

FARMACOGENETICA

DAGLI STUDI REAL-WORLD ALLA FARMACOGENETICA: OBIETTIVI ATTUALI E FUTURI NELLA GESTIONE DELLA DISLIPIDEMIA NEL PAZIENTE CON DIABETE

From Real-World to Pharmacogenetic Studies: Current and Future Needs in Dyslipidemia Management in Patients with Diabetes

**MARIO LUCA MORIERI^{1,2,3}, GIAN PAOLO FADINI¹, ALESSANDRO DORIA^{2,3},
ANGELO AVOGARO¹**

¹UOC Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina, University of Padova, Italy

²Genetic & Epidemiology Section, Joslin Diabetes Center, Boston, MA

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

SUMMARY

The causal role of LDL- cholesterol in atherogenesis and cardiovascular disease has been clearly elucidated over the last decades both in subjects with and without diabetes. In line with this, and with the availability of high-intensive LDL-c lowering agents (e.g., PCSK9-inhibitors, combination of high-intensity statin and ezetimibe), the cardiovascular preventive guidelines have recommended achievement of progressively lower LDL-c targets over years. In this review, we summarize the evidence showing that, as reported in the general population, also among subjects with diabetes these recommendations are poorly implemented in real-world settings. Such distance between every-day clinical practice and guidelines recommendation is highly costly, and over the next ten years, if unchanged, might be responsible for thousands of avoidable cardiovascular events among subjects with diabetes in Italy. While this represents one of the most important unmet clinical needs for cardiovascular prevention in diabetes, new studies are paving the way into a “precise medicine” approach to address also future needs in the treatment of dyslipidemia. Genetic and epidemiology study have reinvigorated the importance of lowering TG-rich lipoproteins, and showed that TG-lowering treatments (e.g., fenofibrate or omega-3 fatty acids) could be effective on cardiovascular prevention if used in well-selected population. This review is therefore also focused on new approaches, that combining clinical and genetic information will allow to improve cardiovascular risk assessment and to identify subjects with better response to intensive or specific treatments (e.g., pharmacogenetic studies on PCSK9i and fenofibrate), hence representing future direction to improve cardiovascular preventive strategies in patients with diabetes.

Key words: *Pharmacogenetics, diabetes, dyslipidemia, atherogenesis, cardiovascular disease.*

Introduzione

Negli ultimi vent'anni, grazie all'ottimizzazione delle terapie di prevenzione cardiovascolare abbiamo assistito, sia nella popolazione generale che in quella con diabete, ad un progressivo calo della morbilità e mortalità cardiovascolare (1, 2). Come riassunto in *figura 1*, analizzando i recenti dati inglesi pubblicati da Pearson-Stuttard et al (2), si può osservare chiaramente come l'incidenza di mortalità cardiovascolare, pur restando tra le principali cause di morbilità e mortalità nei paesi occidentali, si è progressivamente ridotta nell'arco degli ultimi 20 anni.

Tuttavia, tale calo è stato simile ("parallelo") nei soggetti senza e con diabete, non permettendo pertanto di ridurre il rischio cardiovascolare relativo al diabete. Ancora oggi infatti un soggetto con diabete ha un rischio cardiovascolare almeno del 50% maggiore rispetto ad un soggetto con caratteristiche simili ma senza diabete (3-5). Se a questo si aggiunge il progressivo incremento della prevalenza di diabete nella popolazione (6), risulta chiaro quanto sia importante la necessità sanitaria di ridurre questo gap. In questo contesto, questa revisione narrativa della letteratura è focalizzata sull'importanza del corretto trattamento delle dislipidemie del paziente con diabete. Nella prima parte viene fornita una fotografia del livello di applicazione delle attuali linee guida ESC/EAS e EASD per il controllo della dislipidemia nella pratica clinica quotidiana (*real-world studies*).

Indirizzo per la corrispondenza

Mario Luca Morieri
UOC Malattie Del Metabolismo
Dipartimento di Medicina
Università di Padova
Via Giustiniani 2, Padova 35121
E-mail: morieri.ml@gmail.com

Vengono poi forniti spunti per capire gli effetti clinici della inadeguata applicazione di tali linee guida e per migliorarne l'implementazione.

Nella seconda parte, questa *review* descrive alcuni possibili approcci futuri basati sulla medicina di precisione che potrebbero aiutare il clinico nella ottimizzazione della terapia delle dislipidemie. In particolare, vengono descritti alcuni studi di farmacogenetica per mostrare come sia possibile, attraverso la combinazione di informazioni cliniche e genetiche, migliorare l'identificazione di soggetti in grado di ottenere i massimi benefici dalle terapie più intensive (es. inibitori PCSK9) o più specifiche (es. fenofibrato).

Where should we stand?

La riduzione colesterolo LDL come target primario

Gli interventi per ridurre il rischio cardiovascolare nei soggetti con diabete prevedono un approccio multifattoriale, comprensivo di modifiche dello stile di vita (attività fisica regolare, dieta equilibrata e varia, iposodica, cessazione dell'abitudine tabagica, riduzione dell'eccesso di peso corporeo) e farmacologico (ottimizzazione del controllo glicemico, utilizzo farmaci antidiabetici innovativi, controllo dell'ipertensione arteriosa e appropriata terapia antiaggregante) dove il controllo della dislipidemia dovrebbe rappresentare un aspetto di primaria importanza data la sua conclamata efficacia (7, 8). Infatti, grazie alla ricerca scientifica svolta negli ultimi 40 anni è stato possibile dimostrare il ruolo causale delle LDL nell'aterogenesi, e quindi nella manifestazione delle malattie cardiovascolari come l'infarto miocardico e l'arteriopatia periferica (9, 10). Il risultato diretto di queste evidenze è che tutte le linee guida

