

DIABETE TUTTO INTORNO A TE

TORINO
28/29
Novembre
2025

CONGRESSO REGIONALE
SID AMD PIEMONTE - VALLE D'AOSTA

DAL DIABETOLOGO AL CARDIOLOGO: L'ORIZZONTE E' PIU' LONTANO

**Acido bempedoico: evidenze e
collocazione terapeutica nella
popolazione diabetica**

Katia Bonomo
SSD Malattie Endocrine e Diabetologia
ASLTO3



DIABETE TUTTO INTORNO A TE

Il /la dr./sa Katia Bonomo dichiara di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

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.).



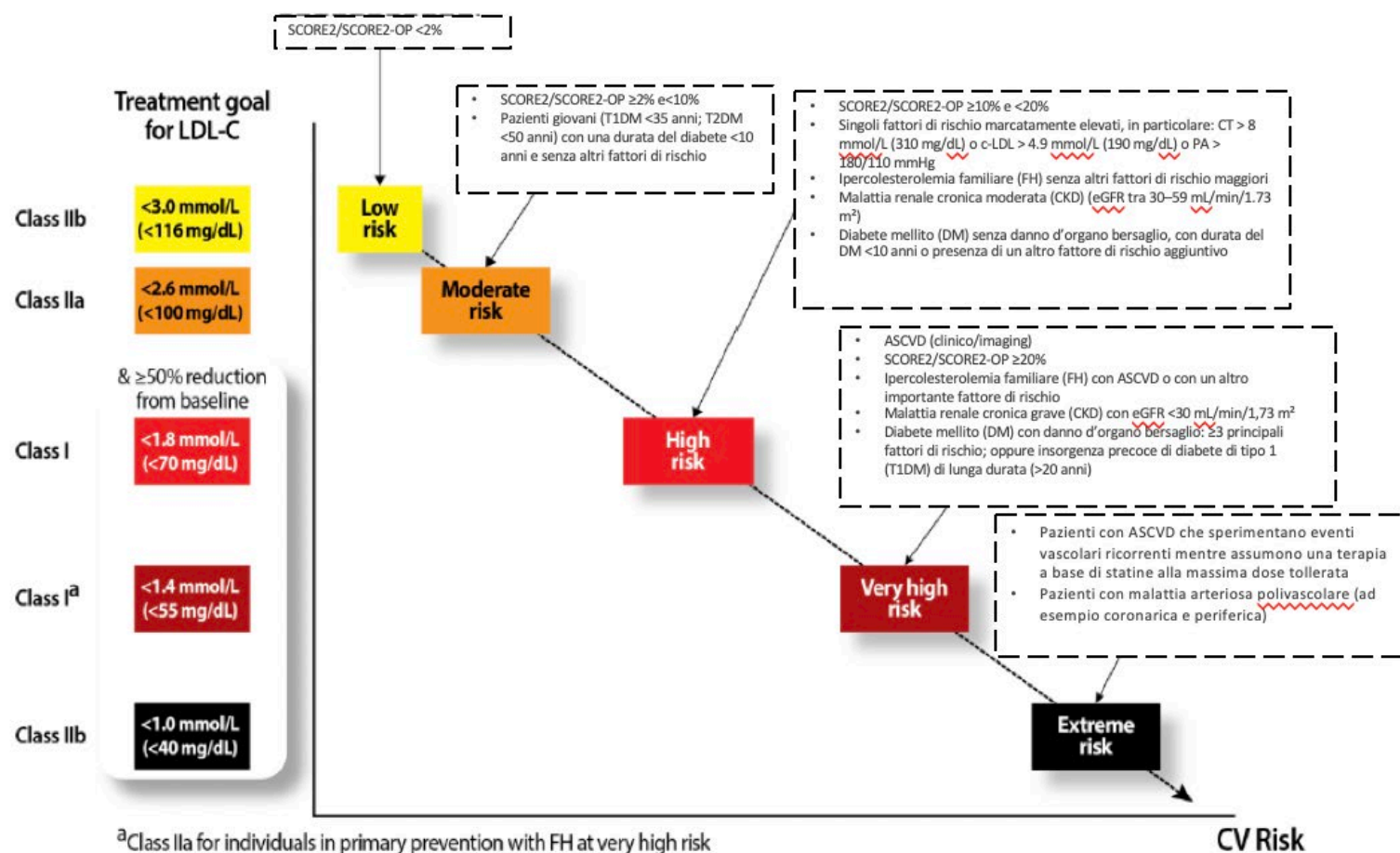
DIABETE TUTTO INTORNO A TE

- 1. Update dei target terapeutici LG ESC/EAS**
- 2. Dati nella popolazione diabetica**
- 3. Evidenze di acido bempedoico nella popolazione diabetica**
- 4. Strategie per raggiungere il target**



DIABETE TUTTO INTORNO A TE

2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines: CV Risk Stratification



L'algoritmo non è cambiato, ma fornisce nuove indicazioni pratiche.

^aClass IIa for individuals in primary prevention with FH at very high risk



DIABETE TUTTO INTORNO A TE

2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines: CV Risk Stratification

Very-high-risk

People with any of the following:

- Documented ASCVD, either clinical or unequivocal on imaging. Documented ASCVD includes previous ACS (MI or unstable angina), **chronic coronary syndromes**, coronary revascularization (PCI, CABG, and other arterial revascularization procedures), stroke and TIA, and peripheral arterial disease. Unequivocally documented ASCVD on imaging includes those findings that are known to be predictive of clinical events, such as **significant plaque on coronary angiography or CT scan** or on carotid or **femoral ultrasound** or **markedly elevated CAC score by CT**.
- DM with target organ damage, or at least three major risk factors, or early onset of T1DM of long duration (>20 years).
- Severe CKD (eGFR <30 mL/min/1.73 m²).
- **A calculated SCORE2 or SCORE2-OP ≥20% for 10-year risk of fatal or non-fatal CVD.**
- FH with ASCVD or with another major risk factor.

High-risk

People with any of the following:

- Markedly elevated single risk factors, in particular TC >8 mmol/L (>310 mg/dL), LDL-C >4.9 mmol/L (>190 mg/dL), or BP ≥180/110 mmHg.
- Patients with FH without other major risk factors.
- Patients with DM without target organ damage*, with DM duration ≥10 years or another additional risk factors.
- Moderate CKD (eGFR 30–59 mL/min/1.73 m²).
- A calculated SCORE2 or SCORE2-OP ≥10% and <20% for 10-year risk of fatal or non-fatal CVD.**

ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; ACS, acute coronary syndrome; BP, blood pressure; CABG, coronary artery bypass graft surgery; CKD, chronic kidney disease; CT, computed tomography; CVD, cardiovascular disease; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FH, familial hypercholesterolaemia; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; SCORE, Systematic Coronary Risk Estimation; T1DM, type 1 DM; T2DM, type 2 DM; TC, total cholesterol; TIA, transient ischaemic attack; *Target organ damage is defined as microalbuminuria, retinopathy, or neuropathy.

Mach F, et al. Eur Heart J. 2025;00:1–20.

MED-IT-BEMP-00053 Settembre 2025



DIABETE TUTTO INTORNO A TE

2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes

Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC)

Table 7 Cardiovascular risk categories in type 2 diabetes

Very high CV risk	Patients with T2DM with: • Clinically established ASCVD or • Severe TOD or • 10-year CVD risk $\geq 20\%$ using SCORE2-Diabetes
High CV risk	Patients with T2DM not fulfilling the very high-risk criteria and a: • 10-year CVD risk 10 to $<20\%$ using SCORE2-Diabetes
Moderate CV risk	Patients with T2DM not fulfilling the very high-risk criteria and a: • 10-year CVD risk 5 to $<10\%$ using SCORE2-Diabetes
Low CV risk	Patients with T2DM not fulfilling the very high-risk criteria and a: • 10-year CVD risk $<5\%$ using SCORE2-Diabetes

ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; SCORE2-Diabetes, type 2 diabetes-specific 10-year CVD risk score; T2DM, type 2 diabetes mellitus; TOD, target-organ damage; UACR, urinary albumin-to-creatinine ratio.
Severe TOD defined as eGFR <45 mL/min/1.73 m² irrespective of albuminuria; or eGFR 45–59 mL/min/1.73 m² and microalbuminuria (UACR 30–300 mg/g; stage A2); or proteinuria (UACR >300 mg/g; stage A3); or presence of microvascular disease in at least three different sites [e.g. microalbuminuria (stage A2) plus retinopathy plus neuropathy].^{43–45}



DIABETE TUTTO INTORNO A TE



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2023) 00, 1–98
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>

ESC GUIDELINES

2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes

Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC)

CV risk categorization in patients with T2DM based on ASCVD, severe TOD, or SCORE2-Diabetes

Very high risk

LDL-C <1.4 mmol/L
(<55 mg/dL)
(Class I)

High risk

LDL-C <1.8 mmol/L
(<70 mg/dL)
(Class I)

Moderate risk

LDL-C <2.6 mmol/L
(<100 mg/dL)
(Class I)



ESC

Patient with ASCVD or severe TOD^a

Y

N

Scoring^b
SCORE2-Diabetes

≥20%

Very high risk

10% to <20%

High risk

5% to <10%

Moderate risk

<5%

Low risk



ESC



DIABETE TUTTO INTORNO A TE



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2023) 00, 1–98
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>

ESC GUIDELINES

2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes

Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC)

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

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 the target LDL-C is not reached with statins, combination therapy with ezetimibe is recommended.^{259,260}

I

B

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[†].²⁷⁴

IIb

B

ESC 2023



DIABETE TUTTO INTORNO A TE

Acido Bempedoico 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines

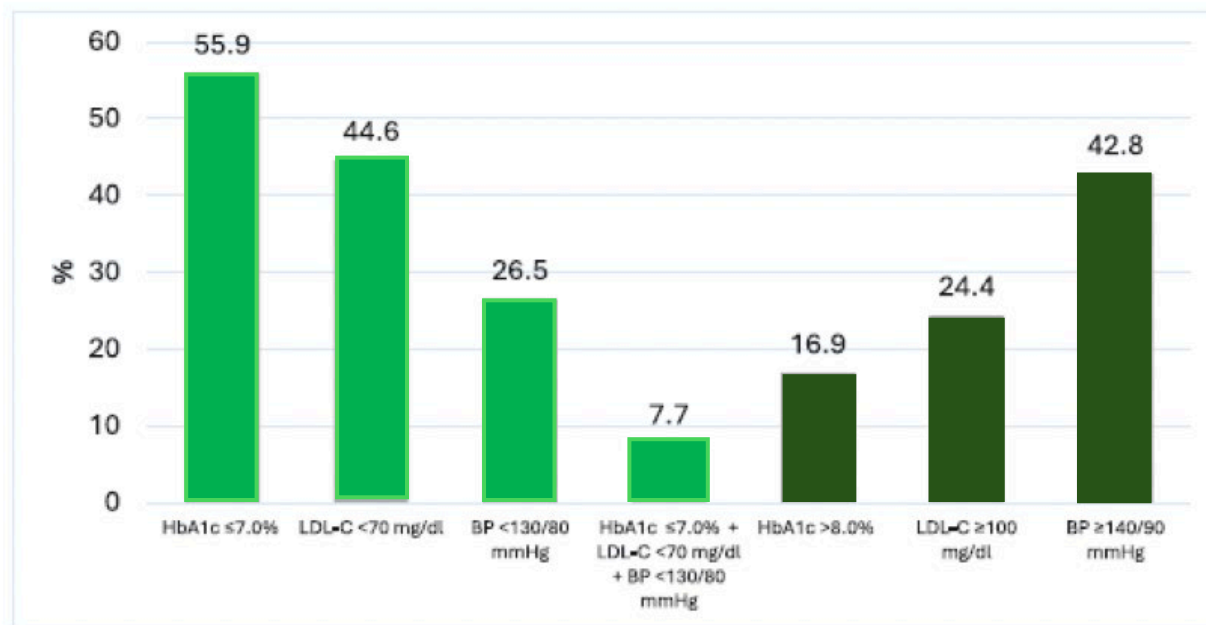
Tabella 2 – Raccomandazioni per l'abbassamento farmacologico del colesterolo delle lipoproteine a bassa densità

Raccomandazioni	Classe	Livello
Le terapie non <u>statiniche</u> con comprovati benefici cardiovascolari, assunte da sole o in combinazione, sono raccomandate per i pazienti che non possono assumere statine per ridurre i livelli di colesterolo LDL e il rischio di eventi cardiovascolari. La scelta dovrebbe basarsi sull'entità della riduzione aggiuntiva del colesterolo LDL necessaria.	I	A
L'acido bempedoico è raccomandato nei pazienti che non possono assumere terapia con statine per raggiungere l'obiettivo di colesterolo LDL	I	B
L'aggiunta di acido bempedoico alla dose massima tollerata di statina , con o senza <u>ezetimibe</u> , dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti ad alto o altissimo rischio al fine di raggiungere l'obiettivo di colesterolo LDL	Ila	C



DIABETE TUTTO INTORNO A TE

Annali AMD 2024



LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; BP, blood pressure; HbA1c, Hemoglobin A1c; SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation;

- 80% dei pazienti diabetici ha effettuato almeno 1 profilo lipidico
- 39,7% dei pazienti non è trattato con terapie ipolipemizzanti nonostante LDL-C > 100 mg/dL
- 19,8% dei pazienti con LDL-C > 100 mg/dL nonostante il trattamento ipolipemizzante



DIABETE TUTTO INTORNO A TE

Annali AMD 2024

Valutazione degli indicatori AMD di qualità dell'assistenza al diabete in Italia

Altri farmaci:		%
Ipolipemizzanti		72,0
	Statine	93,8
	Fibrati	4,8
	Omega-3	9,9
	Ezetimibe	41,6
	PCSK9i	0,8
	Acido bempedoico	0,5

È complessivamente aumentato anche l'impiego della **terapia ipolipemizzante** (72,0 vs 68,7%), con un significativo incremento d'uso in particolare di ezetimibe (da 33,7 a 41,6% nel 2023), per raggiungere i target desiderati. In leggero incremento la prescrizione anche di statine, fibrati, omega 3 e PCSK9i, così come ancora molto bassa risulta la quota di pazienti in trattamento con acido bempedoico, farmaci inseriti di recente tra le opportunità terapeutiche a nostra disposizione.



