

TERAPIA

I FIBRATI: DAL LORO IMPIEGO IN TERAPIA AGLI STUDI DI FARMACOGENETICA

Fibrates: from clinical practice to pharmacogenetic studies

MARIO LUCA MORIERI^{1,2,3}, EDOARDO DALLA NORA¹, ANGELA PASSARO¹,
GIOVANNI ZULIANI¹, ALESSANDRO DORIA^{2,3}

¹Department of Medical Science, University of Ferrara, Ferrara;

²Research Division, Joslin Diabetes Center, Boston, MA;

³Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA

SUMMARY

Over the last decades, the use of fibrates has been pursued as a strategy to reduce cardiovascular risk. These drugs are agonists of peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR- α) - a transcription factor that regulates lipid metabolism via several routes, but mostly via direct up-regulation of specific PPAR- α target genes. The main effects of fibrates on lipid metabolism are a decrease in serum triglycerides (TG), an increase in HDL cholesterol, and an increase in the size of LDL particles, making them less atherogenic. Additionally, fibrates reduce systemic inflammation independently from their effect on lipid metabolism. Despite such beneficial effects, results from clinical trial have been overall disappointing, for this reason, their use in clinical practice for cardiovascular prevention is not generally recommended. At the same time, meta-analysis of post-hoc studies in specific subgroups of patients, i.e. subjects with atherogenic dyslipidemia (= high TG combined with low HDL cholesterol levels) have consistently showed a cardiovascular benefit of fibrates. For this reason, fenofibrate might be considered to reduce residual cardiovascular risk (aiming to reduce levels of non-HDL cholesterol) as second or third line treatments among patients with atherogenic dyslipidemia. Interest in these drugs have been increased also by recent genetic and epidemiological studies reinvigorating the possible beneficial effect of improving lipid profile beyond LDL-cholesterol reduction. Furthermore, pharmacogenetic studies suggest the possibilities of further optimizing fibrate therapy with a "precision medicine" approach based also on genetic markers. This approach looks promising but will need further confirmation before its translation in clinical practice.

Key words: *fibrates, PPAR α , triglycerides, non-HDL cholesterol, pharmacogenetics, terapia.*

Introduzione

I fibrati, agonisti del fattore di trascrizione peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α), sono stati studiati per decenni per le loro potenzialità cardioprotettive (3-6). L'attivazione di PPAR α

Indirizzo per la corrispondenza

Mario Luca Morieri
Medicina Interna Universitaria
Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara
Via Aldo Moro, 8 - Cona (Fe)
e-Mail: marioluca.morieri@unife.it

comporta infatti una riduzione dei livelli circolanti di trigliceridi (secondario ad aumentata β -ossidazione degli acidi grassi e attività della Lipoprotein Lipasi che determinano una maggior clearance e ridotta sintesi di lipoproteine ricche in trigliceridi), ma anche l'incremento dei valori di colesterolo HDL (da aumentata sintesi di ApoAI e ApoAII e ridotta attività della CETP) e riduzione delle LDL piccole e dense (7, 8). Inoltre viene anche riconosciuta un'attività anti-infiammatoria indipendente dall'effetto sul profilo lipidico (9-11).

Tuttavia, nonostante queste premesse, la maggior parte dei trial clinici condotti sui fibrati, hanno evidenziato ridotte, se non assenti, evidenze di prevenzione cardiovascolare nelle popolazioni studiate (3, 4, 12-14). Al tempo stesso, decenni di studi sui fibrati hanno permesso di individuare tra le cause del mancato raggiungimento degli outcome primari, in molti di questi trial clinici, la mancanza di una adeguata selezione dei pazienti trattati (13, 15). La presenza di una risposta eterogenea ai fibrati è stata infatti più volte osservata e confermata nelle meta-analisi di questi studi. In particolar modo emergeva come i soggetti con bassi valori di HDL ed elevati valori di trigliceridi ottenessero un beneficio notevolmente maggiore dal trattamento con fibrati rispetto ai soggetti senza tale profilo lipidico, definito dislipidemia aterogena (15).

