



VIII CONGRESSO
NAZIONALE
PIEDE DIABETICO
INTERASSOCIATIVO SID-AMD

Focus sul piede nella
gestione del diabete



*Correzione del rischio
cardiovascolare nel paziente con
ischemia periferica:
FOCUS SULLE DISLIPIDEMIE*

Alfonso Bellia



UNIVERSITA' DI ROMA
"TOR VERGATA"

Dipartimento di Medicina dei Sistemi

POLICLINICO TOR VERGATA
UOC di Endocrinologia e Diabetologia

Il sottoscritto **Alfonso Bellia**

ai sensi dell'art. 76 comma 4 dell'Accordo Stato-Regioni del 2 febbraio 2017

dichiara

per l'evento in oggetto l'esistenza negli ultimi due anni di rapporti di natura finanziaria e lavorativa con le seguenti imprese commerciali operanti in ambito sanitario:

- **Abbott**
- **AstraZeneca**
- **Eli-Lilly**
- **Menarini**
- **Daiichi-Sankyo**



Peripheral Artery Disease (PAD): non solo arto inferiore ma aterosclerosi sistemica a rischio molto alto

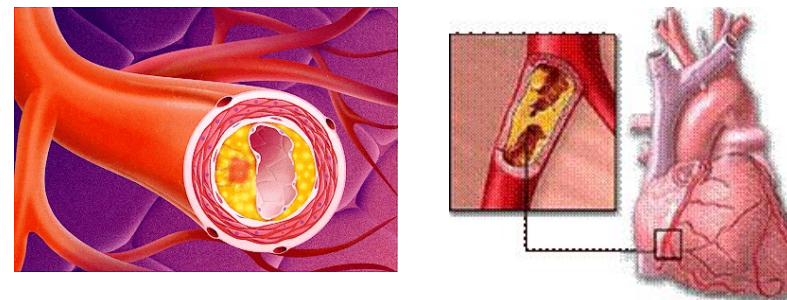
Contesto e cenni di Epidemiologia

- Terza causa di morbidità aterosclerotica dopo CAD e stroke, in particolare nel diabete
- Rappresenta un **equivalente di rischio** della CAD verso la mortalità totale e per cause cardiache
- Il paziente con PAD ha spesso **malattia coronarica estesa/aggressiva non diagnosticata**

Fowkes et al., Lancet 2013; Gerhard-Herman et al., Circulation 2016; Newman et al., Circulation 1993; Hussein et al., JACC 2011; Joosten et al., JAMA 2012; Conte et al., Eur J Vasc Endovasc Surg 2019.

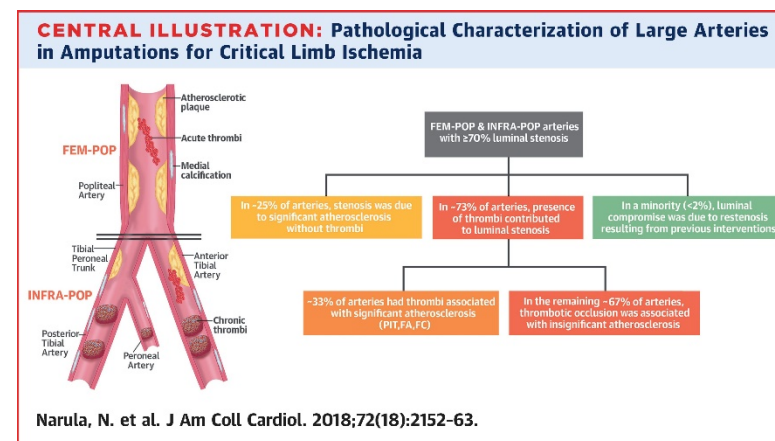
PAD e lipidi: una relazione meno lineare della CAD

➤ Nella CAD il paradigma LDL-C → placca aterotrombotica → evento **è fortissimo**



➤ Nella PAD rapporto **più complesso**:

- Ispessimento intimale severo
- Iperaggregazione piastrinica/trombosi cronica
- Calcificazione mediale
- Fibrosi intimale
- Malattia più distale e infrapoplitea



- *e anche neuropatia diabetica, microangiopatia, infezioni, perdita tissutale ecc...*

Quali lipidi contano nella PAD?

➤ LDL-C target principale delle linee guida...
ma relazione **meno forte** vs la PAD incidente

➤ Altre alterazioni lipidiche del DM2:

- Colesterolo non HDL
- Col Tot/HDL-C
- LDL *small dense*
- Trigliceridi/VLDL remnants
- Apo B100
- Lp(a)

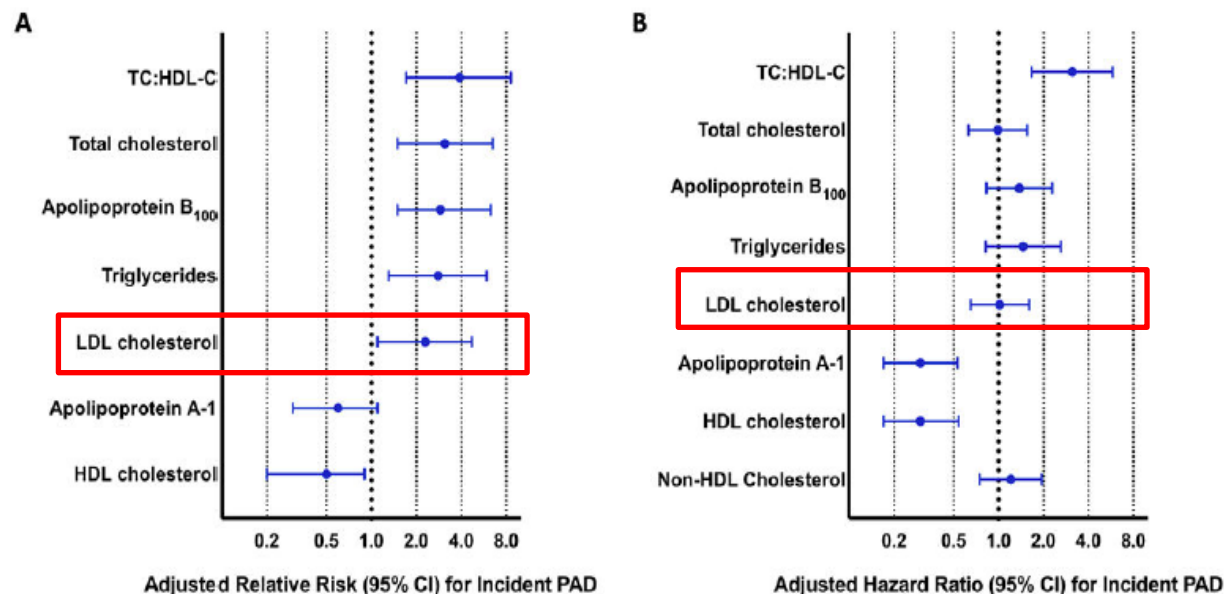
Current Cardiology Reports (2019) 21: 42
<https://doi.org/10.1007/s11886-019-1129-5>