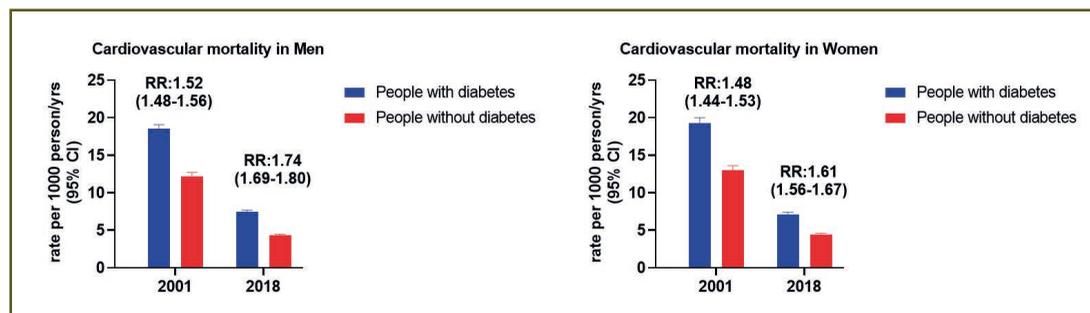


Figura 1 - Trend temporale (tra il 2001 e il 2018) del confronto tra incidenza della mortalità cardiovascolare nella popolazione con diabete rispetto alla popolazione generale (divisa per sesso della popolazione). (Rielaborazione dei dati pubblicati da Pearson-Stuttard, Lancet Diabetes & Endocrinology 2021).

internazionali delle dislipidemie (e/o di prevenzione cardiovascolare) riportano chiaramente come obiettivo primario (sia nei pazienti diabetici che non) è quello di ridurre il colesterolo LDL.

Inoltre, tale riduzione deve essere tanto più intensa quanto più è elevato il rischio cardiovascolare dei soggetti da trattare (5, 8).

Tale approccio (“the lower the better”) è supportato dagli studi che hanno dimostrato, combinando studi di epidemiologia genetica (esempio gli studi di randomizzazione mendeliana) ai dati di decine di trial clinici randomizzati, che la riduzione relativa del rischio cardiovascolare segue una relazione log-lineare con la riduzione ottenibile del colesterolo LDL (3, 9). Per esempio, la riduzione di 1 mmol/L (38 mg/dL) di colesterolo LDL per 5 anni si associa ad una riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari maggiori circa del 21-22%. Inoltre, questa riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari per ogni riduzione di 1 mmol/L di LDLc, risulta simile nei pazienti senza o con diabete (3, 11). Tuttavia, dato il rischio aumentato di partenza dei soggetti con diabete, il vantaggio in termini di riduzione del rischio assoluto cardiovascolare diventa più alto in quest’ultimi.

“Where do we stand?” distanza tra raccomandazioni e pratica clinica

La maggior parte degli studi *Real-World* sulla corretta implementazione delle linee guida nella pratica clinica quotidiana ambulatoriale sono stati condotti sulla popolazione generale e prevalentemente in soggetti in prevenzione secondaria (12-16). Sebbene questi studi includessero anche soggetti con diabete (in prevalenza variabile tra il 5 e il 40%), sono pochi gli studi che si sono concentrati in maniera specifica sul diabete. Per questo motivo il nostro gruppo ha recentemente condotto alcuni studi *real-world* (17, 18), il primo dei quali (17) è parte dello studio retrospettivo multicentrico DARWIN (DATA for Real World evIdence in Type 2 Diabetes), che ha raccolto i dati di pazienti afferenti a 46 centri di diabetologia distribuiti su tutto il territorio nazionale, appositamente disegnato per effettuare analisi di appropriatezza diagnostica e terapeutica (19, 20). In questo studio, partendo da una popolazione di circa 281,000 pazienti afferenti ai centri di diabetologia, è stato possibile analizzare i dati di circa 104.726 pazienti con DM2, valutati tra il 2015 e il 2016, con informazioni disponibili sull’utilizzo di terapia ipolipemizzante e di cui

87,909 (83.4%) soggetti avevano valori di c-LDL disponibili. Grazie all'estrazione anonimizzata dei dati della cartella clinica elettronica è stato quindi valutato l'utilizzo di terapie ipolipemizzanti, e il raggiungimento dei target LDL-c, in base alle diverse categorie di rischio cardiovascolare (valutati secondo le linee guida EAS del 2016 o 2019 e le linee guida ESC/EASD del 2019) (5, 8, 21), nonché in base alla specifica presenza o assenza di precedenti eventi cardiovascolari maggiori. Lo studio ha permesso di sottolineare alcuni aspetti importanti: il primo è che la maggior parte dei pazienti seguiti in questi centri avessero rischio CV molto-elevato (70%) o elevato (29%); il secondo è che, nonostante tale rischio cardiovascolare, vi era una percentuale eccessivamente elevata di pazienti senza terapia ipolipemizzante complessivamente pari al 37% (35% nel gruppo a rischio molto-elevato e 41% in quello a rischio elevato). Tale proporzione scendeva al 17% nei soggetti in prevenzione secondaria, in linea con la *survey* europea EUROASPIRE-V, dove su ~8,000 pazienti con pregresso evento cardiovascolare (di cui il 29% con diabete) l'utilizzo di statine era pari all'80% (22). Se da un lato queste percentuali appaiono in miglioramento rispetto a studi precedenti (ad esempio in uno studio basato sui dati riferiti al 2007, il 35-40% dei soggetti diabetici in prevenzione secondaria era senza trattamento con statine (23)), è chiaro che tali percentuali appaiono ancora ben lontane dall'ideale. Bisogna infatti considerare che visto il rischio elevato o molto-elevato osservato nella quasi totalità dei pazienti inclusi in questa *survey*, l'utilizzo di statine dovrebbe raggiungere il 100%.

Inoltre, osservando i dati in maniera più dettagliata, e analizzando la percentuale di soggetti in grado di raggiungere i *target* terapeutici raccomandati dalle linee guida (ossia pari al 50% di riduzione del coleste-

rolo LDL e il raggiungimento di valori inferiori a 55 mg/dl nei soggetti a rischio molto-elevato e inferiori a 70 mg/dl nei soggetti con rischio elevato) la situazione risulta ancor più lontana da quanto considerato "ideale". In questa *survey*, solo il 14% della popolazione raggiungeva questi obiettivi di riduzione assoluta e relativa del colesterolo LDL e, anche applicando i *target* meno stringenti delle precedenti linee guida (in essere al momento della raccolta di tali dati), la percentuale di soggetti a *target* saliva solo al 35%. Questi dati erano derivati da una popolazione seguita dai centri specialistici tra il 2015 e 2016, tuttavia, analizzando la popolazione "mista", ossia seguita anche dai medici di medicina generale, la proporzione di raggiungimento dei *target* risulta ancora minore. Infatti, in un secondo studio (18), condotto su dati aggiornati a fine 2018 e partendo da una popolazione di quasi 1 milione di soggetti residenti nella regione Veneto, è emerso che tra ~38.000 soggetti in terapia attiva con statina (ossia con il ritiro di almeno una confezione di statine dalla farmacia nei 6 mesi precedenti) solo il 10% dei soggetti in prevenzione secondaria con diabete (tipo 1 o tipo 2) raggiungeva i *target* raccomandati dalle attuali linee guida.