In altre parole, l'efficacia cardiovascolare dei fibrati sembra dipendere dalla adeguata selezione dei pazienti da trattare. In questo contesto, come verrà descritto nei prossimi paragrafi, la personalizzazione della terapia oltre che in ambito di selezione dei soggetti sulla base del profilo lipidico degli individui (es. presenza di dislipidemia aterogena), sta facendo passi in avanti anche in ambito farmacogenetico. Tale approccio, basato sulla selezione degli individui da trattare anche in base al loro profilo

genetico, sebbene sia in via di sviluppo e non ancora implementabile nella pratica clinica, rappresenta un ambito promettente nel campo della medicina di precisione.

Dislipidemia aterogena e rischio cardiovascolare residuo

Il razionale dell'utilizzo dei fibrati in ambito di prevenzione cardiovascolare si associa al concetto che la malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD), principale causa di mortalità nei paesi occidentali, sia una patologia complessa e multifattoriale. Questa complessa eziologia è stata confermata dai recenti studi di genomica che mostrano come il numero di geni e di vie metaboliche identificate per la loro associazione con malattia coronarica sia in costante aumento (16-19). Tra questi geni ne sono stati identificati anche diversi coinvolti nel metabolismo dei trigliceridi (e quindi delle lipoproteine ricche in trigliceridi) e delle HDL, come ad esempio LPL, ANGPTL3 e 4 e APOCIII (17, 18).

In questa poli-eziologia risulta comunque chiaro, come mostrato recentemente in maniera elegante nel consensus paper dell'EAS, il ruolo causale e dominante del colesterolo LDL (20). Anche Goldstein and Brown hanno recentemente firmato un lavoro di revisione, in cui mostrano come 100 anni di ricerca su aterosclerosi e colesterolo abbiano fornito evidenze a livello sperimentale, epidemiologico, genetico e terapeutico sul ruolo dominante delle LDL nell'aterogenesi (21). Attualmente la terapia mirata a controllare questo "agente patogeno" vede la possibilità di utilizzare efficacemente (con dimostrato beneficio su outcome vascolari) diverse classi di farmaci: statine, ezetemibe e inibitori del PCSK9 (20).

Al tempo stesso, nonostante il raggiungimento dei valori ottimali di LDL, per alcuni pazienti permane un rischio cardiovascolare

Definizione Semplificata di Dislipidemia Aterogena (1):

Presenza contemporanea di queste due condizioni:

- Elevati livelli di trigliceridi a digiuno ($\geq 2,3$ mmol/l, corrispondenti a 204 mg/dl).
- Bassi valori di colesterolo HDL ($\leq 1,0$ e 1,3 mmol/l, per uomini e donne rispettivamente, corrispondenti a 39 e 50 mg/dl).

In pazienti ad alto rischio cardiovascolare (secondo linee guide ESC/EAS(2)) già in trattamento con dosi massime tollerate di statine.

residuo importante (1, 22). Tra i diversi fattori associati a questo rischio residuo (specchio della complessità e della poli-eziologia della ASCVD) vi sono fattori lipidici e non. Tra quest'ultimi troviamo l'ipertensione arteriosa, il diabete e la presenza di infiammazione cronica di basso grado (ipotesi recentemente rafforzata dai risultati del trial clinico CANTOS(23), che hanno dimostrato l'efficacia di un farmaco anti-infiammatorio nella riduzione di eventi coronarici maggiori in assenza di una chiara azione sul profilo lipidico). Tra i fattori lipidici associati al rischio residuo vi è la dislipidemia aterogena, definita dalla presenza di elevati valori di trigliceridi insieme a bassi valori di colesterolo HDL [vedi riquadro per la definizione di dislipidemia aterogena] (1).

Secondo la Residual Risk Reduction Initiative (R3i) la dislipidemia aterogena è una condizione caratterizzata dall'alterazione del rapporto tra la concentrazione di lipoproteine contenenti apo B ricche in trigliceridi (pro-aterogene) e lipoproteine contenenti apo A-I (anti-aterogene). Questa condizione, spesso legata alla presenza di insulino resistenza e diabete (24) (condizioni la cui prevalenza risulta in costantemente aumento negli ultimi decenni), si associa infatti ad un importante aumento del rischio cardiovascolare anche in presenza di concomitante terapia con statina (3).