LIPID ABNORMALITIES AND CARDIOVASCULAR PREVENTION (G DE BACKER, SECTION EDITOR)



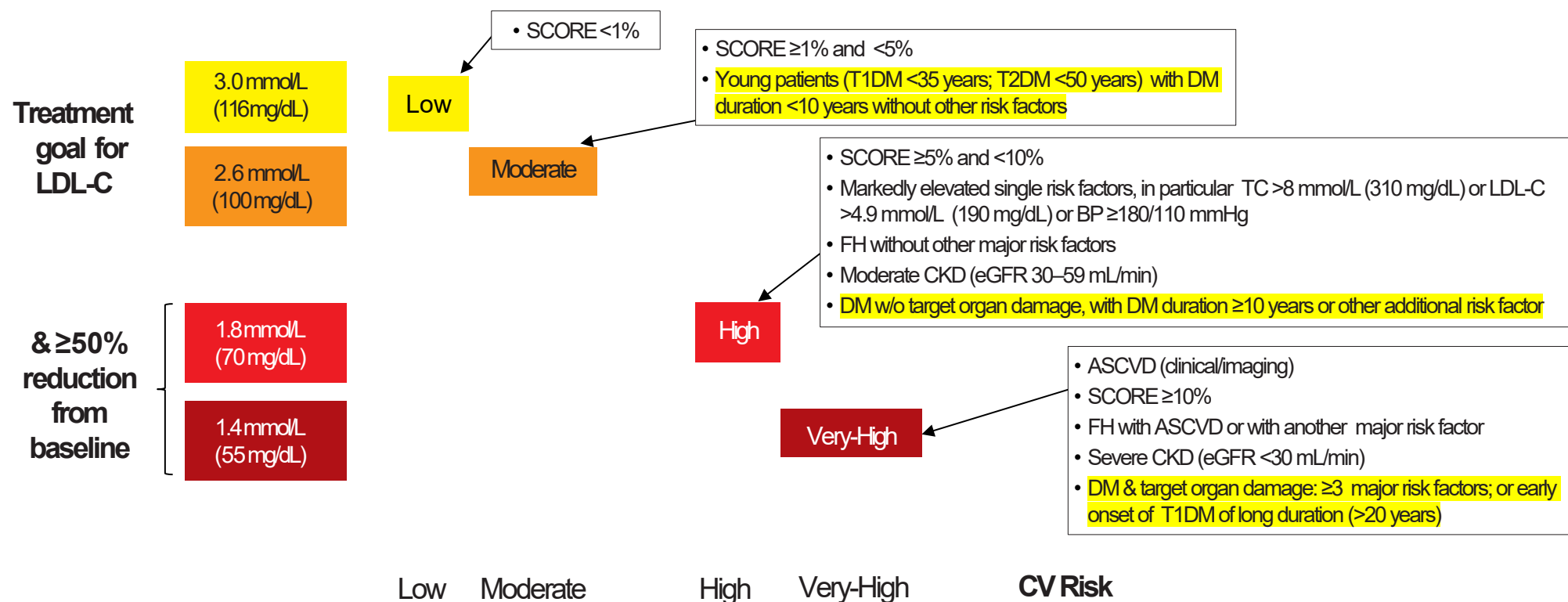
Dyslipidemia Profiles in Patients with Peripheral Artery Disease

Aaron W. Aday¹ · Brendan M. Everett²



The 2019 ESC/EAS Guidelines Recommend to Intensively Lower LDL-C to Reduce Cardiovascular Risk, Particularly in Uncontrolled Patients

- The updated ESC/EAS Guidelines recommend an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ and LDL-C goals of <70 (1.8 mmol/L) and <55 mg/dL (1.4 mmol/L) in high- and very high-risk patients, respectively
- These goals are more stringent than previously because the greater the absolute LDL-C reduction, the greater the CV risk reduction



Statine: cardine della terapia ipolipemizzante nella PAD

Meta-Analysis > *Thromb Haemost.* 2020 May;120(5):866-875. doi: 10.1055/s-0040-1709711.

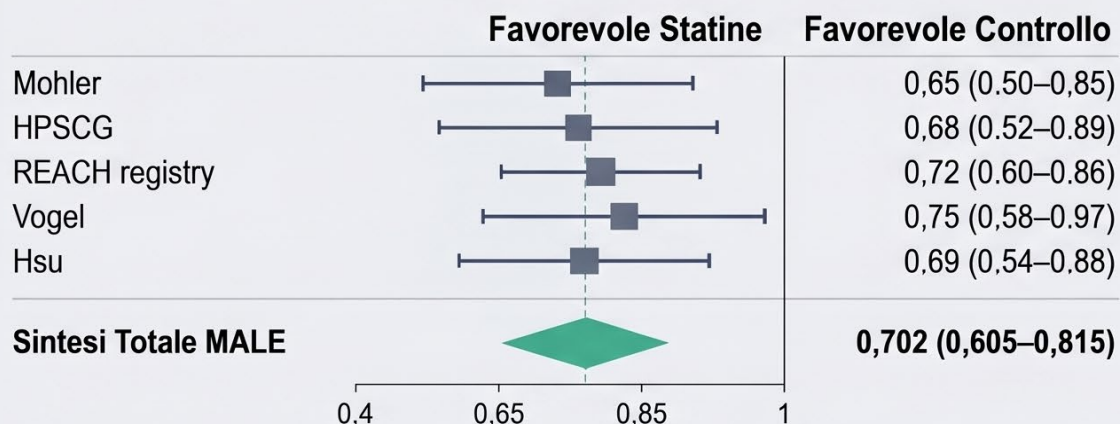
Epub 2020 May 5.