Mancata opportunità di prevenzione cardiovascolare

Questi studi hanno inoltre permesso di analizzare nel dettaglio quali terapie sarebbero necessarie per raggiungere i *target* raccomandati (17, 18). In primis, da tali analisi emerge che la quasi totalità della popolazione analizzata potrebbe raggiungere i *target* raccomandati dalle linee guida (in una situazione teorica di completa aderenza e assenza di intolleranza al trattamento). In maniera più specifica, pur con i limiti degli studi retrospettivi, è stato stimato per

ogni paziente la terapia necessaria per raggiungere i *target*. Da tali analisi è emerso (con poche differenze tra i diversi studi) che in queste popolazioni di soggetti con diabete e a rischio cardiovascolare elevato o molto-elevato, più di un terzo della popolazione richiederebbe un trattamento con statine ad alta intensità, un altro terzo an-

che l'associazione con ezetimibe, mentre circa un quarto della popolazione richiederebbe anche l'aggiunta di inibitori del PCSK9 per raggiungere i livelli di colesterolo LDL raccomandati.

Sulla base di queste ideali modifiche terapeutiche, è quindi stato possibile stimare la riduzione di colesterolo LDL ottenibile dall'implementazione di queste terapie, e di conseguenza (seguendo la relazione log-lineare tra riduzione del colesterolo LDL e del rischio CV relativo) è stato possibile ipotizzare la riduzione del rischio cardiovascolare relativo e assoluto che si otterrebbe attuando queste raccomandazioni. In *figura 2* si può apprezzare come, dato il rischio cardiovascolare di partenza la riduzione del colesterolo LDL seguendo i *target* delle linee guida, si tradurrebbe nell'arco di 10 anni in un calo importante e significativo del rischio cardiovascolare assoluto in questa popolazione. Se si prende in considerazione la popolazione di circa 100.000 soggetti analizzata nello studio DARWIN, si può quindi stimare che nell'arco di 10 anni, il numero di eventi cardiovascolari attesi si ridurrebbe di un terzo, passando da una incidenza di 24.000 a 16.000 eventi per 100.000 pazienti/10-anni (riduzione teorica del tasso di incidenza: 0.68; 95% C.I. 0.67-0.70, $p < 0.001$). Pertanto, se da un lato è vero che l'utilizzo delle terapie ipolipemizanti sta migliorando nel corso degli anni (12, 13, 17), dall'altro diventa essenziale trovare i punti chiave per velocizzare tale processo e prevenire eventi cardiovascolari che sarebbero evitabili (o almeno posticipabili).

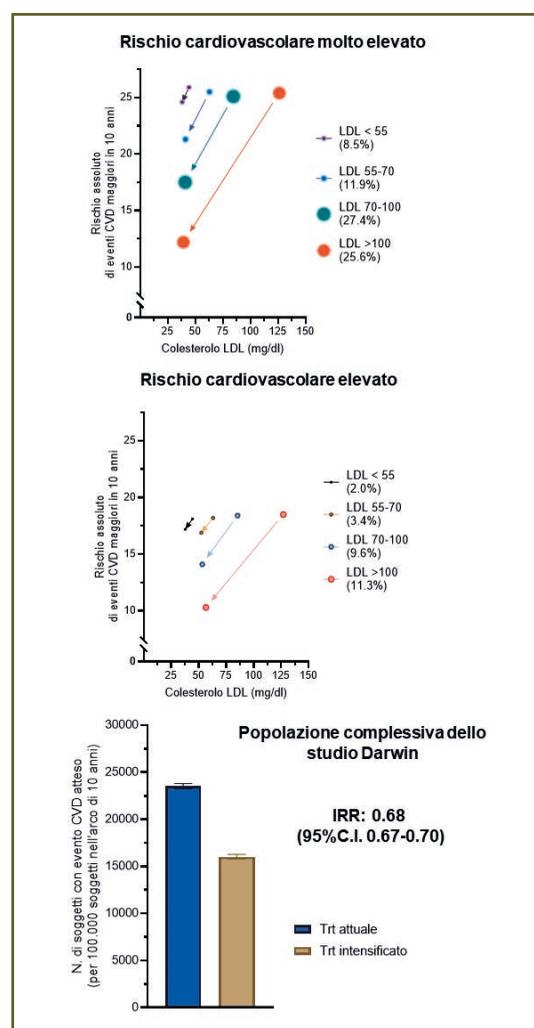


Figura 2 - Riduzione teorica del rischio cardiovascolare assoluto ottenibile dall'applicazione delle linee guida per il controllo del colesterolo LDL nella popolazione diabetica analizzata nello studio Darwin (Adattato da Morieri et al, Cardiovascular Diabetology 2020).

Come ridurre la distanza tra pratica clinica e linee guida

Il problema della distanza dalle linee guida non è un problema specifico di pochi paesi ma piuttosto diffuso, come evidenzia-

to da diversi lavori internazionali (6, 12-15, 18). Tra i diversi fattori alla base di tale distanza, molti studi hanno evidenziato il problema dell'aderenza e dell'eccessivo *report* di eventi avversi, anche quando questi non sono dovuti al farmaco (ossia l'effetto "nocebo") (24-30).

