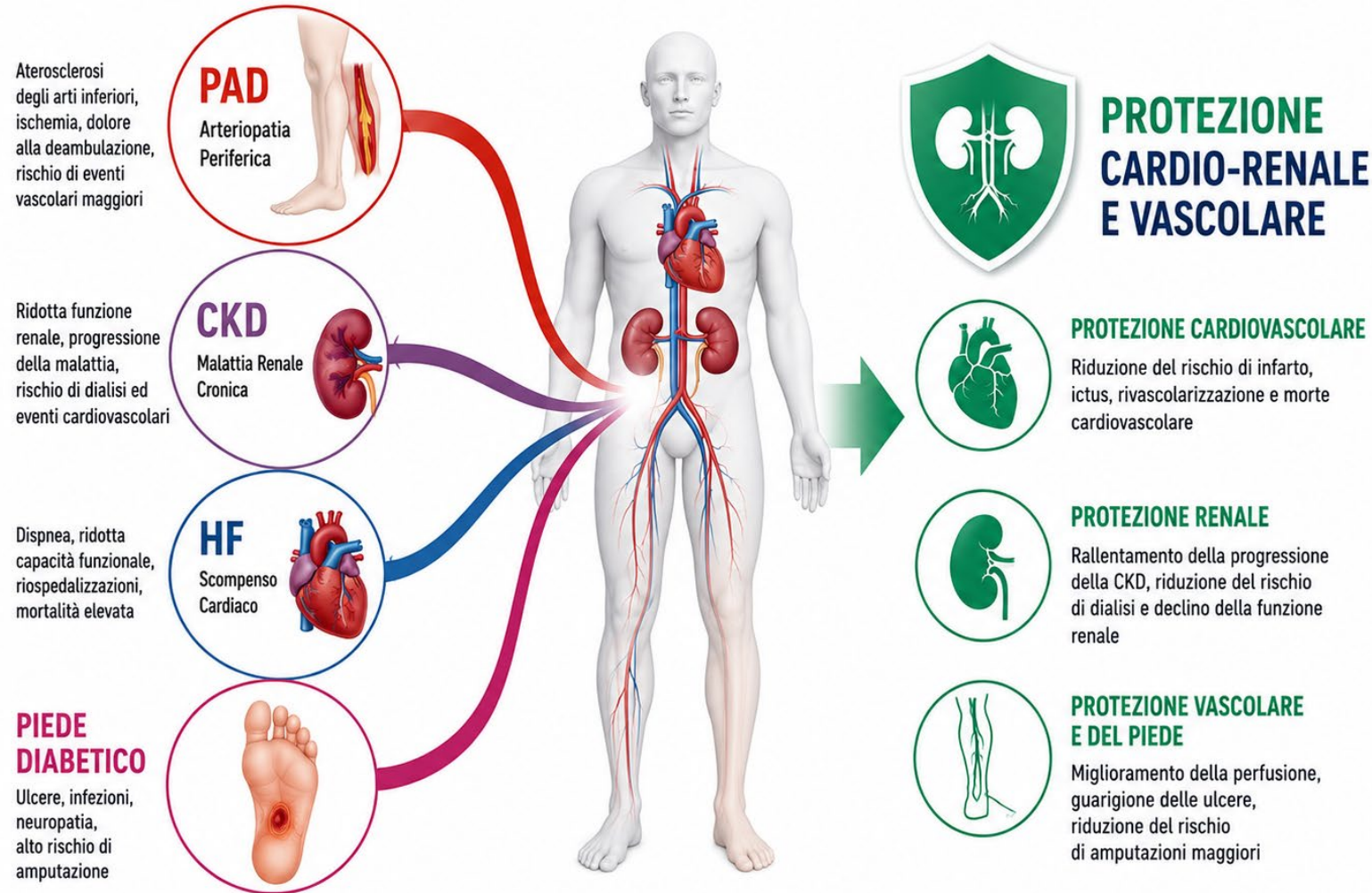
DISCLOSURE

Il Prof. Riccardo Candido dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

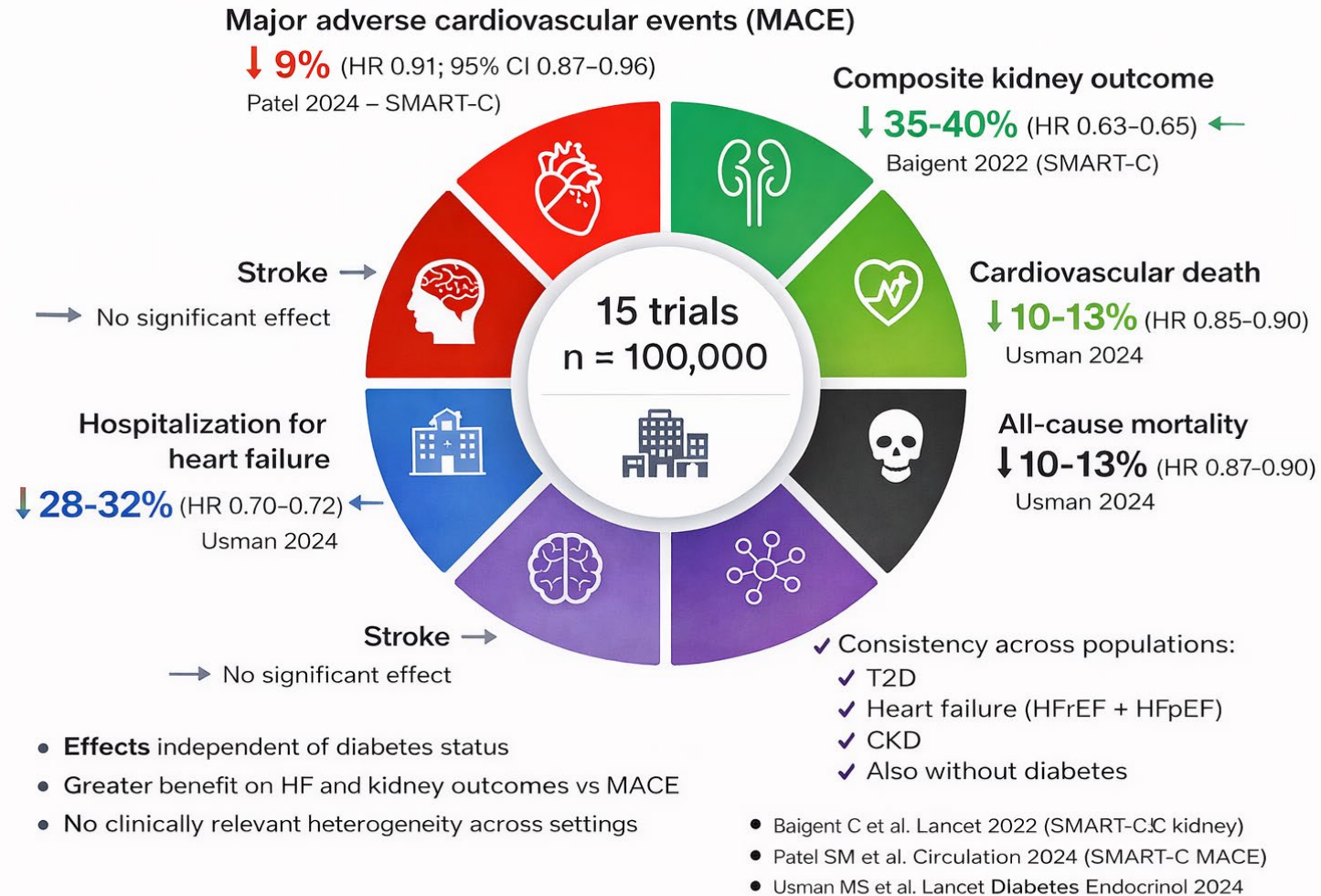
- Sanofi Aventis, Abbott
- Eli Lilly, Bayer
- MSD Italia, Novo Nordisk
- Menarini Diagnostics

