



DIABETE OGGI

prevenzione e cura al centro
del cambiamento

Latina, 7 giugno 2025

**Lipidi:
quali evidenze,
quali target,
quali opportunità**

Dott.ssa Daniela Pergolini
daniela.pergolini@aslroma4.it

Disclosure

La dr.sa Daniela Pergolini dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

- **AstraZeneca**
- **Novo Nordisk**
- **Abbott**

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.).

Lipidi: quali evidenze

La dislipidemia aterogena nel diabete tipo 2

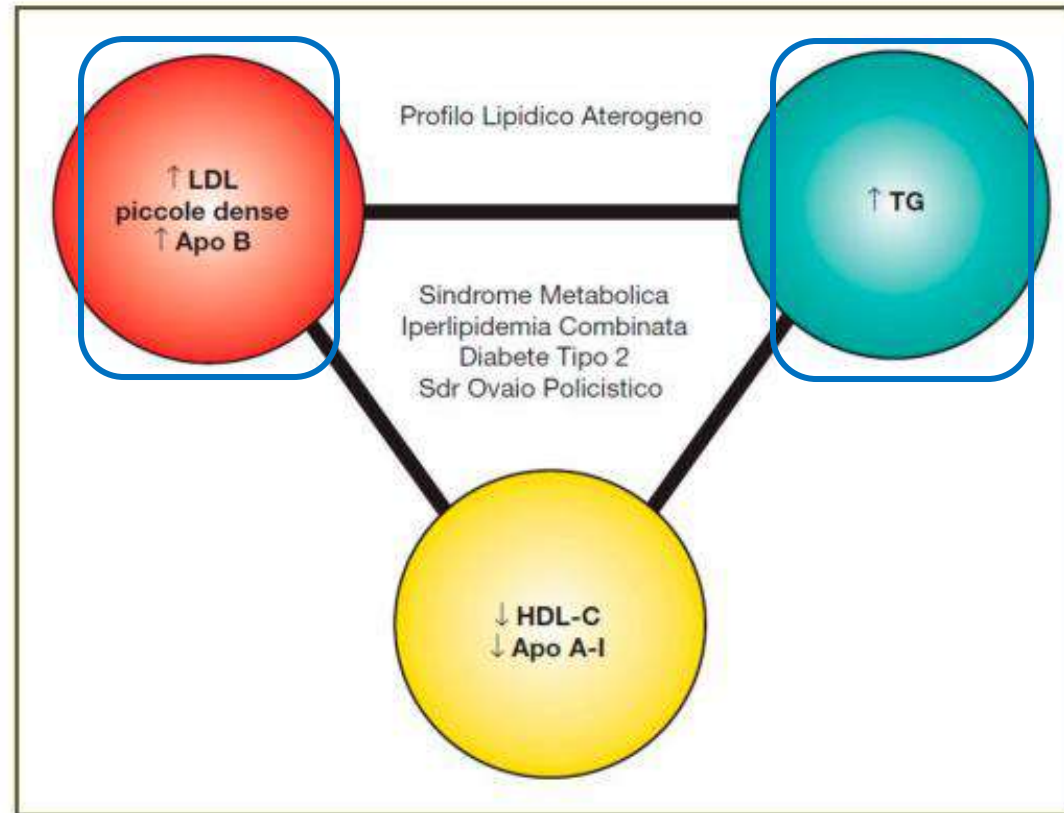
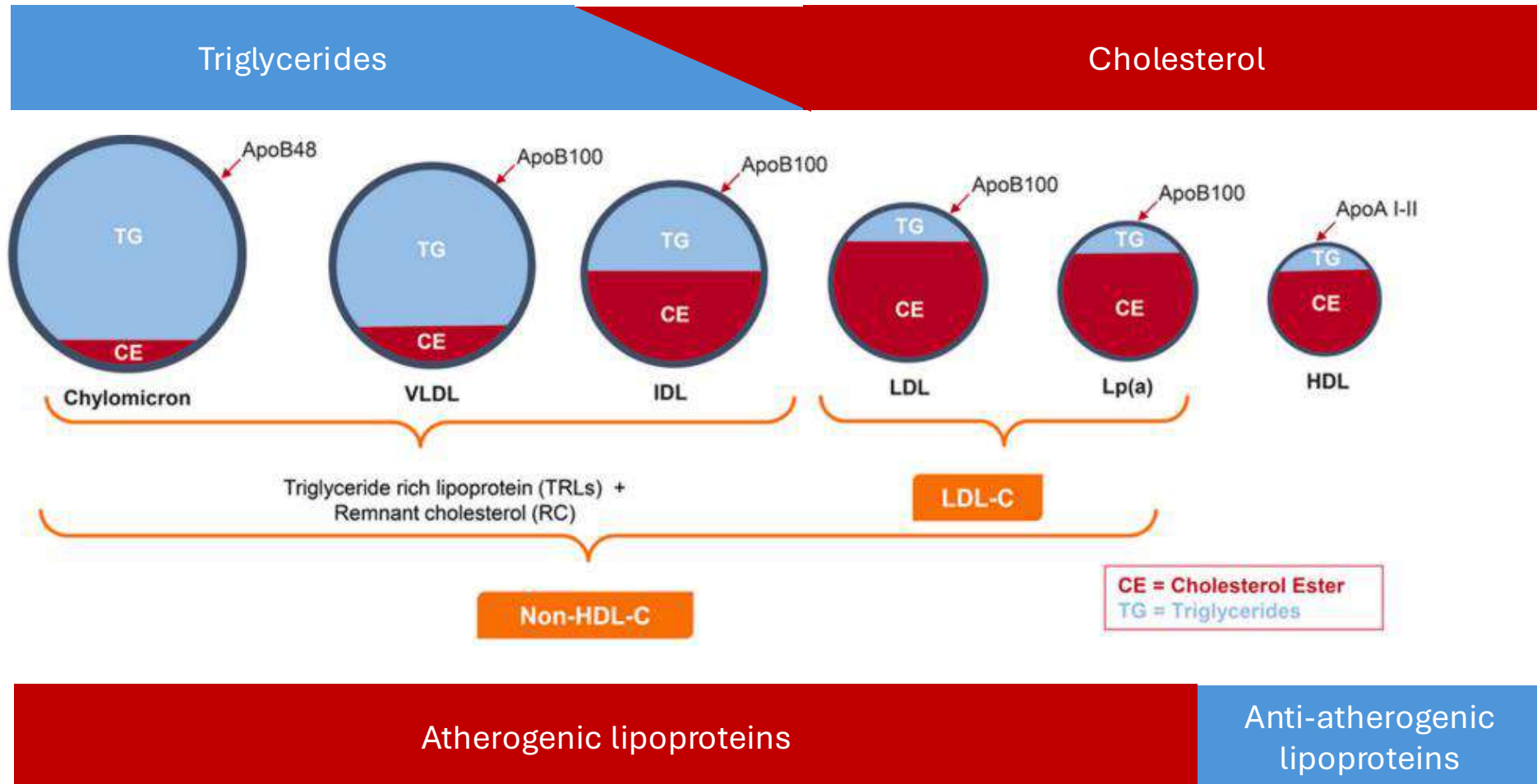


Figura 1 - Fenotipo lipidico nella sindrome metabolica: La Dislipidemia Aterogena. TG: Trigliceridi, HDL-C: Colesterolo delle HDL, Apo: apoproteina.

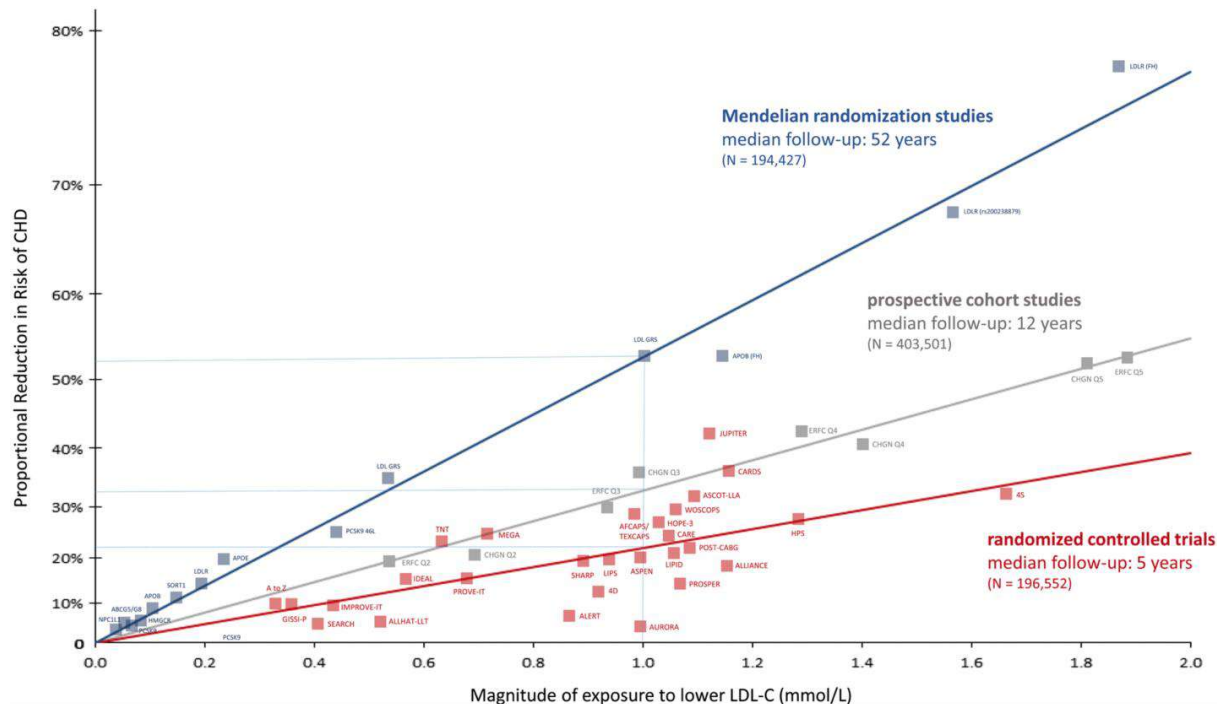
Non-HDL colesterolo



LDL colesterolo - fattore causale di malattia cardiovascolare aterosclerotica



Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel



Relazione lineare tra riduzione assoluta di LDL-C e riduzione del rischio relativo di malattia cardiovascolare

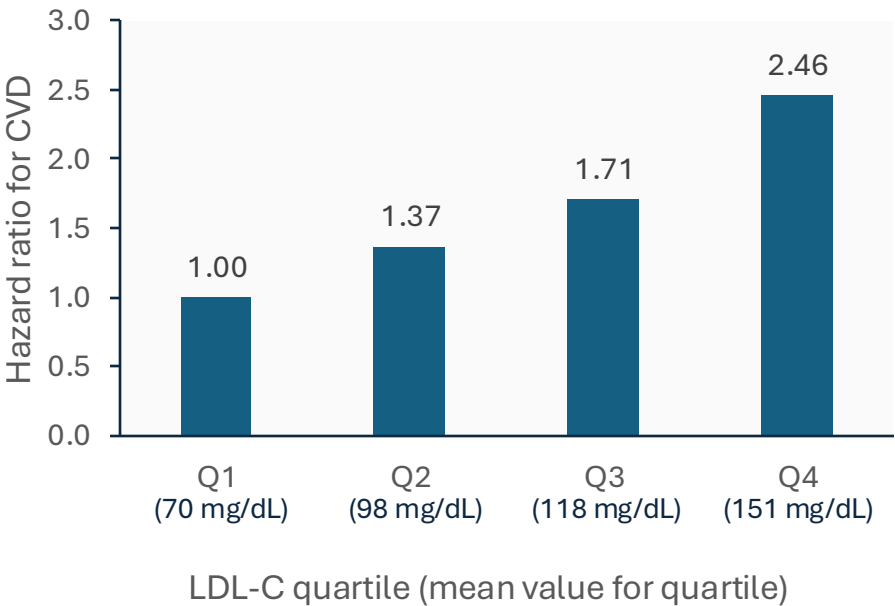
LDL colesterolo - fattore di rischio modificabile predittore indipendente di malattia cardiovascolare nel diabete tipo 2

LDL-C is the strongest independent predictor of CHD
(n. 2,693 T2DM – follow-up 7.9 years)



Variable	<i>P</i> value
LDL-C	< 0.0001
HDL-C	0.0001
HbA1c	0.0022
SBP	0.0065
Smoking	0.056

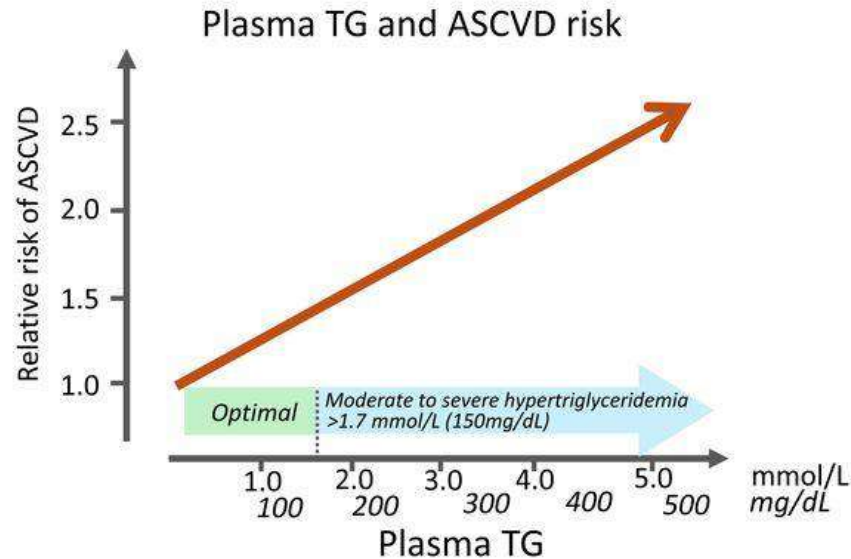
CVD risk appears to increase linearly from an LDL-C quartile average of 70 mg/dl
(n. 4,549 T2DM – follow-up 4.8 years)



Turner RC et al. UKPDS. BMJ. 1998
Howard BV et al. Strong Heart Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000

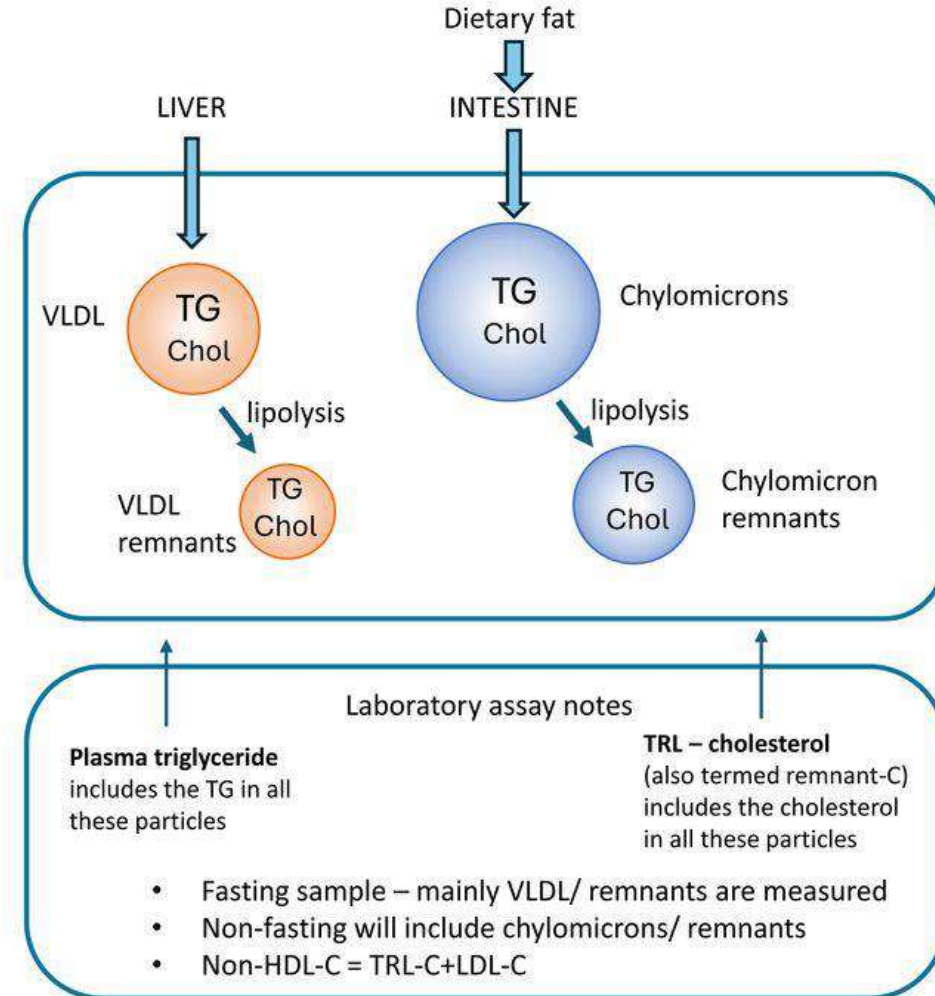
Trigliceridi – relazione con malattia cardiovascolare aterosclerotica