Il problema della bassa aderenza alla terapia ipolipemizzante (come per molte terapie di prevenzione) è nota da tempo e data la sua relazione intrinseca con il raggiungimento dei *target* è chiara l'importanza di una sua correzione. Anche in questo caso, alcuni studi mostrano dei *trend* di miglioramento nel corso degli ultimi anni (6), tuttavia resta un aspetto su cui è necessario migliorare ulteriormente (ad esempio favorendo l'educazione del paziente al riguardo e fornendo al medico e al paziente strumenti appropriati di misurazione dell'aderenza, come l'integrazione con i dati di percentuale di ritiro del farmaco dalla farmacia). L'educazione del paziente risulta anche essenziale per contrastare le informazioni sbagliate o sproporzionate sui potenziali effetti avversi dei farmaci. Diversi studi hanno infatti ormai documentato l'effetto "nocebo" legato alla terapia con statine dove, al contrario del placebo, si attribuisce al farmaco un effetto avverso o dannoso (come le mialgie) quando questo è eccessivamente "atteso" (negli studi randomizzati controllati i pazienti erano maggiormente predisposti a riportare effetti avversi anche durante la terapia con placebo rispetto a quando non assumevano alcuna terapia) (31, 32).

Se da un lato questi aspetti risultano importanti, dall'altro sono in grado di giustificare solo una parte della distanza tra linee guida e pratica clinica. Infatti, le percentuali di raggiungimento dei *target* restano troppo basse anche se si selezionano popolazioni con alta aderenza al trattamento (18). Ad esempio, nel nostro recente studio, con

dati aggiornati a fine 2018 e basato su una ampia *survey* (oltre 37.000 soggetti di cui 10.000 con diabete) di soggetti in trattamento con statine e che ritiravano regolarmente il farmaco dalla farmacia (ossia con "proportion-of-days-covered" $\geq 80\%$ su un periodo di 6 mesi precedenti al controllo del profilo lipidico), solo il 65% dei soggetti in prevenzione secondaria raggiungeva i *target* delle linee guida 2016 (e solo il 10% quelle del 2019) (18). In tal senso, l'inadeguato raggiungimento dei *target* terapeutici anche nelle popolazioni con alta aderenza suggerisce problematiche anche sul versante della prescrizione terapeutica da parte del medico.

Se da un lato la difficoltà di prescrivere farmaci più efficaci potrebbe essere "strutturale" (es costi e accesso alla rimborsabilità), dall'altra alcuni studi stanno facendo luce su alcuni *pattern* di prescrizione che richiedono anch'essi di essere migliorati (12). Diversi studi, ad esempio, mostrano come in alcuni gruppi di pazienti ci sia ancora una probabile sottovalutazione del rischio cardiovascolare, che porta ad un sotto-trattamento delle donne o dei soggetti con elevati valori di colesterolo-HDL (17, 18, 24). Inoltre, come mostrato nella nostra recente *survey*, è possibile che molti medici seguano ancora il concetto di raggiungimento del valore *target* assoluto senza combinarlo alle raccomandazioni anche sulla riduzione relativa del colesterolo LDL (esempio riduzione del 50%, indipendentemente dai valori di LDL-c di partenza, raccomandato nei gruppi a rischio CVD elevato o molto elevato). Altri studi sono in corso e serviranno per fare luce su questi elementi. Nel frattempo, alcuni studi di intervento mostrano che incentivare la corretta prescrizione da parte dei medici (seguendo modelli "pay for performance") è in grado di migliorare il profilo lipidico dei pazienti (33).

Prospettive future: usare test genetici per migliorare l'identificazione dei soggetti ad alto rischio cardiovascolare e con maggior beneficio dai trattamenti intensivi

Il quadro fin qui delineato mostra chiaramente, come l'attuazione delle linee guida e l'utilizzo dell'armamentario terapeutico attualmente a nostra disposizione sarebbe in grado di migliorare notevolmente la prevenzione cardiovascolare nella popolazione con e senza diabete. Tuttavia, ulteriori strategie terapeutiche sono necessarie per ridurre il rischio relativo nei soggetti con diabete. Tra queste, una delle più promettenti si basa sull'applicazione della "medicina di precisione", ossia attraverso una più precisa identificazione dei soggetti che potrebbero trarre il massimo beneficio da determinati trattamenti o da quelli più intensivi. Una delle strategie studiate nell'ambito della medicina di precisione si basa sull'applicazione di test genetici in grado di

migliorare gli *score* predittivi di rischio cardiovascolare (34). Infatti, se da un lato è vero che sulla base degli attuali *score* o tabelle di rischio cardiovascolare la maggior parte dei pazienti con diabete visti nella pratica ambulatoriale specialistica hanno un rischio elevato o molto-elevato, dall'altro, identificare con maggior precisione quei pazienti a rischio particolarmente elevato permetterebbe di ottimizzare la gestione della dislipidemia e dei trattamenti proposti (esempio riducendone il NNT) (35-38).

Negli ultimi anni si è sempre di più consolidata, sia nei soggetti con che senza diabete, la potenziale utilità clinica degli *score* di rischio genetico (o Genetic Risk Score – GRS) basati su un numero sempre maggiore di varianti genetiche associate a rischio cardiovascolare aumentato (polygenic-risk-score o genome-wide genetic risk score) (34, 39-45). Infatti, come riassunto in *figura 3*, l'aggiunta progressiva di varianti genetiche indipendentemente associate a CAD è in grado di migliorare progressivamente la performance dei GRS (34). Inol-

