Dyslipidemie a syndrom diabetické nohy

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D., MUDr. Daniela Číhalíková

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, LF UP a FN Olomouc

Nemocní se syndromem diabetické nohy představují vysoce rizikovou skupinu nemocných nejen z pohledu ztráty končetiny, ale také kvůli vysoké kardiovaskulární mortalitě. Pro snížení rizika kardiovaskulárních onemocnění je nutné využít všechny dostupné prostředky včetně adekvátní hypolipidemické léčby. Tato léčba může také příznivě ovlivnit vznik a vývoj vlastní diabetické nohy, přičemž rozhodnutí o konkrétní terapii by mělo zohlednit dominantní etiopatogenezi onemocnění.

Klíčová slova: diabetická noha, dyslipidemie, neuropatie, ischemická choroba dolních končetin, statiny, fibráty, ezetimib, PCSK9-inhibitory.

Dyslipidemia and diabetic foot syndrome

Patients with diabetic foot syndrome represent a high-risk group not only due to the risk of limb amputation, but also because of their high cardiovascular mortality. To reduce their cardiovascular risk it is necessary to make use of all available treatment options, including adequate lipid-lowering therapy. This therapy can also positively affect the emergence and development of own diabetic foot, taking a decision on specific drugs should take into account dominant etiopathogenesis of the disease.

Key words: diabetic foot, dyslipidemia, neuropathy, peripheral artery disease, statins, fibrates, ezetimibe, PCSK9-inhibitors.

Úvod

Syndrom diabetické nohy je důsledkem kombinovaného makro- i mikrovaskulárního postižení, s variabilním podílem ischemické choroby dolních končetin (ICHDK), diabetické neuropatie a eventuálním spolupodílem lokální infekce, které vedou k ulceraci a/nebo destrukci hlubokých tkání dolní končetiny (DK) distálně od kotníku (1). Nejčastěji jde o ulcerace, ale může se jednat také o gangrénu, osteomyelitidu, flegmónu, Charcotovu osteoartropatii nebo stavy po nízkých amputacích (2). Prevalence ulcerací na nohou se u diabetiků pohybuje mezi 4 až 10 % a odhaduje se, že riziko syndromu diabetické nohy má asi 15–25 % osob s diabetem. Diabetická noha je hlavní příčinou netraumatické amputace. Diabetes zvyšuje riziko amputace DK asi 15krát (2). Syndrom diabetické nohy navíc zdvojnásobuje celkovou mortalitu diabetiků, na níž se podílí především kardiovaskulární onemocnění (3, 4). Metaanalýza, která zahrnu

téměř 18 000 pacientů, zjistila, že nemocní s diabetickou ulcerací mají kromě vyššího rizika fatálního infarktu myokardu a mrtvice také častější výskyt hypertenze a dyslipidemie (4). Intenzivní kardiovaskulárně-preventivní léčba spočívající v navýšení počtu nemocných léčených statiny, ACE-inhibitory a antiagregačními prostředky, naopak vedla během 5 let k redukci celkové mortality nemocných s diabetickou nohou asi o 20 % (5). Tito nemocní patří do skupiny diabetiků s velmi vysokým, či extrémním kardiovaskulárním rizikem a je tedy nutné využít všechny stávající možnosti včetně hypolipidemické léčby, aby bylo dosaženo odpovídajícího poklesu rizika (tabulka 1) (6).

Dyslipidemie a etiopatogeneze diabetické nohy

Vztah mezi dyslipidemií a vlastním vývojem diabetické nohy je poněkud komplikovaný, protože u jednotlivých nemocných se různou

měrou podílejí různé patogenetické faktory jako je neuropatie, či ICHDK – viz obrázek 1. Podle literárních zdrojů má asi 50 % nemocných primárně neuropatii, 20 % primárně ICHDK a okolo 30 % pak obojí (9). Důležitý je také rozsah a fáze postižení, přítomnost infekce a celkový nutriční stav pacienta.