DIABETE TUTTO INTORNO A TE

Studio BRING-UP Prevenzione: un modello di partecipazione nazionale volto al miglioramento delle strategie di prevenzione secondaria

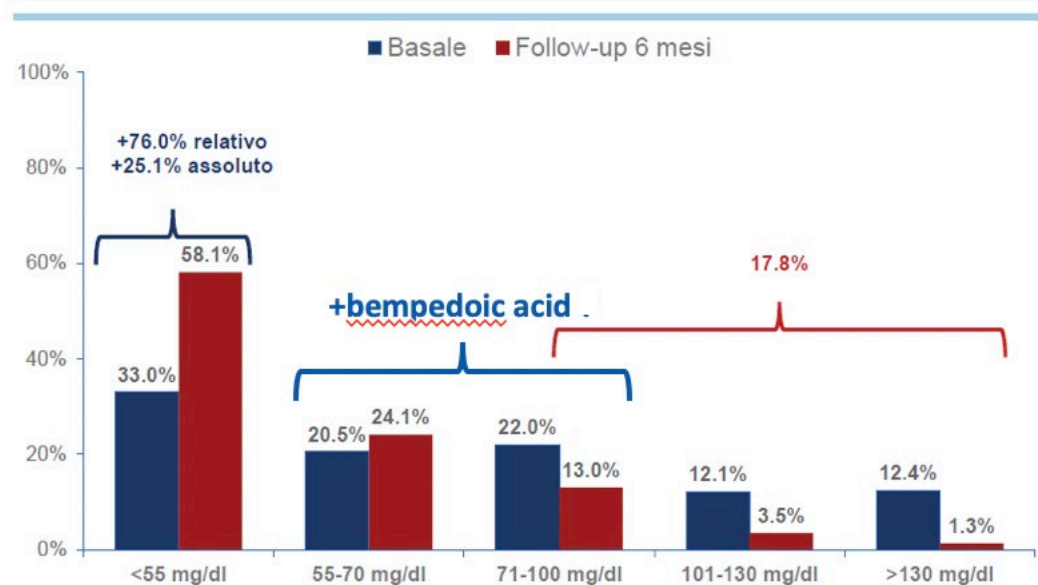


Figura 2. Livelli di colesterolo LDL al basale e al follow-up a 6 mesi: valutazione nei 4334 pazienti con dati sull'assetto lipidico disponibili al basale e al follow-up.

A 6 mesi era stato ipotizzato un **aumento relativo del 50% dei pazienti che avevano raggiunto l'obiettivo**: tale obiettivo è stato raggiunto.

I risultati dei primi 6 mesi di follow-up dello studio BRING-UP Prevention hanno mostrato un aumento della **percentuale di pazienti che hanno raggiunto l'obiettivo di colesterolo LDL, che è passata dal 33% al 58,1%**, con un **aumento assoluto del 25%** e un **aumento relativo del 76%**.



BRING-UP Prevention

Prospective multicenter observational study conducted in 189 Italian centers

Use of non-statin therapies from Baseline to 6-month Follow-up

Tabella 1. Tasso di prescrizione dei farmaci non statinici: valutazione nei 4504 pazienti con dati sui trattamenti disponibili al basale e al follow-up.

Farmaco	Basale	Follow-up a 6 mesi	
		Pre-visita	Post-visita
Almeno un altro ipolipemizzante associato o meno a statina	3569 (79.2%)	3630 (80.6%)	3886 (86.3%)
Ezetimibe	3478 (77.2%)	3537 (78.5%)	3782 (84.0%)
Fibrati	33 (0.7%)	28 (0.6%)	32 (0.7%)
Evolocumab	141 (3.1%)	129 (2.9%)	159 (3.5%)
Alirocumab	157 (3.5%)	155 (3.4%)	187 (4.2%)
Inclisiran	68 (1.5%)	82 (1.8%)	104 (2.3%)
Acido bempedoico	194 (4.3%)	231 (5.1%)	390 (8.7%)



DIABETE TUTTO INTORNO A TE

La gestione del paziente diabetico dislipidemico negli ambulatori di diabetologia italiani

Survey nazionale

- Il **71,8%** dei diabetologi riporta che il **50% dei loro pazienti** presenta ipercolesterolemia o dislipidemia.
- L'88% dei diabetologi si pone il target LDL-C < 55 mg/dL** e la riduzione del 50% rispetto al basale.
- Il **60% dei diabetologi utilizza una duplice terapia statina alla massima dose tollerata + ezetimibe** per il trattamento del paziente a rischio molto alto.

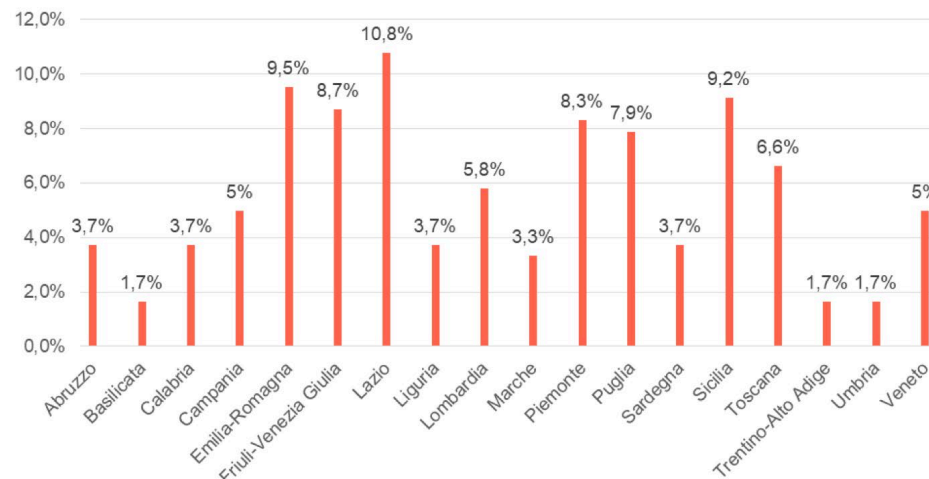


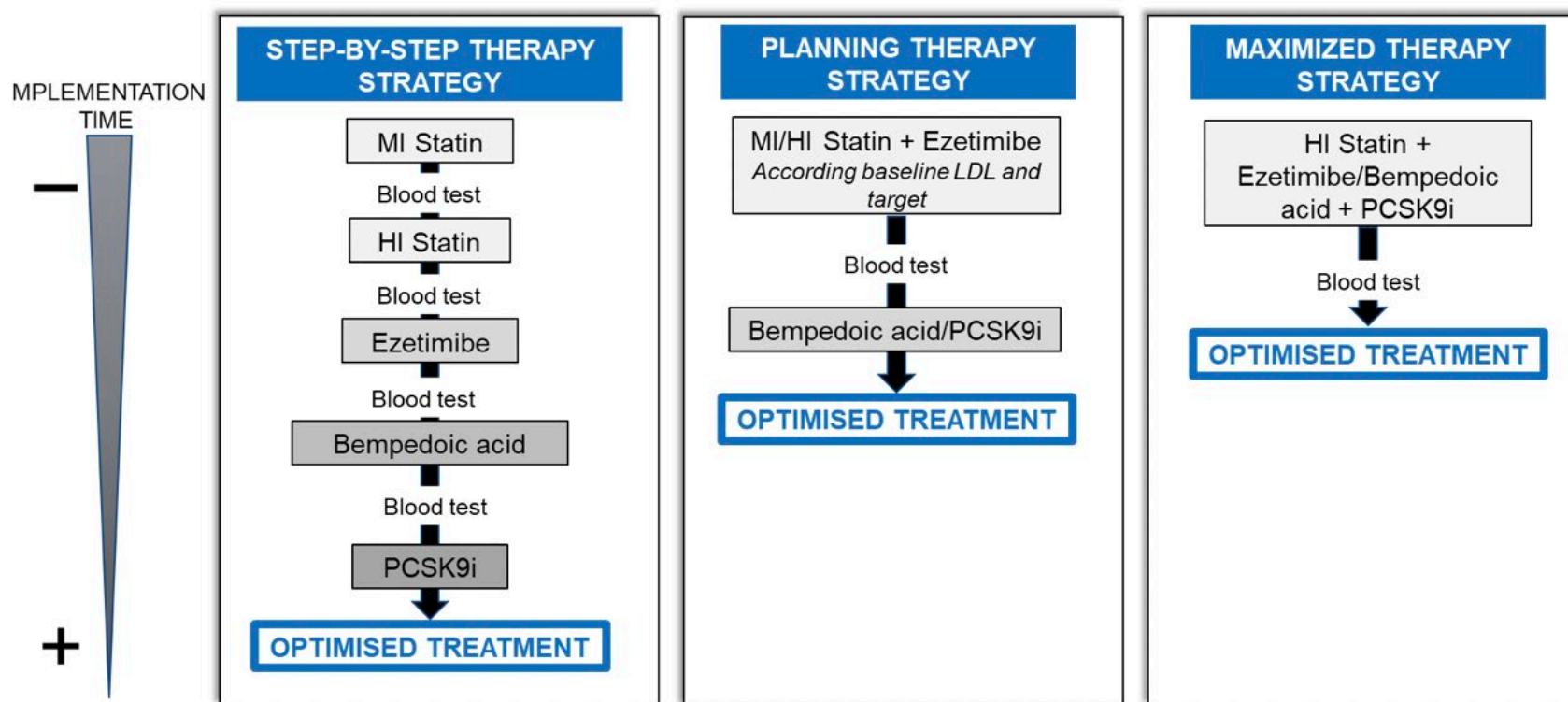
Figura 1 | Regione di appartenenza.

- Il 22% dei diabetologi ritiene necessario utilizzare una triplice terapia orale** (statina+ezetimibe+acido bempedoico) nel paziente a rischio alto.
- il 13% dei diabetologi utilizza una triplice terapia con **iniettivi**
- Solo lo **0,8%** dei diabetologi tratta il paziente a rischio molto alto con una **monoterapia statinica**
- il **37% dei diabetologi non prescrive anticorpi monoclonali inibitori della PCSK9** per mancanza di abilitazione, mentre il 33% per difficoltà prescrittive e/o burocratiche.