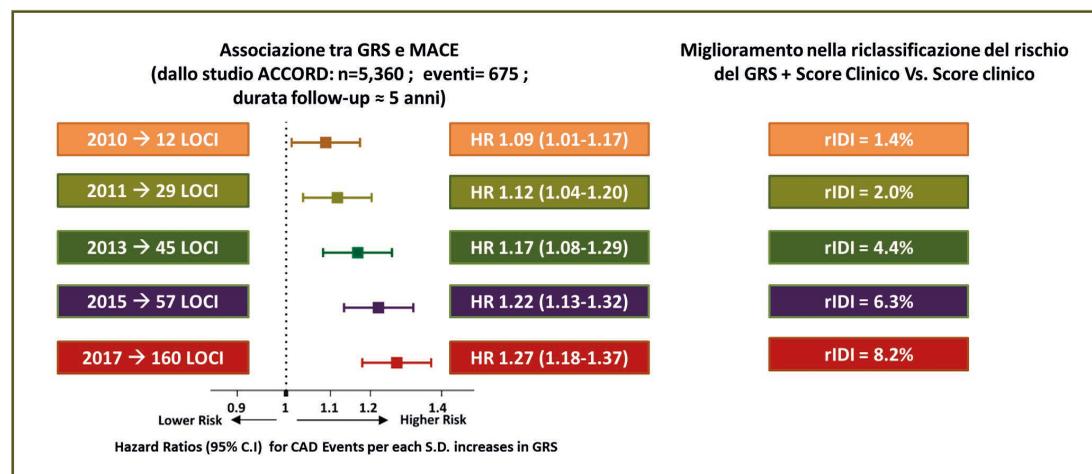


Figura 3 - L'aggiunta progressiva di un numero crescente di varianti genetiche fortemente e indipendentemente associate a malattia coronarica permette di migliorare la capacità predittiva dei Genetic Risk Score (GRS) per eventi cardiovascolari futuri. Note: *rIDI*= *relative integrated Discrimination improvement* (generalmente considerato >6% per valutare l'utilità di un nuovo biomarcatore). (Adattato da Morieri et al, Diabetes Care 2018).

tre, come mostrato in questo lavoro condotto dal nostro gruppo e nella popolazione di soggetti diabetici ad alto rischio cardiovascolare arruolati negli studi ACCORD e ORIGIN, l'aggiunta di nuove varianti allo *score* permette di migliorare la capacità di questi GRS di riclassificare i soggetti a rischio CVD più elevato quando il GRS viene aggiunto ai classici *score* di rischio cardiovascolare usati nella pratica clinica. Questo miglioramento della performance dei GRS ha quindi portato ad ipotizzare l'utilizzo dei GRS per identificare i soggetti con maggior beneficio dai trattamenti con terapie ipolipemizzanti.

Un esempio concreto di questa strategia è fornito da due recenti studi post-hoc di *trial* clinici sugli inibitori dei PCSK9 (36, 37). I PCSK9i sono farmaci molto efficaci

nel ridurre il colesterolo LDL, generalmente ben tollerati e con dimostrata efficacia di prevenzione cardiovascolare (46, 47), tuttavia sono farmaci ad alto costo e di non facile accessibilità o rimborsabilità da parte dei sistemi sanitari (12, 15, 17). Una delle strategie perseguibili per ottimizzarne l'utilizzo è quindi quella di migliorare l'identificazione dei soggetti che potrebbero trarne massimo beneficio. In tale senso questi lavori recenti, condotti su popolazione in prevenzione secondaria degli studi Fourier e Odyssey, mostrano entrambi come utilizzare i GRS sia una strategia molto promettente in tal senso. Entrambi gli studi mostrano infatti come soggetti con GRS più elevato, pur avendo caratteristiche cliniche sovrapponibili a quelli con GRS più basso, hanno una riduzione del rischio relativo e assoluto

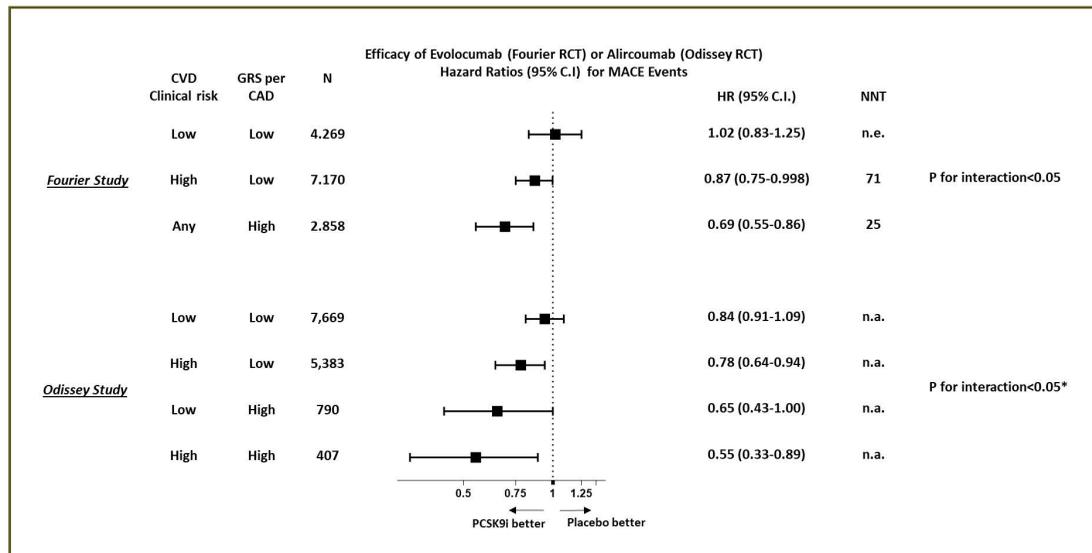


Figura 4 - Efficacia degli inibitori del PCSK9 evolocumab e alirocumab negli studi Foureier e Odyssey (pazienti in prevenzione cardiovascolare secondaria) stratificata con la combinazione di informazioni cliniche e genetiche di rischio cardiovascoale CVD. *Note: nello studio Fourier lo score clinico di rischio è basato sulla presenza di multipli fattori di rischio, mentre nello studio Odyssey esclusivamente sulla base dei valori di colesterolo LDL > 0 < 100 mg/dl. NNT=Number Needed to Treat, nel periodo di osservazione degli studi (Fourier 2.3 anni) per prevenire 1 evento MACE. Nello studio Odyssey solo la p di interazione GRS x trattamento è stata riportata come significativa, l'effetto tra efficacia di alirocumab nel gruppo a basso rischio geentico e clinico è significativamente minore rispetto a quello del gruppo con rischio genetico e clinico elevato.* (Adattato da Damask et al, Circulation 2020 e Marston et al Circulation 2020.