Hlavními rizikovými faktory diabetické neuropatie jsou špatná glykemická kontrola, délka trvání diabetu a věk nemocných. Přesto je podíl dyslipidemie na patogenезi neuropatie také dokumentován, zejména u nemocných s diabetem 2. typu (10). Patogenetických mechanismů může být více. Základem je zřejmě zvýšený oxidační stres a tvorba reaktivních forem kyslíku, které působí spolu s poruchou metabolismu sfingolipidů (10, 11). Oxidované LDL částice jsou schopny se vázat prostřednictvím lecitin-like oxLDL receptoru 1 (LOX-1) na spinální ganglia zadních míšních kořenů. Ta jsou tvořena nervovými buňkami, jejichž výběžky tvoří senzitivní vlákna perifer-

Tab. 1. Rizikové kategorie diabetiků s cílovými hodnotami krevních lipidů podle ESC/EAS doporučení pro léčbu dyslipidemií 2016 (7) a podle Americké asociace klinických endokrinologů (AACE) z 2017 (8)

Kategorie rizika		LDL-C	non-HDL-C	apoB
Vysoké	Většina nemocných s DM bez dalších RF a orgánových komplikací (někteří mladí jedinci s DM 1. typu mají riziko střední či nízké)	< 2,6 mmol/l a zároveň nejméně 50% redukce, pokud jsou hodnoty 2,6 až 5,2 mmol/l	< 3,4 mmol/l	< 1,0 g/l (< 0,9 g/l)*
Velmi vysoké	Jedinci s DM spolu s orgánovou komplikací (jako je proteinurie) nebo dalším hlavním RF (kouření, hypercholesterolemie a hypertenze)	< 1,8 mmol/l a zároveň nejméně 50% redukce, pokud jsou hodnoty 1,8 až 3,5 mmol/l	< 2,6 mmol/l	< 0,8 g/l
Extrémní*	Jedinci s DM s klinicky potvrzeným KVO*	< 1,4 mmol/l*	< 2,1 mmol/l*	< 0,7 g/l*

DM – diabetes mellitus; RF – rizikový faktor; KVO – kardiovaskulární onemocnění; LDL-C – LDL-cholesterol; non-HDL-C – non-HDL-cholesterol, apoB = apolipoprotein B

* podle AACE 2017

Obr. 1. Diabetická noha – vlevo ischemická ulcerace, uprostřed neuroischemická ulcerace, vpravo neuropatická ulcerace

ních nervů. Stimulace LOX-1 je spojena s aktivací NAD(P)H oxidázy a s tvorbou superoxidového aniontu, což vede k oxidačnímu stresu. Oxidační stres, kumulace mastných kyselin, diacylglycerolů a ceramidů působí toxické poškození nervových vláken, jejich apoptózu a zánik (6, 11). Bylo zjištěno, že tyto změny mají vliv i na složení myelinu. Zejména u nemocných s DM 2. typu se zvyšuje podíl deoxysfingolipidů, které působí neurotoxicky a podílejí se na progresi diabetické neuropatie (6). Některé výsledky klinických studií podporují tato experimentální data. V prospektivní 52 týdnů trvající studii u nemocných s DM 2. typu byly hladiny triglyceridů (TG) asociovány s biopricky verifikovanou ztrátou vláken nervus suralis (12). Také Utah Diabetic Neuropathy Study zjistila, že hladiny TG nad 1,7 mmol/l zvyšují 2,3krát riziko rozvoje neuropatie u nemocných s DM 2. typu (13). Šestiletá korejská studie ukázala, že toto riziko signifikantně zvyšují nejen zvýšené hodnoty TG, ale také snížené hodnoty HDL-cholesterolu (HDL-C) (14). Na druhou stranu jiné studie asociaci mezi hladinami krevních lipidů a vznikem diabetické neuropatie neprokázaly (6, 10).

Vztah mezi ICHDK a diabetickou dyslipidemií se zdá mnohem jednoznačnější, i když není

tak dominantní jako v případě ICHS (15). Mezi nejčastější rizikové faktory ICHDK se řadí věk, kouření a diabetes, následované hypertenzí a dyslipidemií (16). Zejména aterogenní dyslipidemie charakterizovaná zvýšením TG, snížením HDL-C a zvýšenou přítomností malých denzních LDL částic (6) je u nemocných s ICHDK častým nálezem (15). Přesto bývá nedostatečně diagnostikována a léčena (15, 17). Mechanismů, pomocí kterých dyslipidemie vede u nemocných s diabetem k ateroskleróze a atherotrombóze, je celá řada (dysfunkce endotelu, ukládání lipidů, chronický zánět s chemotaxí monocytů/makrofágů a s proliferací myocytů, hyperkoagulační stav s dysfunkcí trombocytů, atd.) (18) a principiálně se neliší od situace u nemocných bez diabetu. Avšak kumulace dalších rizikových faktorů a přítomnost specifických vaskulárních komplikací diabetu akceleruje rozsah a tíži cévního poškození u diabetiků více než u ostatních jedinců s ICHDK. I proto bývá samotný diabetes silnějším prediktorem než dyslipidemie (15, 16, 18).