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

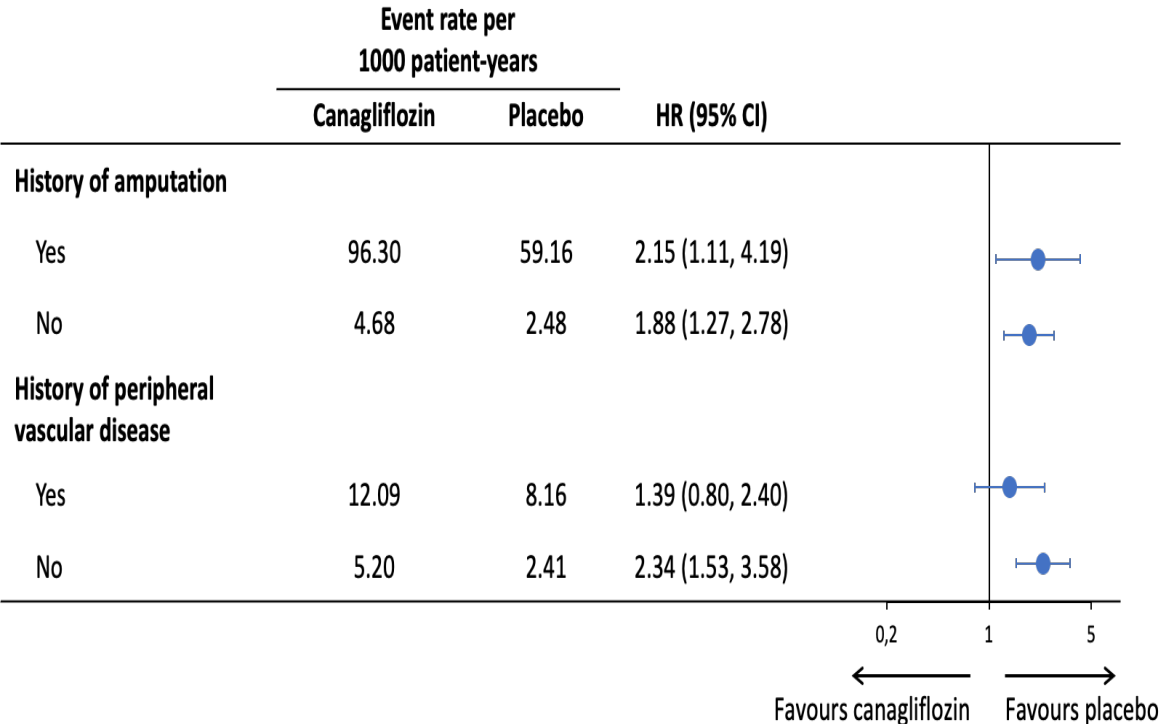
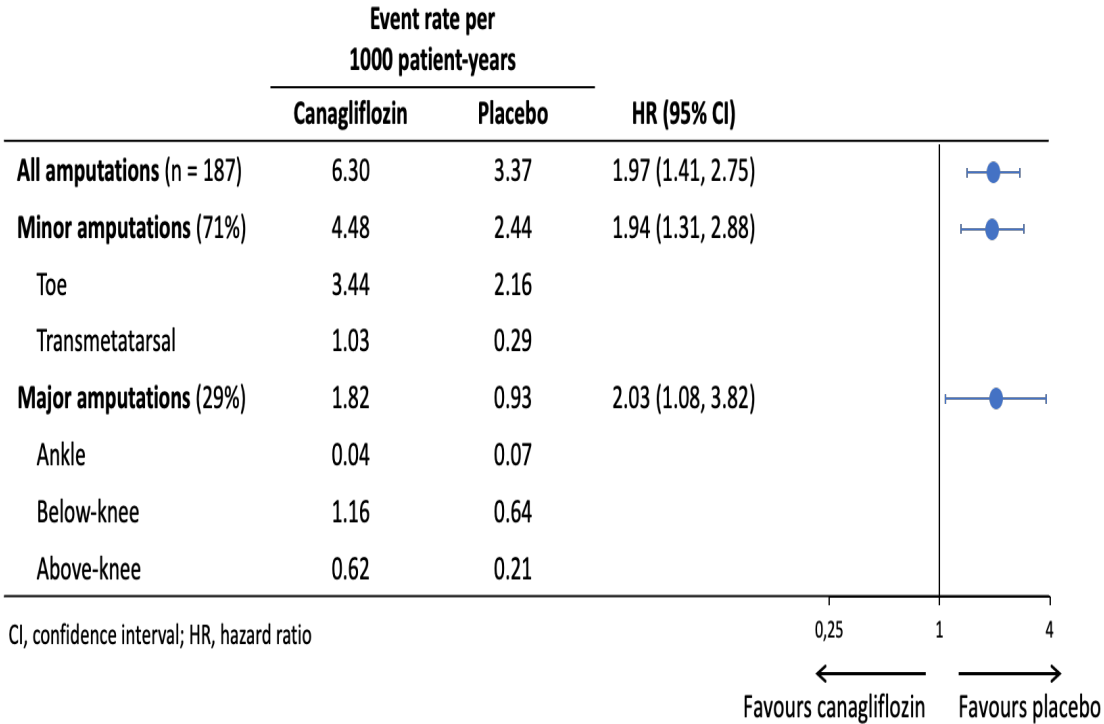
Dalla preoccupazione per le amputazioni alla protezione cardio-renale e vascolare



SGLT2 Inhibitors: Integrated Cardiovascular and Renal Outcomes Across Randomized Trials