DIABETE TUTTO INTORNO A TE

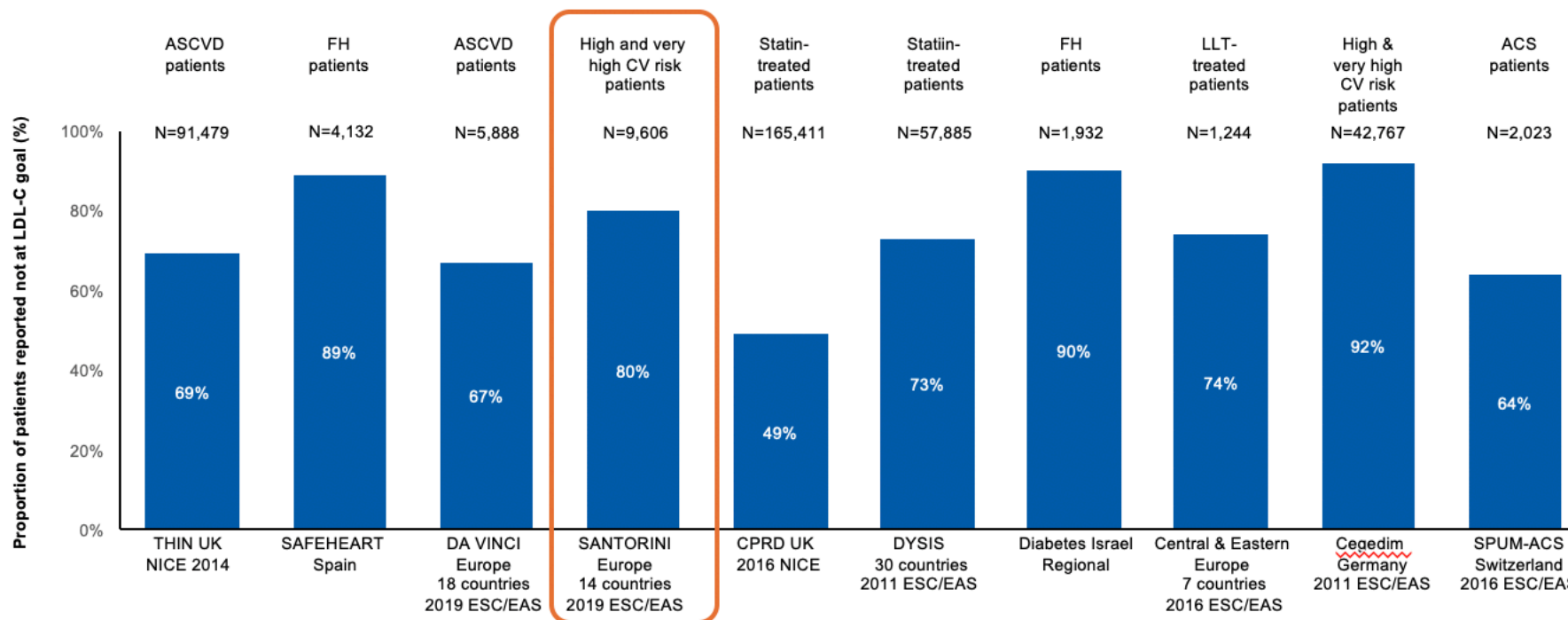
Dalle statine ad alta intensità alle terapie ipolipemizzanti ad alta intensità





DIABETE TUTTO INTORNO A TE

Solo una minoranza dei pazienti raggiunge gli obiettivi di trattamento



ACS, acute coronary syndrome; **ASCVD**, atherosclerotic cardiovascular disease; **CV**, cardiovascular; **FH**, familial hypercholesterolaemia; **LDL-C**, low-density lipoprotein cholesterol; **LLT**, lipid-lowering therapy

1. Steen DL, et al. BMJ Open. 2017;7:e013255. 2. de Isla LP, et al. JACC. 2016;67:1278–1285. 3. Ray KK, et al. Eur J Prev Cardiol. 2021;28:1279–1289. 4. Ray KK, et al. ESC congress 2021; poster 80441. 5. Akyea RK, et al. Heart. 2019;0:1–7. 6. Gitt AK, et al. Atherosclerosis. 2016;255:200–209. 7. Zafrir B, et al. Eur J Prev Cardiol. 2017;24:867–875. 8. Petrov I, et al. Adv Ther. 2019;36:608–20. 9. März W, et al. Atherosclerosis. 2018;268:99–107. 10. Gencer B, et al. J Am Heart Assoc. 2017;6:e006537. 11. Mach F, et al. Eur Heart J. 2019;41(1):111–188



DIABETE TUTTO INTORNO A TE

Studio SANTORINI

Livelli di LDL-C e pazienti a target al baseline e dopo 1 anno di follow-up

	Overall (N=1850)		High risk (N=436)		Very high risk (N=1414)	
	Baseline	1-year follow-up	Baseline	1-year follow-up	Baseline	1-year follow-up
LDL-C, mg/dL, mean (SD)	97.9 (49.3)	73.1 (35.1)	110.1 (54.4)	89.1 (40.1)	94.2 (46.9)	68.2 (31.9)
Patients at LDL-C goal, %	20.8	34.9	22.3	33.9	20.4	36.1



Nel complesso, il colesterolo LDL è risultato ridotto in entrambi i gruppi di rischio al follow-up rispetto al basale.



Tra i pazienti con dati disponibili sul colesterolo LDL, un numero maggiore ha raggiunto i propri obiettivi di LDL-C al follow-up rispetto al basale

La terapia di combinazione, piuttosto che la monoterapia, dovrebbe essere considerata lo standard di cura per i pazienti ad alto e, in particolare, ad altissimo rischio

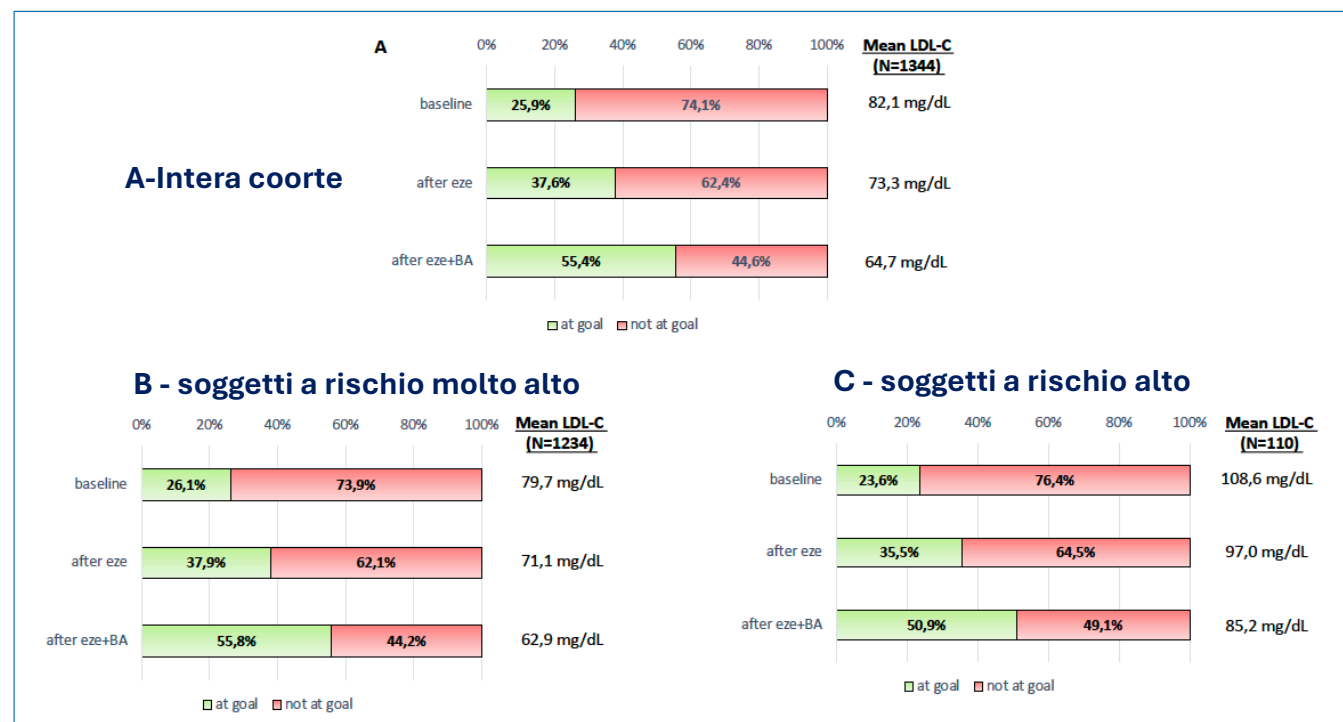


DIABETE TUTTO INTORNO A TE

LDL-cholesterol goal attainment with ezetimibe and bempedoic acid in patients at high and very-high cardiovascular risk: A simulation study in the Italian cohort of the SANTORINI study

A simulation study in the SANTORINI Italian cohort

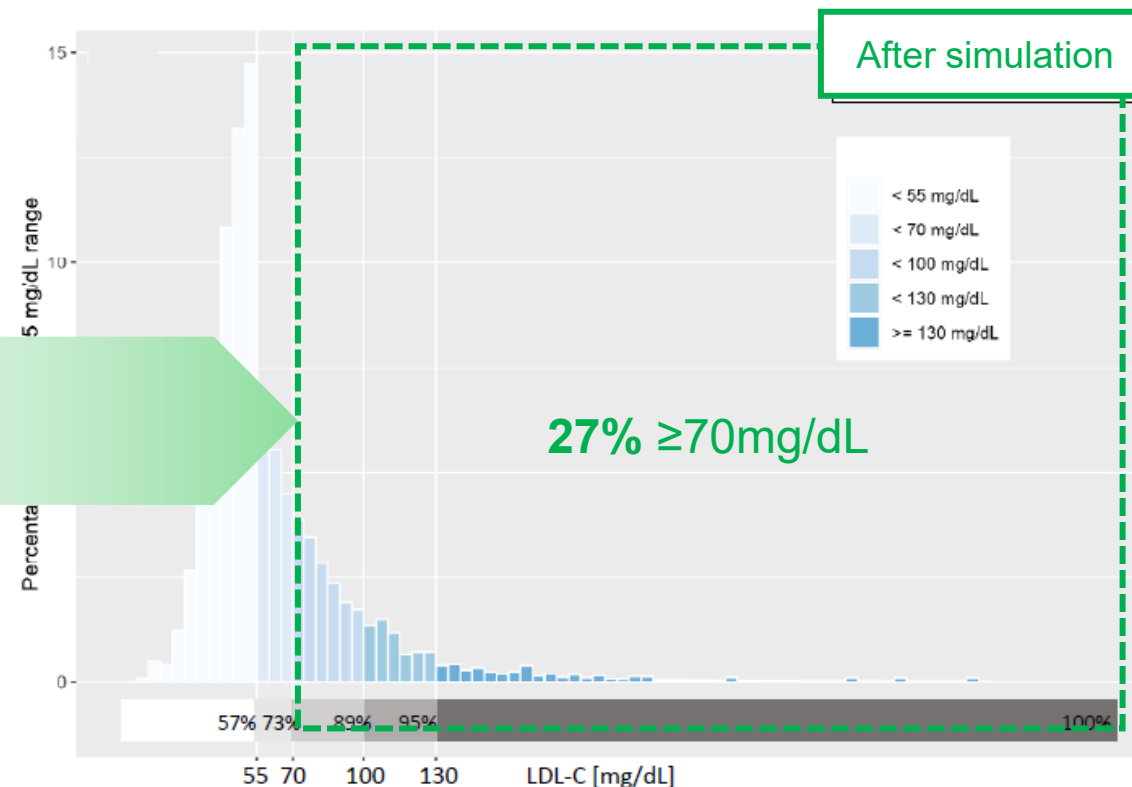
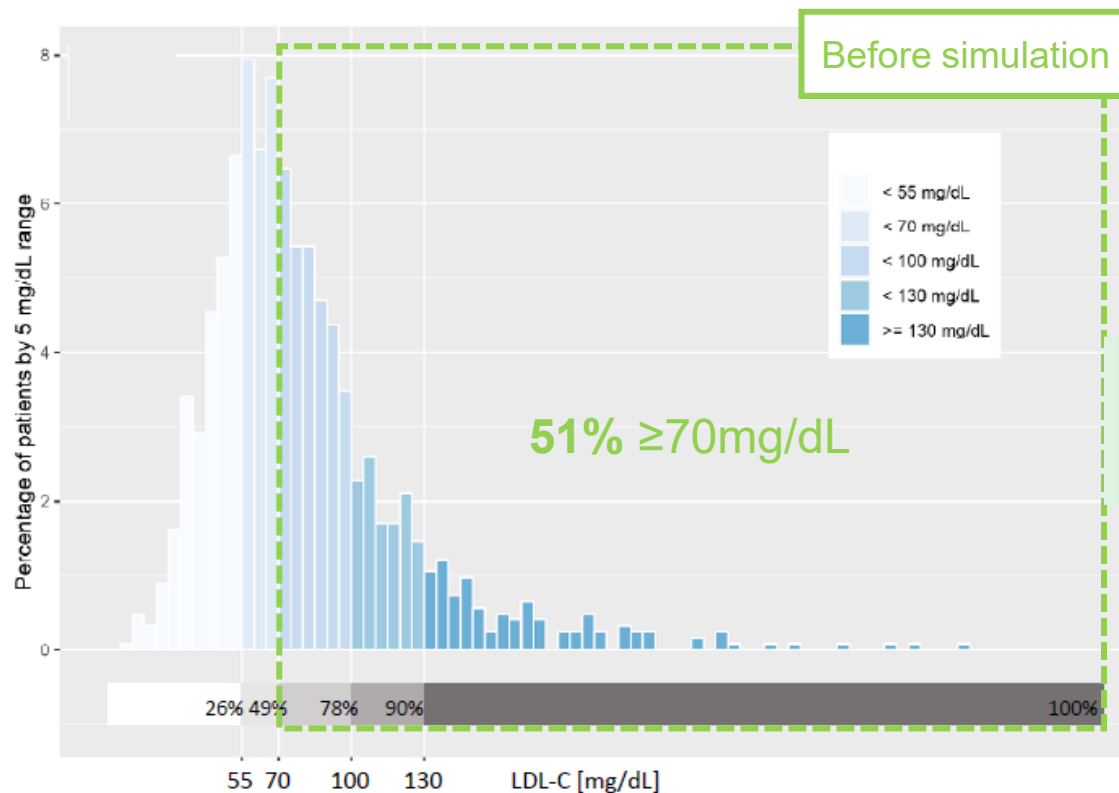
 Marcello Arca,  Angela Pirillo,  Rosanna Gambacurta,  Christian Becker,  Françoise Diamand,  Kausik K Ray,  Alberico L. Catapano



Pazienti a target dopo la simulazione: aggiunta di ezetimibe e acido bempedoico nell'intera coorte (A), nei soggetti a rischio molto alto (B) e nei soggetti a rischio alto (C) della coorte italiana dello studio Santorini.