A



TG plasmatici sono biomarker delle Lipoproteine ricche in TG (TRL) che comprendono chilomicroni, VLDL e i loro remnants

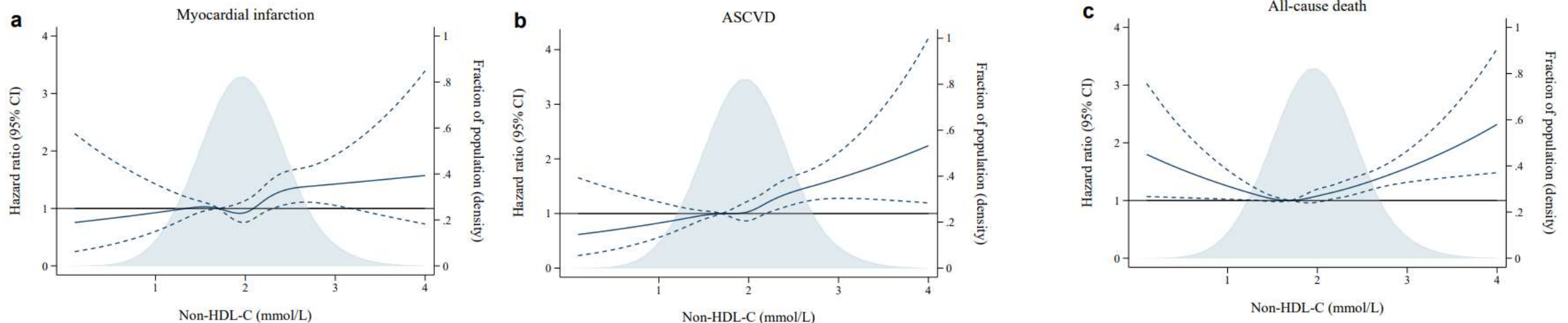
B



Non-HDL colesterolo – relazione con malattia cardiovascolare aterosclerotica

Rischio residuo?

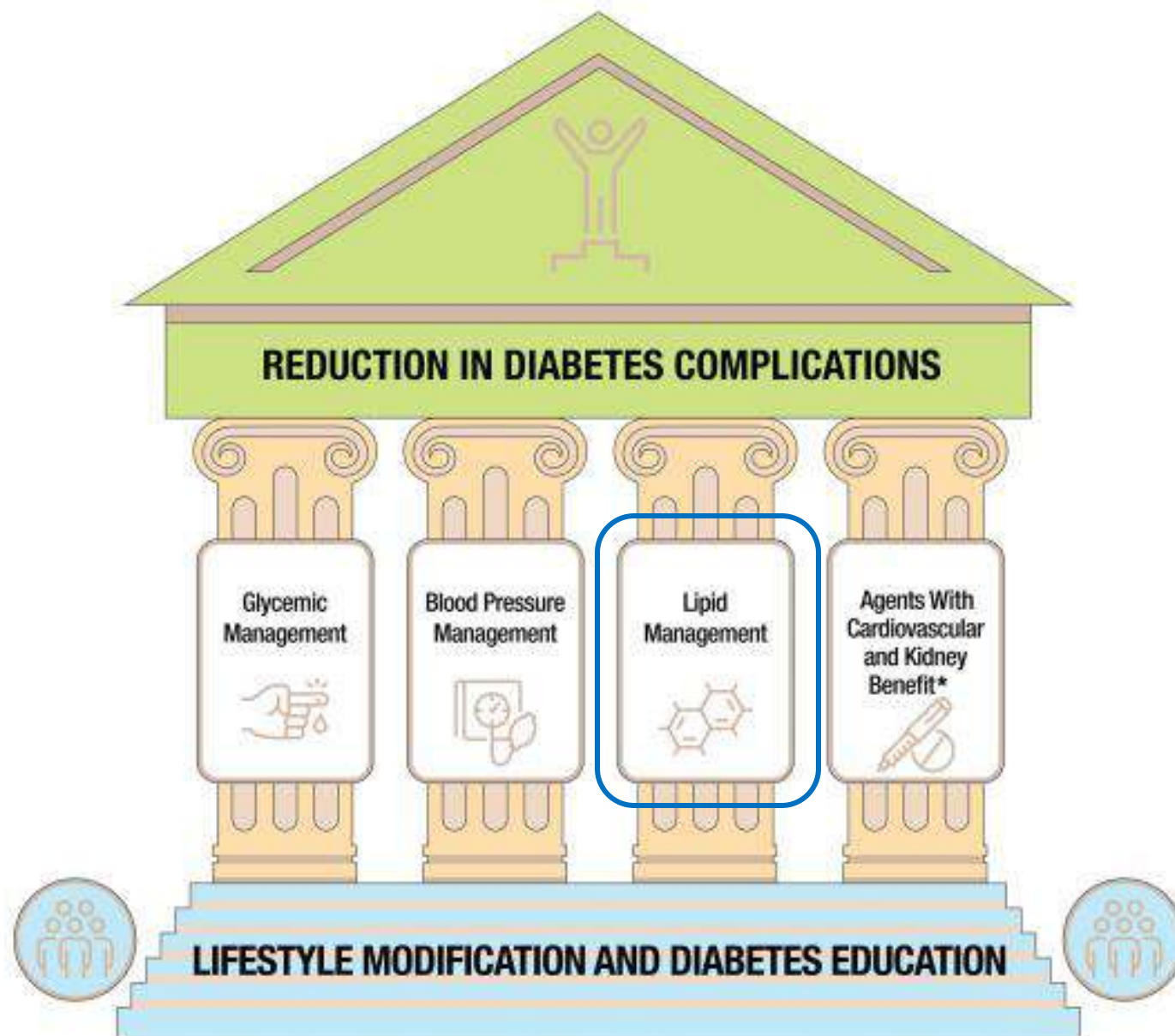
Fig. 2: Multivariable adjusted hazard ratios for myocardial infarction, atherosclerotic cardiovascular disease, and all-cause death according to non-high-density lipoprotein cholesterol level. Legend: Restricted cubic spline analysis showing the multivariable adjusted hazard ratio (solid



In the overall cohort, there was a curve-linear association between higher non-HDL-C and higher risk for MI and ASCVD (Fig. 2a and b). Per 1 mmol/L higher non-HDL-C, the adjusted HR was 1.3 (1.1–1.6) for MI and 1.4 (1.2–1.6) for ASCVD (Supplementary Table S7).

For all-cause death, a J-curved association was found with the lowest risk of all-cause death at non-HDL-C 1.7 mmol/L, and increased risk both below and above this point (Fig. 2c).

I pilastri della terapia antidiabetica



Lipidi: quali target

Categorie di rischio cardiovascolare nel diabete tipo 2 (ESC 2023)

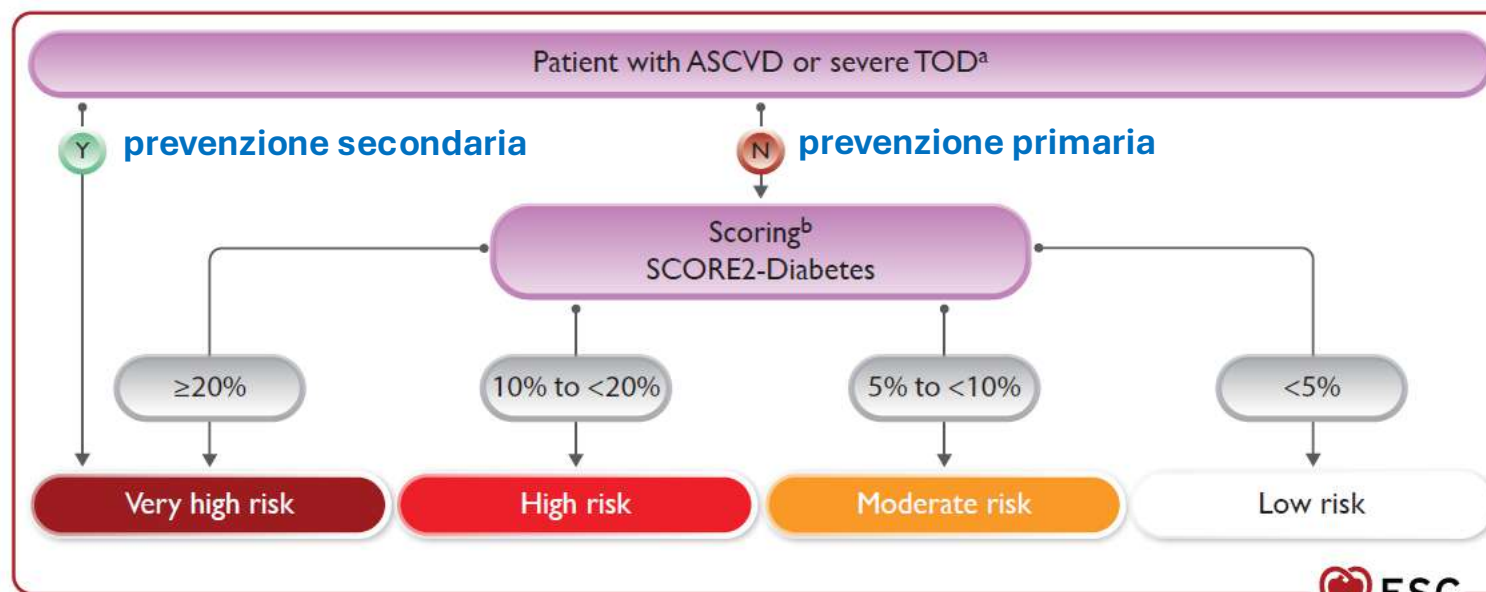
Categorie di rischio cardiovascolare nel diabete tipo 2	
Very High CV Risk	Pazienti con DMT2 con • ASCVD clinicamente manifesta o • Danno d'organo severo • Rischio CVD a 10 anni $\geq 20\%$ Score2-diabete
High CV Risk	Pazienti con DMT2 che non raggiungono criteri VHR e: • Rischio CVD a 10 anni tra 10 e 20% (Score2-diabete)
Moderate CV Risk	Pazienti con DMT2 che non raggiungono criteri VHR e: • Rischio CVD a 10 anni tra 5 e 10% (Score2-diabete)
Low CV Risk	Pazienti con DMT2 che non raggiungono criteri VHR e: • Rischio CVD a 10 anni $< 5\%$ (Score2-diab.)

Estremo

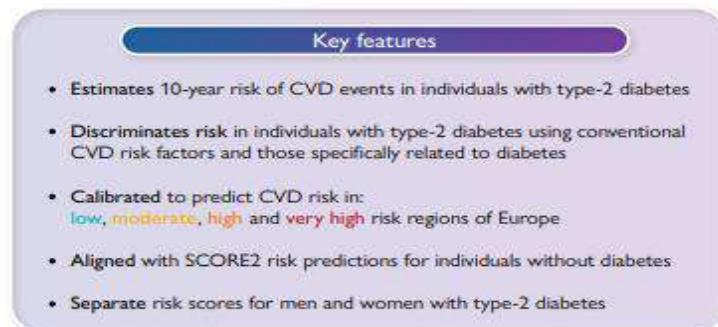
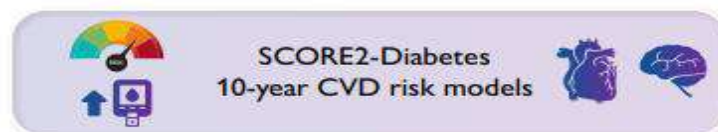
Secondo evento vascolare entro 2 anni (non necessariamente dello stesso tipo) in corso di terapia con statina alla massima dose tollerata.

VHR: very high risk; ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; CVD: cardiovascular disease; Danno d'organo severo: eGFR < 45 mL/min o GFR 45-59 mL/min e microalbuminuria 30-300 mg/g o proteinuria > 300 mg/g o malattia microvascolare in 3 distretti (microalbuminuria + retinopatia + neuropatia).

Stratificazione del rischio cardiovascolare nel diabete tipo 2: SCORE2-Diabetes



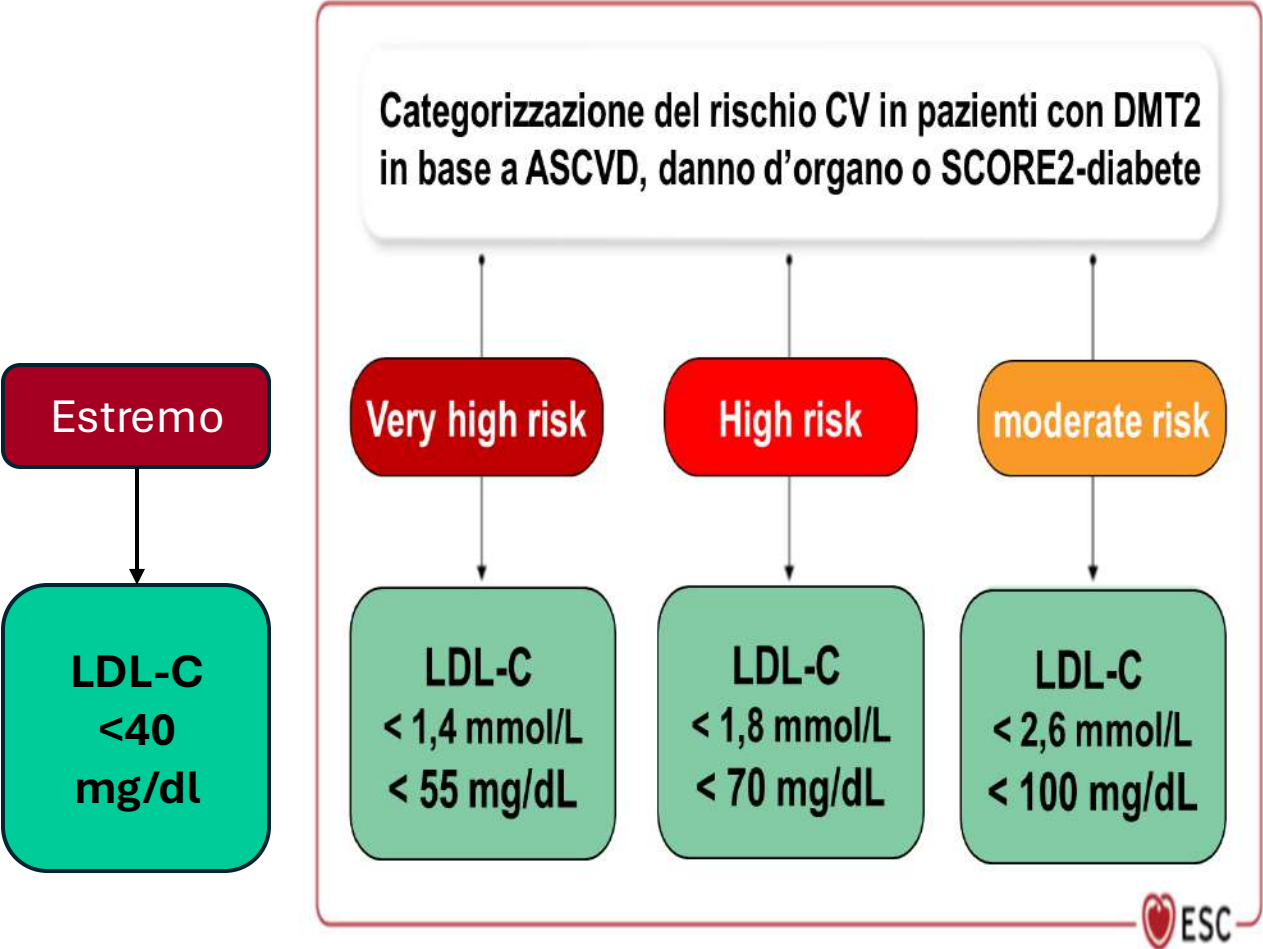
ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; Severe TOD: eGFR <45 mL/min o GFR 45-59 mL/min e microalbuminuria 30-300 mg/g o proteinuria >300 mg/g o malattia microvascolare in 3 distretti (microalbuminuria + retinopatia + neuropatia).