Z hlediska vývoje vlastní diabetické ulcerace se zdá být hlavním lipidovým faktorem nízká hladina HDL-C. V menší metaanalýze, která zahrnula přes 400 nemocných, nebyla – kromě HDL-C – zjištěna

signifikantní asociace mezi ostatními lipidovými parametry (celkovým a LDL-cholesterolem (LDL-C), či TG) a vývojem diabetické nohy (19). V observační studii Ikury, et al. byl HDL-C identifikován jako nezávislý prediktor nízkých i vysokých amputací, a také úmrtí, která vznikla v bezprostřední souvislosti s diabetickou nohou (20). Vysvětlení této závislosti zřejmě spočívá v protizánětlivém a antioxidačním působení HDL, navíc se může uplatnit i jeho antimikrobiální efekt. HDL částice jsou schopny vázat lipopolysacharidy (LPS), které jsou součástí zevní membrány Gram-negativních bakterií a představují jeden z hlavních faktorů jejich virulence. Komplex HDL-LPS je odstraněn pomocí scavengerových receptorů, což je provázeno inhibicí produkce cytokinů a potlačením pro-zánětlivé odpovědi. Je možná i opačná závislost, že diabetická ulcerace se podílí na poklesu HDL-C. Podle některých prací právě hladina HDL-C odráží nejlépe nutriční stav a schopnost bránit se infekci u hospitalizovaných jedinců a má větší prognostický význam než celkový cholesterol, LDL-C, či TG (21). Hypolipidemia primárně zvyšující HDL-C prakticky nemáme k dispozici, navíc neexistují žádná data, která by prospěšnost této léčby na syndrom diabetické nohy potvrdila. Lze však využít dostupnou hypolipidemickou léčbu a zlepšit prognózu nemocných s diabetickou nohou.

Hypolipidemia a syndrom diabetické nohy

Statin

Statin představují základní pilíř léčby dyslipidemie diabetiků, protože mohou zásadním způsobem změnit jejich celkové kardiovaskulární riziko. Jak ukázala metaanalýza 18 686 osob s diabetem léčených pomocí statinů, je každé snížení koncentrace LDL-C o 1 mmol/l provázeno poklesem výskytu koronárních příhod o 22 %, koronárních revaskularizací o 25 %, cévních mozkových příhod (CMP) o 21 %, kardiovaskulární mortality o 13 % a celkové mortality o 9 % (9). Již bylo zmíněno, že intenzivní kardiovaskulárně-preventivní léčba spočívající mimo jiné v navýšení počtu nemocných léčených statiny (z 9,6 % na 88,8 %) vedla u nemocných s diabetickou nohou během 5 let k redukci celkové mortality asi o 20 % (5). Došlo k podobnému poklesu mortality u jedinců s neuroischemickou (z 58 % na 36 %) i s neuropatickou ulcerací (z 36 % na 19 %).

Kromě vlivu na celkovou a kardiovaskulární mortalitu mohou diabetici profitovat i z účinku statinů na lokální faktory, jež se podílí na vývoji diabetické nohy. Již data z REACH registru dokumentovala, že statiny u nemocných s ICHDK signifikantně snižují riziko zhoršení symptomů, počty periferních revaskularizací i amputací DK (23). Informace z CRITISCH registru ukázaly, že léčba statiny u jedinců s kritickou ischemií DK prodlužuje dobu do provedení amputace (24). Nedávno publikovaná velká observační studie (155 000 jedinců s ICHDK) potvrdila efekt podávání statinů v redukci rizika amputací DK i v poklesu mortality, přičemž intenzivní léčba statiny byla účinnější než jejich středně či nízkodávkované podávání (25). A další observační studie z amerického registru, jež se zaměřila přímo na diabetiky (téměř 38 000 jedinců), zjistila, že podávání statinů u nich snižuje riziko amputace DK až o polovinu (26). Na druhou stranu subanalýza diabetiků z prospektivní randomizované studie (Heart Protection Study) nalezla jen marginální efekt 40 mg simvastatinu ve srovnání s placebem na vývoj periferních makrovaskulárních komplikací (chirurgických anebo radiointervenčních revaskularizací, amputací DK, či na vývoj diabetické ulcerace) (27). Nabízí se tedy otázka nejen podávání, ale také intenzity statinové léčby.