Complessivamente va sottolineato come l'interesse nei confronti della riduzione del rischio residuo attraverso una terapia diretta contro la dislipidemia aterogena sia

stato alimentato negli ultimi anni anche dalla pubblicazione di studi genetici (25, 26) che hanno riaperto il dibattito sul possibile ruolo causale di questa condizione rispetto la malattia cardiovascolare (27, 28). Come scritto precedentemente, sia approcci unbiased (studi di genomica basati sull'analisi di milioni di varianti disposte su tutto il cromosoma umano) che approcci basati su geni candidati (26, 29, 30) hanno confermato l'associazione di varianti genetiche (es. su *LPL* o regolatori delle LPL come *APOC3*, *APOA5*, *ANGPTL4*) responsabili di aumentati valori di trigliceridi (e quindi di lipoproteine ricche in trigliceridi e dei loro remnants) e di bassi valori di HDL con un aumentato rischio cardiovascolare. È importante notare che se da un lato gli studi di randomizzazione mendeliana non supportano l'ipotesi "solitaria" del colesterolo HDL come fattore causale nella malattia cardiovascolare (31), dall'altra non risulta però facilmente distinguibile l'effetto di varianti genetiche in grado di modificare i livelli di trigliceridi senza alterare anche quelli del colesterolo HDL(27, 28). In questo contesto le evidenze di genomica sembrano comunque confermare che le alterazioni del metabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi (in particolare modo di quelle varianti in grado di modulare direttamente o indirettamente l'attività della lipoprotein lipasi) contribuiscono in maniera significativa all'insorgenza e progressione della malattia cardiovascolare (25, 27). Pertanto, indipendentemente dai

livelli di colesterolo LDL, il fenotipo “elevati livelli trigliceridi/bassi valori colesterolo HDL” potrebbe essere il fine marcatore di processi molecolari (esempio l'attività della lipoprotein lipasi) causalmente responsabili dell'aumentato rischio cardiovascolare (27, 28). Come verrà descritto successivamente, è anche sulla base di questi concetti che si sono sviluppati alcuni dei recenti studi di farmacogenetica sui fibrati.

Quale ruolo per i fibrati nel trattamento della dislipidemia aterogena

Come già ricordato, è proprio nei soggetti affetti da dislipidemia aterogena che numerosi studi post-hoc hanno dimostrato in maniera consistente l'efficacia cardiovascolare dei fibrati (15, 32). In particolar modo è emerso, da meta-analisi di studi condotti in popolazioni diverse tra loro, che l'utilizzo dei fibrati rispetto al placebo si associava ad una riduzione del 35% del rischio di eventi cardiovascolari maggiori (OR 0,65; 95% IC 0,54-0,78). Al contrario nei soggetti senza tale profilo lipidico, la terapia con fibrati risultava inefficace (OR 0,94; 95% IC 0,84-1,05) (15). All'interno di tale meta-analisi erano inclusi i dati dell'ACCORD, unico trial clinico che abbia testato l'effetto del fenofibrato on-top della terapia con statina. Anche in questo studio, condotto in pazienti diabetici, si confermava un simile beneficio della terapia nei soggetti con dislipidemia aterogena (con una differenza di efficacia rispetto ai soggetti senza dislipidemia aterogena al limite della significatività statistica, $P=0,06$). Nonostante questi risultati, la mancanza di trial clinici ad hoc in pazienti con dislipidemia aterogena rappresenta forse il motivo principale per cui i fibrati non trovano ad oggi forti raccomandazioni nelle attuali linee guida per la riduzione del rischio cardiovascolare (33, 34). In questo ambito è da poco iniziato un nuovo trial clinico, il PROMINENT study, per inda-

gare, in soggetti diabetici con dislipidemia aterogena, l'efficacia del permafibrato - un nuovo modulatore selettivo di PPAR- α (35). In attesa di queste nuove evidenze, nella pratica clinica attuale rimangono valide le indicazioni per l'utilizzo dei fibrati fornite da un gruppo di esperti della società europea di cardiologia e aterosclerosi (EAS/ESC) (1).