DIABETE TUTTO INTORNO A TE



Simulation Results

Very high-risk patients (N=1234)

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

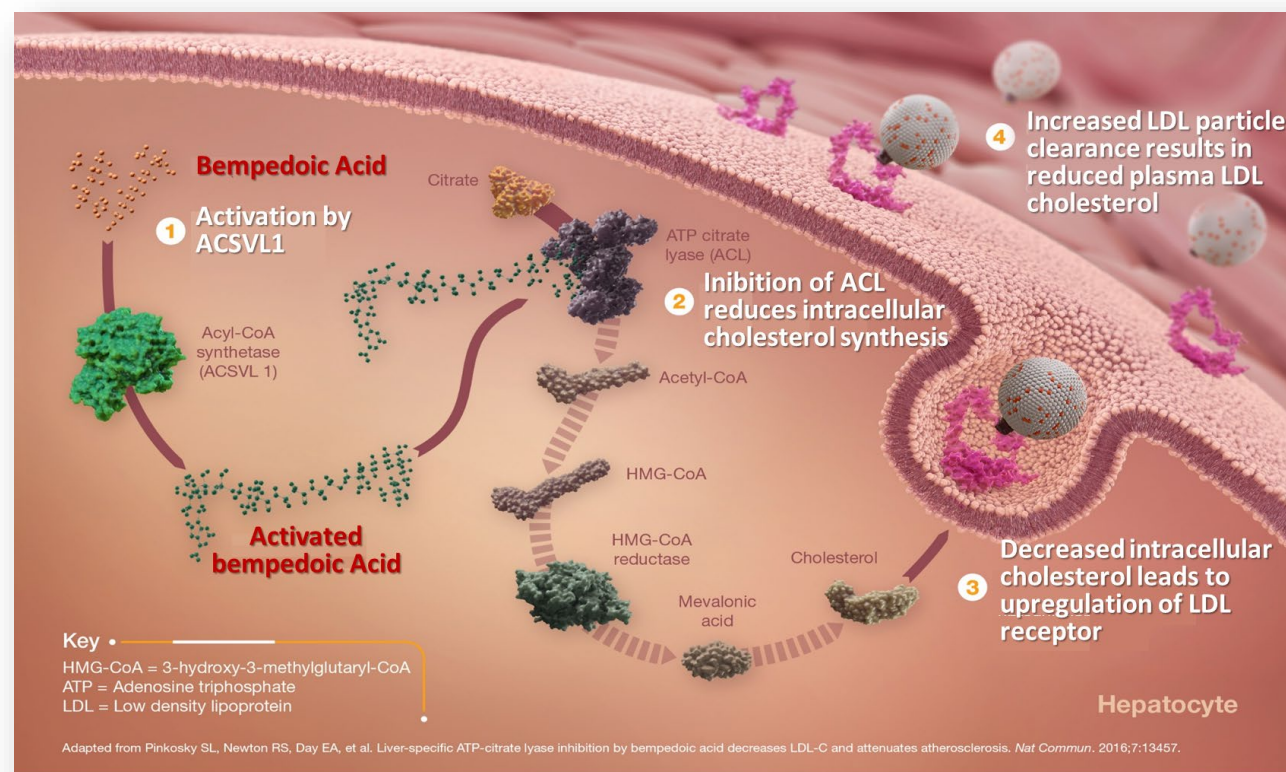
Arca M et al. *Eur Atherosclerosis Journal* 2024;3:57-66 <https://doi.org/10.56095/eaj.v3i3.76>



DIABETE TUTTO INTORNO A TE

Meccanismo d'azione dell'acido bempedoico complementare ma distinto da quello delle statine e delle altre LLT

- Attivato principalmente a livello epatico, l'acido bempedoico inibisce l'enzima ATP citrato liasi (ACL) nella ben nota via di sintesi del colesterolo, a monte rispetto al target delle statine
- La conseguente sovra-regolazione dei recettori per le LDL determina un'aumentata captazione di LDL da parte delle cellule epatiche con relativa riduzione dei livelli plasmatici di C-LDL

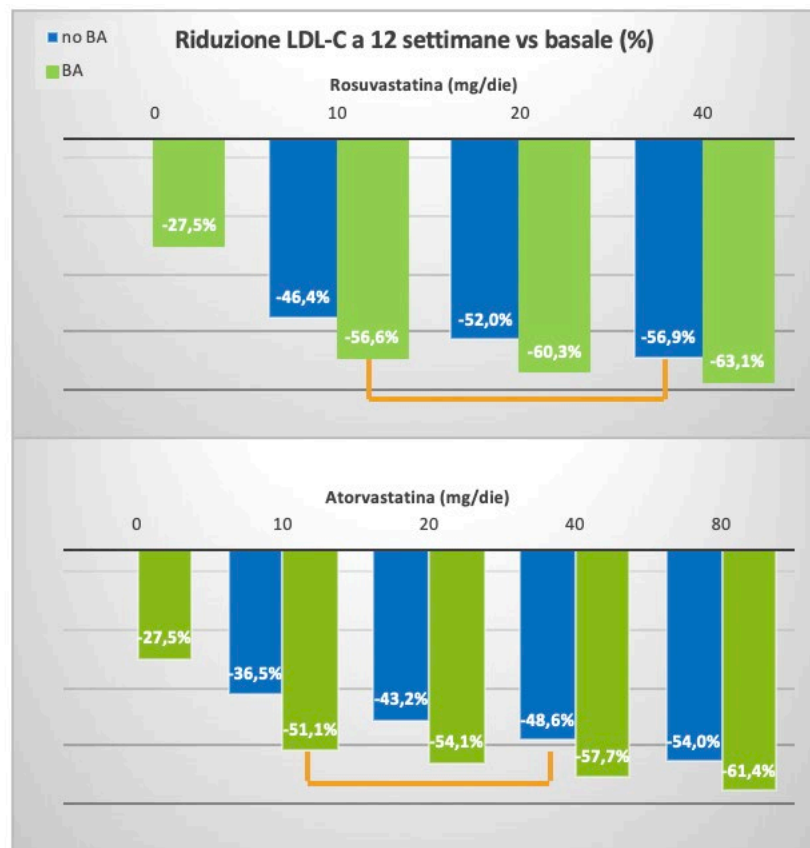




DIABETE TUTTO INTORNO A TE

Effetti farmacodinamici della combinazione acido bempedoico+statina

Riduzione LDL-C predetta da un modello dose-risposta*



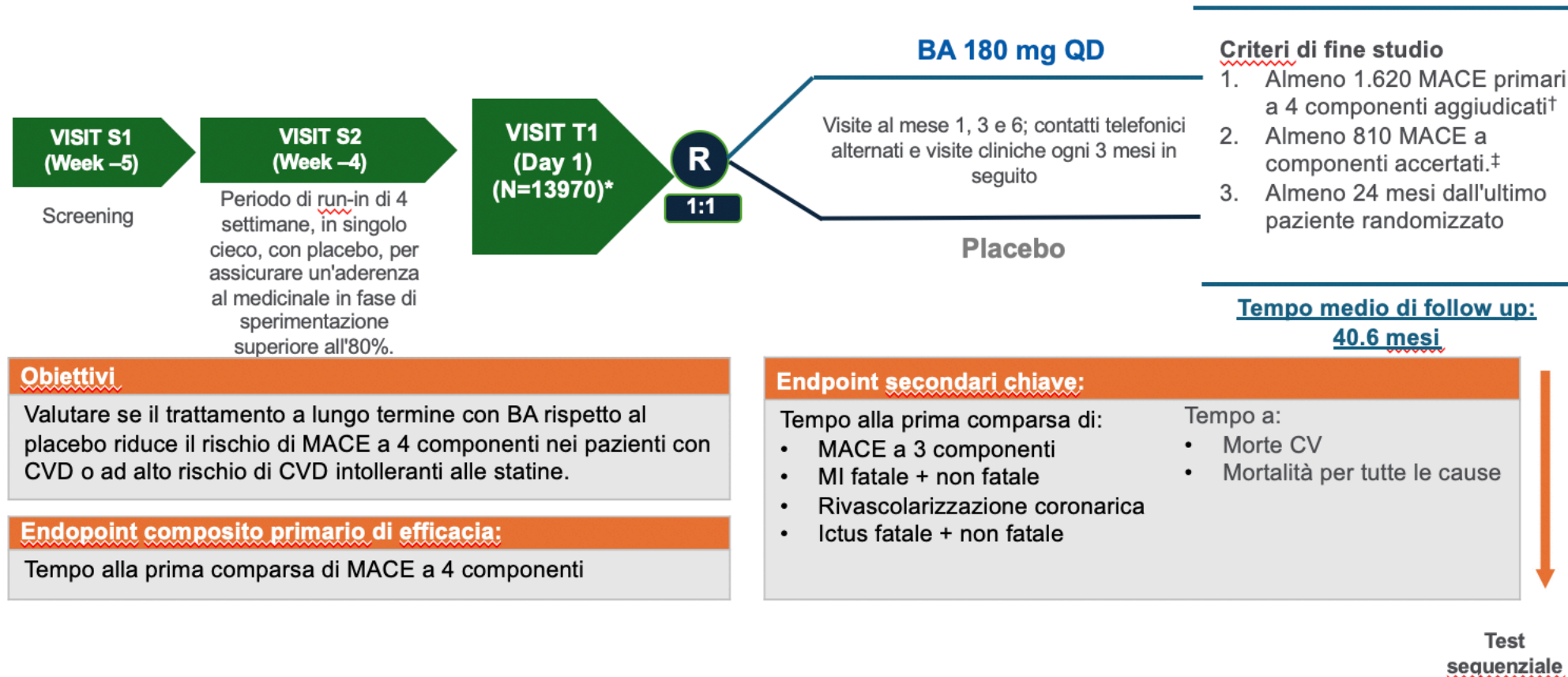
- Si può prevedere che **la combinazione dell'acido bempedoico con la dose più bassa di ciascuna statina** consenta di raggiungere riduzioni dei livelli di LDL-C simili a quelle che si avrebbero quadruplicando la dose della statina in monoterapia.
- Questi risultati suggeriscono che la combinazione di acido bempedoico con una statina al più basso dosaggio possa consentire di trattare i pazienti che richiedono un'intensificazione della terapia ipolipemizzante evitando gli eventi avversi associati all'uso di statine ad alto dosaggio.

*Pharmacodynamic dose-response model based on CLEAR study program: predicted percent LDL-C lowering for BA 180 mg alone: -27% (95% CI -29%, -26%)
LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol.



DIABETE TUTTO INTORNO A TE

CLEAR Outcomes: Obiettivo e disegno dello studio



• *Enrolment of high-risk patients without a history of atherosclerotic CVD was capped at 30%. †Including CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, or coronary revascularisation. ‡Including CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke. **4-component MACE**, CV death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or coronary revascularisation; **3-component MACE**, CV death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke. **BA**, bempedoic acid; **CVD**, cardiovascular disease; **IMP**, investigational medicinal product; **MACE**, major adverse cardiovascular event; **MI**, myocardial infarction; **QD**, once daily.



DIABETE TUTTO INTORNO A TE

CLEAR Outcomes Caratteristiche al baseline

	Bempedoic Acid N=6.992	Placebo N=6.978
Mean Age (years)	65.5	65.5
Female Sex	48.1%	48.4%
LDL-C (mg/dL)	139.0	139.0
High Risk Primary Prevention*	30.0 %	30.2%
Secondary Prevention**	70.0%	69.8%
Diabetes	45.0%	46.3%
Prediabetes§	41.6%	41.3%
Baseline statin use	22.9%	22.5%
Ezetimibe use	11.5%	11.6%

***High Risk Primary Prevention:**

- Reynolds risk score >30% or SCORE risk score >7.5% over 10 years, coronary artery calcium score >400 agatston units or type 1 or type 2 diabetes aged >65 years in women and >60 years in men.