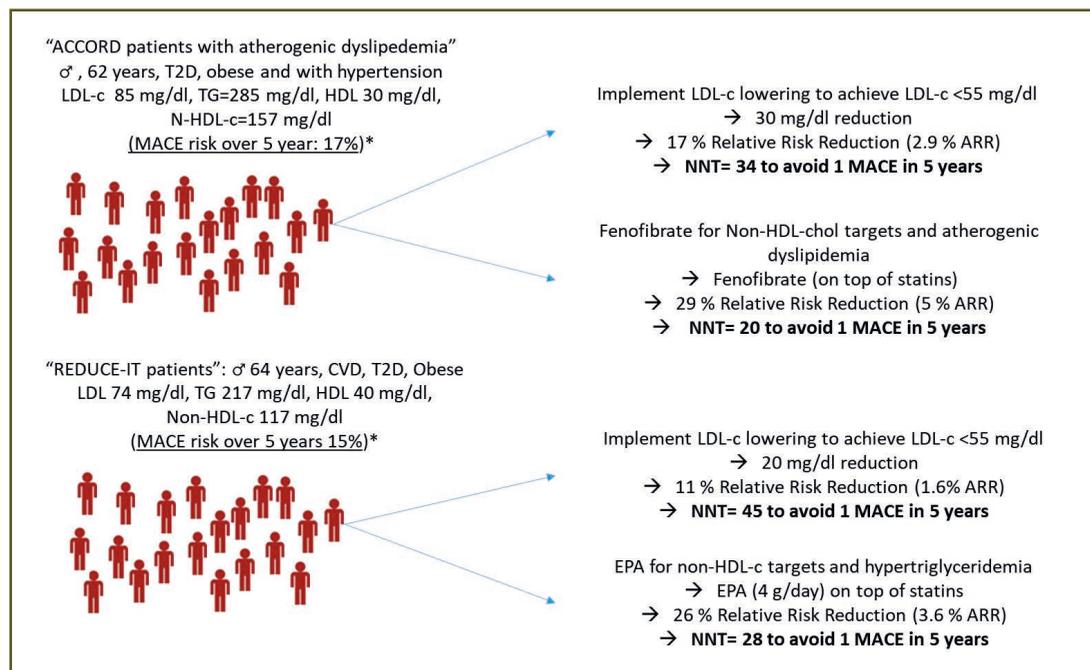


Figura 5 - Stima del beneficio clinico raggiungibile dall’ottimizzazione terapeutica nei pazienti a rischio cardiovascolare molto elevato inclusi nello studio ACCORD e REDUCE-IT (espresso con Number Needed to Treat [NNT] per prevenire 1 evento cardiovascolare maggiore (MACE) in 5 anni). Note * il rischio di MACE nei 5 anni è derivato dalla popolazione placebo dei 2 studi. (Analisi effettuata sui dati degli studi. Ginsberg et al NEJM 2010, e Bhatt et al, NEJM 2019).

di sviluppare CVD con il trattamento con PCSK9i che è molto maggiore dei soggetti con GRS più basso. Pur con differenze metodologiche, come mostrato in *figura 5*, entrambi gli studi mostrano come la combinazione di informazioni cliniche e genetiche permette di distinguere molto bene i soggetti in cui l’inibitore del PCSK9 fornisce un beneficio limitato o assente (almeno nella breve durata di 2-3 anni degli studi) rispetto a quei soggetti che trarrebbero un elevato beneficio (36, 37). Va sottolineato che i GRS per rischio cardiovascolare usati in questi studi erano diversi tra loro (basati su 27-SNPs associati a CAD nello studio Fourier e su 6 milioni di varianti [genome-wide polygenic risk score] nello studio Odissey), ma entrambi caratterizzati da una significativa interazione con il tratta-

mento con PCSK9i. Questi studi sono stati condotti in popolazioni miste con soggetti diabetici e non, e andranno validati e replicati in studi ad-hoc nei soggetti con diabete; tuttavia, mostrano chiaramente la potenziale utilità clinica di questo approccio.

Prospettive future: medicina di precisione e terapie ipo-trigliceridemizzanti nel diabete.

Nel controllo delle dislipidemie dei soggetti diabetici è essenziale parlare anche di ipertrigliceridemia e della “dislipidemia aterogena” (caratterizzata da bassi valori di HDL, alti valori di trigliceridi e LDL piccole dense, e quindi più aterogene) (48, 49). Tale condizione è importante per diversi aspetti:

- 1) È più frequente nei soggetti con diabete rispetto alla popolazione generale.
- 2) Predisporre ad un più alto rischio cardiovascolare indipendentemente dai valori di colesterolo LDL (50).
- 3) Permette di identificare i soggetti con beneficio dalle terapie con fibrati (in particolare fenofibrato) e omega-3 (es. acido eicosapentenoico) (7, 48, 51-55).

Questo terzo punto merita una specifica attenzione, infatti se da un lato è associato che la riduzione degli elevati valori di colesterolo LDL comporta un beneficio cardiovascolare in tutti i pazienti (pur con alcune piccole differenze sulla base delle caratteristiche cliniche e genetiche), le terapie ipo-trigliceridemizzanti sono efficaci solo in alcuni sottogruppi della popolazione. Infatti, se da un lato le meta-analisi sui fibrati e omega-3 mostrano un *trend* per un beneficio nella popolazione “non-stratificata” (riduzione del RR di MACE, intorno al 10%) (51, 56), tale effetto è trainato dagli effetti dei soggetti con dislipidemia aterogena dove, ad esempio, in maniera consistente e ripetuta in diversi trial clinici i fibrati mostrano una riduzione del rischio di MACE intorno al 35% (51-54). Un dato osservato anche nell’ACCORD che ha testato il fenofibrato in aggiunta alla statina, e in recenti studi *real-world* che hanno adeguatamente valutato l’efficacia del fenofibrato con tecniche di *propensity score matching* (57, 58). In maniera analoga gli studi sugli omega-3, e in particolare sull’acido eicosapentenoico, nelle popolazioni adeguatamente selezionate per avere ipertrigliceridemia hanno confermato la maggior efficacia di prevenzione cardiovascolare in questi sottogruppi (55). L’impatto clinico potenziale del corretto utilizzo di questi farmaci in questo gruppo di soggetti è riassunto in Figura 5. Qui si può vedere come, partendo da una popolazione come quella arruolata negli studi ACCORD o nel più

recente REDUCE-IT, il numero di soggetti da trattare con fenofibrato o EPA per ridurre 1 evento cardiovascolare è per lo meno simile (se non superiore) a quello che si otterrebbe riducendo il colesterolo LDL a valori *target* in queste popolazioni. Pertanto, fermo restando l’importanza di portare i valori di colesterolo LDL al *target* previsto dalle linee guida, identificare sulla base della dislipidemia aterogena i pazienti con diabete da trattare con questi farmaci potrebbe ridurre significativamente il rischio cardiovascolare in questi soggetti. Inoltre, i nuovi farmaci potenzialmente in arrivo, come il pemafibrato (un modulatore selettivo del peroxisome proliferator-activated receptor-alpha PPAR-alpha) o gli inibitori dell’ANGPTL3 o dell’APOC3 (50), potrebbero portare benefici in questa popolazione.