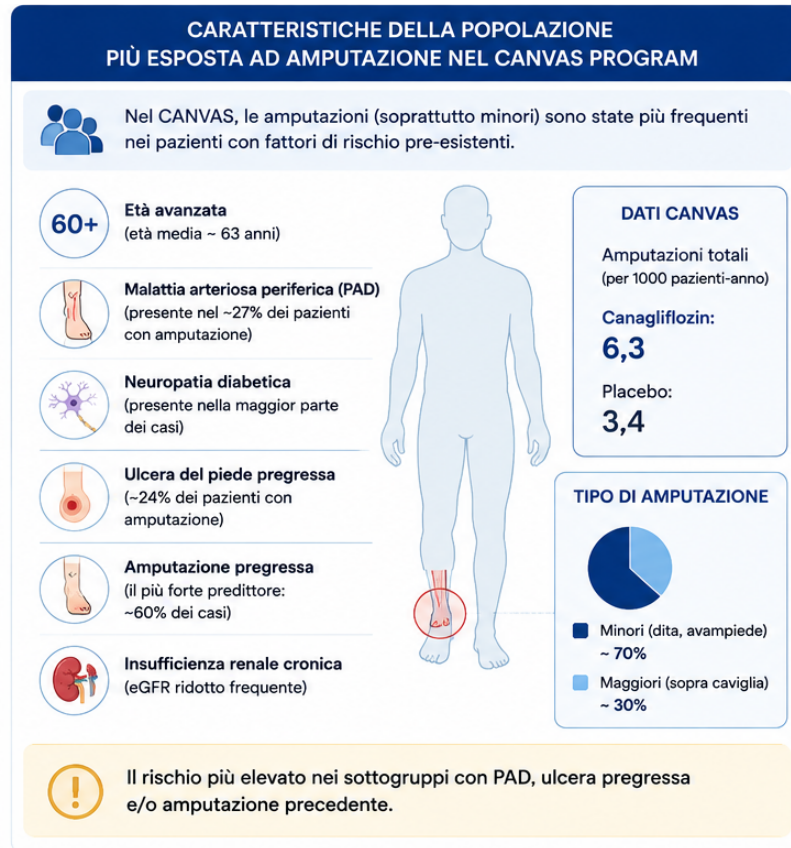


In the CANVAS Program, an increased rate of lower extremity amputations was seen in the Canagliflozin arm



Neal B et al. N Engl J Med 2017;377:644 (supplementary appendix)

Segnale di amputazioni nello studio CANVAS: chi era a maggior rischio e quali meccanismi ipotizzati



Systematic Review

Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors with Osteomyelitis and Other Lower Limb Safety Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials

Alessandro Nani ¹, Federica Carrara ^{1,2} , Chiara Maria Eleonora Paulesu ¹, Chiara Dalle Fratte ¹, Matteo Padroni ¹, Silvia Enisci ¹, Maria Concetta Bilancio ¹, Maria Silvia Romio ¹ , Federico Bertuzzi ³ and Basilio Pintaudi ^{3,*}

Meta-analisi di 42 RCTs (52.543 pazienti)

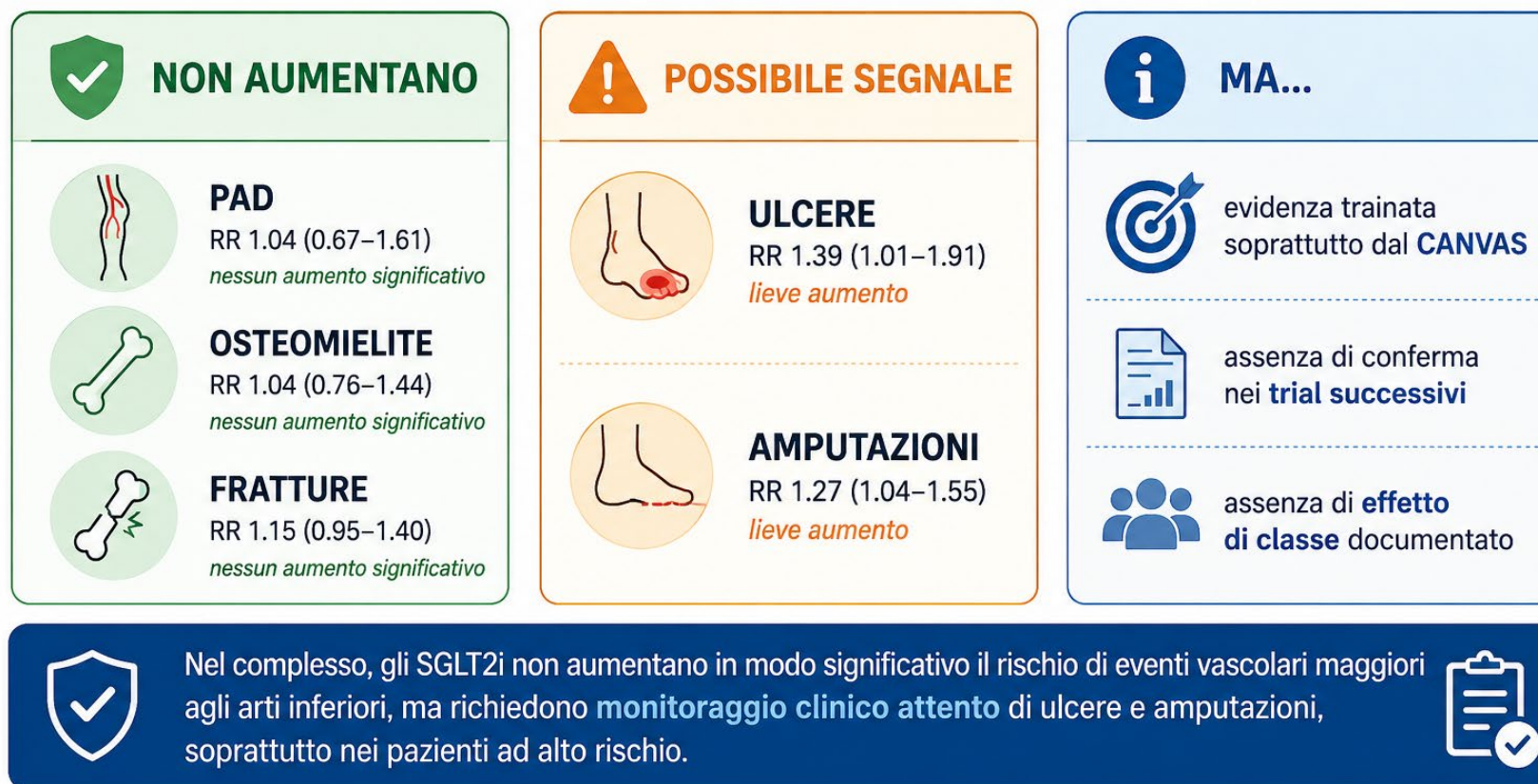
Outcome	RR (95% CI)	Interpretazione
Osteomielite	1.04 (0.76–1.44)	↔ Nessun aumento
PAD	1.04 (0.67–1.61)	↔ Nessun aumento
Fratture	1.15 (0.95–1.40)	↔ Nessun aumento
Ulcere	1.39 (1.01–1.91)	↑ lieve segnale
Amputazioni	1.27 (1.04–1.55)	↑ lieve segnale
Infezioni	1.20 (1.02–1.40)	↑ lieve segnale

Systematic Review

Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors with Osteomyelitis and Other Lower Limb Safety Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials

Alessandro Nani ¹, Federica Carrara ^{1,2} , Chiara Maria Eleonora Paulesu ¹, Chiara Dalle Fratte ¹, Matteo Padroni ¹, Silvia Enisci ¹, Maria Concetta Bilancio ¹, Maria Silvia Romio ¹ , Federico Bertuzzi ³ and Basilio Pintaudi ^{3,*}

Meta-analisi di 42 RCTs (52.543 pazienti)



Contents available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)Diabetes Research
and Clinical Practicejournal homepage: www.elsevier.com/locate/diabresInternational
Diabetes
Federation

Peripheral artery disease and amputations with Sodium-Glucose co-Transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials

Ilaria Dicembrini^a, Benedetta Tomberli^b, Besmir Nreu^a, Giorgio Iacopo Baldereschi^b,
Fabrizio Fanelli^c, Edoardo Mannucci^a, Matteo Monami^{a,*}



27 TRIAL RANDOMIZZATI
(durata ≥ 12 settimane)
50.960 pazienti



SGLT2 INHIBITORS
a dosi approvate
(canagliflozin, dapagliflozin,
empagliflozin, ecc.)