****Secondary Prevention:**

- Coronary artery disease, defined by prior myocardial infarction, prior coronary revascularization or presence of a stenosis ≥ 50% in at least one major coronary artery on invasive or computed tomography angiography.
- Symptomatic peripheral arterial disease, defined by claudication or resting limb ischemia with an ankle-brachial index < 0.9 or angiogram showing ≥ 50% stenosis, prior peripheral revascularization, abdominal aortic aneurysm or lower extremity amputation.
- Atherosclerotic cerebrovascular disease, defined by ischemic stroke or carotid endarterectomy, stenting or presence of >70% stenosis on imaging.

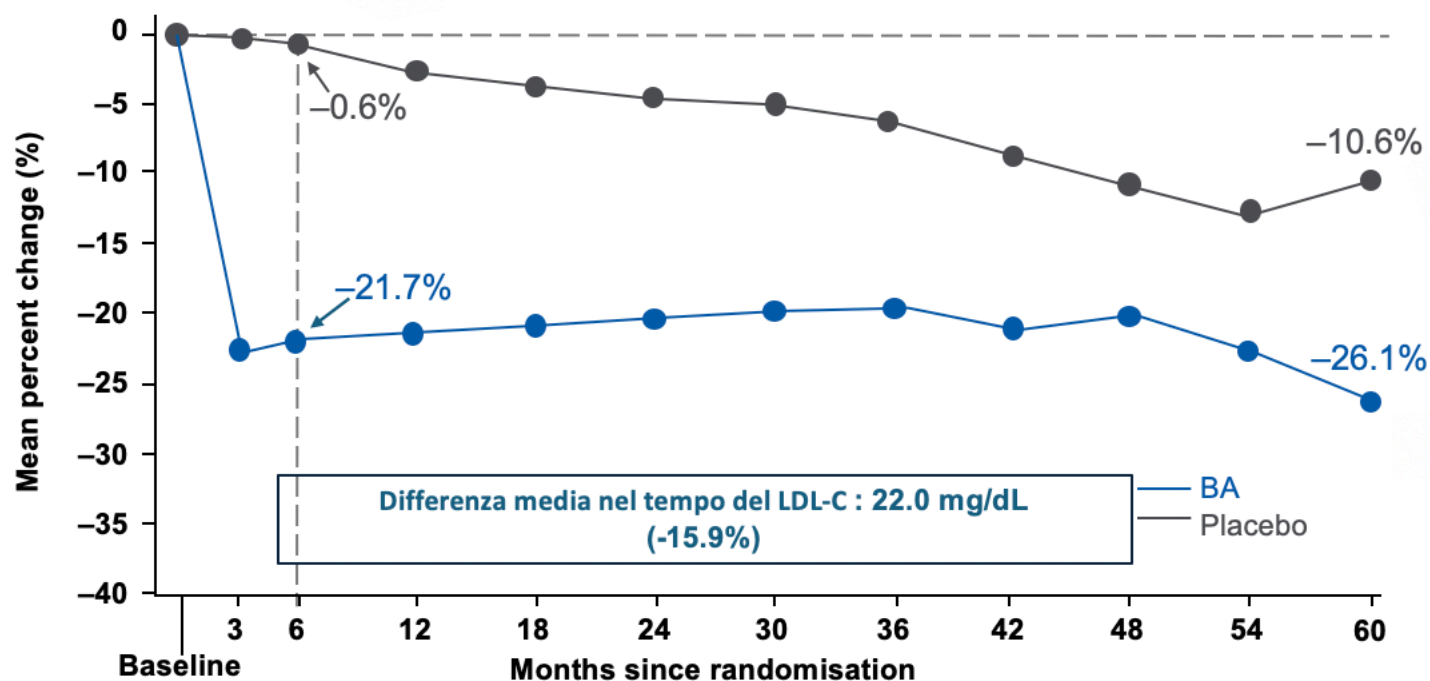
§Prediabetes:

- Patients at baseline with no medical history of type 2 diabetes, no prior use of glucose-lowering medication, and a HbA1C measurement of 5.7% to 6.4%, or 1 or more measurements of fasting glucose of 100 mg/dL (5.6 mmol/L) to 125 mg/dL (6.9 mmol/L), but not more than 1 value of fasting glucose ≥126 mg/dL (7.0 mmol/L).



DIABETE TUTTO INTORNO A TE

Modifiche di LDL-C nel tempo



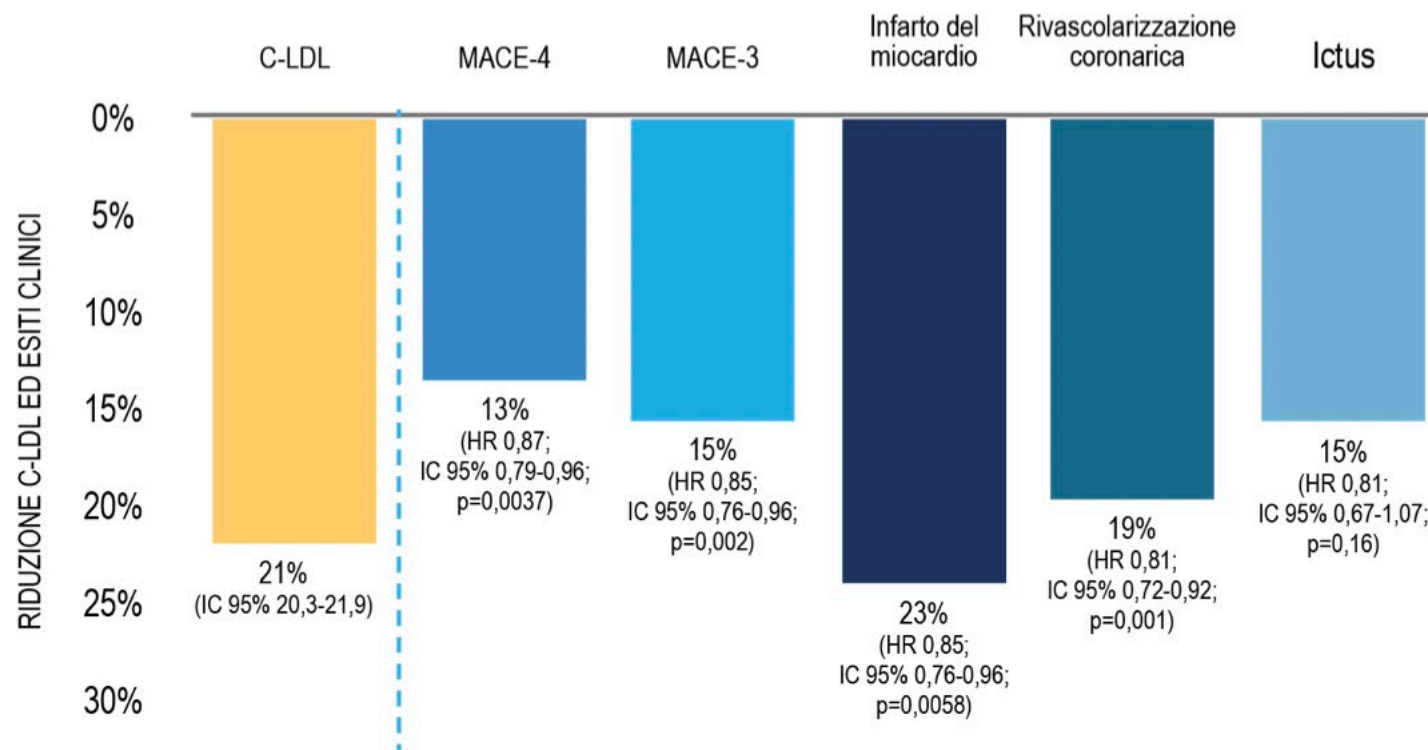
Nota: Durante lo studio, il **15,6%** dei pazienti nel gruppo placebo ha ricevuto una terapia ipolipemizzante aggiuntiva, rispetto al **9,4%** dei pazienti trattati con BA.

- The effects of bempedoic acid are consistent with event reduction predicted by the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration meta-analysis. **BA**, bempedoic acid; **LDL-C**, low-density lipoprotein cholesterol.



DIABETE TUTTO INTORNO A TE

Effetto di BA vs. Placebo su differenti endpoints cardiovascolari



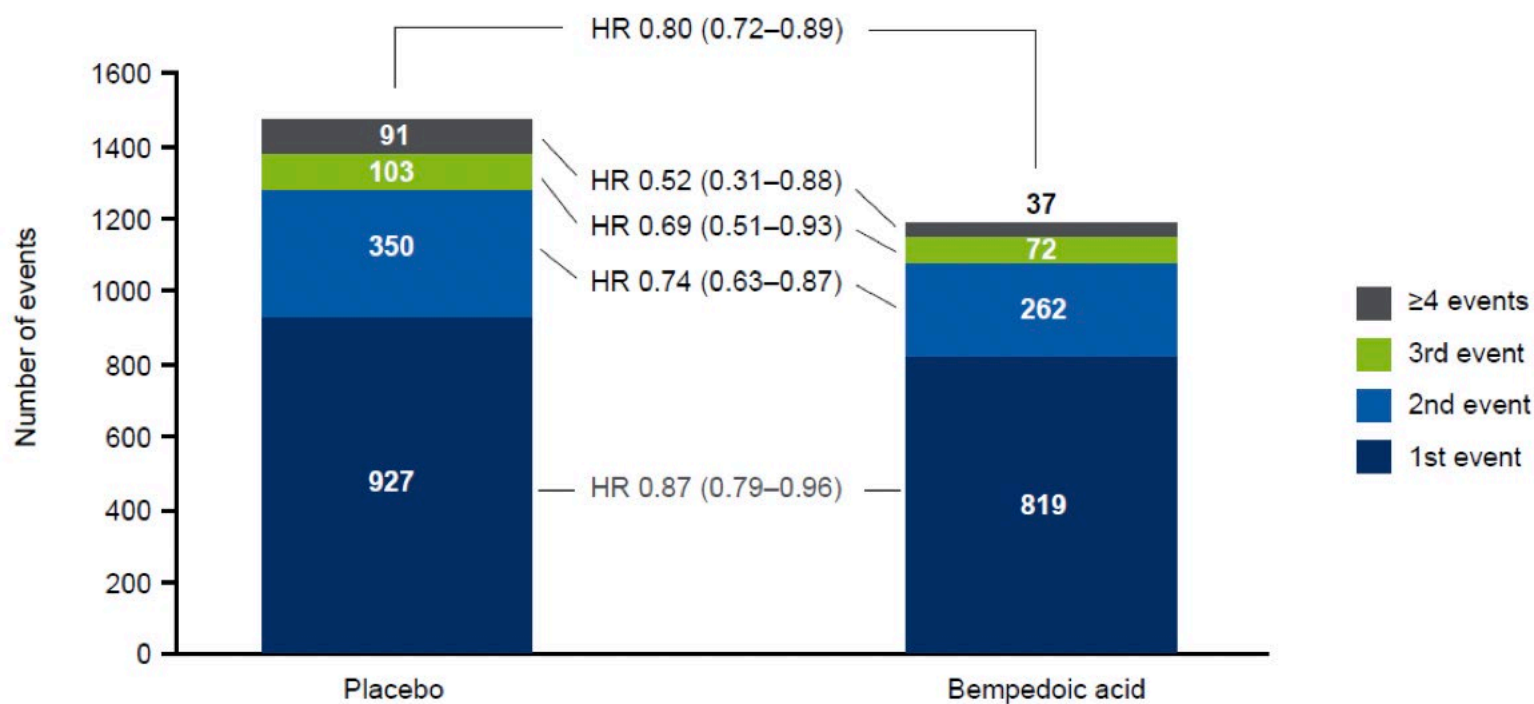
C-LDL, colesterolo LDL; **HR**, hazard ratio; **IC**, intervallo di confidenza;
MACE, major adverse cardiovascular events.