Mimo vlastního hypolipidemického účinku se předpokládají i další možné pozitivní účinky statinů (protizánětlivý efekt, zlepšení funkce endotelu, potlačení infekce, podpora hojení, atd.) (26). Recentní publikace dokonce zjistila, že lokální podávání mevastatinu vede prostřednictvím inhibice syntézy farnesylpyrofosfátu a kortizolu, které slouží jako ligandy endogenních glukokortikoidních receptorů, ke zlepšení epitelizace kožních ulcerací (28). Existují i některá data svědčící pro možný pozitivní efekt statinů na diabetickou neuropatii. Fremantle Diabetes Study zjistila signifikantní pokles výskytu neuropatie při léčbě statiny (o 35 %) (29). Jedna malá intervenční studie s rosuvastatinem zjistila zlepšení klinických projevů, rychlosti vedení periferních nervů a parametrů peroxidace lipidů (30). Další sice prokázala pokles peroxidace lipidů při léčbě rosuvastatinem nebo simvastatinem s ezetimibem, nebylo to však provázeno klinickým zlepšením projevů neuropatie (31). Pozitivní vliv statinů na diabetickou neuropatii tedy zůstává nejednoznačný.

Fibráty

Ve studii FIELD měli nemocní léčení fenofibrátem signifikantně nižší počet netraumatických amputací DK (-36 %), což bylo dáno především signifikantním snížením nízkých amputací (-46 %) (32). Jelikož nedošlo k významné redukci vysokých amputací a amputací u nemocných s makrovaskulárním postižením, dává se tento efekt do souvislosti s pozitivním ovlivněním diabetické neuropatie a poklesem počtu neuropatických ulcerací (33). Také v již zmíněné Fremantle Diabetes Study vedla léčba fibráty (fenofibrát, gemfibrozil) k poklesu incidence diabetické neuropatie (o 48 %) (29). Fenofibrát zřejmě snižuje tvorbu atypických sfingolipidů a kromě neuroprotektivního působení se může zřejmě uplatnit i protizánětlivý a antioxidační účinek, příznivý vliv na endotelovou dysfunkci, či schopnost stimulovat diferenciaci a proliferaci keratinocytů (11, 16, 34). Do jaké míry tato léčba ovlivní i ICHDK není zřejmé (16).

Ezetimib

Ezetimib dnes představuje v podstatě lék druhé volby diabetické dyslipidemie. Nejčastěji jej používáme spolu se statinem jako součást kombinované terapie u nemocných, u kterých nebylo dosaženo cílových hodnot lipidů při maximálně tolerované dávce statinů (21). Hlavní přínos této kombinace spočívá v další redukci hlavních kardiovaskulárních příhod u jedinců s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem, kam nemocní s diabetickou nohou nepochybně patří. Subanalýza studie IMROVE-IT jednoznačně potvrdila významný pokles počtu kardiovaskulárních příhod (-15 %) v diabetické populaci při podávání kombinace ezetimib + simvastatin vůči samotnému simvastatinu, což bylo dáno především signifikantní redukcí nefatálních infarktů myokardu a ischemických CMP (35). Kombinace ezetimibu s atorvastatinem také vedla k větší redukci koronární aterosklerózy než pouhá monoterapie statinem (36). Nicméně dosavadní klinická hodnocení neprokázala významné zlepšení ICHDK (16) či projevů diabetické neuropatie (31), pokud se kombinace s ezetimibem srovnávala s léčbou statinem samotným. V případě diabetické ulcerace tedy nemůžeme asi očekávat (i vzhledem k farmakokinetice ezetimibu) přímý efekt na lokální patogenetické faktory onemocnění.