CONFRONTO
vs placebo o altri farmaci
(non SGLT2i)



OUTCOME PRINCIPALI
✓ Arteriopatia periferica (PAD)
✓ Amputazioni agli arti inferiori

RISULTATI – ANALISI COMPLESSIVA (TUTTI GLI SGLT2i)



ARTERIOPATIA PERIFERICA
(PAD)

OR 1.26

(95% CI 1.04–1.52)

Aumento significativo

AMPUTAZIONI
AGLI ARTI INFERIORI

OR 1.22

(95% CI 0.59–2.52)

Non significativo

RISULTATI – ANALISI PER SINGOLA MOLECOLA

MOLECOLA	PAD	AMPUTAZIONI
CANAGLIFOZIN	⚠ Aumento significativo	⚠ Segnale di aumento
DAPAGLIFOZIN	✓ Nessun aumento	✓ Nessun aumento
EMPAGLIFOZIN	✓ Nessun aumento	✓ Nessun aumento



**TAKE-
HOME
MESSAGE**

- ✓ Nella meta-analisi complessiva si osserva un **aumento di PAD**, ma il segnale è **guidato quasi interamente da canagliflozin**.
- ✓ Il rischio di amputazioni **non risulta aumentato** in modo significativo.
- ✓ **Dapagliflozin ed empagliflozin** non mostrano **alcun incremento** di rischio per PAD o amputazioni.
- ✓ Non emerge un **effetto di classe** degli SGLT2 inhibitors.

VIII CONGRESSO NAZIONALE PIEDE DIABETICO

Focus sul piede nella gestione del diabete

INTERASSOCIATIVO SID-AMD

ROMA, 18-20 GIUGNO 2026

HOTEL NH VILLA CARPEGNA

ORIGINAL ARTICLE

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

Zhong Yuan MD, PhD¹  | Frank J. DeFalco BA² | Patrick B. Ryan PhD¹ |
Martijn J. Schuemie PhD¹ | Paul E. Stang PhD¹ | Jesse A. Berlin ScD³ | Mehul Desai MD²  |
Norm Rosenthal MD²

Conclusions: This real-world study observed **no evidence of increased risk of BKLE amputation** for new users of canagliflozin compared with non-SGLT2 inhibitor AHAs in a broad population of patients with T2DM.



RISCHIO DI AMPUTAZIONE AGLI ARTI INFERIORI (LLA) NEI PAZIENTI DIABETICI

SGLT2 INHIBITORS vs DPP4 INHIBITORS o GLP-1 AGONISTS

Lu Y & Guo C. Ther Adv Drug Saf. 2023;14;20420986231178126



13 studi osservazionali
(coorti e case-control)



2.095.033 pazienti
con diabete di tipo 2



Ricerca in 5 database
fino al 5 febbraio 2023



Outcome: amputazione
agli arti inferiori (LLA)



VIII CONGRESSO NAZIONALE PIEDE DIABETICO

Focus sul piede nella gestione del diabete

INTERASSOCIATIVO SID-AMD

ROMA, 18-20 GIUGNO 2026

HOTEL NH VILLA CARPEGNA



39 RCTs
>74.000 pazienti



Analisi sugli eventi di
amputazione, PAD e
piede diabetico (DF)

RISULTATI PRINCIPALI

AMPUTAZIONI



OR 1,23

(95% CI 1,04–1,46)

↑ Aumento lieve
significativo

PAD



OR 1,21

(95% CI 1,07–1,38)

↑ Aumento lieve
significativo

PIEDE DIABETICO (DF)



OR 1,24

(95% CI 0,07–1,58)

Nessun aumento
significativo

ANALISI PER MOLECOLA

CANAGLIFLOZIN



↑ AMPUTAZIONI

OR 1,60

(95% CI 1,04–2,46)

↑ PAD

OR 1,53

(95% CI 1,14–2,05)

DAPAGLIFLOZIN



Nessun aumento
degli eventi

EMPAGLIFLOZIN



Nessun aumento
degli eventi

CONCLUSIONI PRINCIPALI



- Lieve aumento di amputazioni e PAD complessivamente con gli SGLT2i.
- Effetto osservato quasi esclusivamente con canagliflozin.
- Nessun aumento significativo degli eventi di piede diabetico.
- Necessaria attenzione ai pazienti più vulnerabili.



Mendelian Randomization Study (2024)

SGLT2 inhibitors e complicanze degli arti inferiori



OBIETTIVO: valutare se esiste una relazione causale tra l'inibizione di SGLT2 e complicanze degli arti inferiori nei pazienti con diabete di tipo 2.



METODO: Mendelian Randomization (MR)

- 6 SNPs associati al gene SLC5A2 (bersaglio degli SGLT2i)
- Two-sample MR (dati FinnGen) + One-sample MR (UK Biobank)
- Outcomes: osteomielite, ulcere arti inferiori, PAD, cellulite



VIII CONGRESSO NAZIONALE **PIEDE DIABETICO**

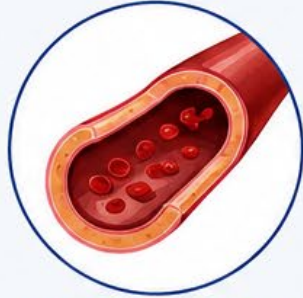
Focus sul piede nella gestione del diabete

INTERASSOCIATIVO SID-AMD

ROMA, 18-20 GIUGNO 2026
HOTEL NH VILLA CARPEGNA

Perchè gli SGLT2i potrebbero essere utili nella PAD

Meccanismi biologicamente plausibili



VASCOLARI

- Miglioramento della **funzione endoteliale**
- Riduzione della **rigidità arteriosa**
- ↑ **Cellule progenitrici endoteliali (EPCs)**
- Potenziale incremento della capacità di **riparazione vascolare**



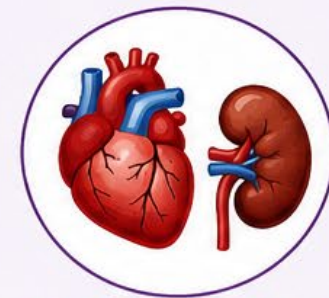
ANTINFIAMMATORI

- Riduzione dell'**infiammazione sistemica**
- Riduzione dello **stress ossidativo**



METABOLICI

- Riduzione del **peso corporeo**
- Riduzione della **pressione arteriosa**



CARDIO-RENALI

- Riduzione di **scompenso cardiaco (HF)** e **malattia renale cronica (CKD)**
- Miglioramento della **prognosi globale** del paziente con PAD

Adam CA et al. Int J Mol Sci. 2022;23:5849.