Approccio farmacogenetico per massimizzare i benefici della terapia con il fenofibrato.

Come descritto precedentemente, la presenza di dislipidemia aterogena permette quindi di identificare quei soggetti che potrebbero trarre un beneficio importante dalla terapia con fenofibrato, e per cui è al momento suggerito dalle linee guida di considerare la terapia con fenofibrato (7, 48). Tuttavia, come rappresentato in *figura 6*, meno del 20% della popolazione diabetica ha queste caratteristiche e, recentemente, attraverso uno studio di farmacogenetica il nostro gruppo ha identificato una variante comune nella regione di PPARA (il gene codificante per PPAR-alpha, ossia il *target* di fenofibrato) in grado di stratificare ulteriormente i soggetti senza dislipidemia aterogena, che potrebbero comunque trarre un beneficio cardiovascolare da questa terapia (59). In breve, dall’analisi di oltre 3,500 soggetti inclusi nello studio AC-

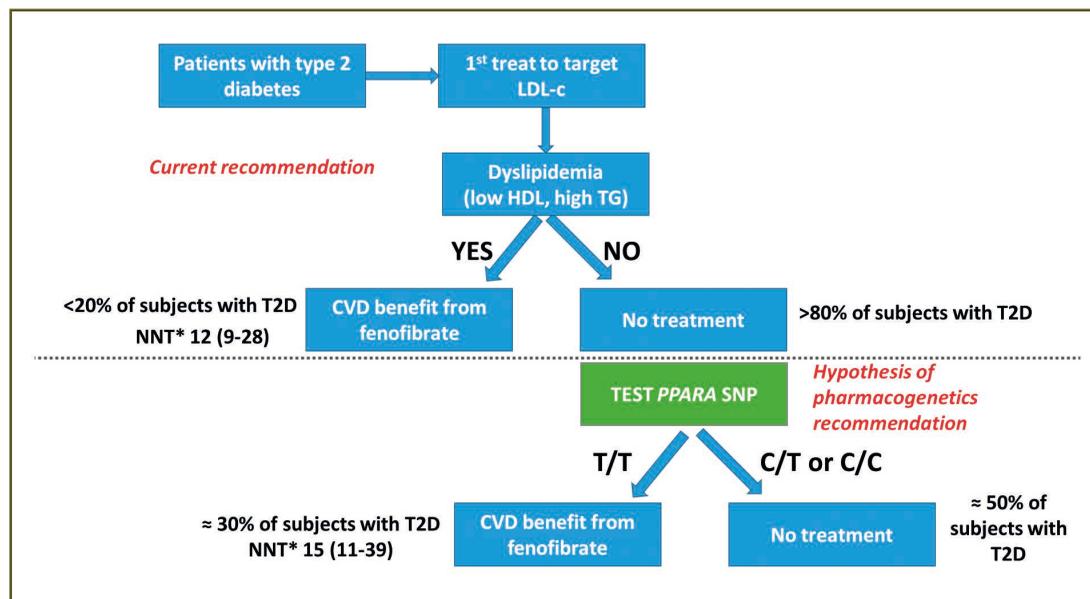


Figura 6 - rappresentazione grafica di un possibile approccio di medicina di precisione per identificare i pazienti con beneficio cardiovascolare dal trattamento con fenofibrato. Number Needed to Treat (NNT) per prevenire 1 evento cardiovascolare maggiore stimato sulla base della popolazione studiata nell'ACCORD di origine ancestrale europea e con informazioni genetiche disponibili. (Adattato da Morieri et al, Diabetes 2020).

CORD-Lipid è stato possibile identificare questa variante (rs6008845) per cui i soggetti omozigoti per l'allele T (circa un terzo dell'intera popolazione), avevano una riduzione del rischio di sviluppare MACE del 49% (HR 0.51, 95% C.I. 0.34-0.72) se randomizzati a fenofibrato+statina rispetto a statina+placebo. Al contrario, i soggetti portatori degli altri genotipi non traevano alcun beneficio dal trattamento (interazione $p=0.0004$). Il dato è stato poi replicato nella popolazione dei soggetti di origine afroamericana dello studio ACCORD-Lipid e in altre casistiche derivate da studi osservazionali prospettici (studi ACCORD-BP, ORIGIN e TRIUMPH) (59). Il dato clinicamente più rilevante è tuttavia rappresentato dalla scoperta che l'effetto protettivo del fenofibrato nel gruppo T/T era presente anche in assenza di dislipidemia (HR 0.51; 95% C.I. 0.33-0.79, con significativa intera-

zione rs6008845 per fenofibrato anche in questo sottogruppo, $p=0.003$). Pertanto, come mostrato nella figura 6, questi dati permettono di ipotizzare un approccio combinato tra informazioni cliniche e genetiche, per cui uno possa prima selezionare i pazienti da trattare con fenofibrato in base alla presenza di dislipidemia aterogena e, se questa fosse assente, sulla base della genotipizzazione di rs6008845. Al momento i meccanismi dietro tale effetto cardiovascolare non sembrano dipendere dagli effetti del fenofibrato sul profilo lipidico e ulteriori studi sono in corso, sia all'Università di Padova e al Joslin Diabetes Center, per fare luce su essi. Tuttavia, anche in assenza di una chiara spiegazione sul meccanismo di azione e, fermo restando la necessità di ulteriori validazioni e studi ad-hoc prima di una possibile raccomandazione nella pratica clinica di routine,

questo approccio farmacogenetico potrebbe avere un impatto clinico rilevante. Infatti, come riportato in *figura 6*, prendendo come riferimento la popolazione di soggetti di origine ancestrale europea dello studio ACCORD, si può osservare che i soggetti senza dislipidemia e genotipo rs6008845 T/T (circa il 28% della popolazione totale) hanno un beneficio clinico (NNT) dal trattamento con fenofibrato del tutto simile a quello dei soggetti con dislipidemia (circa il 20% della popolazione totale). In altre parole, combinando queste informazioni si potrebbero raddoppiare i soggetti che potrebbero trarre beneficio da questa terapia.