DIABETE TUTTO INTORNO A TE

CLEAR Outcomes

Hazard Ratio for Increasing Numbers of CV Events*



- *CV death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, coronary revascularization

- All RRR (%) and HRs in publicly available sources have been rounded. The HRs and 95% CIs for the 1st through 4th events are estimated from WLW marginal model. The overall HR from Anderson-Gill model with robust sandwich estimates of standard errors. CV, cardiovascular event; HR, hazard ratio; RRR, relative risk reduction



DIABETE TUTTO INTORNO A TE

CLEAR Outcomes

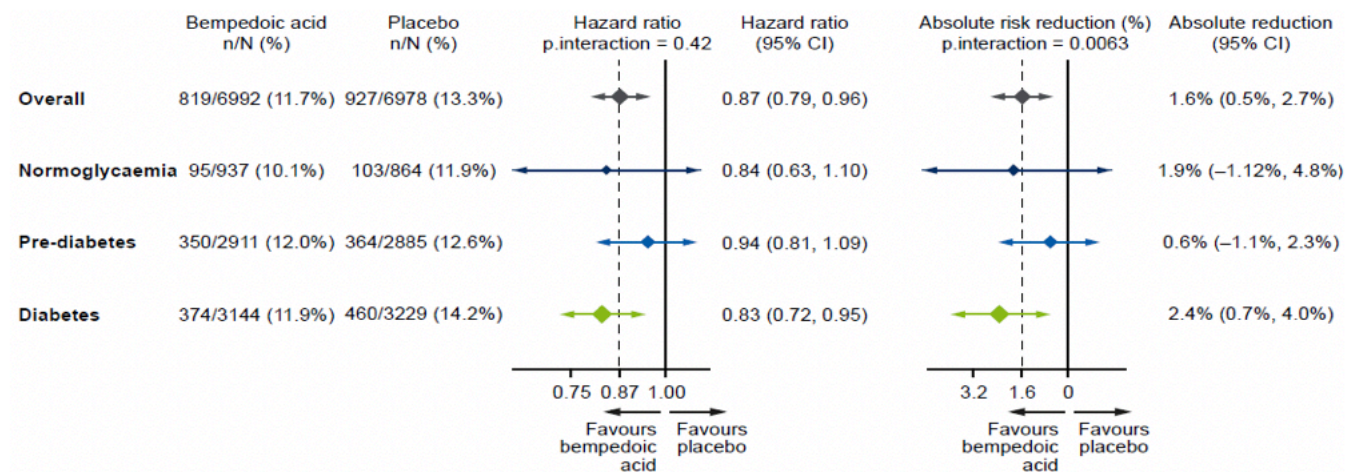
L'acido bempedoico ha dimostrato riduzione CV in termini relativi e assoluti nei pazienti diabetici



The CLEAR Outcomes trial

Tipologia di pazienti:
45.6% diabetic
41.5% pre-diabetic
12.9% normoglycaemic

4-component MACE



La riduzione del colesterolo LDL è stata simile nei pazienti con e senza diabete (inclusi i pre-diabetici).



Il trattamento con acido bempedoico non aumenta la probabilità di insorgenza di nuovo diabete

- **No diabetes = combined data from normoglycaemic and pre-diabetes patients.** All RRR % and HRs in publicly available sources have been rounded. **4-component MACE**, CV death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or coronary revascularisation. **BA**, bempedoic acid; **CI**, confidence interval; **CV**, cardiovascular; **DM**, diabetes mellitus; **HR**, hazard ratio; **LDL-C**, low-density-lipoprotein cholesterol; **MACE**, major cardiovascular event outcome; **n/N**; sample size/population size.



DIABETE TUTTO INTORNO A TE

CLEAR Outcomes

Acido bempedoico previene gli eventi CV nei pazienti obesi ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$)



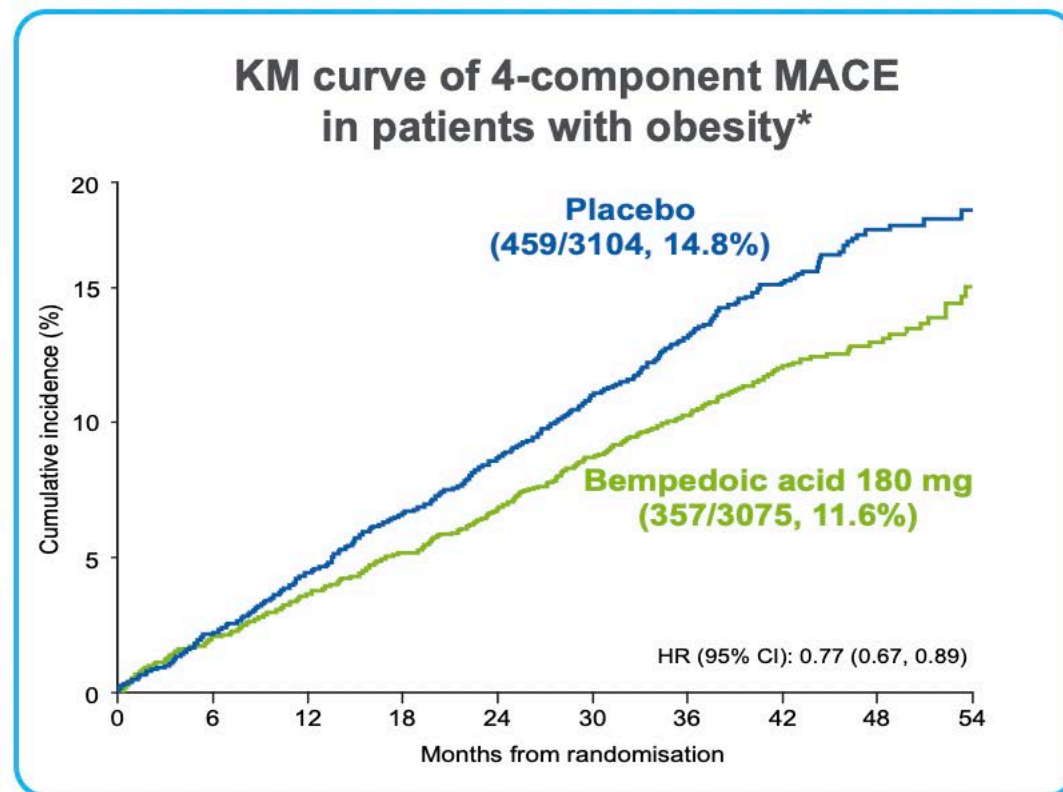
- 6179 (44.2%) had obesity at baseline
 - 3075 (49.8%) received BA
 - 3104 (50.2%) received placebo
- In obesity subset:
 - mean bodyweight 96 kg
 - mean BMI 34 kg/m^2
 - 68% history of atherosclerotic CVD
 - 56% diabetes mellitus



Among patients with obesity*, BA reduced LDL-C by 22.5%[§] and 4-component MACE by 23% vs placebo



BA was well-tolerated in patients with obesity, with similar changes in key safety parameters compared with those reported previously¹



• *defined as $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$; [§]at 6 months.

• **BA**, bempedoic acid; **BMI**, body mass index; **LDL-C**, low-density lipoprotein cholesterol; **KM**, Kaplan-Meier; **MACE**, major adverse cardiovascular event



DIABETE TUTTO INTORNO A TE

CLEAR Outcomes

Acido bempedoico previene gli eventi CV nei pazienti obesi ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$)

Primary Efficacy Endpoint	BA (N=3075)	Placebo (N=3104)	Hazard ratio (95% CI)
4-component MACE* , n (%)	357 (11.6)	459 (14.8)	0.77 (0.67, 0.89)
Nonfatal MI , n (%)	101 (3.3)	156 (5.0)	0.64 (0.50, 0.83)
Coronary revascularisation , n (%)	193 (6.3)	253 (8.2)	0.76 (0.63, 0.92)
Nonfatal stroke , n (%)	46 (1.5)	80 (2.6)	0.58 (0.40, 0.83)
Death from CV causes , n (%)	119 (3.9)	127 (4.1)	0.95 (0.74, 1.22)
Key Secondary Efficacy Endpoints			
3-component MACE* , n (%)	244 (7.9)	333 (10.7)	0.73 (0.62, 0.86)
Fatal or nonfatal MI , n (%)	112 (3.6)	165 (5.3)	0.68 (0.53, 0.86)
Fatal or nonfatal stroke , n (%)	54 (1.8)	85 (2.7)	0.64 (0.45, 0.89)
All-cause mortality , n (%)	206 (6.7)	205 (6.6)	1.02 (0.84, 1.24)

Il CLEAR Outcomes si è allineato a tutti gli studi di outcome di altri farmaci.

• *defined as $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$; §at 6 months.

• **BA**, bempedoic acid; **BMI**, body mass index; **LDL-C**, low-density lipoprotein cholesterol; **KM**, Kaplan–Meier; **MACE**, major adverse cardiovascular event

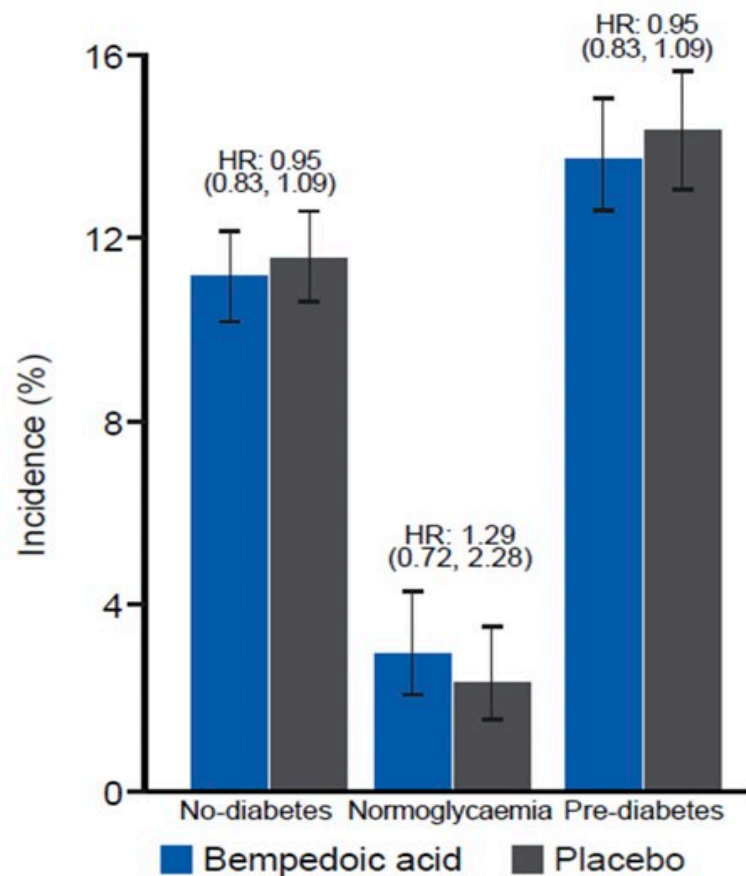
Bays HE, et al. *J Am Heart Assoc.* 2025;14:e037898. DOI: 10.1161/JAHA.124.037898
1. Ray KK, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:1022–1032



DIABETE TUTTO INTORNO A TE

CLEAR Outcomes

Nessun aumento dell'incidenza di nuovi casi di diabete nei pazienti trattati con BA rispetto al placebo dopo una media di follow-up di 40.6 mesi.

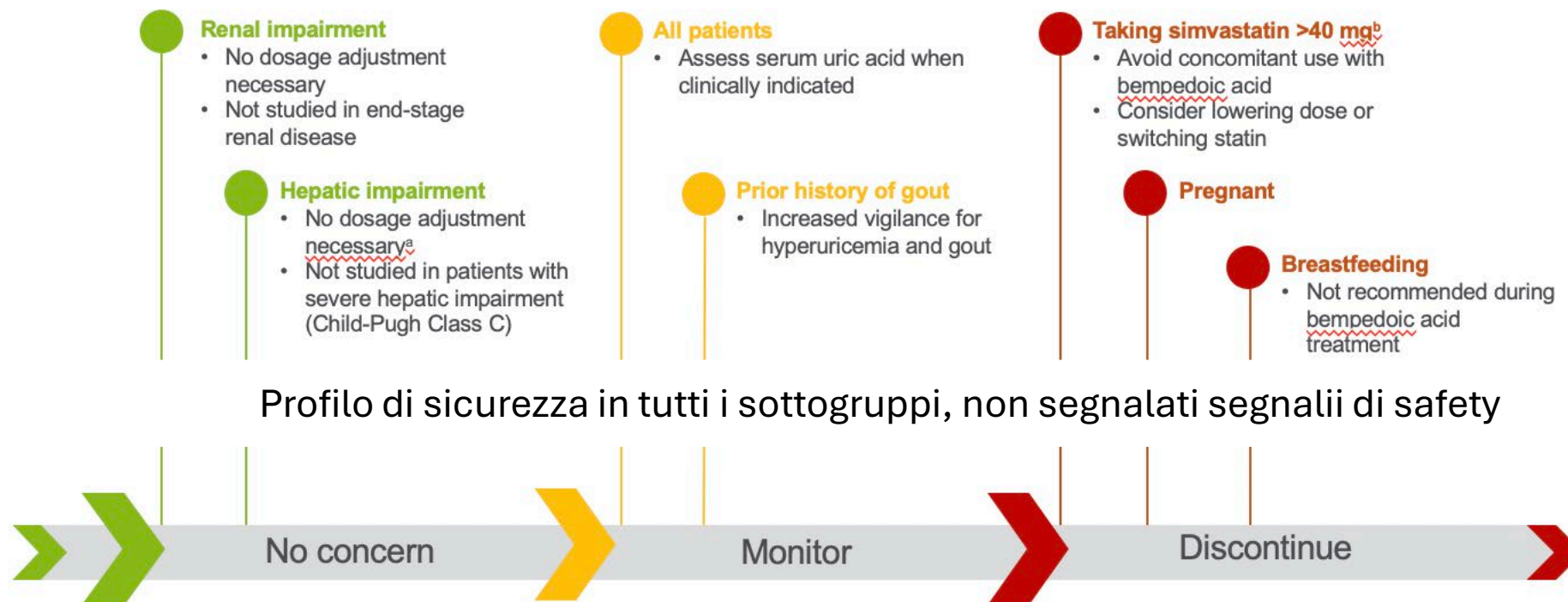


Nissen S E et al N Engl J Med 2023; DOI: 10.1056/NEJMoa2215024
Bays HE, et al. J Clin Lipidol. 2023; S1933–2874(23)00313–6



DIABETE TUTTO INTORNO A TE

Gestione del Paziente in terapia con Acido Bempedoico



^aValid for both EMA and FDA labels. EMA label: Periodic liver function tests should be considered for patients with severe hepatic impairment. ^bPlease note: EMA and FDA label differ. EMA label¹: BA + simvastatin >40 mg is contraindicated. FDA label²: Avoid use of BA + Bempedosimvastatin >20 mg, and BA + pravastatin >40 mg

Modified from Ballantyne et al. Cardiovascular Drugs and Therapy (2021) modified according to European Medicines Agency.