Cardiovascular Outcomes and Safety of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease

A Subanalysis of EMPA-REG OUTCOME

Summary

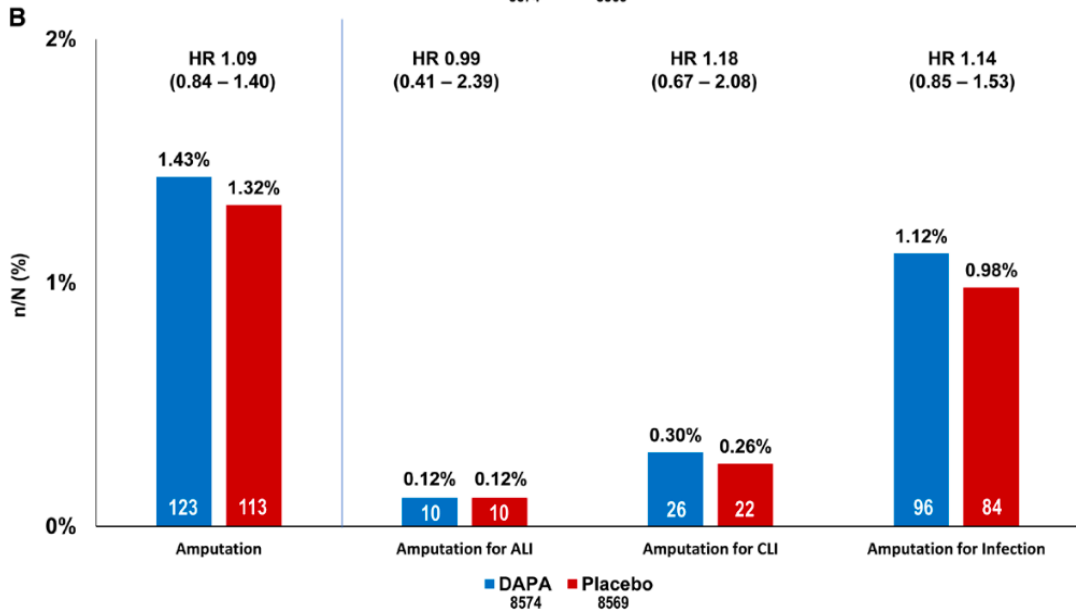
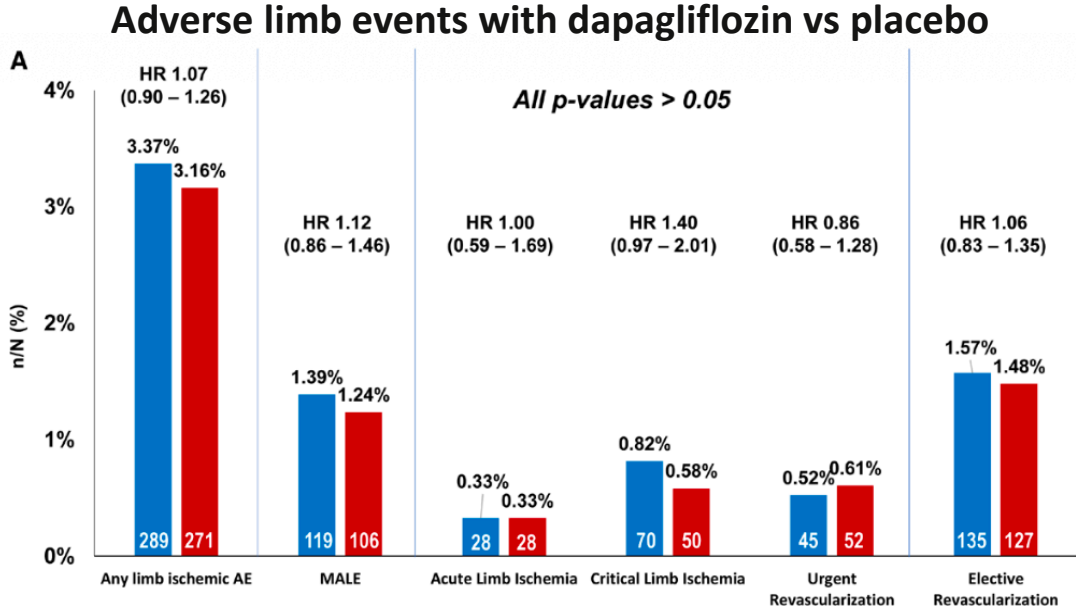
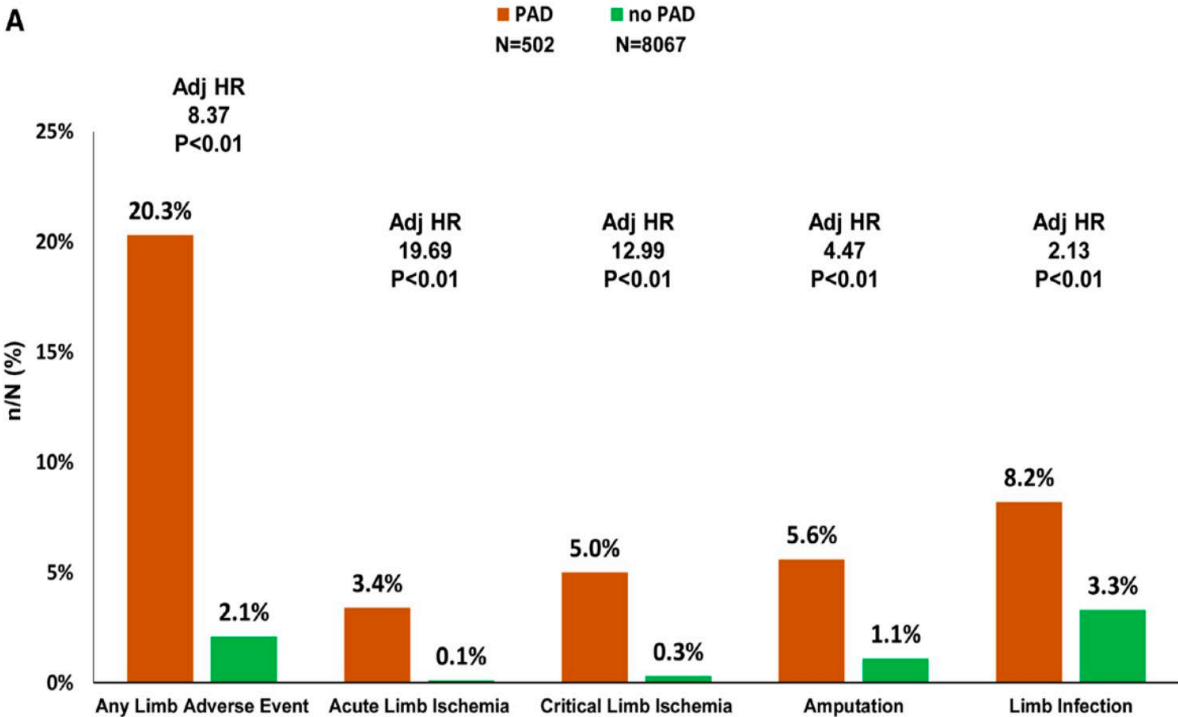
- In the vulnerable subgroup of patients with T2DM and PAD, empagliflozin reduced mortality, HHF, and progression of renal disease with no observed increase in the risk of LLA.
- The reduction in cardiovascular death with empagliflozin in patients with T2DM and PAD translates to a number needed to treat of 29 patients over 3.1 years to prevent 1 event.
- These data have important translational implications for risk reduction approaches in patients with T2DM and PAD.