Statins and Major Adverse Limb Events in Patients with Peripheral Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis

Panel A - Eventi Avversi Maggiori agli Arti (MALE)

Riduzione del 30% del rischio di MALE

L'analisi di 32 studi su 116,733 pazienti mostra un Hazard Ratio (HR) combinato di 0,702 (95% CI: 0,605–0,815) a favore dell'uso di statine.



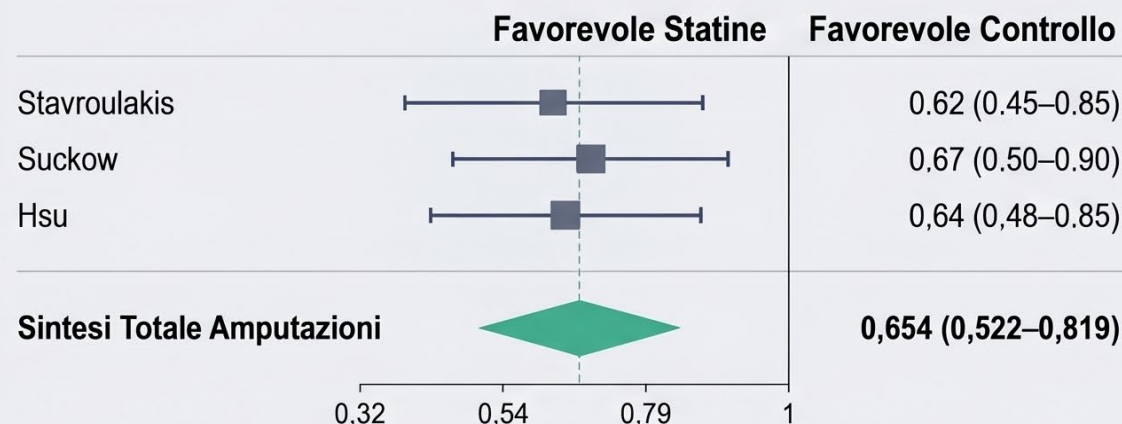
Un carico di eventi significativo: Tra i pazienti analizzati sono stati registrati 11,396 eventi MALE totali.

Efficacia costante tra i sottogruppi: L'effetto protettivo delle statine sui MALE non è influenzato da età, sesso, durata del follow-up o presenza di diabete.

Panel B - Amputazioni Maggiori

Riduzione del 35% del rischio di amputazione

Focalizzandosi solo sulle amputazioni (12 studi, 99.313 pazienti), il beneficio è ancora più marcato con un HR di 0,654 (95% CI: 0,522–0,819).

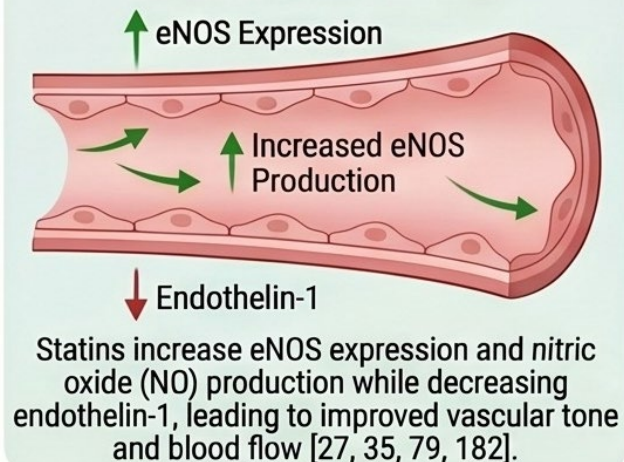


Prevenzione di esiti invalidanti: Lo studio ha identificato 7.257 amputazioni totali; una vasta percentuale di queste potrebbe essere evitata con una corretta prescrizione di statine.

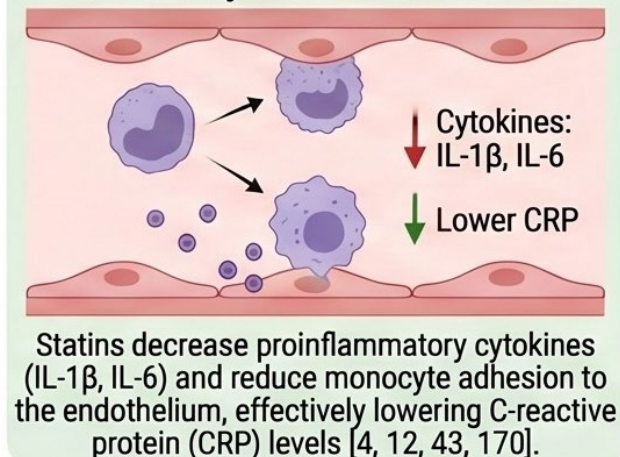
Impatto sulla qualità della vita: La riduzione delle amputazioni rappresenta uno dei benefici clinici più significativi per i pazienti con PAD, riducendo la disabilità a lungo termine.