Predittori di rischio CV a 10 anni

- età
- durata di malattia
- sesso
- fumo di sigaretta
- SBP
- colesterolo non HDL
- HbA1c
- eGFR

Target lipidici in base al rischio cardiovascolare nel diabete tipo 2 (ESC 2023)



In patients with T2DM, a secondary goal of a non-HDL-C target of <2.2 mmol/L (<85 mg/dL) in very high CV risk patients and <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) in high CV risk patients is recommended.^{283–285}

I	B
---	---

Table 10 Corresponding non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels for commonly used low-density lipoprotein cholesterol goals

LDL-C	Non-HDL-C	Apolipoprotein B
2.6 mmol/L (100 mg/dL)	3.4 mmol/L (131 mg/dL)	100 mg/dL
1.8 mmol/L (70 mg/dL)	<u>2.6 mmol/L (100 mg/dL)</u>	80 mg/dL
1.4 mmol/L (55 mg/dL)	<u>2.2 mmol/L (85 mg/dL)</u>	65 mg/dL

© ESC 2021

4.6.2.2 Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants

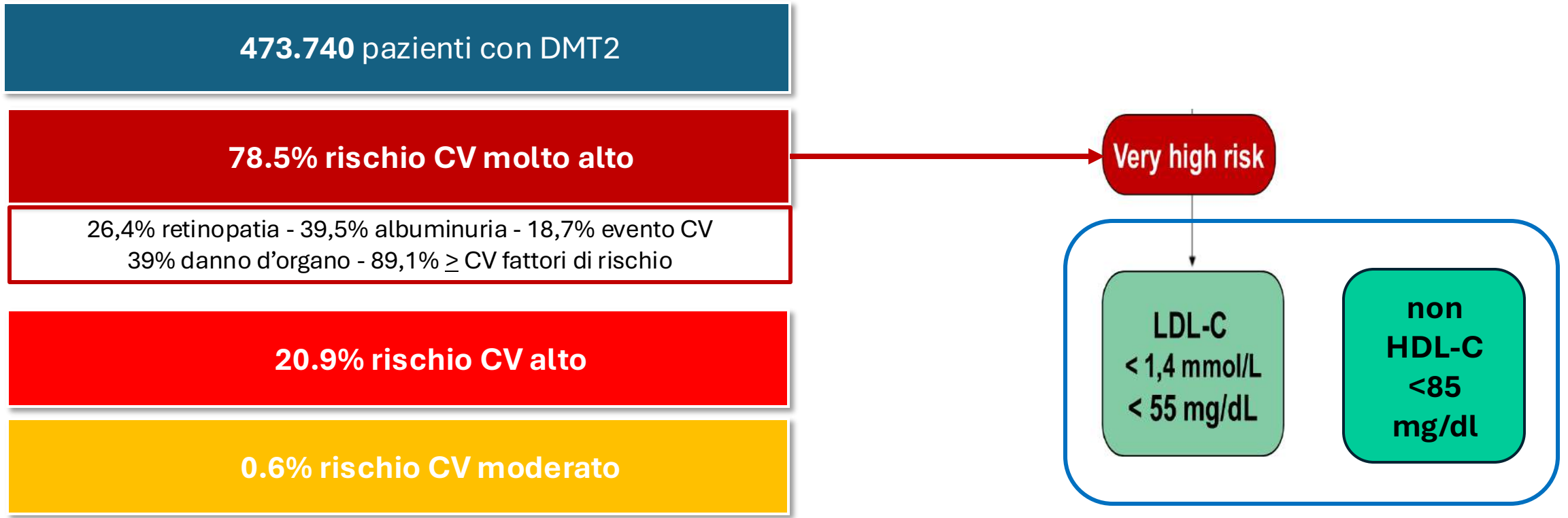
There are no treatment goals for triglycerides, but <1.7 mmol/L (150 mg/dL) is considered to indicate lower risk, whereas higher levels indicate a need to look for other risk factors.

4.6.2.3 High-density lipoprotein cholesterol

To date, no specific goals for HDL-C levels have been determined in clinical trials, although low HDL-C is associated with (residual) risk in ASCVD patients. PA and other lifestyle factors, rather than drug treatment, remain important means of increasing HDL-C levels.

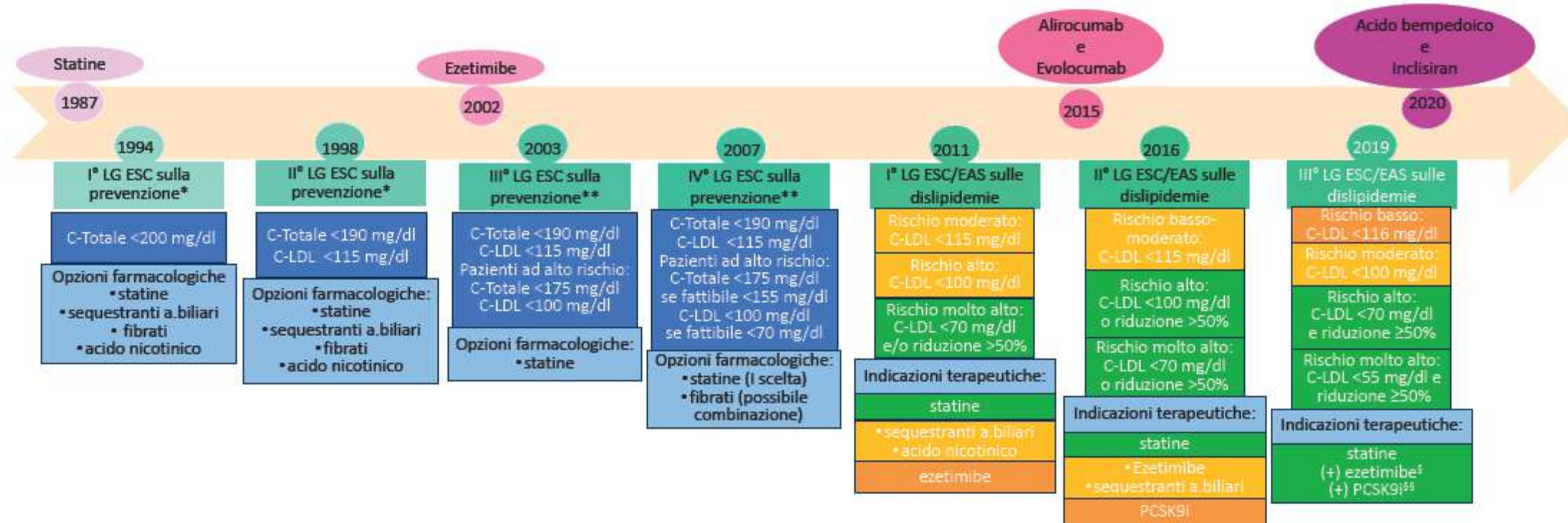
Categorie di rischio cardiovascolare nel diabete tipo 2 in Italia (studio retrospettivo osservazionale Annali AMD)

La maggior parte dei pazienti con diabete tipo 2 in Italia sono a rischio cardiovascolare molto alto
(secondo ESC 2019)



Lipidi: quali opportunità

Farmaci ipocolesterolemizzanti e linee guida per la gestione del rischio cardiovascolare associato alle dislipidemie



*Linee guida ESC, EAS e della Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa dedicate alla prevenzione della cardiopatia ischemica.

**Linee guida della Società Europea di Cardiologia e altre Società Scientifiche dedicate alla prevenzione delle malattie cardiovascolari.

§Statina + ezetimibe in caso di mancato raggiungimento dei livelli di C-LDL raccomandati con la massima dose tollerata di statina.

§§Statina + ezetimibe + PCSK9i nel paziente a rischio molto alto se statina alla massima dose tollerata + ezetimibe non consente di raggiungere i livelli di C-LDL raccomandati.

Raccomandazioni per il trattamento della dislipidemia nel diabete (ESC 2023)

Lipid-lowering treatment		
Statins are recommended as the first-choice LDL-C-lowering treatment in patients with diabetes and above-target LDL-C levels. Administration of statins is defined based on the CV risk profile of the patients and the recommended LDL-C (or non-HDL-C) target levels. ^{247–249}	I	A
If the target LDL-C is not reached with statins, combination therapy with ezetimibe is recommended. ^{259,260}	I	B
A PCSK9 inhibitor is recommended in patients at very high CV risk, with persistently high LDL-C levels above target despite treatment with a maximum tolerated statin dose, in combination with ezetimibe, or in patients with statin intolerance. ^{267,286}	I	A

If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage (even after re-challenge), a PCSK9 inhibitor added to ezetimibe should be considered. ^{287,288}	IIa	B
If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage (even after re-challenge), ezetimibe should be considered. ^{259,260}	IIa	C
High-dose icosapent ethyl (2 g b.i.d.) may be considered in combination with a statin in patients with hypertriglyceridaemia ^c . ²⁷⁴	IIb	B

5.5.2.4. Fibrates and other TG-lowering drugs

Potential use of fibrates to reduce TG levels is quite limited, due to the risk of myopathy if given with statins and the little benefit demonstrated in RCTs, aside from sub-group analysis including subjects with very high TG levels.^{200,270,271} Pemafibrate is a new selective peroxisome

Raccomandazioni per il trattamento della dislipidemia nel diabete (ESC 2023)

5.5.3. Novel cholesterol-lowering drugs

5.5.3.1. Inclisiran

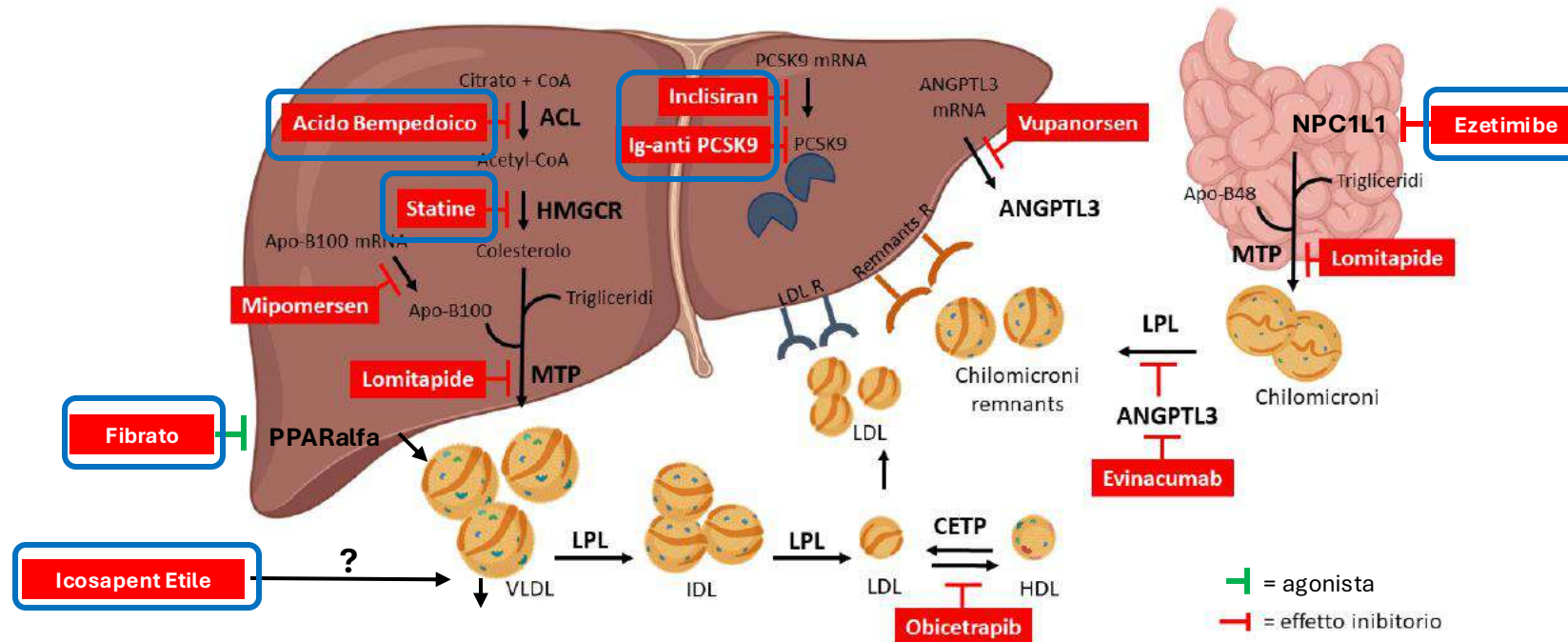
Inclisiran inhibits hepatic synthesis of PCSK9 with a long-lasting effect.²⁷⁷ Patients on statins with high LDL-C levels and ASCVD or at least one ASCVD risk equivalent were included in the two phase 3 trials ORION-10 and ORION-11 (Inclisiran for Participants With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol), and obtained a further 50% reduction of LDL-C with inclisiran.²⁷⁸ This benefit was consistent in patients with diabetes in both trials, and CV outcome endpoints are currently being tested in a phase 3 trial enrolling patients with ASCVD (ORION-4 trial).²⁷⁹

5.5.3.2. Bempedoic acid

Bempedoic acid is a pro-drug that reduces cholesterol synthesis by inhibiting adenosine triphosphate (ATP) citrate lyase, with very limited musculoskeletal-related side effects.²⁸⁰ In the CLEAR (Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen) Harmony trial, adding bempedoic acid to statins significantly reduced LDL-C levels (–16.5%) in patients with ASCVD or familial hypercholesterolaemia, with consistent results in the sub-group of patients with diabetes (–19.1%).²⁶⁷ Bempedoic acid did not induce new-onset diabetes or worsen diabetes as shown by a subsequent meta-analysis.²⁸¹ High CV risk patients who were unable or unwilling to take statins have been included in the CLEAR Outcomes study and randomized to bempedoic acid or placebo. Among the 6992 patients assigned to the active arm of the study 45% had T2DM. Bempedoic acid was associated with a significantly lower incidence of the four-component composite primary endpoint of CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke, or coronary revascularization and a higher incidence of some adverse events (gout and cholelithiasis) at the 40.6 month follow-up. Of note, the data were only released just before finalising these Guidelines and could thus not be included.²⁸²

Meccanismo d'azione dei farmaci ipocolesterolemizzanti

Figura 1 ♦ Bersaglio molecolare e meccanismo d'azione dei principali farmaci ipocolesterolemizzanti



ACL: adenosin trifosfato citrato liasi; ANGPTL3: proteina 3 simile all'angiopoietina; Apo: apolipoproteina; CETP: proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo; CoA: coenzima A; HDL: lipoproteine ad alta densità; HMGCR: idrossimetilglutaril-CoA riduttasi; IDL: lipoproteine a densità intermedia; LDL: lipoproteine a bassa densità; LPL: lipoproteina lipasi; mRNA: RNA messaggero; MTP: proteina di trasferimento microsomiale di trigliceridi; PCSK9: propeptidasi convertasi subtilisina/kexina di tipo 9; R: recettore; VLDL: lipoproteine a densità molto bassa.