1. ic acid EU summary of product characteristics. 2020. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1425.htm> Accessed 12 April 2021. Accessed 12 April 2021.

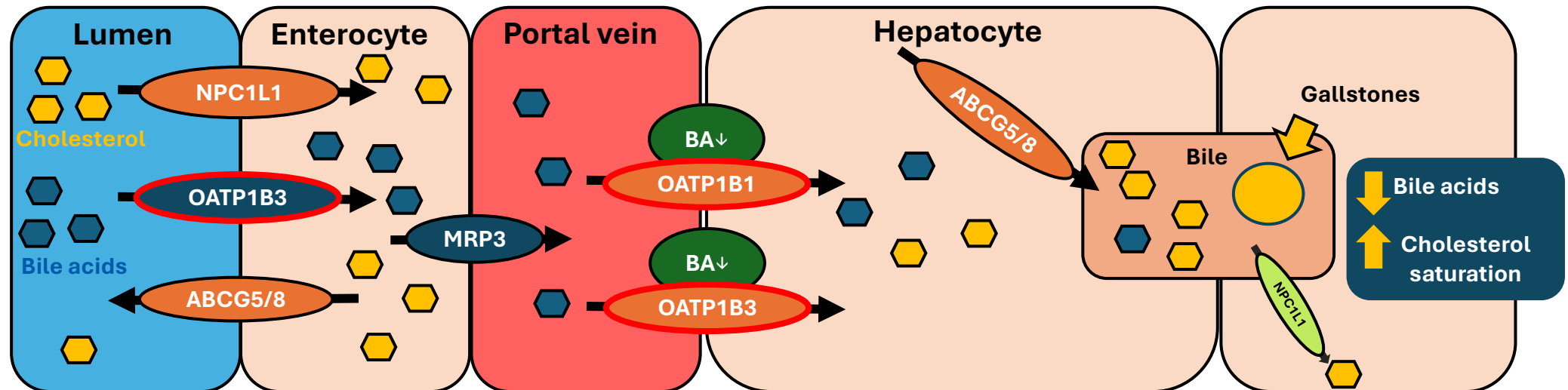
2. Food and Drug Administration - Bempedoic acid US prescribing information. 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/211616s000lbl.pdf Accessed 12 April 2021.



DIABETE TUTTO INTORNO A TE

Effetto di Acido Bempedoico sul rischio di colelitiasi (1) - OATP1B1/3 Transporters

- BA and its glucuronide are weak inhibitors of OATP1B1/3 transporters, and may be attributed to the increased incidence of cholelithiasis
- OATP1B1 is also a major transporter for bile salt uptake in the enterohepatic circulation
 - Its inhibition can lead to a reduction in bile salt concentration in the gallbladder and potential formation of cholesterol stones



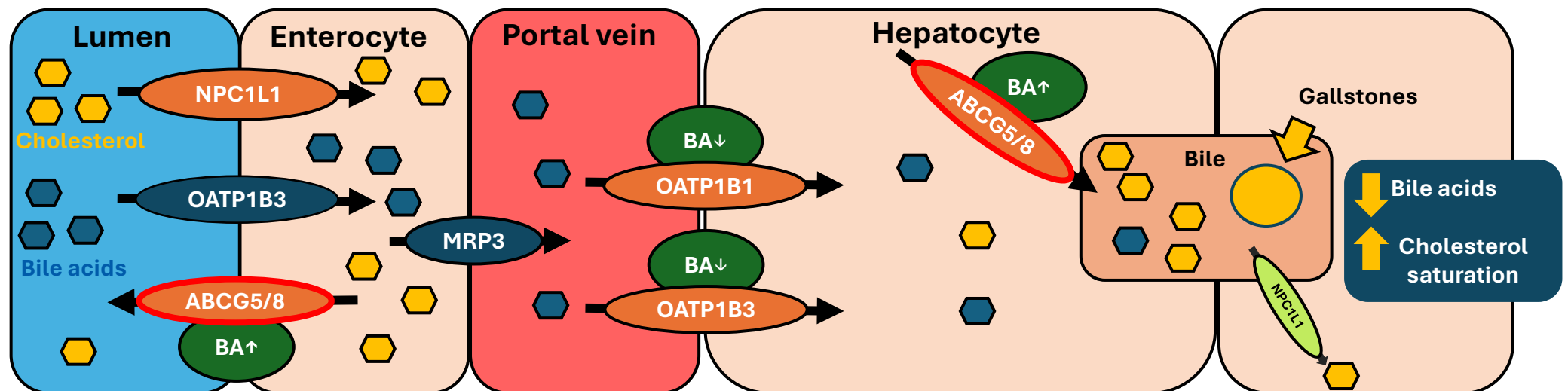
- **ABCG5/8**, adenosine triphosphate-binding cassette transporter 5/8; **BA**, bempedoic acid; **MRP-3**, multidrug resistance-associated protein 3; **NPC1L1**, Niemann-Pick C1-Like 1; **OATP1B1/3**, organic anion transport protein 1B1/3
- Ferri N, Corsini A. Pharmacol Res. 2023;196:106900



DIABETE TUTTO INTORNO A TE

Effetto di Acido Bempedoico sul rischio di colelitiasi (2) – **ABCG5/8 Transporters**

- BA may enhance faecal neutral sterol excretion by increasing the expression of ABCG5/8, leading to a reduction in hepatic cholesterol and a hypocholesterolaemic effect



- ABCG5/8**, adenosine triphosphate-binding cassette transporter 5/8; **BA**, bempedoic acid; **MRP-3**, multidrug resistance-associated protein 3; **NPC1L1**, Niemann-Pick C1-Like 1; **OATP1B1/3**, organic anion transport protein 1B1/3
- Ferri N, Corsini A. Pharmacol Res. 2023;196:106900



DIABETE TUTTO INTORNO A TE

Impact of Bempedoic Acid on LDL-C Management in Patients With and Without Diabetes: Insights from the MILOS Study

Parhofer KG, Gouni-Berthold I, Jukema JW, van Lennep JER, Ray KK, Koskinas K, Averna M, Stulnig T, Vanassche T, Lamparter M, Wenz-Pöschl K, Chhabra R, de Munategui Climente M and Pintó P; on behalf of the MILOS study group

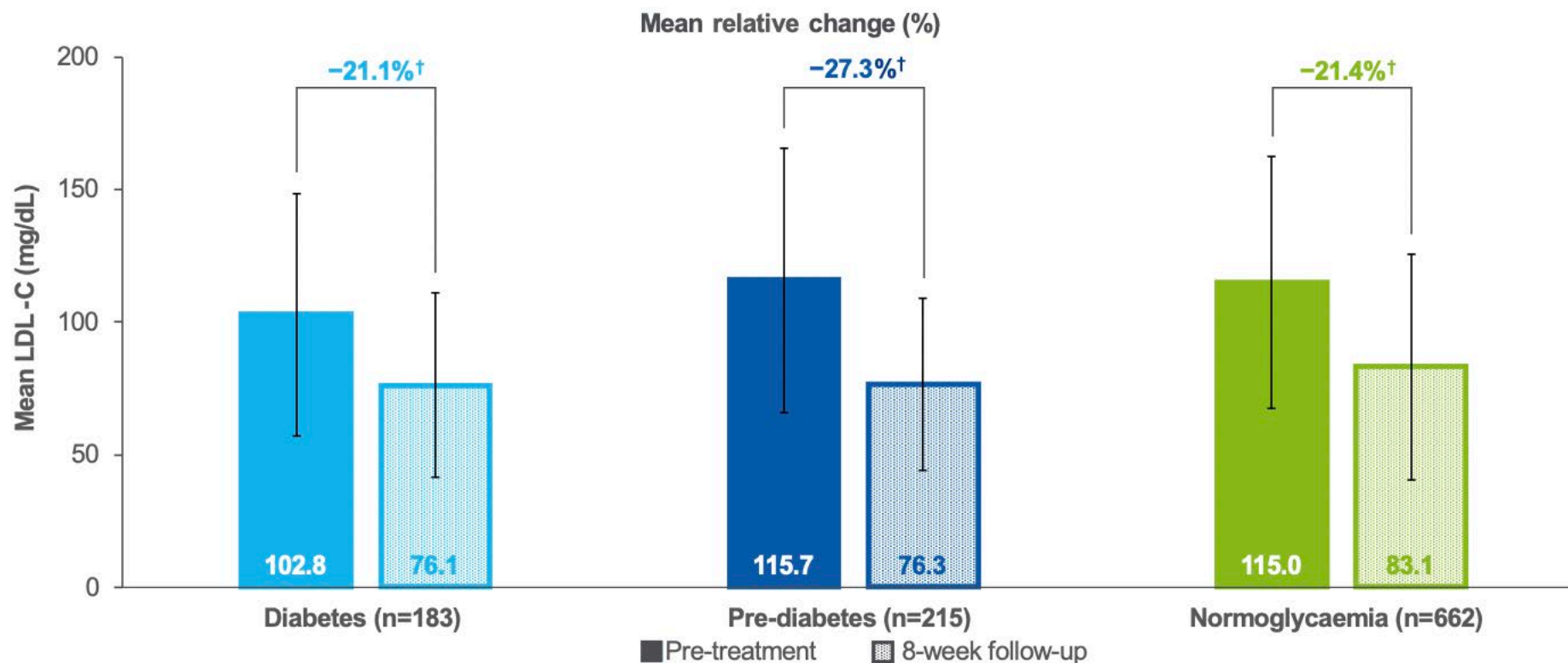
Baseline Characteristics

	Diabetes (n=394)	Pre-diabetes (n=450)	Normoglycaemia (n=1234)
Male	230 (58.4)	275 (61.1)	697 (56.5)
Age, years, mean (SD)	67.7 (9.2)	65.8 (9.7)	65.1 (11.1)
BMI, kg/m ² , mean (SD)	28.5 (4.9) ^a	27.3 (4.6) ^b	26.3 (4.0) ^c
LDL-C ^d , mg/dL, mean (SD)	103.6 (44.1) ^e	116.8 (49.6) ^f	116.8 (50.3) ^g
Blood pressure, mmHg, mean (SD)			
Systolic	132.3 (17.0) ^h	131.4 (16.1) ^f	129.7 (17.0) ⁱ
Diastolic	76.9 (10.2) ^h	77.7 (9.2) ^f	76.9 (10.0) ⁱ
Hypertension	314 (80.5) ^j	296 (66.5) ^k	723 (59.6) ^l
Heterozygous familial hypercholesterolaemia	15 (4.8) ^m	62 (15.8) ⁿ	148 (14.5) ^o
Type of prevention			
Primary	155 (39.3)	187 (41.6)	559 (45.3)
Secondary	239 (60.7)	263 (58.4)	675 (54.7)
CV risk classification by investigator			
Low	6 (1.5) ^p	10 (2.2) ^q	49 (4.0) ^r
Moderate	42 (10.7) ^p	61 (13.6) ^q	214 (17.5) ^r
High	94 (23.9) ^p	130 (29.0) ^q	370 (30.2) ^r
Very high	251 (63.9) ^p	247 (55.1) ^q	592 (48.3) ^r