Effetti Pleiotropici delle Statine: non solo riduzione LDL-C

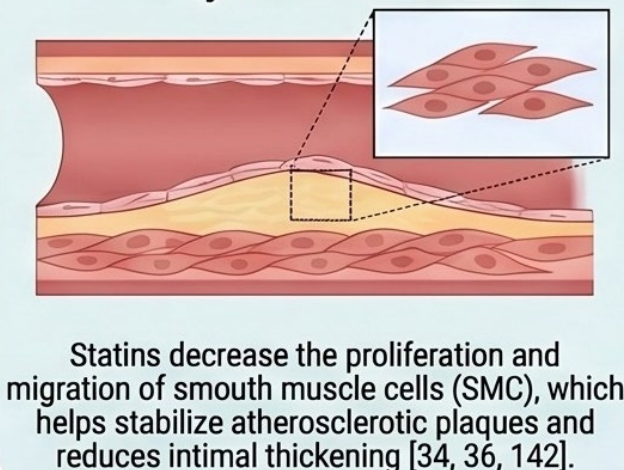
Endothelial Cells: Enhanced Vasodilation



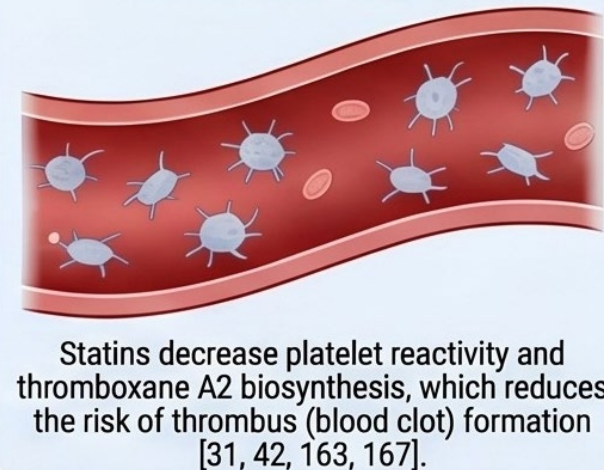
Inflammatory Cells: Reduced Systemic Inflammation



Vascular Smooth Muscle: Stability & Reduced Growth



Platelets: Antithrombotic Action



Come intensificare la terapia se LDL-C non a target?

➤ Ezetimibe

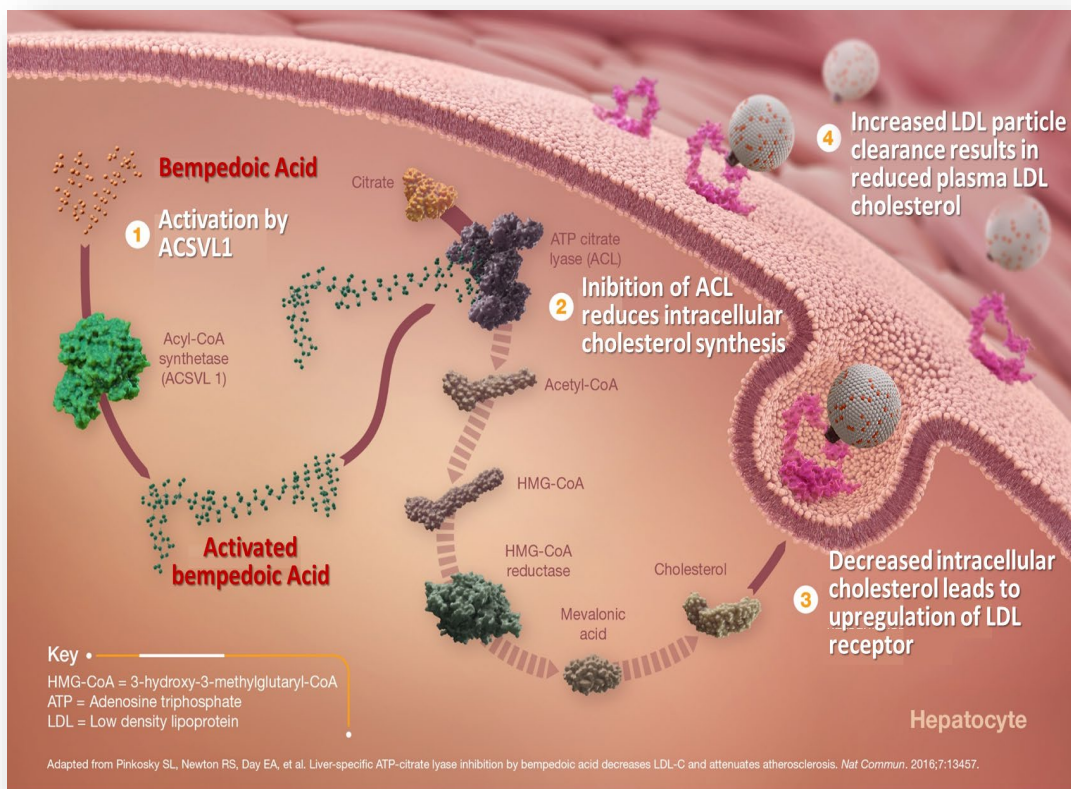
- Da aggiungere quando il target LDL-C non è raggiunto con statina alla dose massimale/tollerata
- **Forte razionale** nella malattia polivascolare e nel diabete.
- Evidenze limb-specific meno robuste rispetto a statine, ma **utile per arrivare al target**.



Cannon et al., NEJM 2015; West et al., Atherosclerosis 2011; Kastelein et al., NEJM 2008; Taylor et al., NEJM 2009; Bonaca et al., Lancet Diabetes Endocrinol 2018.

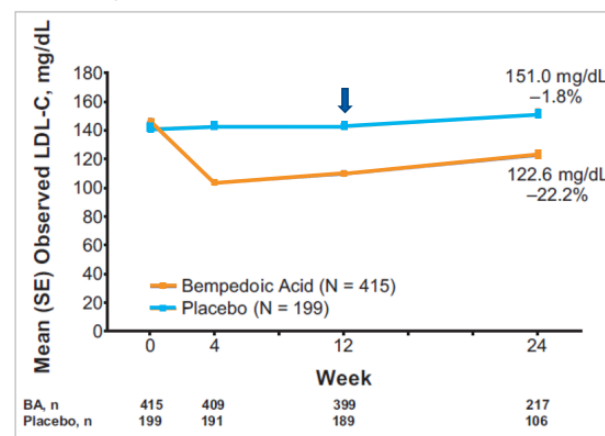
Come intensificare la terapia se LDL-C non a target?