In tale documento, oltre alla nota l'indicazione come farmaco di prima linea per la prevenzione della pancreatite acuta nelle ipetrigliceridemie severe (livelli di trigliceridi $\geq 5,7$ mmol/l), si ricorda infatti l'importanza di considerare il fibrato (in particolare il fenofibrato) in quei pazienti con dislipidemia aterogena ed elevato rischio residuo. Innanzitutto va ricordato che anche in questi pazienti, gli step iniziali prevedono la modifica dello stile di vita e l'utilizzo delle terapie mirate alla riduzione del colesterolo LDL (statine, ezetemibe e inibitori PCSK9). Nel trattamento del rischio residuo viene proposto l'utilizzo del colesterolo non-HDL (=colesterolo totale - colesterolo HDL) come obiettivo secondario nel trattamento dei pazienti con dislipidemia aterogena. L'obiettivo di colesterolo n-HDL è di solito pari a 0,8 mmol/l (≈ 30 mg/dl) sopra il livello raccomandato per il colesterolo LDL (esempio: in caso di obiettivo del colesterolo LDL=70 mg/dl, l'obiettivo per il colesterolo n-HDL sarà 100 mg/dl).

L'eventuale utilizzo dei fibrati nei pazienti con elevato rischio cardiovascolare residuo, viene quindi prevalentemente considerato nell'ambito di una terapia di associazione. In questo contesto il fenofibrato è tra i fibrati quello con il miglior profilo di interazione con le statine (3, 36) (a differenza del gemfibrozil, la cui associazione con statine è fortemente sconsigliata dato il rischio di miopatie (2)). Da notare infatti che il fenofibrato mostra un buon profilo di sicurezza in particolar modo in riferimento alle miopatie e agli

episodi di rabdomiolisi, che risultavano non maggiori rispetto al placebo sia in mono terapia (4) che in associazione con statina (3). In termini di effetti collaterali merita una menzione l'incremento della creatinina (FACI - fenofibrate-associated creatinine increase). Questo incremento della creatinina, che regredisce entro poche settimane dalla sospensione della terapia (37), non si associa però a un concreto danno renale (3, 4). Al contrario, nello studio ACCORD l'insorgenza di micro e macro-albuminuria nei pazienti in terapia con fenofibrato + simvastatina era significativamente minore rispetto i soggetti randomizzati a simvastatina (3).

Nuove prospettive dagli studi di farmacogenetica sui fibrati

Negli ultimi anni si è andata sempre di più sviluppando la possibilità di integrare i dati di genomica (tipo genome wide association study - GWAS) ai risultati dei trial clinici, seguendo un processo che tra i suoi vari obiettivi include l'individuazione su base genetica dei soggetti in grado di rispondere ottimamente ad un farmaco (massimizzando i benefici e riducendo i rischi) (38). Tale approccio, spesso definito medicina di precisione o medicina personalizzata, risulta particolarmente promettente proprio per quelle terapie la cui efficacia (rapporto rischi-costi/benefici) possa sembrare complessivamente incerta. Pertanto non stupisce l'interesse per gli studi di farmacogenetica sui fibrati, caratterizzati da risultati non convincenti sugli outcome primari dei trial clinici, contrapposti al chiaro beneficio osservato in alcuni sottogruppi di pazienti.