Meccanismo d'azione dei farmaci ipocolesterolemizzanti

Farmaco	Tipo	Azione
Statina	Inibitore enzimatico di HMGCoA reduttasi	Riduce sintesi epatica di LDL-C (up regola LDL recettori)
Ezetimibe	Inibitore enzimatico di NPC1L1	Riduce assorbimento intestinale di colesterolo
Acido Bempedoico (profarmaco attivato a livello epatico)	Inibitore enzimatico di ACL (ATP citrato liasi)	Riduce sintesi epatica di LDL-C (up regola LDL recettori)
Alirocumab	Anticorpo monoclonale PCSK9-inibitore	Aumenta espressione epatica di recettori LDL-C
Evolocumab	Anticorpo monoclonale PCSK9-inibitore	Aumenta espressione epatica di recettori LDL-C
Inclisiran	Short interfering RNA (siRNA) di PCSK9 RNA	Aumenta espressione epatica di recettori LDL-C
Icosapent Etile	Estere etilico dell'acido eicosapentaenoico omega3 Meccanismo non chiaro	Riduce VLDL/TG Antinfiammatorio/antiossidante Proendoteliale/antipiastrinico
Fibrato (feno, pema)	Agonista di PPAR alfa	Riduce VLDL/TG Aumenta ossidazione FFA

Riduzioni di LDL-C attese dei farmaci ipocolesterolemizzanti

Tabella 2. Riduzione dei livelli di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) attesa con l’impiego delle differenti terapie ipolipemizzanti da sole o in associazione.

Farmaco	Riduzione attesa di C-LDL
Statina a moderata intensità	~30%
Statina ad alta intensità	~50%
Ezetimibe	~18% in monoterapia ~65% in aggiunta a statine ad alta intensità
Anticorpi monoclonali anti- PCSK9	~60% in monoterapia ~75% in associazione a statine ad alta intensità ~85% in associazione a statine ad alta intensità ed ezetimibe
Acido bempedoico	~18% in aggiunta a statine (intensità moderata o alta) ~24% in monoterapia ipolipemizzante ~25% in pazienti intolleranti alle statine (± ezetimibe) ~30% in aggiunta ad anticorpi monoclonali anti-PCSK9* ~38% in combinazione a dose fissa con ezetimibe (± statine) ~60% in combinazione con ezetimibe e atorvastatina 20 mg

PCSK9, proproteina della convertasi subtilisina/kexina di tipo 9.
*Testato con evolocumab.

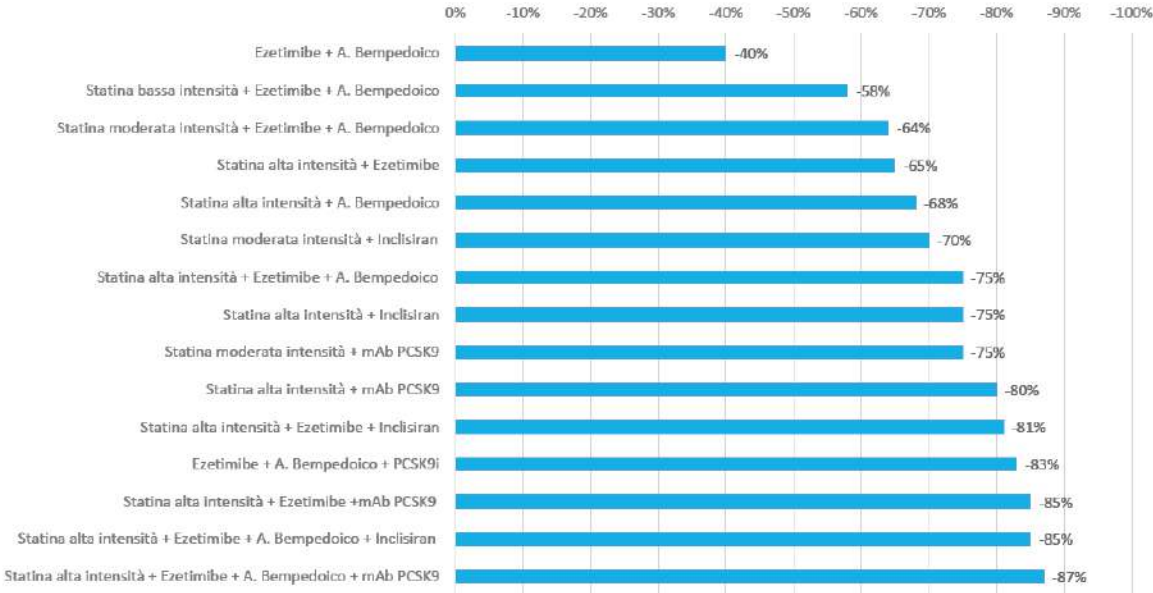


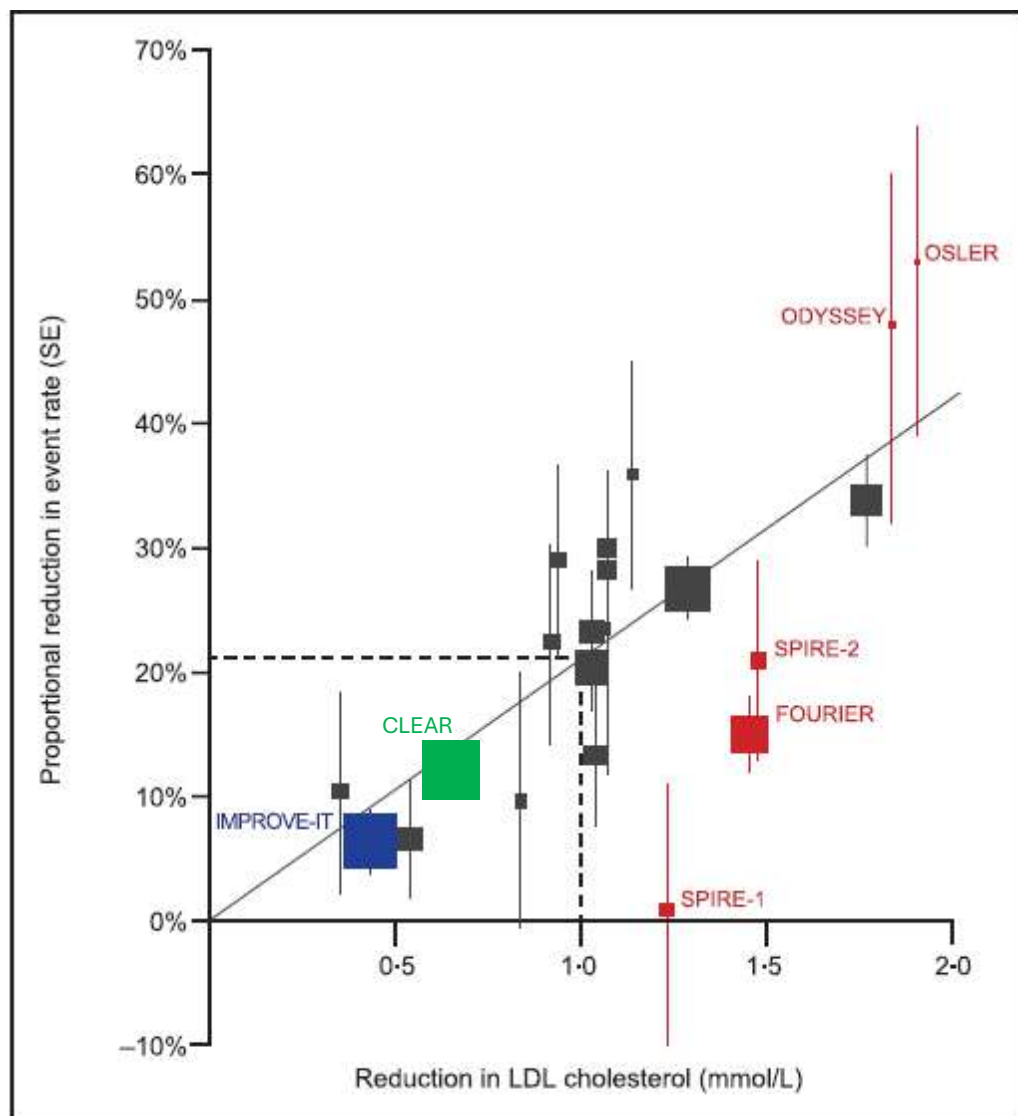
Figura 2. Rappresentazione grafica della riduzione attesa dei livelli di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) con le diverse possibili combinazioni dei trattamenti attualmente disponibili. I valori delle variazioni percentuali di C-LDL riportate sono tratti da Banach et al.²⁴ e Masana et al.²⁵ (riportati come media quando disponibili due valori).
A. Bempedoico, acido bempedoico; mAb, anticorpi monoclonali; PCSK9i, inibitore della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9.

Dati di outcome cardiovascolare vs placebo dei farmaci ipocolesterolemizzanti

Farmaco	RCT/Metanalisi	Outcomes	Risultati
Statine	Cholesterol Treatment Trialists'(CTT) Collaborators. 14 RCTs of statins in diabetes: a meta-analysis.	Eventi coronarici, rivascularizzazione, ictus, eventi vascolari	Riduzione del 23% RR 0.77 (0.74-0.8), del 24% RR 0.76 (0.73-0.8), del 17% RR 0.83 (0.77-0.88), del 21% RR 0.79 (0.77-0.81)
Ezetimibe	IMPROVE-IT (anche T2D, 10 gg da SCA, simvastatina)	MACE-5 (primario)	Riduzione del 0.6% RRR HR 0.936 (0.89-0.99) p = 0.016 T2D riduzione del 14% RRR HR 0.86 (0.78-0.94)
Acido Bempedoico	CLEAR Outcomes (anche T2D, intolleranti statine, 52 sett.)	MACE-4 (primario) MACE-3 (secondario)	Riduzione del 13% RRR (NNT = 63) HR 0.87 (0.78-0.96) p = 0.004 Riduzione del 15% RRR (NNT = 72) HR 0.85 (0.76-0.96) p = 0.006
Alirocumab	ODISSEY Outcomes (anche T2D)	MACE-4 (primario)	Riduzione del 15% RRR HR 0.85 (0.78-0.93) p <0.001
Evolocumab	FOURIER (anche T2D)	MACE-5 (primario) MACE-3 (secondario)	Riduzione del 15% RRR HR 0.85 (0.79-0.92) p <0.001 Riduzione del 20% RRR HR 0.80 (0.73-0.88) p <0.001
Inclisiran	ORION-4 (in corso, 2026) VICTORION-2P (in corso, 2027) VICTORION-1P (prev prim, in corso) ORION 9-10-11 pooled analysis	MACE-1 di 5 (primario) MACE-3 (primario) MACE (primario) MACE, MI, or stroke	morte coronarica, infarto miocardico, ictus fatale o non fatale, rivascularizzazione coronarica urgente Riduzione MACE HR 0.75 (0.60–0.94), infarto miocardico fatale/non-fatale HR 0.81 (0.51–1.29), ictus fatale/non-fatale HR 0.80 (0.39–1.67)
Icosapent Etile	REDUCE-IT (anche T2D, statina +/- ezetimibe, iperTG + evento CV o T2D+1FR)	MACE-5 (primario) MACE-3 (secondario)	Riduzione del 25% RRR (NNT = 21) HR 0.75 (0.68-0.83) p<0.001 Riduzione del 26% RRR (NNT = 28) HR 0.74 (0.65-0.83) p<0.001
Fibrato	FIELD (feno in T2D no statina) ACCORD (feno in T2D RCV alto) PROMINENT (pema in iperTG)	MACE-3 (primario)	FIELD: HR 0.89 (0.75-1.05) p = 0.16 ACCORD: HR 0.92 (0.79-1.08) p = 0.32 PROMINENT: HR 1.03 (0.91-1.15)

MACE-3 (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale); MACE-4 (MACE-3 + ospedalizzazione per angina), MACE-5 (MACE-4 + rivascularizzazione coronarica)

Dati di outcome cardiovascolare vs placebo dei farmaci ipocolesterolemizzanti



PCSK9-I sembrano mostrare un comportamento diverso rispetto a statine, ezetimibe e acido bempedoico circa la relazione tra la riduzione di LDL-C e la riduzione del rischio CV

- statin study
- ezetimibe study
- bempedoic acid study
- PCSK9-I study

Figure. Relationship between reduction in LDL-C in mmol/L (x axis) and percentage reduction in vascular events (y axis)

Indicazioni e modalità prescrittiva dei farmaci ipocolesterolemizzanti

Farmaco	Indicazioni	Modalità prescrittiva
Statina	LDL-C non a target con dieta dopo almeno 6 mesi	Nota 13 AIFA
Ezetimibe	LDL-C non a target con statina alla massima dose tollerata o intolleranza/controindicazione alla statina	Nota 13 AIFA
Acido Bempedoico	LDL-C non a target con statina alla massima dose tollerata + ezetimibe o intolleranza/controindicazione alla statina e/o ezetimibe	Piano terapeutico AIFA (6-12 mesi) specialista e medico di medicina generale
Alirocumab	LDL-C non a target con statina alla massima dose tollerata +/- altri farmaci ipolipemizzanti o intolleranza/controindicazione alla statina	Piano terapeutico piattaforma AIFA (6-12 mesi) specialista abilitato, farmacia ospedaliera
Evolocumab	LDL-C non a target con statina alla massima dose tollerata +/- altri farmaci ipolipemizzanti o intolleranza/controindicazione alla statina	Piano terapeutico piattaforma AIFA (6-12 mesi) specialista abilitato, farmacia ospedaliera
Inclisiran	LDL-C non a target con statina alla massima dose tollerata +/- altri farmaci ipolipemizzanti o intolleranza/controindicazione alla statina	Piano terapeutico piattaforma AIFA specialista abilitato, farmaco ospedaliero
Icosapent Etile	TG >150 mg/dl con statina + malattia cardiovascolare accertata o diabete e almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare	Piano terapeutico piattaforma AIFA specialista abilitato
Fibrato (feno)	Ipertrigliceridemia grave con o senza HDL-C basso con statina o intolleranza/controindicazione alla statina	Nota 13 AIFA

Non sono riportate le indicazioni per le dislipidemie familiari

Criteri di rimborsabilità dei farmaci ipocolesterolemizzanti

Tabella 1. Attuali criteri di rimborsabilità dei farmaci per la gestione dell'ipercolesterolemia in Italia.

Categoria di rischio	Definizione secondo la Nota 13 ^a	Obiettivi di C-LDL secondo la Nota 13	Obiettivi di C-LDL secondo le linee guida ESC/EAS 2019	Farmaci prescrivibili a carico del SSN				Farmaci prescrivibili a carico del SSN	
				Trattamento di I livello	Trattamento di II livello	Criteri per la rimborsabilità di acido bempedoico	Criteri per la rimborsabilità di PCSK9i ^b	Icosapent Etile	Fibrato (feno) Nota 13
Molto alto	- Score di rischio ≥10% - Malattia coronarica - Ictus ischemico - PAD - Pregresso infarto - Bypass aortocoronarico - Diabete con uno o più fattori di rischio CV e/o marker di danno d'organo (es. microalbuminuria) - IRC grave (FG 15-29 ml/min/1.73 m²)	<70 mg/dl (riduzione ≥50%)	Riduzione C-LDL ≥50% dal basale e obiettivo di C-LDL <55 mg/dl	Atorvastatina ^c Pravastatina, fluvastatina, lovastatina, simvastatina ^{c,d} Rosuvastatina nei pazienti con evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine	Ezetimibe + statina (in associazione estemporanea o preconstituita) ^d	C-LDL ≤88 mg/dl Distanza dal target non >20%	Prevenzione secondaria ★ - C-LDL >70 mg/dl - Età ≤80 anni - Terapia da ≥6 mesi con statina alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con intolleranza alle statine e/o all'ezetimibe; oppure dopo una rilevazione di C-LDL in caso di IMA negli ultimi 12 mesi o eventi cardiovascolari multipli o intolleranza a statine e/o ezetimibe	18-80 anni - ASCVD - BMI ≥27 Kg/m² - TG >200 mg/dl (3 determ.) - LDL <70 mg/dl con statina alta intensità alla massima dose tollerata + ezetimibe +/- acido bempedoico (no con PCSK9-I o Inclisiran)	HDL basse (<40 mg nei maschi e 50 nelle femmine) e/o TG > 200 mg/dl con statina
Alto	- Score di rischio 5-10% - Dislipidemie familiari - Ipertensione severa - Diabete senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo - IRC moderata (FG 30-59 ml/min/1.73 m²)	<100 mg/dl	Riduzione C-LDL ≥50% dal basale e obiettivo di C-LDL <70 mg/dl	Simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, atorvastatina ^d Preferenzialmente atorvastatina se necessaria riduzione C-LDL >50%	Rosuvastatina Ezetimibe + statina (in associazione estemporanea o preconstituita) ^d	C-LDL ≤125 mg/dl Distanza dal target non >20%	Prevenzione primaria - Ipercolesterolemia familiare eterozigote - C-LDL ≥130 mg/dl - Età ≤80 anni - Terapia da ≥6 mesi con statina alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con intolleranza a statine e/o ezetimibe		
Moderato	Score di rischio 4-5%	<115 mg/dl	Obiettivo C-LDL <100 mg/dl	Simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, atorvastatina ^d		C-LDL ≤145 mg/dl Distanza dal target non >20%			
Medio	Score di rischio 2-3%	<130 mg/dl	Obiettivo C-LDL <100 mg/dl	Modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi	Simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, atorvastatina ^d	C-LDL ≤162 mg/dl Distanza dal target non >20%			

C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; CV, cardiovascolare; FG, filtrato glomerulare; IMA, infarto miocardico acuto; IRC, insufficienza renale cronica; PAD, arteriopatia periferica; PCSK9i, inibitore della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (alirocumab, evolocumab, inclisiran); SSN, Servizio Sanitario Nazionale.