➤ Acido bempedoico



Statin Intolerant Patients

Bempedoic acid lowered LDL-C significantly more than placebo
(Pooled Analysis of CLEAR Serenity and CLEAR Tranquility)



At week 12:

Mean percentage change in LDL-C:

-23.0% in the bempedoic acid group vs +1.5% in the placebo group (-24.5; 95% CI, -27.8 to -21.1; $P < 0.001$)

Absolute mean reduction in LDL-C:

-36.5 mg/dL in the bempedoic acid group, +0.6 mg/dL in the placebo group

Banach M. et al., JAMA Cardiology, published online July 1, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.2314

Role of PCSK9 in the Regulation of LDL Receptor Expression



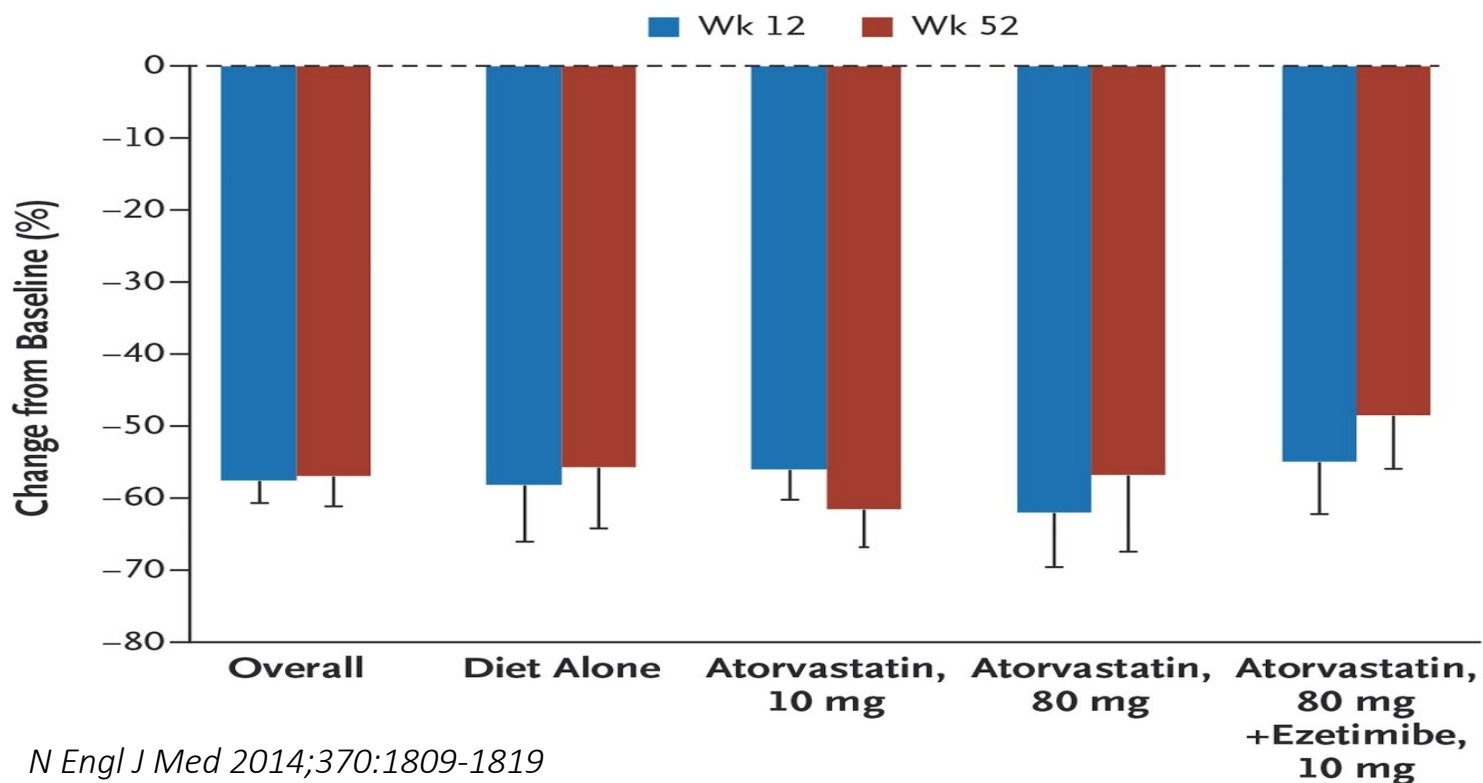
Inibitori PCSK-9: estrema efficacia ipolipemizzante

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

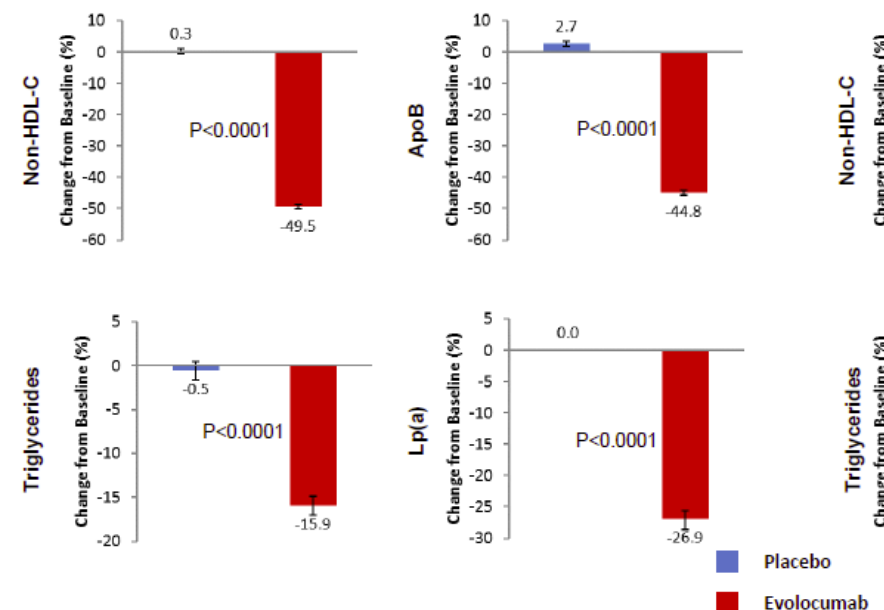
ORIGINAL ARTICLE

A 52-Week Placebo-Controlled Trial of Evolocumab in Hyperlipidemia

Dirk J. Blom, M.D., Ph.D., Tomas Hala, M.D., Michael Bolognese, M.D.,
Michael J. Lilestol, M.D., Phillip D. Toth, M.D.,
Lesley Burgess, M.B., B.Ch., M.Med., Ph.D., Richard Ceska, M.D., Ph.D.,
Eli Roth, M.D., Michael J. Koren, M.D., Christie M. Ballantyne, M.D.,
Maria Laura Monsalvo, M.D., Kate Tsirtsonis, M.Sc., Jae B. Kim, M.D.,
Rob Scott, M.D., Scott M. Wasserman, M.D., and Evan A. Stein, M.D., Ph.D.,
for the DESCARTES Investigators*