In ambito di prevenzione cardiovascolare, dall'analisi dei dati genetici dallo studio ACCORD, abbiamo recentemente riportato come una variante gain-of-function

del gene *LPL* (codificante per la lipoprotein lipasi), fosse in grado di individuare soggetti con diversa risposta al fenofibrato (39). In questo lavoro era stato ipotizzato che l'efficacia cardiovascolare (riduzione di mortalità cardiovascolare, di infarto miocardico e di ictus) del fenofibrato fosse influenzata dal livello attività della lipoprotein lipasi (una delle vie metaboliche influenzate da PPAR- α , target farmacologico del fenofibrato). Tale analisi ha permesso di identificare una interazione statisticamente significativa tra la variante e la somministrazione di fenofibrato, che risultava confermata anche dopo aggiustamento per presenza di dislipidemia aterogena. Si osservava un beneficio in quei soggetti non portatori della variante (RR 0,81; 95% CI 0,66-1,00), mentre nei soggetti portatori della variante e quindi con attività LPL geneticamente aumentata (circa il 16% della popolazione), il fenofibrato non produceva alcun beneficio cardiovascolare con un trend verso un effetto paradossale (RR 1,56; 95% CI 0,98-2,47; P per interazione = 0,01). Questo esempio di analisi genetica sui trial clinici permette quindi di soffermarsi sulla possibilità (che ovviamente richiederà ulteriori conferme prima di una implementazione nella pratica clinica) di selezionare i pazienti da trattare con fenofibrato non solo sulla base del profilo lipidico ma anche sul livello di attività, geneticamente predeterminato, di particolari vie metaboliche coinvolte nel fenotipo studiato (in questo caso sull'asse PPAR α /LPL/ASCVD). Oltre alle potenzialità di personalizzazione della terapia, questi studi di farmacogenetica sono particolarmente utili sia nella comprensione più dettagliata del meccanismo di azione dei fibrati che nella possibile identificazione di nuovi target terapeutici. Infatti, la scoperta di vie molecolari coinvolte nella risposta cardiovascolare ai fibrati (forse non esclusivamente

legate agli effetti sul profilo lipidico (40, 41)) permette sia di comprendere meglio l'ampio raggio di azione di questi farmaci, ma soprattutto di identificare nuovi possibili target terapeutici utili per contrastare la malattia cardiovascolare.

Al momento questo studio rappresenta l'unico finora pubblicato sul ruolo del background genetico nel modulare l'efficacia cardiovascolare dei fibrati. Altri studi si sono concentrati sulla relazione di varianti localizzate sul target dei fibrati (PPAR- α) con ASCVD ma senza testare ufficialmente l'interazione con il trattamento con fibrati (40, 42). Al contrario, numerosi studi hanno valutato il ruolo del background genetico nel modulare la risposta sul profilo lipidico e infiammatorio ai fibrati (in particolare al fenofibrato) (43-46). Questi studi hanno confermato l'influenza genetica su tali risposte, senza però fornire al momento chiare indicazioni sulla utilità finale di tali marcatori in termini di outcome cardiovascolari. Ulteriori studi saranno quindi

necessari prima di poterne raccomandare l'utilizzo in pratica clinica.

Conclusione

Nella prevenzione cardiovascolare i fibrati appaiono come farmaci di seconda o terza linea, potenzialmente utili nel trattare i pazienti con elevato rischio cardiovascolare residuo con dislipidemia aterogena. In assenza di trial clinici ad hoc condotti in questo tipo di popolazione (attualmente in corso) l'indicazione resta con evidenze limitate, ma comunque da considerare in condizioni specifiche, come suggerito dai panel di esperti. L'impegno di marcatori genetici per personalizzare e ottimizzare ulteriormente la terapia con fibrati è promettente ma ancora non ha raggiunto sufficienti evidenze per una traslazione clinica. L'integrazione di analisi genomiche all'interno dei trial clinici sui fibrati si prefigge lo scopo di portare avanti e possibilmente velocizzare questa traslazione.