PCSK9-inhibitory a další terapeutické možnosti

Inhibitory proprotein konvertázy subtilisin kexin typu 9 (PCSK9) stojí dnes na pomyslném vrcholu léčby diabetické dyslipidemie (21). Jak v případě evolocumabu (37), tak alirocumabu (38) bylo prokázáno, že jejich podávání je spojeno s redukcí kardiovaskulárních příhod i u nemocných s diabetem. Post-hoc analýza studie FOURIER dospěla k výsledku, že podávání evolocumabu snižuje také signifikantně výskyt hlavních nežádoucích končetinových příhod (MALE – akutní ischemie, vysoké amputace a urgentní revaskularizace), a to o 42 % (39). Pokles MALE koreloval s dosaženým poklesem LDL-C. Tyto výsledky by mohly být příslibem i u nemocných s diabetickou nohou, kde dominuje ischemická etiologie onemocnění. V současné době běží také studie s alirocumabem primárně zaměřená na regresi aterosklerotických plátů u nemocných s ICHDK, která by mohla přinést další nové informace.

Z hlediska hypolipidemického působení lze také zmínit některé pozitivní výsledky aferetických metod odstraňujících LDL-lipoproteiny, včetně lipoproteinu(a) na hojení diabetických ulcerací (40). Může se však příznivě uplatňovat také pokles viskozity plazmy a zlepšení mikrocirkulace krve díky separaci i dalších vysokomolekulárních látek (fibrinogen, α_2 -makroglobulin, imunoglobulin M).

Závěr

Nemocní se syndromem diabetické nohy mají ve srovnání s ostatními diabetiky větší celkovou a zejména kardiovaskulární mortalitu. Pro redukci kardiovaskulárních onemocnění je nutné využít všechny dostupné prostředky včetně hypolipidemické léčby s dosažením cílových hodnot pro jednotlivé rizikové kategorie nemocných s diabetem. Z hlediska samotné diabetické nohy lze zvážit pro rozhodnutí o konkrétní léčbě dominantní příčinu onemocnění (41). U převážně ischemických ulcerací (s dominancí ICHDK) budeme preferovat statiny, popřípadě jejich kombinaci s dalšími hypolipidemiky, přičemž jako velmi perspektivní se zřejmě jeví PCSK9-inhibitory. U neuropatických a neuroischemických ulcerací je vhodné ke statinům, které pozitivně ovlivní zejména celkové kardiovaskulární riziko nemocných, přidat také fenofibrát, který má prokázaný příznivý efekt na výskyt mikrovaskulárních

komplikací diabetu. Hypolipidemická léčba má především preventivní účinek, takže by měla být využita hlavně v časných fázích onemocnění,

nejlépe předtím než k vývoji diabetické nohy vůbec dojde. V pokročilých fázích a zejména v případech infekčních až septických komplikací

nelze od této léčby podstatné zlepšení symptomů diabetické nohy očekávat.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOI, 00098892)