Verma S et al. Circulation 2018;137(4):405-407



Dapagliflozin and Cardiac, Kidney, and Limb Outcomes in Patients With and Without Peripheral Artery Disease in DECLARE-TIMI 58

Bonaca MP et al. Circulation 2020;142:734–747.



SGLT2 INIBITORI NEL PAZIENTE CON ARTERIOPATIA PERIFERICA (PAD)

Meta-analisi di 5 RCTs – 7.275 pazienti

Effetto degli SGLT2i vs placebo nei pazienti con PAD

OUTCOME PRINCIPALI

COMPOSITE
HHF / CV DEATH



HR 0,73

(95% CI 0,64 – 0,83)

↓ 27%

RIDUZIONE SIGNIFICATIVA

HHF



HR 0,63

(95% CI 0,51 – 0,77)

↓ 37%

RIDUZIONE SIGNIFICATIVA

CV DEATH



HR 0,83

(95% CI 0,69 – 1,00)

↓ 17%

RIDUZIONE SIGNIFICATIVA

COMPOSITE
RENAL OUTCOME



HR 0,74

(95% CI 0,55 – 0,98)

↓ 26%

RIDUZIONE SIGNIFICATIVA

AMPUTAZIONI



HR 1,17

(95% CI 0,87 – 1,56)

NESSUN AUMENTO
DEL RISCHIO



VIII CONGRESSO NAZIONALE **PIEDE DIABETICO**

Focus sul piede nella gestione del diabete

INTERASSOCIATIVO SID-AMD

ROMA, 18-20 GIUGNO 2026
HOTEL NH VILLA CARPEGNA

Review

**SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists in PAD:
A State-of-the-Art Review**

Guideline	Recommended Medications	Purpose	Class/Level of Evidence	Notes
ESC 2024 [9]	GLP-1 RAs, SGLT2is	Reduce CV events in T2DM and PAD	Class I, Level A	Recommended regardless of HbA1c or concurrent therapy Essential in T2DM with PAD Mainly linked to canagliflozin; evidence conflicting
	—	Improve glycemic control	—	
	—	Potential risk: lower limb amputation	—	
ACC/AHA 2024 [10]	GLP-1 RAs, SGLT2is	Reduce MACEs in T2DM and PAD	Class I, Level A	Strong recommendation
	Multidisciplinary diabetes care	Optimize overall outcomes	Class I, Level C (Expert Opinion)	
	Glycemic control	Improve limb outcomes	Class IIb, Level B (Nonrandomized Evidence)	
IWGDF/ESVS/SVS 2023 [11]	SGLT2is, GLP-1 RAs	Reduce CV risk, improve PAD outcomes	Best Practice Statement	Use GLP-1 RAs preferentially in active foot ulcers Risk of ketoacidosis/infection with SGLT2is in DFU Lower targets not recommended in elderly or those with foot ulcers
	SGLT2is (delayed initiation)	Avoid adverse outcomes in active DFU	Not recommended until ulcer healing	
	Glycemic target (HbA1c < 8%)	Avoid hypoglycemia in high-risk patients	Best Practice Statement	

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association; CV: cardiovascular; DFU: diabetic foot ulcer; ESC: European Society of Cardiology; ESVS: European Society for Vascular Surgery; GLP-1 RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist; IWGDF: International Working Group on the Diabetic Foot; MACEs: major adverse cardiovascular events; PAD: peripheral artery disease; SGLT2i: sodium–glucose co-transporter-2 inhibitor; SVS: Society for Vascular Surgery; and T2DM: type 2 diabetes mellitus.

The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on peripheral artery disease in people with diabetes and a foot ulcer

1.3.15 | Recommendation 25—Best Practice Statement

In a person with type 2 diabetes and peripheral artery disease:

- with an eGFR >30 ml/min/1.73 m², a sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor or a glucagon like peptide 1 receptor agonist with demonstrated cardiovascular disease benefit should be considered, irrespective of the blood glucose level.
- SGLT-2 inhibitors should not be started in drug naïve people with a diabetes related foot ulcer or gangrene and temporary discontinuation should be considered in people already using these drugs, until the affected foot is healed.

Come utilizzare gli SGLT2i nel paziente con piede diabetico

Gli SGLT2 inibitori offrono benefici cardiorenali documentati anche nei pazienti con PAD e piede diabetico.
Un'attenta valutazione clinica consente un utilizzo sicuro e appropriato.



VALUTARE PRIMA DELL'INIZIO DELLA TERAPIA



Stato emodinamico

Valutare ipotensione, ipovolemia, scompenso cardiaco.



Funzione renale

Verificare eGFR prima dell'inizio e monitorarla nel tempo.



Rischio di disidratazione

Più elevato in anziani, con diuretici, o in caso di scarso intake di liquidi.



Infezioni in atto

Valutare presenza di infezioni gravi o sepsi.



Chirurgia imminente

Sospendere l'SGLT2i almeno 3 giorni prima dell'intervento maggiore (4 giorni per ertugliflozin).



SOSPENSIONE TEMPORANEA DA CONSIDERARE IN CASO DI



Ischemia critica o condizioni acute

Instabilità clinica, peggioramento dell'ischemia, rivascularizzazione imminente: valutazione individuale.



Sepsi o infezioni gravi

Sospendere temporaneamente durante malattie acute severe.



Chetoacidosi (euglicemica o classica)

Rischio aumentato in condizioni di digiuno, stress metabolico, alcol e eccesso di esercizio.



Interventi chirurgici maggiori

Sospendere l'SGLT2i come indicato nelle raccomandazioni perioperatorie.



NON RAPPRESENTANO CONTROINDICAZIONI FORMALI



Ulcera diabetica

Non è una controindicazione all'utilizzo degli SGLT2i.



PAD stabile

La PAD stabile non rappresenta una controindicazione.



Precedente amputazione

Non costituisce una controindicazione formale, ma richiede un adeguato monitoraggio clinico.



TAKE-HOME MESSAGE

Negli studi clinici e nella pratica reale, gli SGLT2i non aumentano il rischio di eventi avversi agli arti inferiori e apportano benefici cardiorenali significativi anche nei pazienti con PAD.
Una corretta selezione e monitoraggio del paziente garantiscono un utilizzo sicuro.



RIFERIMENTI PRINCIPALI

- American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes 2026. Diabetes Care. 2026;49(Suppl 1).
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Guideline 2024.
- Caturano A, et al. SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists in PAD. J Clin Med. 2025;14:5549.
- 2024 ESC Guidelines on Peripheral Arterial and Aortic Diseases.