Patients w/ Diabetes at Baseline



The ODYSSEY OUTCOMES Trial: Topline Results

Alirocumab in Patients After Acute Coronary Syndrome

Gregory G. Schwartz, Michael Szarek, Deepak L. Bhatt, Vera Bittner, Rafael Diaz, Jay Edelberg,
Shaun G. Goodman, Corinne Hanotin, Robert Harrington, J. Wouter Jukema,
Guillaume Lecorps, Angèle Moryusef, Robert Pordy, Matthew Roe, Harvey D. White, Andreas Zeiher,
Ph. Gabriel Steg

On behalf of the ODYSSEY OUTCOMES Investigators and Committees

American College of Cardiology – 67th Scientific Sessions
March 10, 2018

ClinicalTrials.gov: NCT01663402



Cardiovascular Efficacy & Safety of Evolocumab in Diabetes, and Risk of Development of Diabetes: An Analysis from the FOURIER Trial

MS Sabatine, LA Leiter, SD Wiviott, RP Giugliano, P Deedwania, GM De
Ferrari, SA Murphy, JF Kuder, AC Keech, PS Sever, and TR Pedersen,
for the FOURIER Steering Committee & Investigators

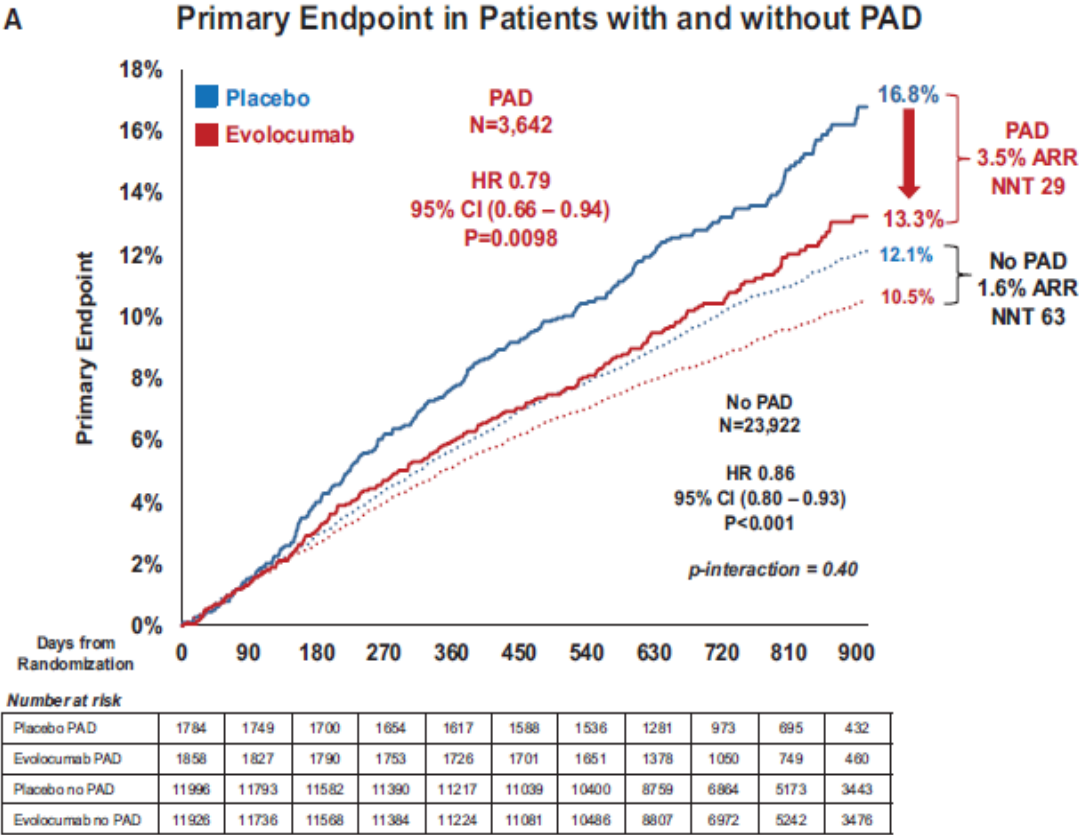
European Association for the Study of Diabetes – 53rd Annual Meeting
Clinical Trial Update
September 15, 2017

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease

Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk)

METHODS: FOURIER was a randomized trial of evolocumab versus placebo in 27 564 patients with atherosclerotic disease on statin therapy followed for a median of 2.2 years. Patients were identified as having PAD at baseline if they had intermittent claudication and an ankle brachial index of <0.85, or if they had a prior peripheral vascular procedure. The primary end point was a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospital admission for unstable angina, or coronary revascularization. The key secondary end point was a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke. An additional outcome of interest was major adverse limb events defined as acute limb ischemia, major amputation, or urgent peripheral revascularization for ischemia.