LITERATURA

1. Jeffcoat WJ, Macfarlane RM, Fletcher EM. The description and classification of diabetic foot lesions. *Diabet Med* 1993; 10: 676–679.
2. Jirkovská A. Syndrom diabetické nohy. In Pelikánová T, Bartoš V a kolektiv. *Praktická diabetologie*. Maxdorf, 2018. 536–562.
3. Dietrich I, Braga GA, de Melo FG, et al. The Diabetic Foot as a Proxy for Cardiovascular Events and Mortality Review. *Curr Atheroscler Rep* 2017; 19: 44.
4. Brownrigg JR, Davey J, Holt PJ, et al. The association of ulceration of the foot with cardiovascular and all-cause mortality in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetologia* 2012; 55: 2906–2912.
5. Young MJ, McCord JE, Randall LE, Barclay JL. Improved survival of diabetic foot ulcer patients 1995–2008: possible impact of aggressive cardiovascular risk management. *Diabetes Care* 2008; 31: 2143–2147.
6. Karásek D. Diabetická dyslipidémie a mikrovaskulární komplikace diabetu. *Vnitř Lék* 2018; 64: 17–24.
7. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.
8. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017; 23(Suppl 2): 1–87.
9. McNeely MJ, Boyko EJ, Ahroni JH, et al. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? *Diabetes Care* 1995; 18: 216–219.
10. Papanas N, Ziegler D. Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy: An Update 2015. *Rev Diabet Stud* 2015; 12: 48–62.
11. Perez-Matos MC, Morales-Alvarez MC, Mendivil CO. Lipids: A Suitable Therapeutic Target in Diabetic Neuropathy? *J Diabetes Res* 2017; 2017: 6943851.
12. Wiggan TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, et al. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes* 2009; 58: 1634–1640.
13. Smith AG, Singleton JR. Obesity and hyperlipidemia are risk factors for early diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2013; 27: 436–442.
14. Cho YN, Lee KO, Jeong J, et al. The role of insulin resistance in diabetic neuropathy in Koreans with type 2 diabetes mellitus: a 6-year follow-up study. *Yonsei Med J* 2014; 55: 700–708.
15. Hirsch AT, Gotto AM Jr. Undertreatment of dyslipidemia in peripheral arterial disease and other high-risk populations: an opportunity for cardiovascular disease reduction. *Vasc Med* 2002; 7: 323–331.
16. Katsiki N, Giannoukas AD, Athyros VG, Mikhailidis DP. Lipid-lowering treatment in peripheral artery disease. *Curr Opin Pharmacol* 2018; 39: 19–26.
17. Poussa H, Strandberg TE, Tikkanen I, et al. Diagnosis and treatment of dyslipidemia are neglected in patients with peripheral artery disease. *Scand Cardiovasc J* 2007; 41: 138–141.
18. Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J Diabetes* 2015; 6: 961–969.
19. Pei E, Li J, Lu C, et al. Effects of lipids and lipoproteins on diabetic foot in people with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2014; 28: 559–564.
20. Ikura K, Hanai K, Shinjyo T, Uchigata Y. HDL cholesterol as a predictor for the incidence of lower extremity amputation and wound-related death in patients with diabetic foot ulcers. *Atherosclerosis* 2015; 239: 465–469.
21. Karásek D. Diabetická dyslipidémie. Maxdorf, 2018, 179 s.
22. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. 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.
23. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014; 35: 2864–2872.
24. Stavroulakis K, Borowski M, Torsello G, Bisdas T. CRITISCH collaborators. Association between statin therapy and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia in the CRITISCH registry. *J Vasc Surg* 2017; 66: 1534–1542.
25. Arya S, Khakharia A, Binney ZO, et al. Association of Statin Dose With Amputation and Survival in Patients With Peripheral Artery Disease. *Circulation* 2018; 137: 1435–1446.
26. Yang TL, Lin LY, Huang CC, et al. Association of Statin Use and Reduced Risk of Lower-Extremity Amputation Among Patients With Diabetes: A Nationwide Population-Based Cohort Observation. *Diabetes Care* 2016; 39: e54–e55.
27. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–2016.
28. Sawaya AP, Pastar I, Stojadinovic O, et al. Topical mevastatin promotes wound healing by inhibiting the transcription factor c-Myc via the glucocorticoid receptor and the long non-coding RNA Gas5J. *Biol Chem* 2018; 293: 1439–1449.
29. Davis TM, Yeap BB, Davis WA, Bruce DG. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2008; 51(4): 562–566.
30. Hernández-Ojeda J, Román-Pintos LM, Rodríguez-Carrizalez AD, et al. Effect of rosuvastatin on diabetic polyneuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase IIa study. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014; 7: 401–407.
31. Villegas-Rivera G, Román-Pintos LM, Cardona-Muñoz EG, et al. Effects of Ezetimibe/Simvastatin and Rosuvastatin on Oxidative Stress in Diabetic Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 756294.
32. Rajamani K, Colman PG, Li LP, et al. FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1780–1788.
33. Simó R, Simó-Servat O, Hernández C. Is fenofibrate a reasonable treatment for diabetic microvascular disease? *Curr Diab Rep* 2015; 15: 24.
34. Fazio S, Linton MF. Fenofibrate and risk of minor amputations in diabetes. *Lancet* 2009; 373: 1740–1741.
35. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. IMPROVE IT Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: Results from IMPROVE IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018; 137: 1571–1582.
36. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. PRECISE IVUS Investigators. Impact of dual lipid lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: The multicenter randomized controlled PRECISE IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 495–507.
37. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 941–950.
38. Ray KK, Colhoun H, Szarek M, et al. ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome (ACS) and diabetes: prespecified analyses of ODYSSEY OUTCOMES. *Diabetes* 2018; 67(Suppl. 1): 6 LB.
39. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. 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). *Circulation* 2018; 137: 338–350.
40. Weiss N. A critical review on the use of lipid apheresis and rheopheresis for treatment of peripheral arterial disease and the diabetic foot syndrome. *Semin Dial* 2012; 25: 220–227.
41. Antonoglou C, Papanas N, Maltezos E. Lipid-lowering therapy in the diabetic foot: seeing the whole iceberg and not just the tip. *Curr Vasc Pharmacol* 2014; 12: 745–750.