VIII CONGRESSO NAZIONALE **PIEDE DIABETICO**

Focus sul piede nella gestione del diabete

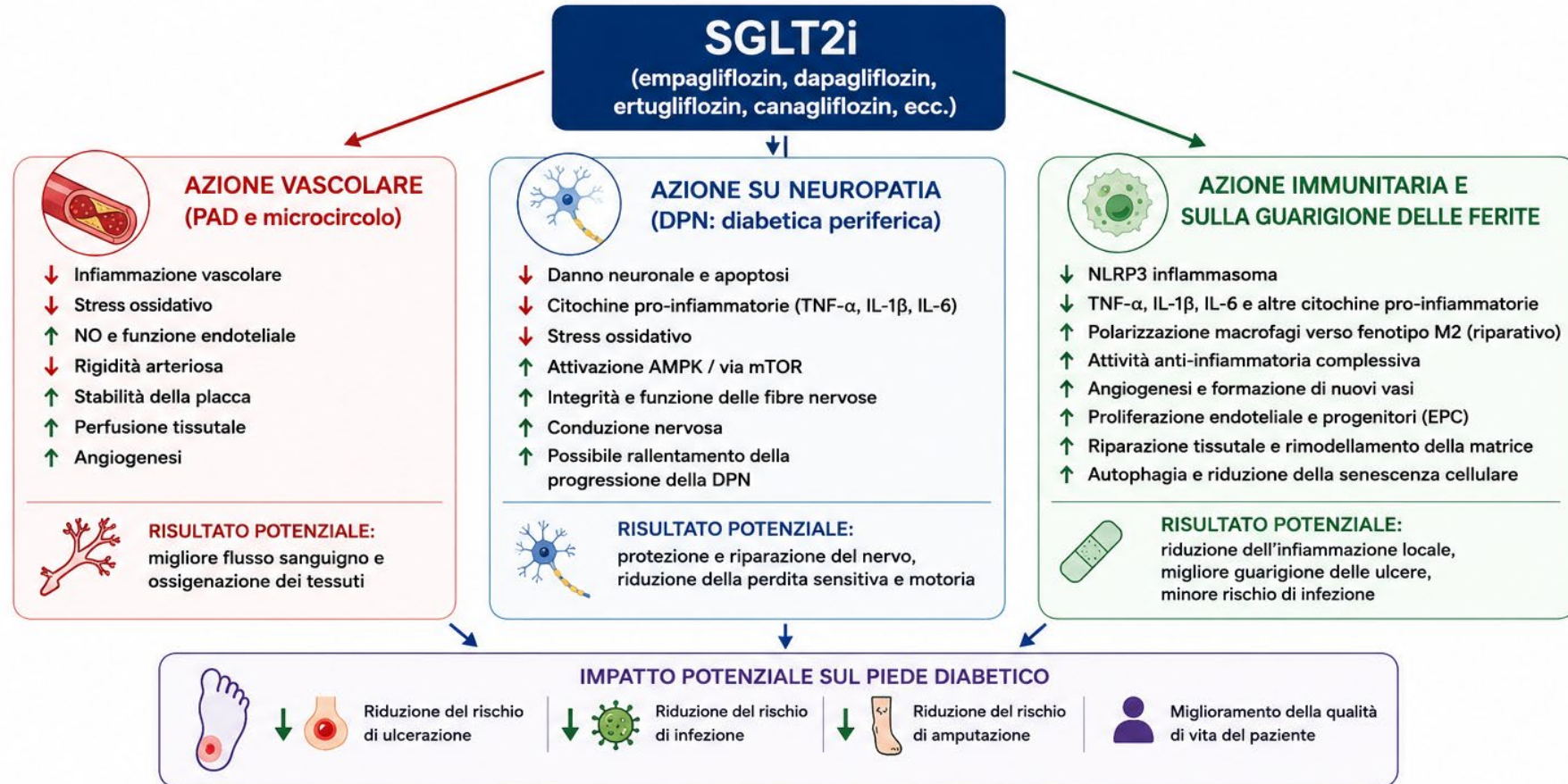
INTERASSOCIATIVO SID-AMD

ROMA, 18-20 GIUGNO 2026

HOTEL NH VILLA CARPEGNA

SGLT2i e Piede Diabetico: un possibile effetto multimodale

Gli SGLT2i potrebbero agire simultaneamente sui tre principali meccanismi coinvolti nello sviluppo e nella progressione del piede diabetico



MESSAGGIO CHIAVE

Le evidenze attuali sono soprattutto fisiopatologiche e sperimentali.
Sono necessari studi prospettici dedicati per confermare questi potenziali benefici clinici.

Miceli G et al. Medicina 2024, 60, 1796.

Lin et al., Endocr Pract 2024

SGLT2i nella DIABETIC FOOT DISEASE

Studio nazionale real-world – Taiwan

POPOLAZIONE



T2DM senza precedente MACE con nuova diagnosi di Diabetic Foot Complication (DFC)

- Ulcera diabetica (DFU)
- Infezione del piede
- Malattia arteriosa periferica (PAD)



Totale: 69.873 pazienti
(dopo propensity score matching: 22.240 per gruppo)



Follow-up mediano $\approx$ 16 mesi
(SGLT2i: 15,9 mesi vs DPP-4i: 18,3 mesi)

CONFRONTO PRINCIPALE

SGLT2i

empagliflozin
+ dapagliflozin



n = 2.250

VS

DPP-4i



n = 47.064

Gli DPP-4i sono stati utilizzati come comparatore neutrale dal punto di vista cardiovascolare.
Lo studio non include canagliflozin (introdotto a Taiwan nel 2018).

RISULTATI PRINCIPALI (Modelli di Cox multivariati)

MACE*

(endpoint primario)



↓ 36%

HR 0,64

(95% CI 0,46 – 0,88)

P = 0,007

RICOVERO PER

SCOMPENSO CARDIACO (HF)



↓ 46%

HR 0,54

(95% CI 0,35 – 0,83)

P = 0,005

AMPUTAZIONI

(lower extremity amputation, LEA)



↓ 56%

HR 0,44

(95% CI 0,22 – 0,88)

P = 0,022

*MACE = non fatal stroke, non fatal MI, HHF o morte cardiovascolare

ANALISI DI SOTTOGRUPPO: PAZIENTI CON PAD



Negli SGLT2i users con PAD
NESSUN AUMENTO del rischio
di amputazione rispetto ai DPP-4i.



La riduzione delle amputazioni
è stata osservata soprattutto nei pazienti
SENZA precedente LEA e **SENZA** PAD.

TAKE HOME MESSAGE



Gli SGLT2i nei pazienti con DFC riducono
MACE e ospedalizzazioni per scompenso.



Gli SGLT2i non mostrano alcun segnale
di aumento del rischio amputativo,
neppure nei pazienti con PAD.



Possibile riduzione delle amputazioni nei
pazienti senza precedente amputazione
e senza PAD.

LIMITI DELLO STUDIO



Studio osservazionale
e retrospettivo:
possibile selection bias



Gruppi molto
sbilanciati prima
del matching



Dosi dei farmaci
non disponibili



Dati su HbA1c
non disponibili



Numero eventi
relativamente
basso

Lin Y-H, Lin C-H, Lin Y-C, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors reduce the risk of hospitalization for heart failure and amputation rate compared with incretin-based therapy in patients with diabetic foot disease: a nationwide population-based study. *Endocr Pract* 2024;30:424–430.