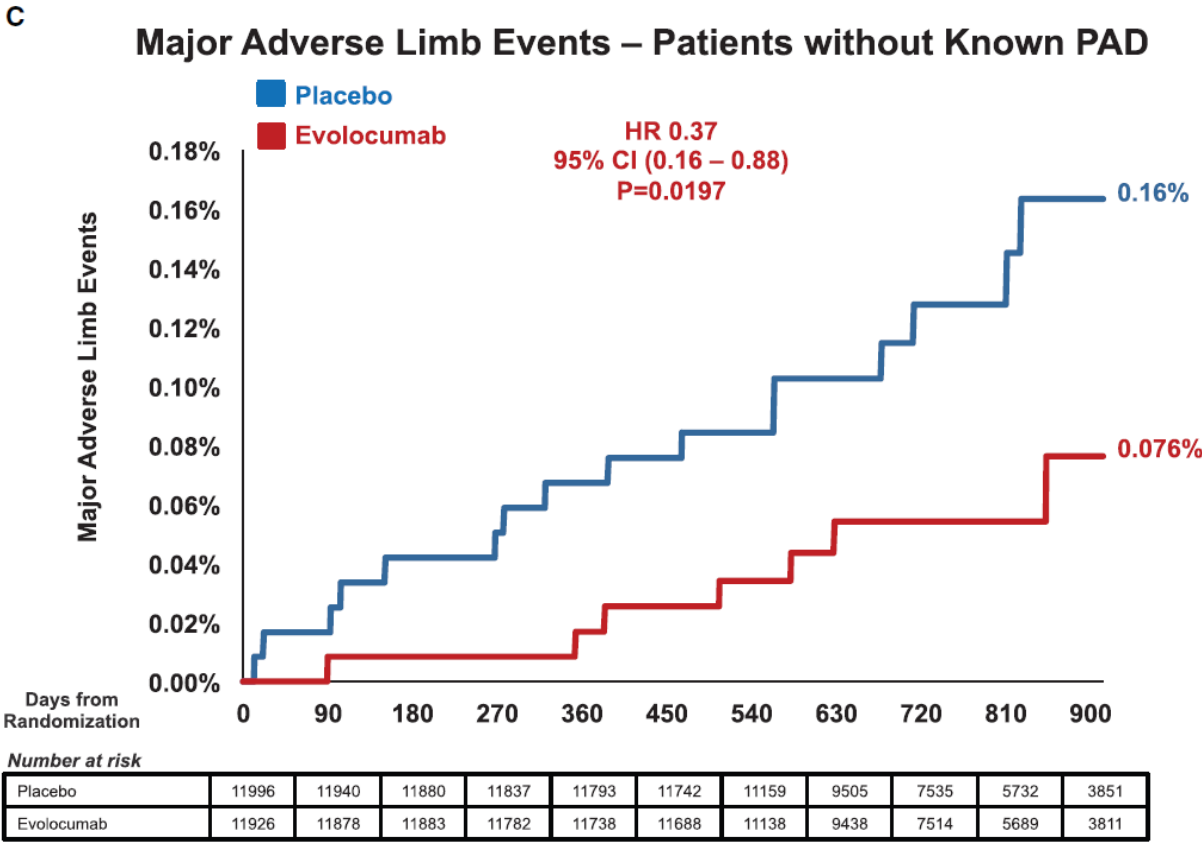
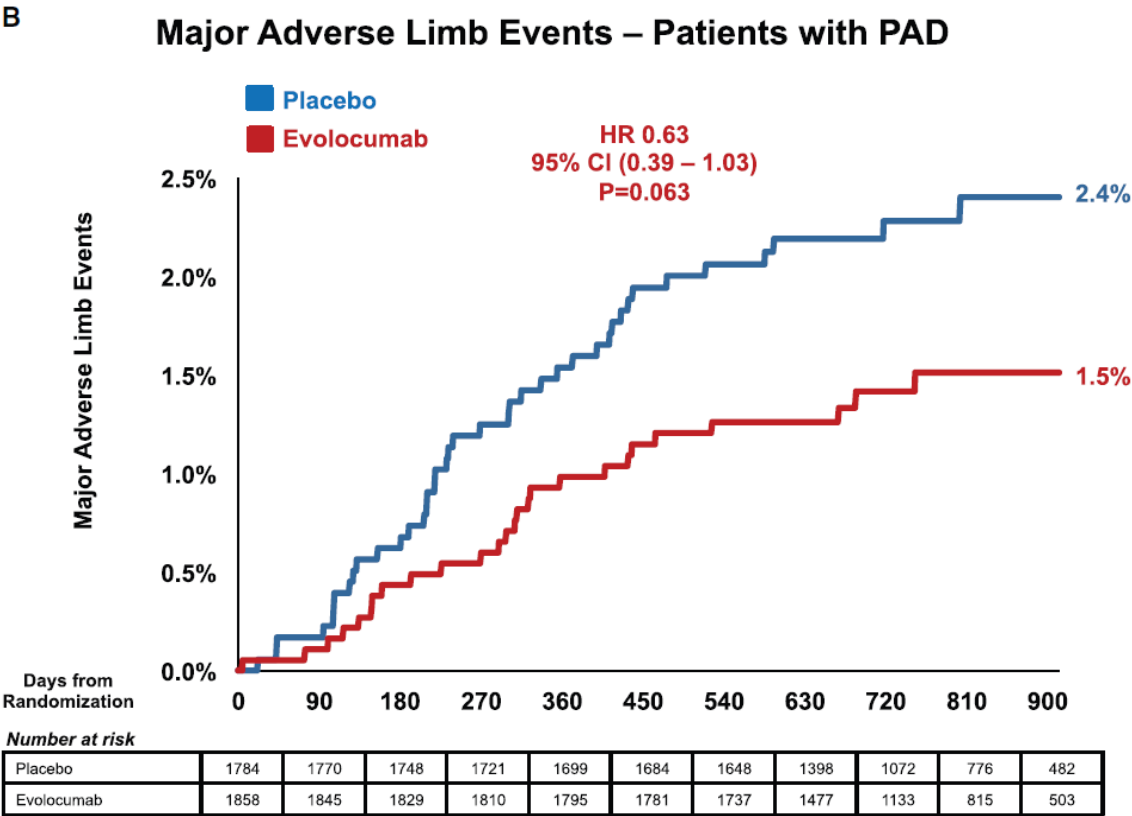
ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease

Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk)

MALEs:

- Acute limb ischemia (ALI)
- Major amputation
- Urgent revascularization

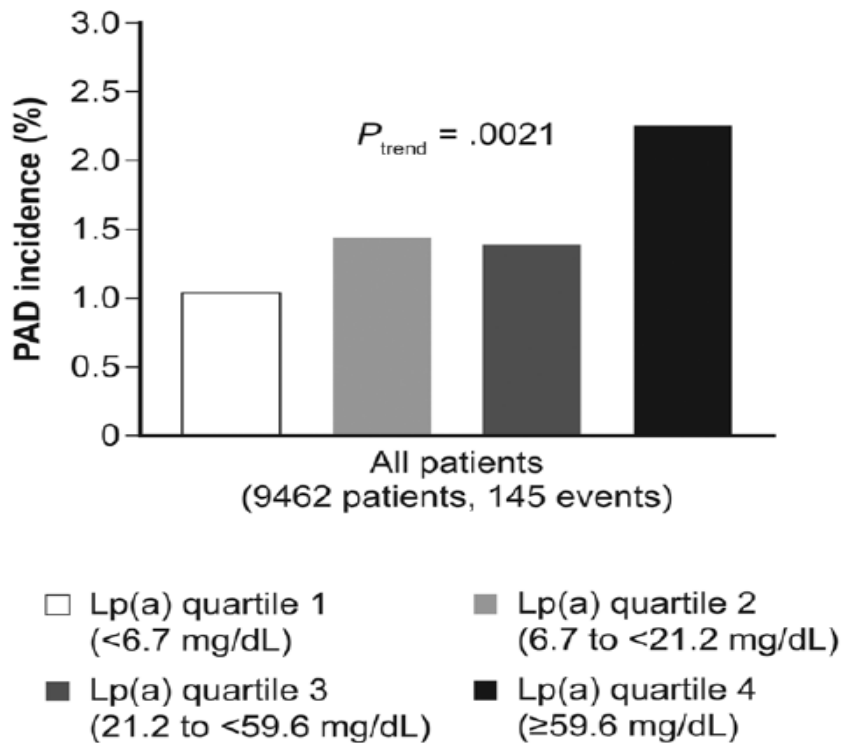


Peripheral Artery Disease and Venous Thromboembolic Events After Acute Coronary Syndrome

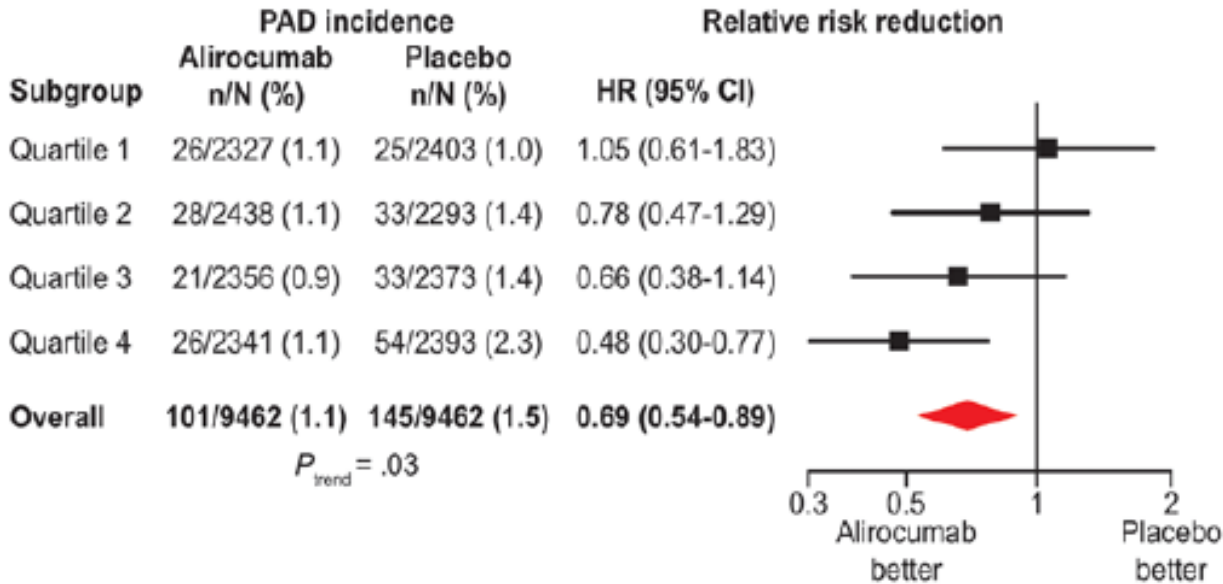
Role of Lipoprotein(a) and Modification by Alirocumab:
Prespecified Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial

Circulation

PAD events: lipoprotein(a)



PAD events: lipoprotein(a)



Nuove terapie ipolipemizzanti

➤ Small interfering RNA (inclisiran)

riduzione LDL-C con somministrazione semestrale; promettente per aderenza, ma servono dati specifici su outcome d'arto

➤ Icosapent ethyl/fibrati

interesse nei fenotipi con dislipidemia diabetica; evidenze limb-specific limitate

➤ Anti-Lp(a) (siRNA e oligonucleotidi antisenso)

area futura potenzialmente rilevante per PAD/MALEs

Possibile algoritmo pratico per il paziente diabetico con ischemia periferica

- Identificare PAD/ischemia periferica d'arto come ASCVD **ad altissimo rischio**
- **Statina** ad alta intensità o alla dose massima tollerata
- **Verifica LDL-C** a 4–12 settimane
- Aggiunta ezetimibe/acido bempedoico **se *target* non raggiunto.**
- **PCSK9i/inclisiran** se persiste fuori target o rischio estremo/polivascolare
- Considerare TG, ApoB e Lp(a) per **stratificazione residua**
- Integrare terapia lipidica con anti-aggregazione/dual pathway, controllo glicemico, pressione, fumo, infezione, rivascolarizzazione e wound care.

Rischio cardiovascolare nel paziente con ischemia periferica: FOCUS SULLE DISLIPIDEMIE

Take Home Message:

Nel paziente diabetico con PAD, la dislipidemia è un determinante modificabile di eventi d'arto: **ischemia critica, rivascolarizzazione, amputazione.**

LDL-C è l'outcome di trattamento più consistente (anche se relazione meno forte rispetto alla CAD).
Target <55 mg/dl & ↓50% dal baseline

Statine cardine della terapia (effetti pleiotropici oltre a ↓ LDL-C)
Ezetimibe e/o acido bempedoico per raggiungere il target

Efficacia dimostrata nella riduzione degli eventi ischemici d'arto con inibitori PCSK9.
Beneficio ulteriore oltre la riduzione di LDL-C? (non HDL, Lp(a)?)