^aÈ sufficiente la presenza di uno dei criteri elencati.

^bDevono essere soddisfatti tutti i criteri elencati come da piano terapeutico "web-based".

^cNei pazienti con sindromi coronariche acute o in quelli sottoposti a interventi di rivascolarizzazione percutanea è indicata atorvastatina a dosaggio elevato (≥40 mg).

^dNei pazienti che siano intolleranti alle statine, per il conseguimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia.

* RCV elevato (ASCVD o DT2 con 1 FR o danno d'organo)

Effetti collaterali e limiti dei farmaci ipocolesterolemizzanti

Farmaco	Dose/Somministrazione	GFR/epatopatia	Effetti collaterali
Statina	5-10-20-40-80 mg per os, giornaliera	GFR>30 ml/min (rosuva) Epatopatia Child/Pugh A (rosuva e atorva)	Mialgia (1-2% RCT e 10-29% s. osservazionale)^ Miopatia (1/1.000), Rabdomiolisi (1/10.000)^ Ipertransaminasemia, Danno epatico (1/100.000)^ Insorgenza diabete (0.1-0.2% anno)^
Ezetimibe	10 mg per os, giornaliera	Epatopatia Child/Pugh A	Mialgia, miopatia, rabdomiolisi Ipertransaminasemia
Acido Bempedoico	180 mg per os, giornaliera	GFR>30 ml/min Epatopatia Child/Pugh A-B Simva ≤20 mg (miosite)	Iperuricemia, gotta, colelitiasi, ipertransaminasemia
Alirocumab	75-150 mg sc*, bisettimanale 300 mg sc*, mensile	GFR >30 ml/min Epatopatia Child/Pugh A-B	Reazione sito iniezione (raro) No effetto diabetogeno
Evolocumab	140 mg sc*, bisettimanale	Dialisi Epatopatia Child/Pugh A-B e C (con precauzione)	Reazione sito iniezione (raro) No effetto diabetogeno
Inclisiran	284 mg sc**, (tri)-semestrale	Dialisi con precauzioni Epatopatia Child/Pugh A-B	Reazione sito iniezione, artralgia, IVU, bronchite No effetto diabetogeno
Icosapent Etile	2 gr x2 volte per os, giornaliera	-	Sanguinamento minore Fibrillazione/Flutter Atriale
Fibrato	145 mg per os, giornaliera	GFR >30 ml/min Nessuna epatopatia	Mialgia, miopatia, rabdomiolisi (con statina) Ipertransaminasemia

*penna preriempita (2-8°C), siti iniettivi come insulina, somm. da paziente;

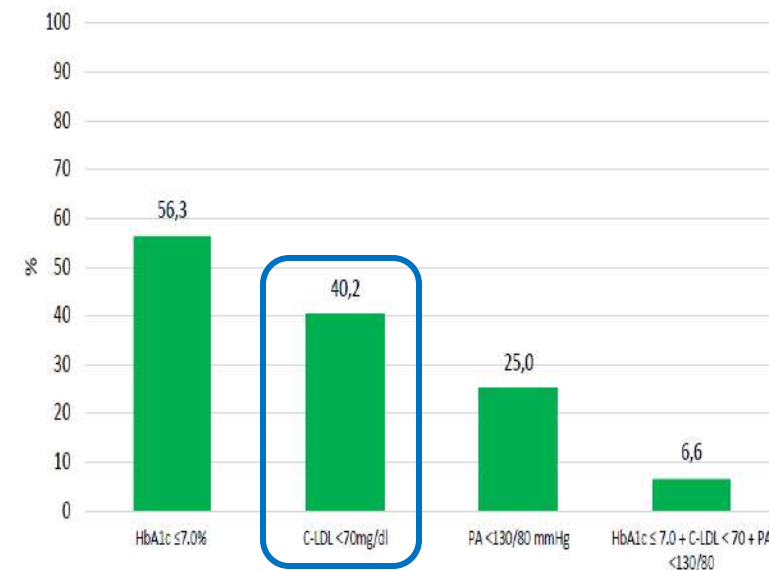
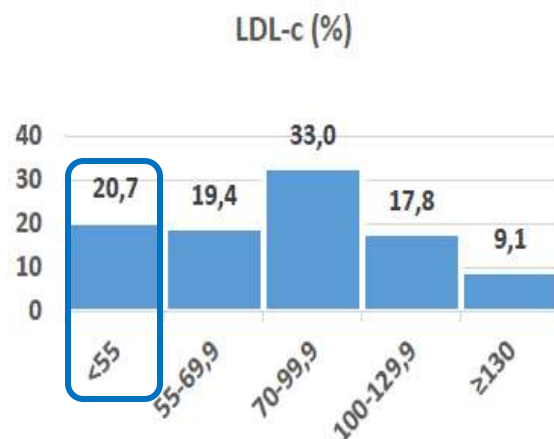
**siringa preriempita (ambiente), siti iniettivi come insulina, somm. da sanitario

^Adhyaru Nature Review 2018

**Lipidi:
cogliamo le opportunità
basate sull'evidenza per
raggiungere i target**

LDL colesterolo - basso raggiungimento del target e scarso uso delle nuove opportunità ipolipemizzanti nel diabete tipo 2

Dati Annali AMD 2023



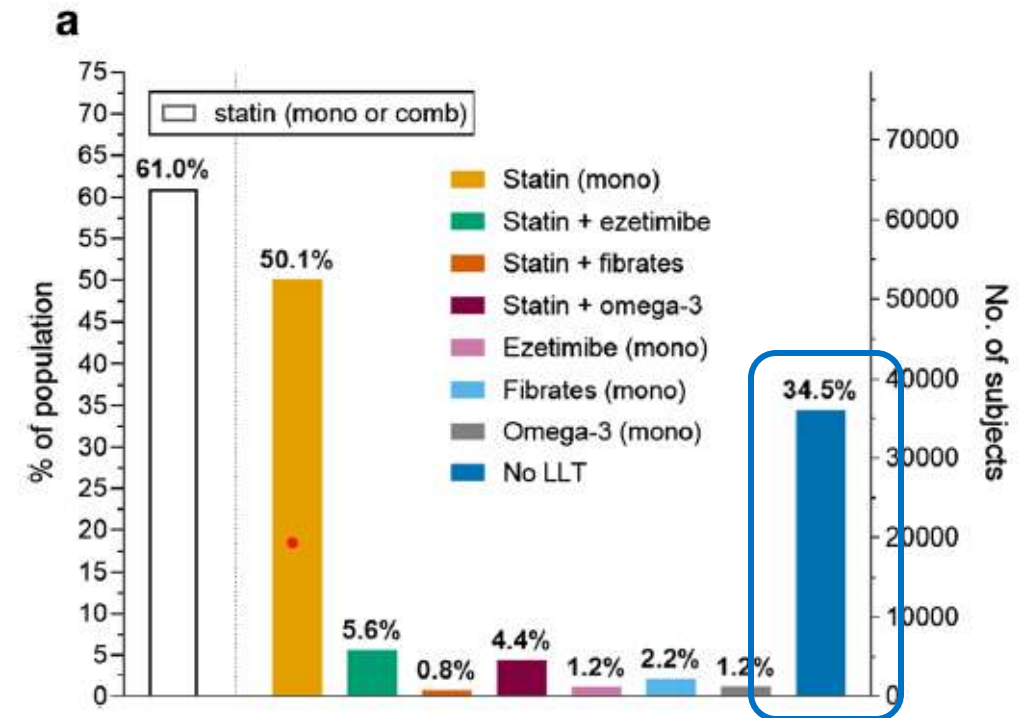
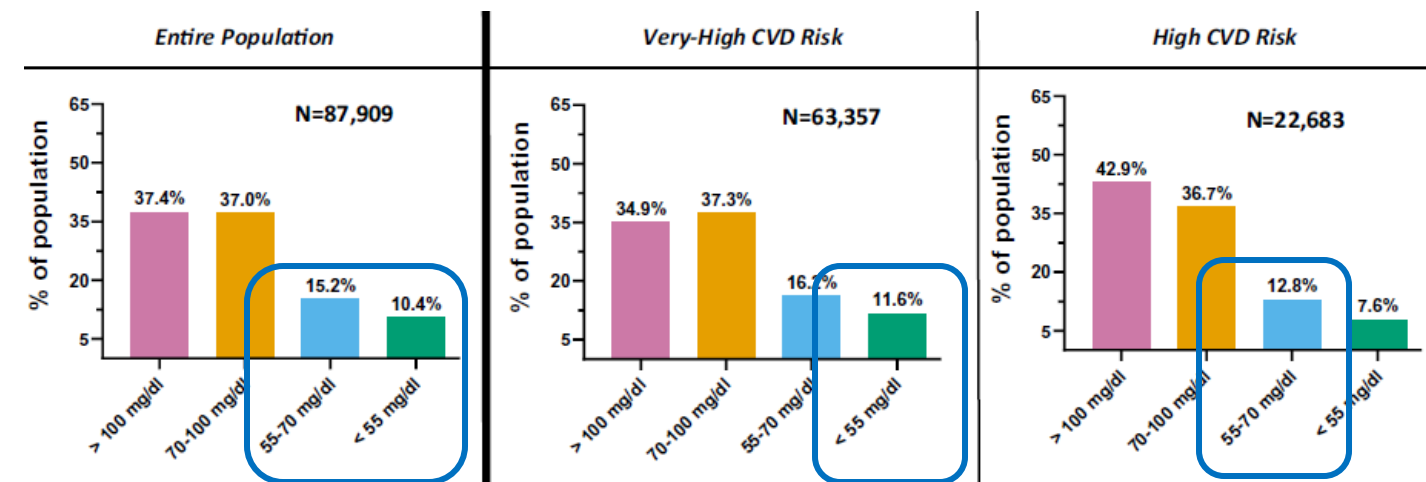
LLT	68,7
Statine	93,2
Fibrati	5,0
Omega-3	10,3
Ezetimibe	33,7
PCSK9i	0,5

LDL colesterolo - basso raggiungimento del target e scarso uso delle nuove opportunità ipolipemizzanti nel diabete tipo 2

Studio real world DARWIN-T2D

Collection data survey from 46 diabetes outpatient clinics

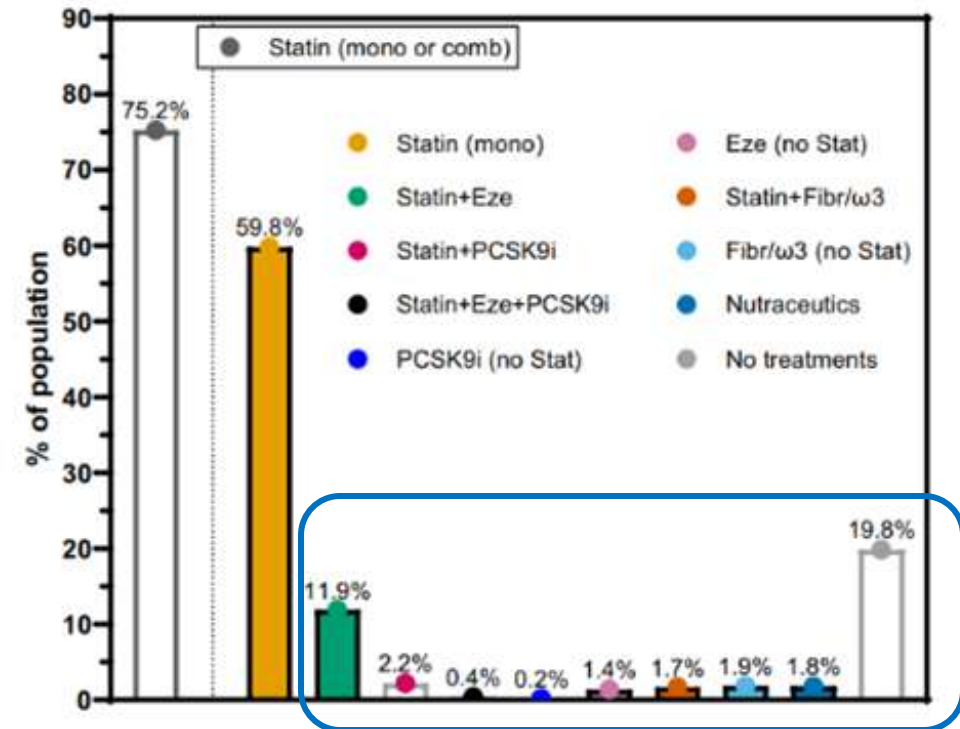
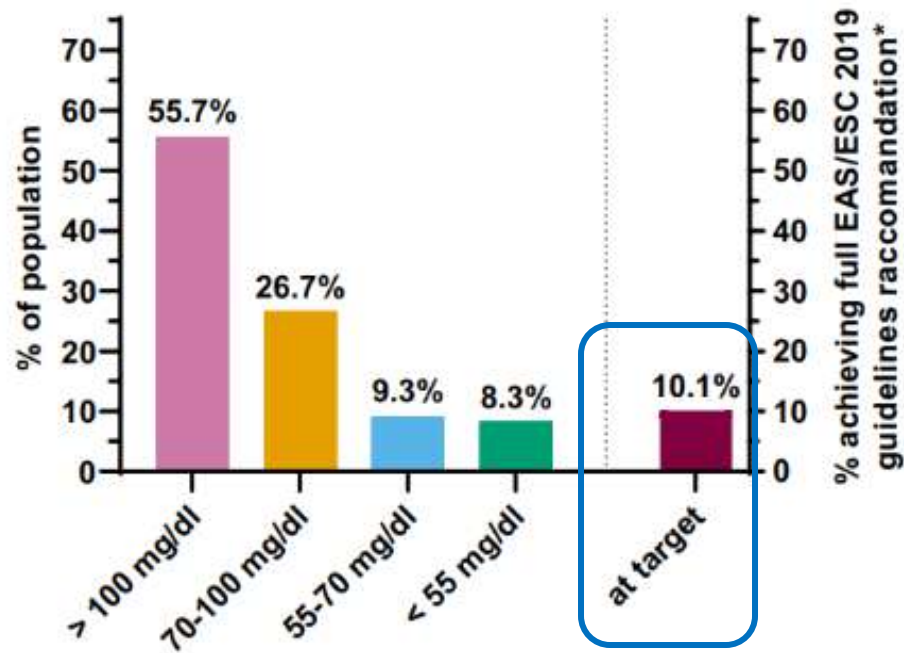
(following 281.381 subjects, including **104.726 T2D patients**, using ESC 2016-2019 guidelines)