RIASSUNTO

Negli ultimi decenni, i fibrati sono stati impiegati per ridurre il rischio cardiovascolare. Questi farmaci sono agonisti del recettore PPAR- α , un fattore di trascrizione che regola il metabolismo lipidico attraverso diversi percorsi, ma soprattutto attraverso l'*up-regulation* diretto di specifici geni *target* PPAR α . Gli effetti principali dei fibrati sul metabolismo lipidico sono una diminuzione dei trigliceridi sierici (TG), un aumento del colesterolo HDL e un aumento di dimensione delle particelle LDL, rendendole meno aterogene. Inoltre, i fibrati riducono l'infiammazione sistemica indipendentemente dai loro effetti sul metabolismo lipidico. Nonostante tali effetti benefici, i risultati della sperimentazione clinica sono stati complessivamente deludenti, per questo motivo non viene generalmente raccomandato il loro impiego nella pratica clinica. Allo stesso tempo, meta-analisi degli studi post-hoc in specifici sottogruppi di pazienti, in particolare quelli con dislipidemia aterogena (= alti TG combinati con bassi livelli di colesterolo HDL), hanno sempre mostrato il beneficio cardiovascolare dei fibrati. Per questo motivo, il fenofibrato potrebbe essere considerato utile per ridurre il rischio cardiovascolare residuo (con l'obiettivo di ridurre i livelli di colesterolo non HDL), come trattamento di seconda o terza linea nei pazienti con dislipidemia aterogena. L'interesse per questi farmaci è stato aumentato da recenti studi genetici ed epidemiologici, che hanno rinvigorito il possibile effetto benefico derivante dal miglioramento del profilo lipidico, oltre alla riduzione del colesterolo LDL. Inoltre, gli studi farmacogenetici suggeriscono la possibilità di un'ottimizzazione della terapia con fibrati con un approccio di "medicina di precisione", basato anche su marcatori genetici. Sembra questo un approccio promettente, che ha bisogno di ulteriori conferme prima del suo utilizzo nella pratica clinica.

Parole chiave: fibrati, PPAR α , trigliceridi, non-HDL colesterolo, farmacogenetica, terapia.

Bibliografia

- Ferrari R, Aguiar C, Alegria E et al. Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidaemia. *Eur Heart J*. 2016; (Suppl.) 18: C2-C12.
- Authors/Task Force M, Catapano AL, Graham I, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016; 253: 281-344.
- Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 2010; 362: 1563-74.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1849-61.
- Diabetes-Atherosclerosis-Intervention-Study-Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*. 2001; 357: 905-10.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *The New England journal of medicine*. 1999; 341: 410-8.
- Fruchart JC. Peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR- α): at the crossroads of obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2009; 205: 1-8.
- Guerin M, Bruckert E, Dolphin PJ, Turpin G, Chapman MJ. Fenofibrate reduces plasma cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL and normalizes the atherogenic, dense LDL profile in combined hyperlipidemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1996; 16: 763-72.
- Neve BP, Corseaux D, Chinetti G, et al. PPAR- α agonists inhibit tissue factor expression in human monocytes and macrophages. *Circulation*. 2001; 103: 207-12.
- Belfort R, Berria R, Cornell J, Cusi K. Fenofibrate reduces systemic inflammation markers independent of its effects on lipid and glucose metabolism in patients with the metabolic syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010; 95: 829-36.
- Staels B, Koenig W, Habib A, et al. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPARalpha but not by PPARgamma activators. *Nature*. 1998; 393: 790-3.
- Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *Bmj*. 2014; 349: g4379.
- Jun M, Foote C, Lv J et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1875-84.
- Goldfine AB, Kaul S, Hiatt WR. Fibrates in the treatment of dyslipidemias—time for a reassessment. *The New England journal of medicine*. 2011; 365: 481-4.
- Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2010; 363: 692-4; author reply 694-5.
- Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nature genetics*. 2013; 45: 25-33.
- Nikpay M, Goel A, Won HH, et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nature genetics*. 2015; 47: 1121-30.
- Stitzel NO, the Myocardial Infarction G, Investigators CAEC. Variants in ANGPTL4 and the Risk of Coronary Artery Disease. *The New England journal of medicine*. 2016; 375: 2306.
- Verweij N, Eppinga RN, Hagemeyer Y, van der Harst P. Identification of 15 novel risk loci for coronary artery disease and genetic risk of recurrent events, atrial fibrillation and heart failure. *Scientific reports*. 2017; 7: 2761.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. 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. *European heart journal*. 2017; 38: 2459-72.
- Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*. 2015; 161: 161-72.
- Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *The American journal of cardiology* 2008; 102: 1K-34K.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Anti-inflammatory Therapy with Canakinumab for Ath-