DIABETE TUTTO INTORNO A TE

LDL-C Levels at Pre-treatment and at 8 Weeks (n=1060*)



Error bars are standard deviations

*Patients with available LDL-C data at pre-treatment and at 8 weeks;

†Mean relative change (%) Value in mmol/L = mg/dL x 0.025859

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol

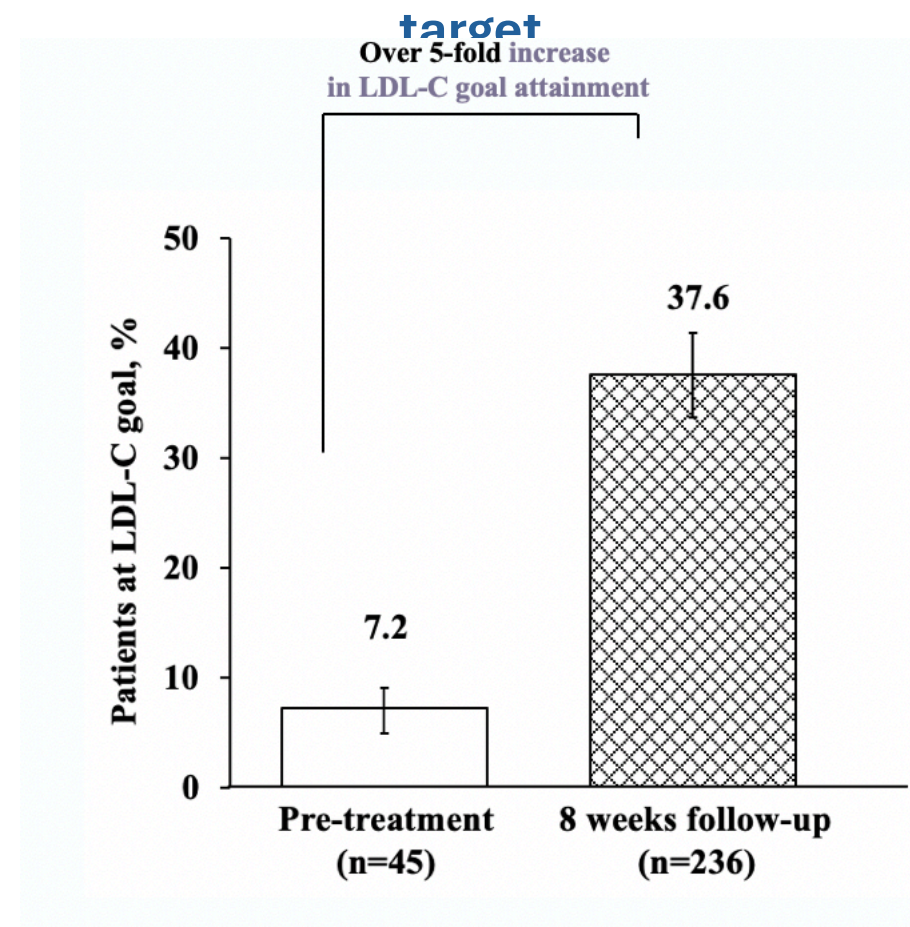
Usage of Bempedoic Acid and/or its Fixed-Dose Combination with Ezetimibe in Italian Patients with Dyslipidaemia: Baseline characteristics and 8-Week Follow-Up Data from the MILOS Study

Maurizio Averna, Ioanna Gouni-Berthold, J. Wouter Jukema, Konstantinos Koskinas, Kausik Ray, Thomas Stulnig, Thomas Vanassche, Mathias Lamparter, Rosanna Gambacorta, Xavier Pintó, and Klaus G Parhofer on behalf of the MILOS study group

- Over an 8-week follow-up period following the initiation of BA or BA+EZE treatment with or without background LLTs (n=627), LDL-C levels were reduced from 2.8 mmol/L (108.5 mg/dL) at prior BA initiation to 2.0 mmol/L (78.4 mg/dL) at the interim 8-week timepoint
- Overall, the proportion of patients achieving LDL-C goals increased by over 5-fold, from 7.2% (45/627) at prior BA treatment to 37.6% (236/627) at 8W

8W, 8-week follow up; **BA**, bempedoic acid; **BA+EZE**, bempedoic acid + ezetimibe fixed-dose combination or as separate pills; **LDL-C**, low-density lipoprotein cholesterol.

Risultati – LDL-C riduzione e raggiungimento del





DIABETE TUTTO INTORNO A TE

MILOS - conclusioni



I dati del MILOS mostrano che l'aggiunta di BA per 8 settimane era associato con una riduzione media relativa >20% dei livelli di LDL-C in tutti i sottogruppi glicemici.



Queste riduzioni si traducono in un aumento di circa 7 volte del raggiungimento del target nei pazienti con diabete e pre-diabete.



Profilo di sicurezza in tutti i sottogruppi, non segnalati segnali di safety.



Questi risultati sono allineati con i risultati del programma CLEAR, e dimostrano l'utilizzo real world di BA in aggiunta a LLT in pazienti con ipercolesterolemia, compresi quelli con diabete.

ADR, adverse drug reaction; **BA**, bempedoic acid; **EZE**, ezetimibe; **FDC**, fixed-dose combination; **LDL-C**, low-density lipoprotein cholesterol; **LLT**, lipid-lowering therapy

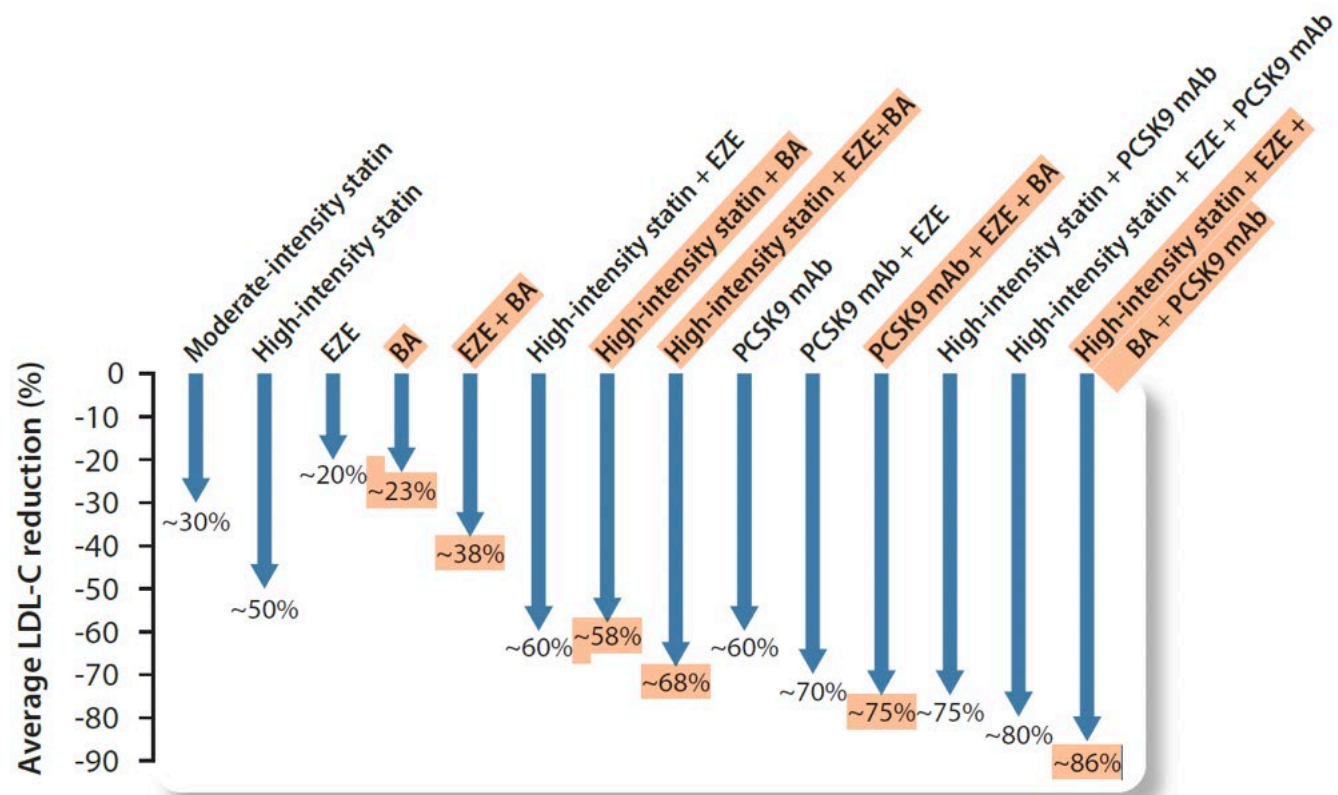
1. Parhofer C, et al. Presented at the EASD Congress 2025, 15–19 Sept 2025. Oral presentation 1126. 2. Ray KK, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024;12:19–28. 3. Ray KK, et al. N Engl J Med. 2019;380:1022–1032. 4. Ballantyne CM, et al. Eur J Prev Cardiol. 2020;27:593–603. 5. Nissen SE, et al. New Engl J Med. 2023;388:1353–1364



DIABETE TUTTO INTORNO A TE

2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines:

Riduzione media dei livelli di LDL-C con diverse terapie farmacologiche con comprovati benefici cardiovascolari



La scelta dovrebbe basarsi sull'entità dell'ulteriore riduzione del colesterolo LDL necessaria, sulle preferenze del paziente, sulla disponibilità del trattamento e sul costo.



DIA

27-1-2023

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 22

ALLEGATO

SCHEDA DI PRESCRIZIONE DI NILEMDO E NUSTENDI NEI PAZIENTI CON IPERCOLESTEROLEMIA

Da compilare a cura del prescrittore che seguirà il paziente nella gestione della terapia ipolipemizzante e del follow-up periodico (Specialista, Medico di Medicina Generale)

La scheda contiene un minimum data set di dati da raccogliere attraverso modalità decise dalle singole Regioni.

Sezione 1: scheda di valutazione e di prescrizione

Medico prescrittore _____ Tel _____

specialista in: _____ U.O. _____ Az. Sanitaria _____

Paziente (nome e cognome) _____ Sesso ☐ M ☐ F

Data di Nascita _____ Residenza _____

Codice Fiscale _____

Verificata la presenza delle seguenti condizioni:

A DIAGNOSI

- ☐ Ipercolesterolemia primaria familiare eterozigote
☐ Ipercolesterolemia primaria non familiare
☐ Dislipidemia mista

B CLASSE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE (fare riferimento alla Nota 13 per la classificazione del livello di rischio)

☐ Basso ☐ Moderato ☐ Alto ☐ Molto alto

D DISTANZA DAL TARGET TERAPEUTICO NON SUPERIORE AL 20% nonostante il trattamento di 1° e 2° livello (per i target raccomandati rispetto ai livelli di rischio fare riferimento alla Nota 13) ☐

Es. per target LDL < 115 mg/dl ---- (valore LDL non superiore a 145 mg/dl)
Per target LDL < 100 mg/dl ---- (valore LDL non superiore a 125 mg/dl)
Per target LDL < 70 mg/dl ---- (valore LDL non superiore a 88 mg/dl)

E TERAPIA IN ATTO

Statine alla massima dose tollerata ☐ oppure Intolleranza alle statine ☐
Ezetimibe ☐ oppure Intolleranza all'ezetimibe ☐
(in questo caso escludere NUSTENDI)

Proposta terapeutica

NILEMDO 180 mg/die ☐ NUSTENDI 180/10 mg/die ☐

La validità della prima prescrizione è al massimo di 6 mesi.

Data prevista per il Follow up: _____ (è opportuno eseguire il primo follow-up entro i primi 3 mesi di terapia)

Data di valutazione _____ Timbro e Firma del Medico _____

ORNO A TE



DIABETE TUTTO INTORNO A TE

PUNTI CHIAVE

1. **Avere chiaro** il profilo di rischio cardiovascolare del paziente
2. Definire **correttamente** l'obiettivo terapeutico
3. Utilizzare **precocemente** la terapia adeguata ... tenendo conto dei costi

ET TUTTO **INTORNO** A TE

DIABETE TUTTO INTORNO A TE

TORINO
28/29
Novembre
2025

CONGRESSO REGIONALE
SID AMD PIEMONTE - VALLE D'AOSTA

DAL DIABETOLOGO AL CARDIOLOGO: L'ORIZZONTE E' PIU' LONTANO

**Acido bempedoico: evidenze e
collocazione terapeutica nella
popolazione diabetica.**

Katia Bonomo
SSD Malattie Endocrine e Diabetologia
ASLTO3



DIA

Table 1 Classes of recommendations

Classes of recommendations	Definition		Wording to use
	Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended or is indicated
	Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
	Class IIa	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered
	Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
	Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

©ESC/EAS 2025

RNO A TE

Table 2 Levels of evidence

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

©ESC/EAS 2025