VIII CONGRESSO NAZIONALE **PIEDE DIABETICO**

Focus sul piede nella gestione del diabete

INTERASSOCIATIVO SID-AMD

ROMA, 18-20 GIUGNO 2026

HOTEL NH VILLA CARPEGNA

ORIGINAL ARTICLE

The use of SGLT2 inhibitors in people with diabetes-related foot disease: A Delphi-based consensus study

● SGLT2i indicati in presenza di HF e CKD indipendentemente dalla presenza di ulcerazione

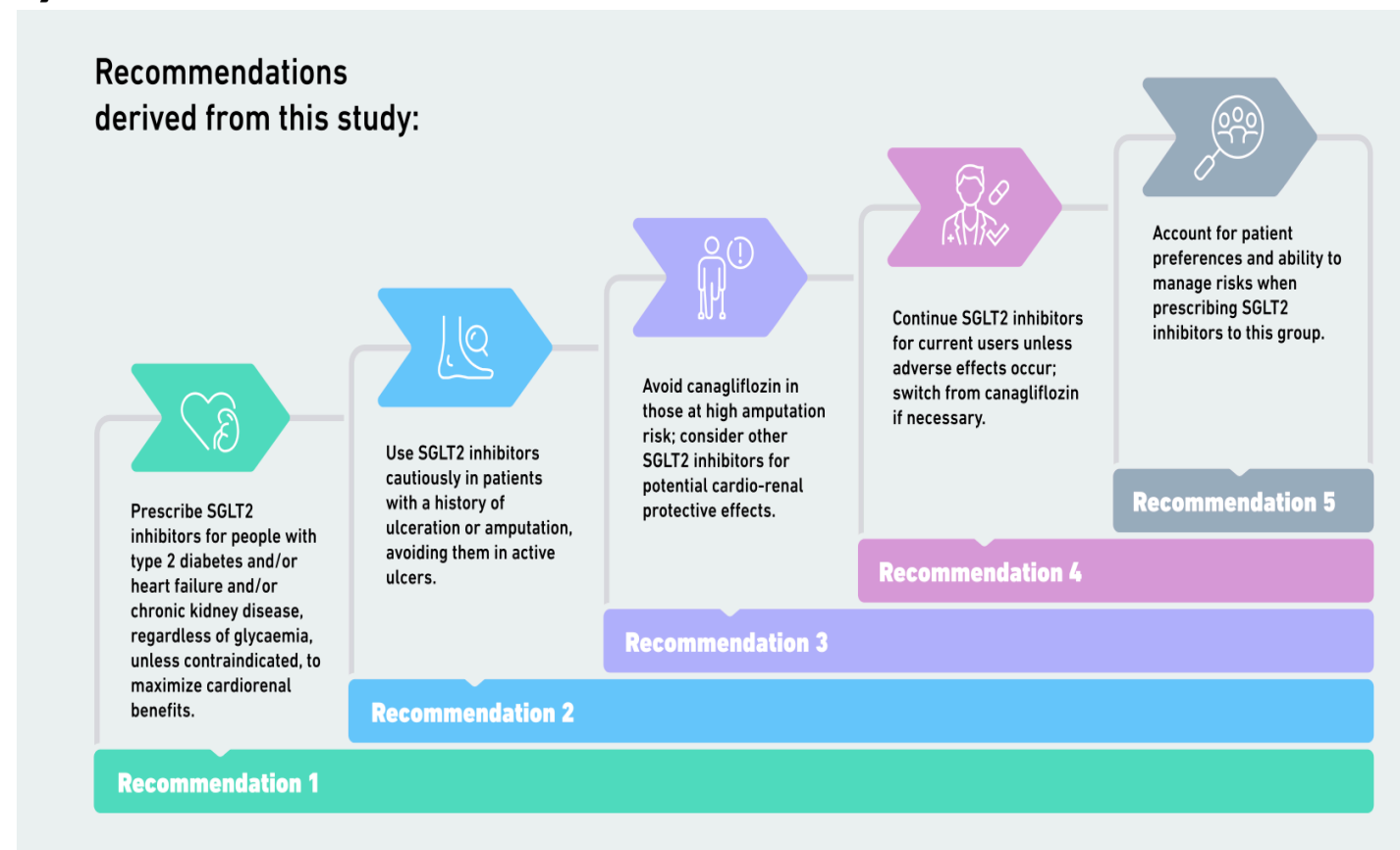
● Utilizzabili dopo ulcera guarita

● Utilizzabili dopo amputazione

● Nessuna evidenza che aumentino di per sé il rischio amputativo

● Prudenza in presenza di ulcera attiva

● Evitare canagliflozin



Effects of Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Use on Mortality, Amputation, and Healing in Patients With Diabetic Foot Ulcer

To Determine, Specifically in Patients With Diabetic Foot Ulcer (DFU), If The Use of a Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitor (SGLT2i) Could Influence Amputation and Wound Healing

Observational study

- French specialized diabetic foot center
- All patients treated for a new DFU between January 2022 and May 2024
- One-year of follow-up
- 452 patients, mean age $\pm$ SD 70.2 $\pm$ 11.6 years; 77% male sex; mean $\pm$ SD HbA_{1c} 8.1% $\pm$ 1.8%
→ **Primary end point: 1-year amputation rate**

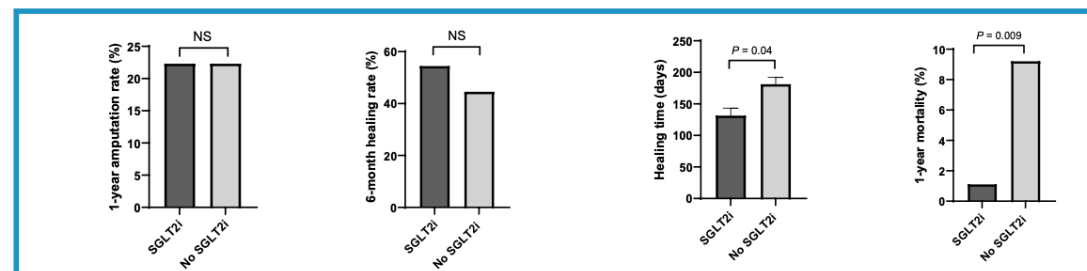
- PAD presente nel 44%
- osteomielite nel 29%
- infezione nel 47%

Patients treated with SGLT2i

- $n = 94$
- Mean $\pm$ SD age 69.2 $\pm$ 11.4 years; mean $\pm$ SD HbA_{1c} 7.9% $\pm$ 1.5%
- Standard of care

Patients not treated with SGLT2i

- $n = 358$
- Mean age $\pm$ SD 70.5 $\pm$ 11.7 years; mean $\pm$ SD HbA_{1c} 8.2% $\pm$ 1.8%
- Standard of care



The use of SGLT2i inhibitors does not negatively affect the 1-year amputation rate or 6-month healing rate of DFU. The 1-year mortality rate was lower in patients treated with SGLT2is.

Messaggi conclusivi

- Il segnale amputativo osservato nel CANVAS non è stato confermato nei trial e nelle metanalisi successive.
- La PAD e la precedente amputazione rimangono i principali determinanti del rischio di perdita d'arto.
- Gli SGLT2i mantengono i benefici cardio-renali anche nei pazienti con PAD.

Messaggi conclusivi

- Le evidenze più recenti non supportano la sospensione sistematica degli SGLT2i nel piede diabetico.
- Rimangono limitati i dati nei pazienti con ischemia critica avanzata e ulcere particolarmente complesse.
- Stiamo probabilmente passando dal concetto di "farmaci da usare con cautela" a quello di "farmaci da considerare parte integrante della protezione cardiorenale del paziente con piede diabetico".