At the time of data collection (2015-2016)
PCSK9-I were not available in Italy

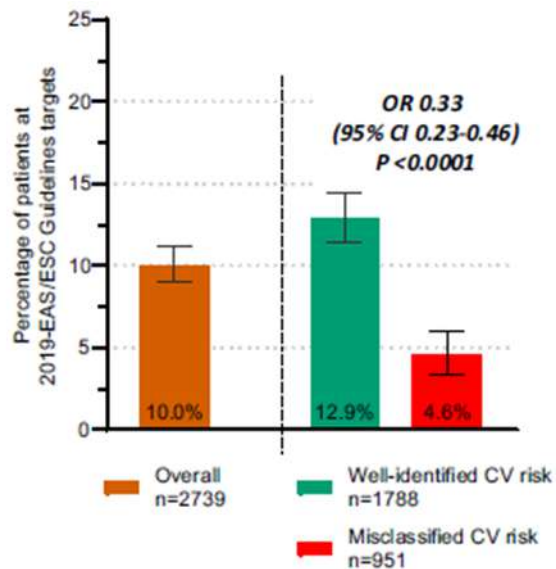
Percezione del rischio da parte del medico

Cross-sectional self-reported survey
involving 67 Italian specialist physicians
n. 2844 T2D patients at very-high (72%) or high-cardiovascular risk (27%)

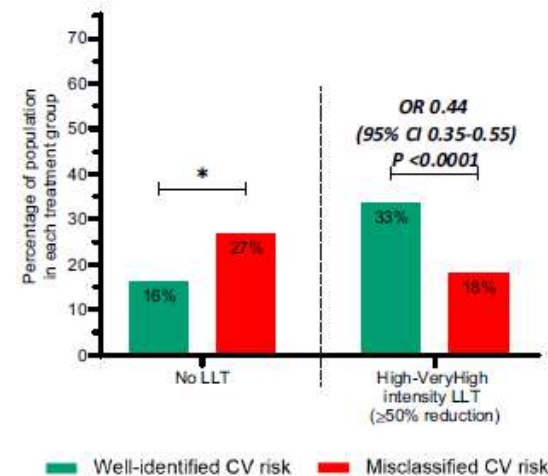


Percezione del rischio da parte del medico

		Physician-based CVD risk assessment and LDL-c suggested targets			
		Very-High <55 mg/dl	High <70 mg/dl	Moderate <100 mg/dl	Low <130 mg/dl
Guidelines-recommended CVD risk stratification and LDL-c recommended targets	Very-high <55 mg/dl	1337	496	127	1
	High <70 mg/dl	29	391	328	2
	Moderate <100 mg/dl	0	5	26	0
		Subjects with well-identified CV risk N = 1788 (63.3%)			
		Subjects with physician-based misclassified CV risk N= 951 (34.7%)			



Relazione tra errata classificazione del rischio e raggiungimento del target



Relazione tra errata classificazione del rischio e terapia ipolipemizzante

OD <1 indica la bassa probabilità per questi pazienti di raggiungere il target adeguato ed essere trattati in maniera intensiva

Sicurezza dei bassi livelli di LDL-colesterolo

Safety and efficacy of very low LDL-cholesterol intensive lowering: a meta-analysis and meta-regression of randomized trials

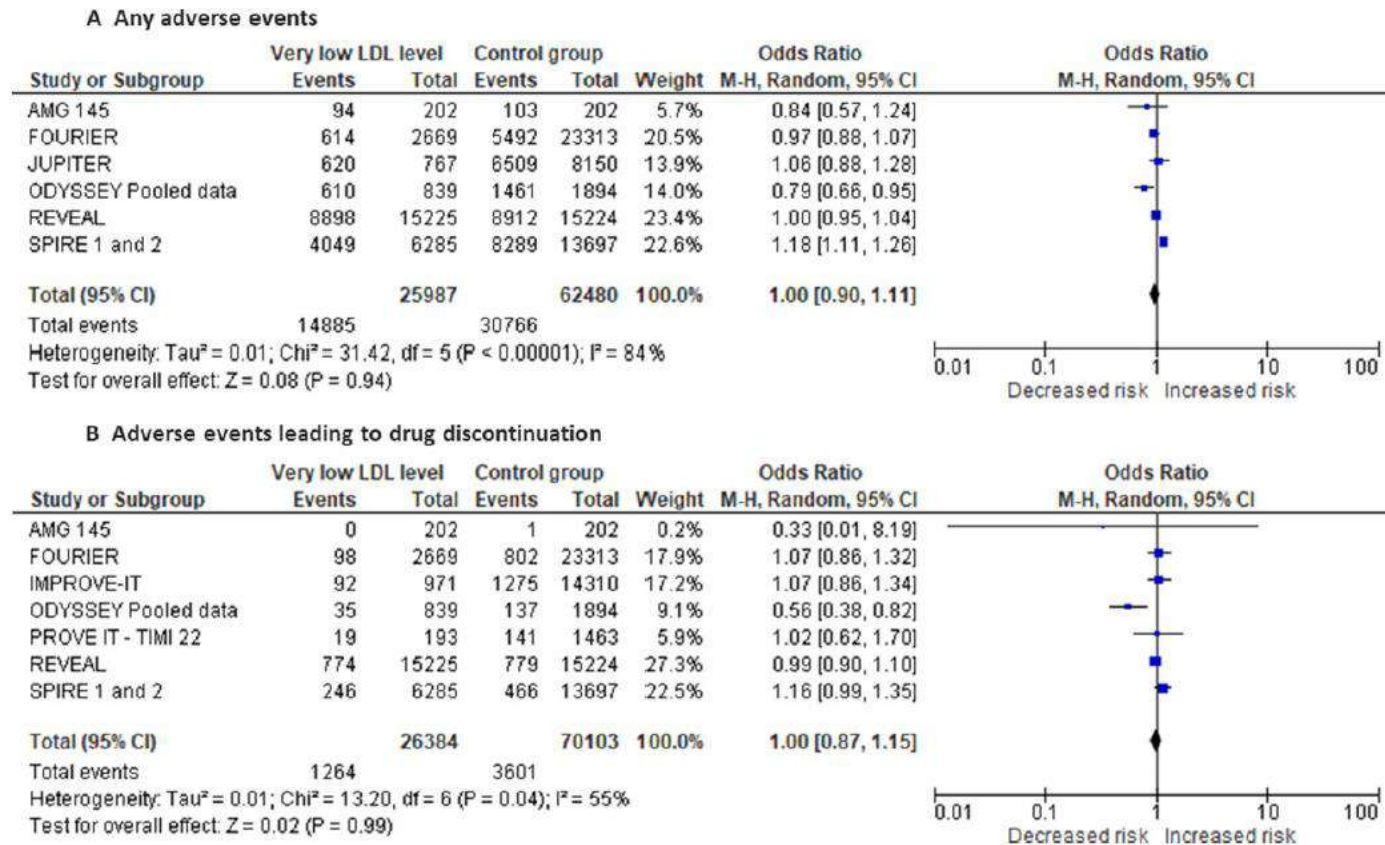
Table 1 Main descriptors of the included studies

	Type of pts	Tested treatments	N. pts in the very low LDL-C group	LDL-C values in the very low group	N. pts in the control group	LDL-C values in the control group	Follow-up duration (months)
AMG 145	Primary prevention	Evolocumab vs. Placebo	202	Mean 26 mg/dL	202	Mean 103 mg/dL	3
FOURIER	Secondary prevention (prior MI, prior stroke, PAD)	Evolocumab vs. Placebo	2669	<19 mg/dL	23 313	≥68 mg/dL	26.4
GLAGOV	Secondary prevention (documented CAD)	Evolocumab vs. Placebo	484	Mean 37 mg/dL	484	Mean 93 mg/dL	19
IMPROVE-IT	Secondary prevention (recent ACS)	Simvastatin 40 mg + Ezetimibe vs. Simvastatin 40 mg + Placebo	971	<30 mg/dL	14 310	≥30 mg/dL	72
JUPITER	Primary prevention	Rosuvastatin 20 mg vs. Placebo	767	<30 mg/dL	8150	≥30 mg/dL	22.8
ODYSSEY OUTCOMES	Secondary prevention (recent ACS)	Alirocumab vs. Placebo	730 for safety analyses 3357 for efficacy analyses	<15 mg/dL for safety analyses <25 mg/dL for efficacy analyses	730 for safety analyses 3357 for efficacy analyses	Propensity score matched placebo patients with LDL ≥15 mg/dL for safety analyses and ≥25 mg/dL for efficacy analyses	36
ODYSSEY pooled data	Secondary prevention (CAD or CV disease)	Alirocumab vs. Placebo	839	<25 mg/dL	1894	Propensity score matched placebo patients with LDL ≥25 mg/dL	26
PROVE IT—TIMI 22	Secondary prevention (recent ACS)	Atorvastatin 80 mg vs. Pravastatin 40 mg	193	<40 mg/dL	1463	≥40 mg/dL	24
REVEAL	Secondary prevention (atherosclerotic disease)	Anacetrapib vs. Placebo	15 225	Mean 38 mg/dL	15 224	Mean 61 mg/dL	49.2
SPIRE 1 and 2	Primary or secondary prevention (high CV risk or CV disease)	Bococizumab vs. Placebo	6285	≤25 mg/dL	13 697	>25 mg/dL	7 months SPIRE 1, 12 months SPIRE 2

ACS = acute coronary syndrome; CAD = coronary artery disease; CV = cardiovascular; MI = myocardial infarction; PAD = peripheral artery disease

Sicurezza dei bassi livelli di LDL-colesterolo

Safety and efficacy of very low LDL-cholesterol intensive lowering: a meta-analysis and meta-regression of randomized trials



Very low LDL-C levels on intensive lipid-lowering treatments are not associated with any adverse event

- Tumori OR 1.02 (0.95-1.10)
- Ictus emorragico OR 0.89 (0.66-1.20)
- Diabete OR 1.16 (0.91-1.47)
- Disordini neurocognitivi OR 0.97 (0.91-1.04)
- Disordini epatobiliari OR 0.99 (0.83-1.18)
- Disordini muscolari OR 0.94 (0.77-1.13)

Figure 3 Odds ratios for any adverse events (panel A) and adverse events leading to drug discontinuation (panel B) in the very low low-density lipoprotein cholesterol group vs. control group.

Sicurezza dei bassi livelli di LDL-colesterolo

Safety and efficacy of very low LDL-cholesterol intensive lowering: a meta-analysis and meta-regression of randomized trials

Very low LDL-C levels on intensive lipid-lowering treatments maintain a persistent reduction of cardiovascular events.

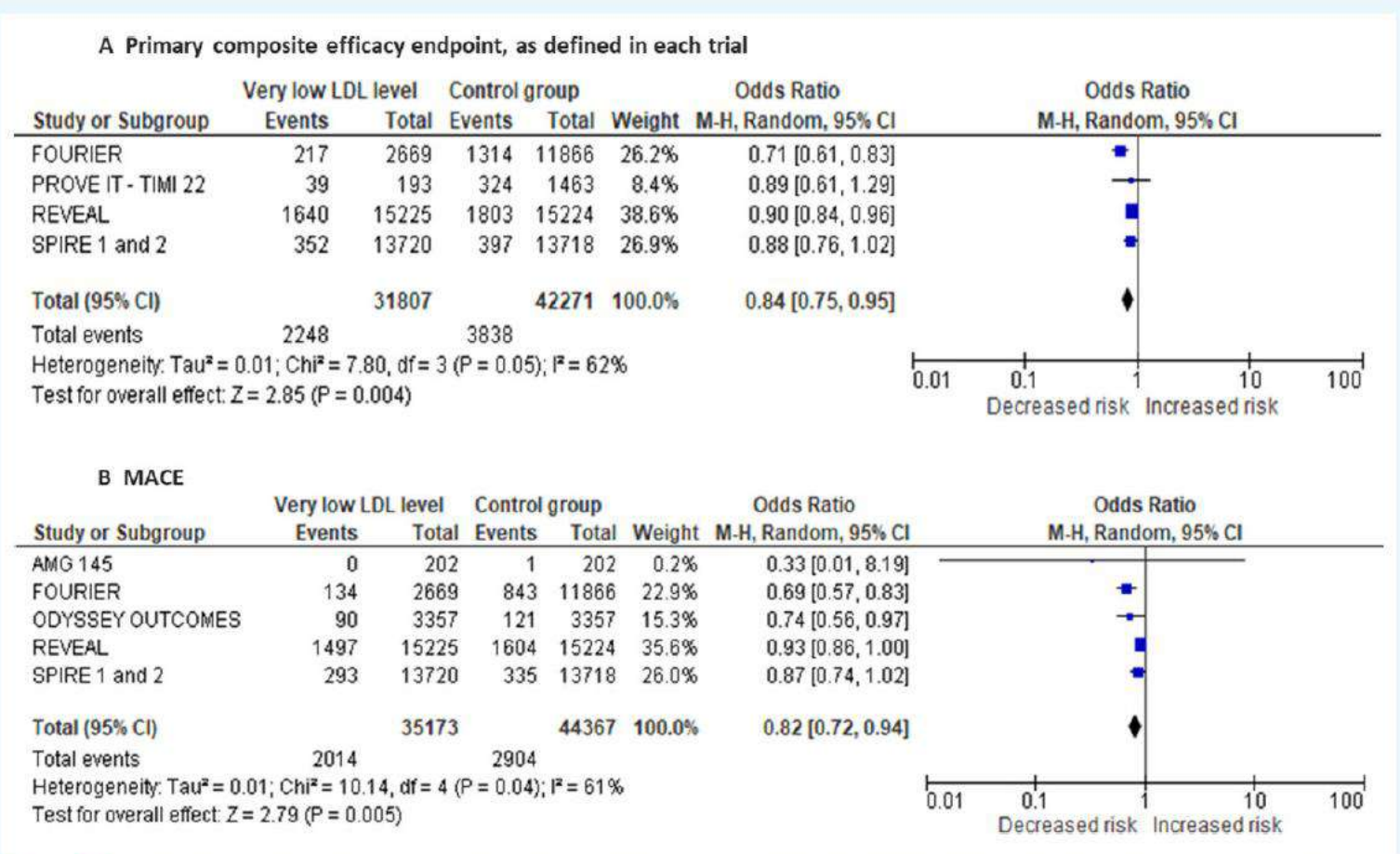


Figure 7 Odds ratios for the primary composite efficacy endpoint, as defined in each trial (panel A) and major adverse cardiovascular events (MACE, panel B) in the very low low-density lipoprotein cholesterol group vs. control group.