- erosclerotic Disease. *The New England journal of medicine* 2017.
24. Verges B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015; 58: 886-99.
 25. Myocardial Infarction G, Investigators CAEC, Stitzel NO, et al. Coding Variation in ANGPTL4, LPL, and SVEP1 and the Risk of Coronary Disease. *The New England journal of medicine*. 2016; 374: 1134-44.
 26. Khara AV, Won HH, Peloso GM, et al. Association of Rare and Common Variation in the Lipoprotein Lipase Gene With Coronary Artery Disease. *Jama*. 2017; 317: 937-46.
 27. Dron JS, Hegele RA. Genetics of Triglycerides and the Risk of Atherosclerosis. *Current atherosclerosis reports*. 2017; 19: 31.
 28. Rosenson RS, Davidson MH, Hirsh BJ, Kathiresan S, Gaudet D. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 2525-40.
 29. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *The New England journal of medicine*. 2014; 371: 32-41.
 30. Do R, Stitzel NO, Won HH, et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature*. 2015; 518: 102-6.
 31. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012; 380: 572-80.
 32. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011; 217: 492-8.
 33. Authors/Task Force M, Piepoli MF, Hoes AW, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016; 252: 207-74.
 34. American-Diabetes-Association. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes care*. 2017; 40: S75-S87.
 35. Ishibashi S, Yamashita S, Arai H, et al. Effects of K-877, a novel selective PPARalpha modulator (SPPARMalpha), in dyslipidaemic patients: A randomized, double blind, active- and placebo-controlled, phase 2 trial. *Atherosclerosis*. 2016; 249: 36-43.
 36. Prueksaritanont T, Tang C, Qiu Y, Mu L, Subramanian R, Lin JH. Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2002; 30: 1280-7.
 37. Mychaleckyj JC, Craven T, Nayak U, et al. Reversibility of fenofibrate therapy-induced renal function impairment in ACCORD type 2 diabetic participants. *Diabetes care*. 2012; 35: 1008-14.
 38. Roden DM. Cardiovascular pharmacogenomics: the future of cardiovascular therapeutics? *The Canadian journal of cardiology*. 2013; 29: 58-66.
 39. Morieri ML, Shah H, Doria A, the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Genetic Study G. Variants in ANGPTL4 and the Risk of Coronary Artery Disease. *The New England journal of medicine*. 2016; 375: 2304-2305.
 40. Tai ES, Collins D, Robins SJ et al. The L162V polymorphism at the peroxisome proliferator activated receptor alpha locus modulates the risk of cardiovascular events associated with insulin resistance and diabetes mellitus: the Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Atherosclerosis*. 2006; 187: 153-60.
 41. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *Jama*. 2001; 285: 1585-91.
 42. Flavell DM, Jamshidi Y, Hawe E et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene variants influence progression of coronary atherosclerosis and risk of coronary artery disease. *Circulation*. 2002; 105: 1440-5.
 43. Smith JA, Arnett DK, Kelly RJ, et al. The genetic architecture of fasting plasma triglyceride response to fenofibrate treatment. *European journal of human genetics: EJHG*. 2008; 16: 603-13.
 44. Irvin MR, Zhang Q, Kabagambe EK, et al. Rare PPARA variants and extreme response to fenofibrate in the Genetics of Lipid-Lowering Drugs and Diet Network Study. *Pharmacogenetics and genomics*. 2012; 22: 367-72.
 45. Irvin MR, Rotroff DM, Aslibekyan S, et al. A genome-wide study of lipid response to fenofibrate in Caucasians: a combined analysis of the GOLDN and ACCORD studies. *Pharmacogenetics and genomics*. 2016; 26: 324-33.
 46. Rotroff DM, Pijut SS, Marvel SW, et al. Genetic variants in HSD17B3, SMAD3, and IPO11 impact circulating lipids in response to fenofibrate in individuals with type 2 diabetes. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2017.