Colesterolo LDL – impatto dell'intensificazione del trattamento ipolipemizzante sulla prevenzione degli eventi cardiovascolari (studio real world DARWIN-T2D)

Collection data survey from 46 diabetes outpatient clinics
(following 281.381 subjects, including 104.726 T2D patients)

Stima della riduzione del rischio ottenuta portando a target n=87909 pazienti con diabete tipo 2

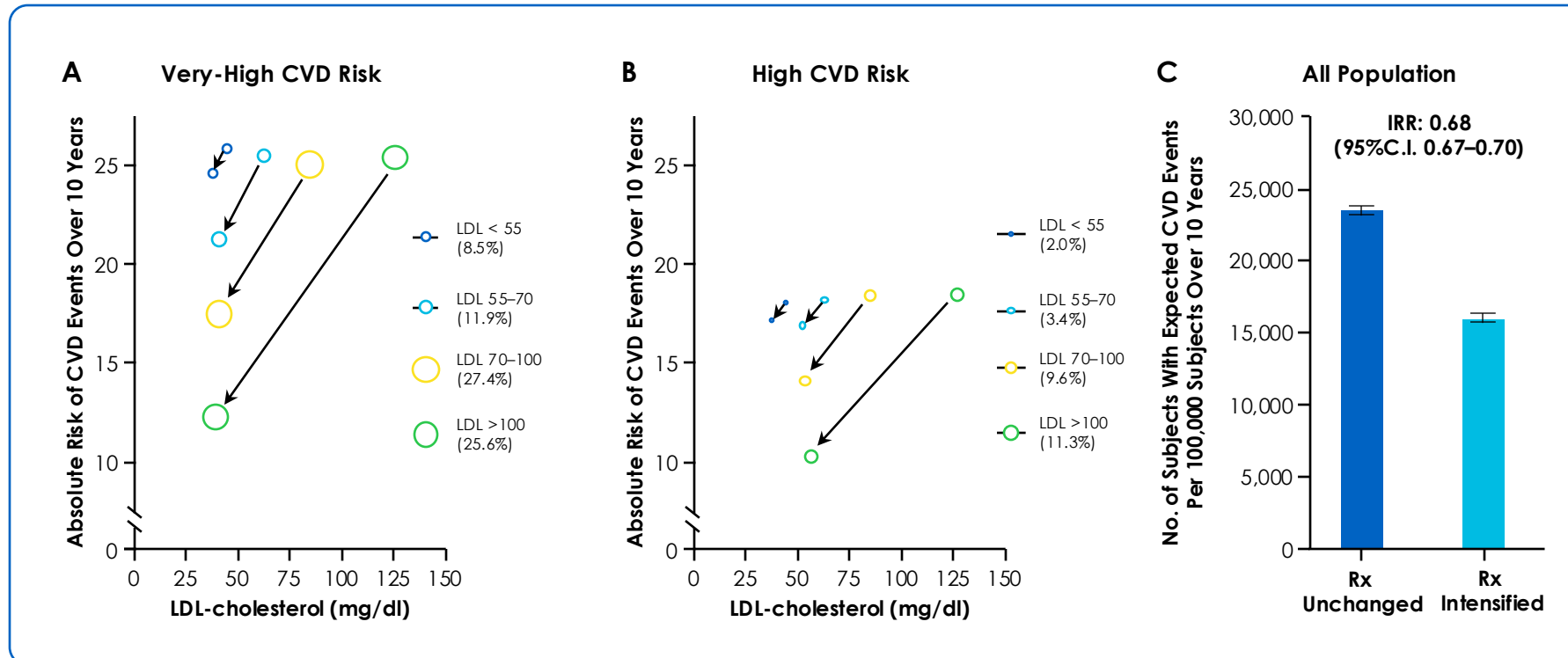


Fig. 4 Expected benefit of recommended LDL-c reduction. Panel **A** and **B** shows the absolute risk reduction achievable with treatments aimed to reach LDL-c targets in each group stratified by starting LDL-c levels (number in brackets are the proportion of subjects each group over the entire population). Panel **C** Expected number of subjects experiencing CVD events over 10 years (/100,000 subjects) in case of unchanged or changed cholesterol-lowering treatments

32% cardiovascular events
incidence reduction
(incidence rate-ratio 0.68; 95% C.I.
0.67–0.70, $p < 0.001$).

**Riduzione MACE del 32% in 10
anni (circa 8000 eventi evitati per
100.000 pazienti trattati)**

Opzioni necessarie per questi risultati: 43% HIS, 30% HIS+ezet, 27% HIS+PCSK9-I+ezet + aggiunta precoce terapie di combinazione + aggiunta ac. bempedoico per intolleranti alle statine.

Algoritmo di trattamento per pazienti a rischio CV alto e molto alto

STEP-RCV Project: ScienTific Expert Panel per i pazienti a rischio cardiovascolare alto e molto alto: come ottimizzare la terapia ipolipemizzante

Furio Colivicchi¹, Marcello Arca², Stefania Angela Di Fusco¹, Angela Pirillo³, Alberico L. Catapano^{4,5}

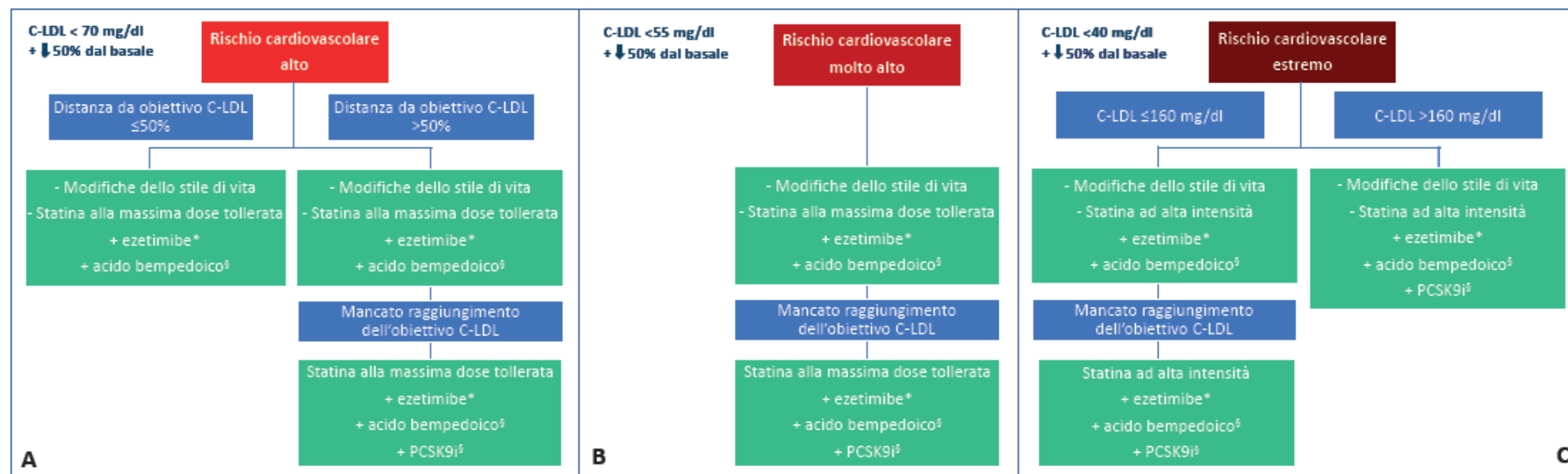


Figura 4. Algoritmi per la gestione del rischio cardiovascolare alto (A), molto alto (B) ed estremo (C) associato all'ipercolesterolemia. Nei pazienti a rischio estremo la combinazione degli agenti ipolipemizzanti orali e la scelta dell'inibitore della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9i) vanno individualizzate sulla base degli effettivi livelli di partenza di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) e tollerabilità del trattamento statinico. Per l'efficacia attesa fare riferimento alla Figura 2.

*Preferire le formulazioni con combinazioni a dose fissa di ezetimibe con statina o acido bempedoico.

[§]La prescrizione deve rispettare le indicazioni di rimborsabilità dell'ente regolatorio nazionale, l'Agenzia Italiana del Farmaco.

Algoritmo di trattamento per pazienti a rischio CV alto e molto alto

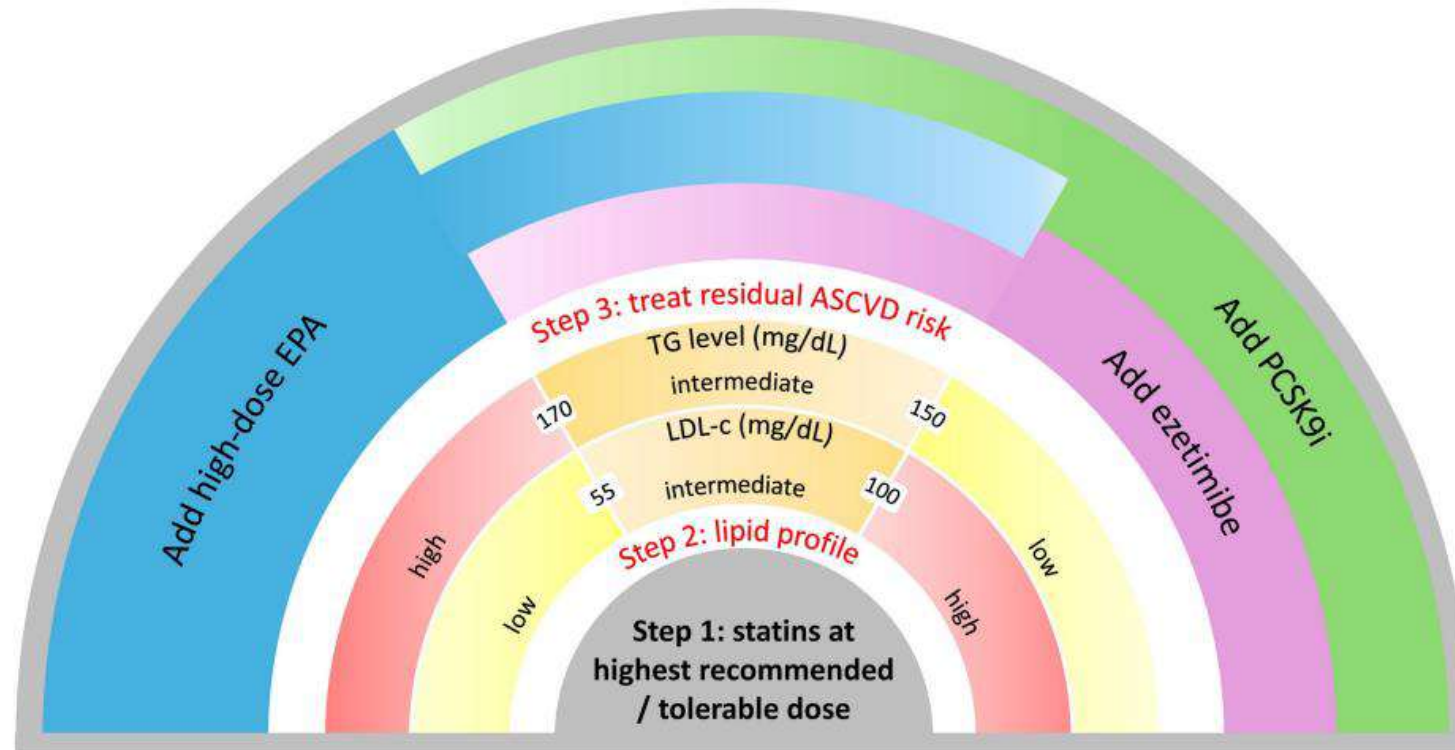
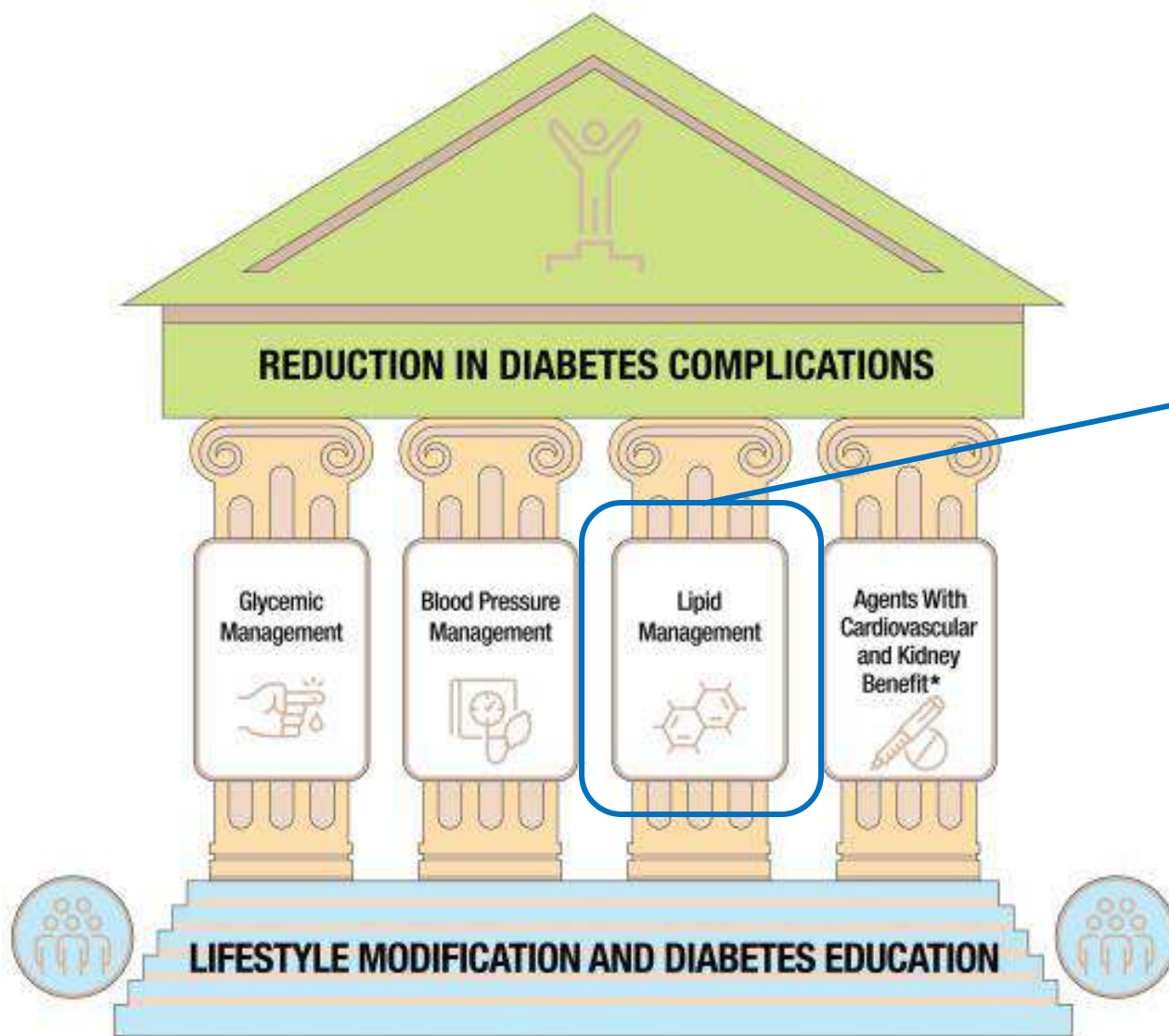


Figure 5 A 'desk-card' summary of combination therapeutic strategies in high-risk patients on optimal, tolerated statin therapy. Evaluation of the lipid profile of the individual once established on optimum tolerated statin treatment allows further therapeutic decisions to be made. Further LDL-C lowering is mandated when LDL-C is high. When TG is elevated, this risk can be addressed with high-dose EPA treatment. These are not mutually exclusive as seen in the Case Studies in figure 4; with mixed hyperlipidaemia a combination of approaches may be appropriate. A version with units in mmol/L is included in online supplemental figure 1. ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; EPA, eicosapentaenoic acid; LDL, low-density lipoprotein; PCSK9i, Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor; TG, triglyceride.

Conclusioni



- ✓ **Stratificare correttamente il rischio cardiovascolare del paziente diabetico**
- ✓ **Raggiungere il target di LDL-C anche se molto basso**
(ridurre il rischio cardiovascolare)
- ✓ **Raggiungere il target di non-HDL e TG**
(ridurre il rischio residuo legato ai lipidi)
- ✓ **Utilizzare le terapie più attuali**
(in associazione e precocemente)

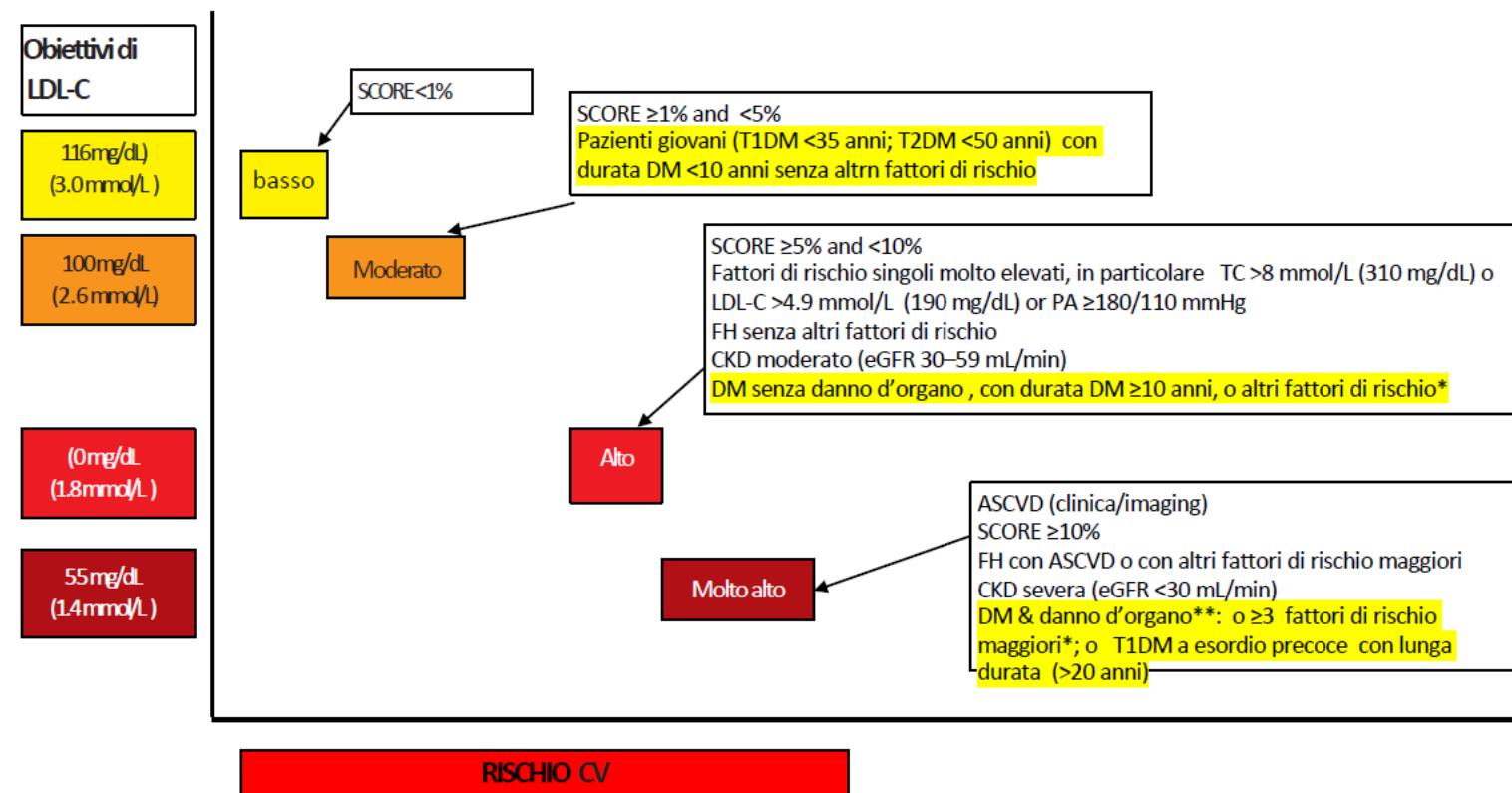
Nuovi farmaci

Lomitapide, anti ANGPTL3, anti Apo CIII, PCSK9-I orali, Deattivatori genici di PCSK9

Grazie per l'attenzione

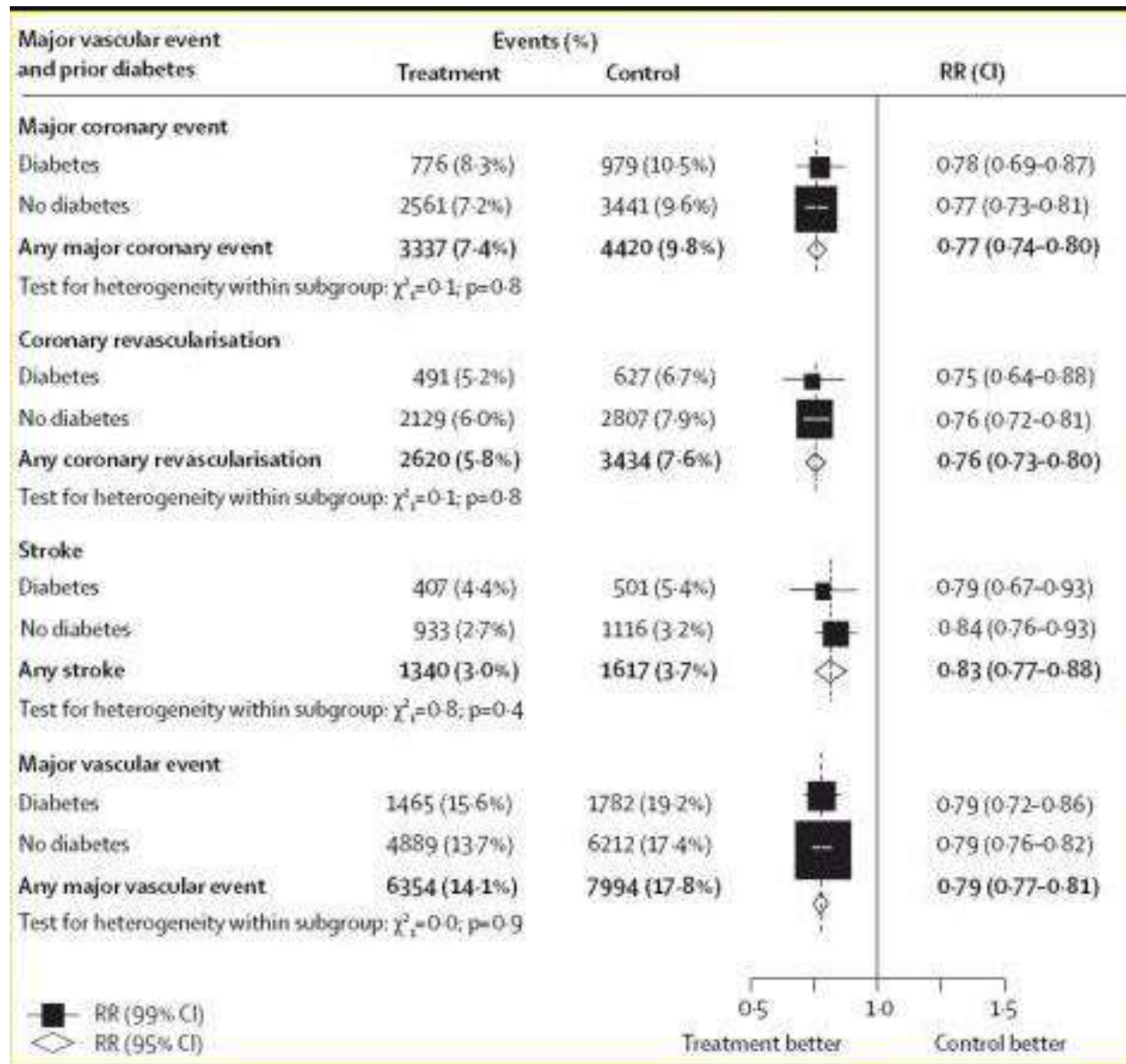
Figura 1 ♦ Linee Guida 2019 ESC/EAS

Le linee Guida 2019 ESC/EAS raccomandano una riduzione del LDL-C $\geq 50\%$ e target di LDL-C < 70 (1.8 mmol/L) e < 55 mg/dL (1.4 mmol/L) in pazienti a rischio alto e molto alto, rispettivamente. Questo obiettivi sono più stringenti dei precedenti perché maggiore è la riduzione assoluta di LDL-C, maggiore è la riduzione del rischio CV



*Età, ipertensione, dislipidemia, fumo, obesità

** Proteinuria, danno renale definito da eGFR < 30 mL/min/1.73 m², ipertrofia ventricolare sinistra, retinopatia



STATINE

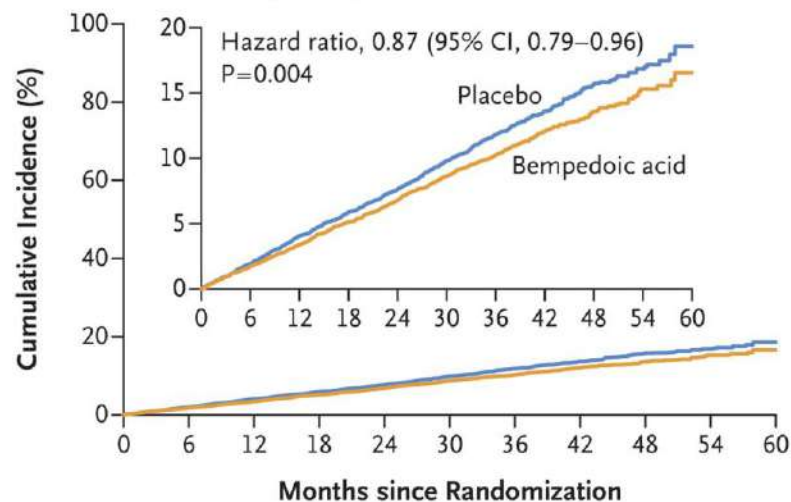
Per ogni riduzione di LDL-C di 1 mmol/l (38.8 mg/dl)

c'è una riduzione del rischio relativo di CVD in 5 anni del 22%

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 2008 (371)117-125

Clear outcome
ac bempedoico

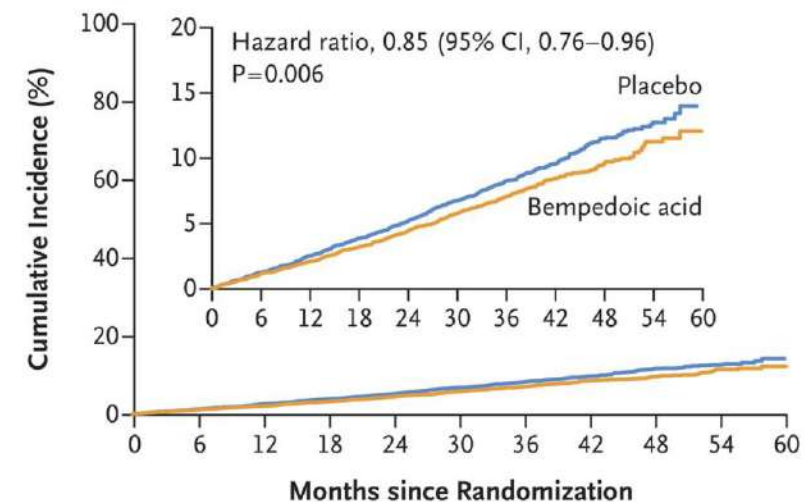
A Four-Component MACE (Primary End Point)



No. at Risk

Placebo	6978	6779	6579	6401	6206	5995	5105	2524	1207	513	55
Bempedoic acid	6992	6816	6654	6472	6293	6106	5257	2601	1240	556	74

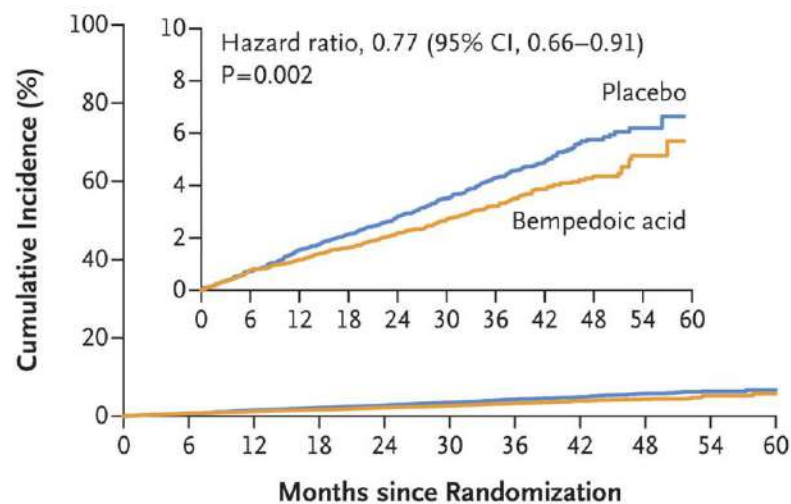
B Three-Component MACE



No. at Risk

Placebo	6978	6828	6883	6536	6368	6193	5321	2649	1279	554	62
Bempedoic acid	6992	6859	6745	6604	6457	6298	5453	2724	1317	591	80

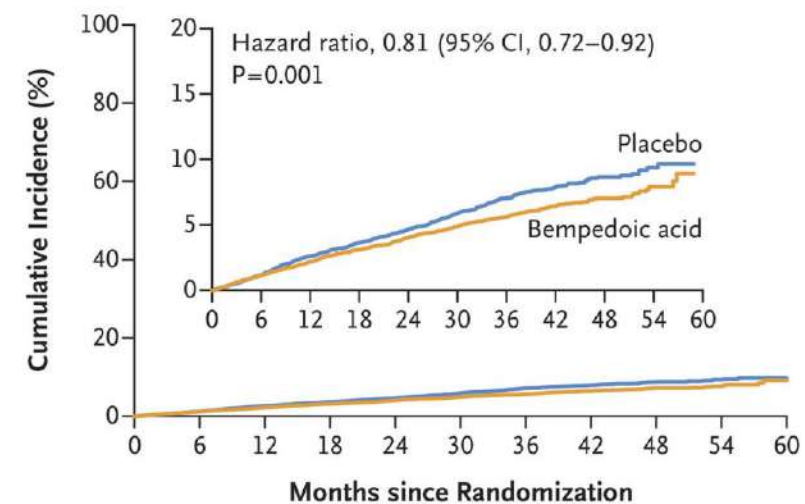
C Fatal or Nonfatal Myocardial Infarction



No. at Risk

Placebo	6978	6839	6704	6578	6420	6266	5388	2684	1304	562	64
Bempedoic acid	6992	6865	6767	6636	6498	6354	5516	2767	1337	603	81

D Coronary Revascularization



No. at Risk

Placebo	6978	6803	6623	6469	6289	6104	5200	2582	1247	527	57
Bempedoic acid	6992	6832	6689	6520	6355	6190	5346	2661	1273	573	74

Vasc Health Risk Manag 2023 Jul 6;19:421–431. doi: [10.2147/VHRM.S338424](https://doi.org/10.2147/VHRM.S338424)

To date, there have been no completed dedicated cardiovascular outcome lowering (CVOs) for patients with the Cardiovascular Disease (NCT03705234) and VICTORIAN-2P (NCT05030428) are ongoing CVOs with completion dates anticipated in 2026 and 2027, respectively. ORION-4 is a randomized, parallel-group, placebo-controlled trial of approximately 15,000 participants with a history of ASCVD. The primary outcome is time to first occurrence of a MACE, including death from coronary heart disease, MI, fatal or non-fatal ischemic stroke or urgent coronary revascularization. The study is following patients for a median of 5 years. Similarly, VICTORIAN-2P is also a placebo-controlled trial of approximately 15,000 patients with history of ASCVD and on high-intensity statin therapy. The primary outcome is time to first occurrence of 3-point MACE, consisting of cardiovascular death, non-fatal MI or non-fatal ischemic stroke. The study is event-driven with up to 72 months of follow-up. Finally VICTORIAN-1P (NCT05739383) is evaluating inclisiran for MACE reduction among high-risk primary prevention patients such as those with elevated coronary artery calcium scores or non-obstructive coronary plaque seen on a coronary computed tomography angiogram.

While the results of the CVOTs are ongoing, a recently published pooled patient-level analysis of ORION-9, 10, and 11 provides some insight into the possible cardiovascular benefits of treatment with inclisiran.⁴¹ This analysis used adverse event data reported in the 3 trials to determine the number of reported episodes of MACE, MI, or stroke. The total number of patients included in the analysis was 3655 and over 18 months, there were 8.3% MACE events overall. The inclisiran-treated group achieved a placebo-corrected LDL-C reduction of 51%. When compared to placebo, the incidence of MACE (131 vs 172 events; hazard ratio (HR) 0.75, 95% CI 0.60–0.94), fatal/non-fatal MI (33 vs 41 events; HR 0.81, 95% CI 0.51–1.29), and fatal/non-fatal stroke (13 vs 15 events; HR 0.80, 95% CI 0.39–1.67) were all lower in the inclisiran group.⁴¹ While the HRs for MI and stroke did not achieve statistical significance, they favored treatment with inclisiran in this smaller patient-level analysis. It should be noted that this analysis is likely not sufficiently powered to detect a meaningful difference in these outcomes. While preliminary, these data are encouraging and gives early insight into the ASCVD reduction potential associated with inclisiran, while awaiting the confirmatory CVOTs.