Conclusioni e prospettive future

Gli studi *Real-World* condotti in Italia evidenziano come i soggetti con diabete, nonostante l'elevato rischio cardiovascola-

re, abbiano valori di colesterolo LDL e terapie ipolipemizzanti inadeguate rispetto alle raccomandazioni delle attuali linee guida. Migliorare l'utilizzo di queste terapie e raggiungere i *target* di colesterolo LDL permetterebbe di ridurre considerevolmente l'impatto della malattia cardiovascolare nei soggetti diabetici, e rappresenta pertanto uno degli obiettivi clinici principali da prefissarsi nella gestione del paziente con diabete. Inoltre, studi recenti di farmacogenetica stanno dimostrando in maniera sempre più convincente come la combinazione di informazioni cliniche e genetiche permetterebbe di identificare con maggiore precisione i soggetti in grado di trarre i maggiori benefici dalle terapie più intensive (es. iPCSK9) o più specifiche (es. fenofibrato). È quindi lecito attendersi, in un futuro prossimo, una gestione delle dislipidemie nel paziente diabetico sempre più basata sulla medicina di precisione.

RIASSUNTO

Il ruolo causale del colesterolo LDL nell'aterogenesi e nelle malattie cardiovascolari è stato chiarito negli ultimi decenni sia nei soggetti con che senza diabete. In linea con questo, e con la disponibilità di farmaci ad alta intensità che abbassano l'LDL-c (es. inibitori di PCSK9, combinazione di statine ad alta intensità ed ezetimibe), le strategie di prevenzione cardiovascolare hanno raccomandato il raggiungimento di obiettivi di LDL-c progressivamente più bassi nel corso degli anni. In questa rassegna dimostriamo che, come riportato nella popolazione generale, anche tra i soggetti con diabete queste raccomandazioni sono scarsamente implementate nel contesto del "mondo reale". Tale distanza tra la pratica clinica quotidiana e la raccomandazione delle linee guida ha un grave peso in termine di salute pubblica. Nei prossimi dieci anni, se invariata, potrebbe essere responsabile di migliaia di eventi cardiovascolari evitabili tra i soggetti con diabete in Italia. Sebbene ciò rappresenti una delle più importanti esigenze cliniche insoddisfatte per la prevenzione cardiovascolare nel diabete, nuovi studi stanno aprendo la strada a un approccio di "medicina di precisione" per affrontare le esigenze future nel trattamento della dislipidemia. Lo studio genetico ed epidemiologico ha rinvigorito l'importanza di abbassare le lipoproteine ricche di trigliceridi e ha dimostrato che i trattamenti ipotrigliceridizzanti (ad esempio fenofibrato o acidi grassi omega-3) potrebbero essere efficaci nella prevenzione cardiovascolare se utilizzati in una popolazione ben selezionata. Questa revisione è quindi focalizzata anche su nuovi approcci terapeutici, che combinando informazioni cliniche e genetiche consentiranno di migliorare la valutazione del rischio cardiovascolare e di identificare i soggetti con una migliore risposta a trattamenti intensivi o specifici (es. studi farmacogenetici su PCSK9i e fenofibrato), rappresentando quindi la direzione futura per migliorare le strategie di prevenzione cardiovascolare nei pazienti con diabete.

Parole chiave: *Farmacogenetica, diabete, dislipidemia, aterogenesi, malattia cardiovascolare, Studi real world.*

Bibliografia

1. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2017; 376: 1407-1418.
2. Pearson-Stuttard J, Bennett J, Cheng YJ et al. Trends in predominant causes of death in individuals with and without diabetes in England from 2001 to 2018: an epidemiological analysis of linked primary care records. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9: 165-173.
3. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376: 1670-1681.
4. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010; 375: 2215-2222.
5. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
6. Wang L, Li X, Wang Z et al. Trends in Prevalence of Diabetes and Control of Risk Factors in Diabetes Among US Adults, 1999-2018. *JAMA*. 2021.
7. American Diabetes A. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021; 44: S125-S150.
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019; 290: 140-205.
9. 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. *Eur Heart J*. 2017; 38: 2459-2472.
10. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2018; 379: 633-644.
11. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators, Kearney PM, Blackwell L 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.
12. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020.
13. Yao X, Shah ND, Gersh BJ, Lopez-Jimenez F, Noseworthy PA. Assessment of Trends in Statin Therapy for Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in US Adults From 2007 to 2016. *JAMA Netw Open*. 2020; 3: e2025505.
14. Bruckert E, Parhofer KG, Gonzalez-Juanatey JR et al. Proportion of High-Risk/Very High-Risk Patients in Europe with Low-Density Lipoprotein Cholesterol at Target According to European Guidelines: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2020; 37: 1724-1736.
15. Arca M, Ansell D, Averna M et al. Statin utilization and lipid goal attainment in high or very-high cardiovascular risk patients: Insights from Italian general practice. *Atherosclerosis*. 2018; 271: 120-127.
16. Allahyari A, Jernberg T, Lautsch D et al. LDL-cholesterol target attainment according to the 2011 and 2016 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines in patients with a recent myocardial infarction - nationwide cohort study, 2013-2017. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2020.
17. Morieri ML, Avogaro A, Fadini GP. Cholesterol lowering therapies and achievement of targets for primary and secondary cardiovascular prevention in type 2 diabetes: unmet needs in a large population of outpatients at specialist clinics. *Cardiovasc Diabetol*. 2020; 19: 190.
18. Morieri ML, Perrone V, Veronesi C et al. Improving statin treatment strategies to reduce LDL-cholesterol: factors associated with targets' attainment in subjects with and without type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2021; 20: 144.
19. Fadini GP, Zatti G, Consoli A et al. Rationale and design of the DARWIN-T2D (Dapagliflozin Real World evIdeNce in Type 2 Diabetes): A multicenter retrospective nationwide Italian study and crowdsourcing opportunity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017; 27: 1089-1097.
20. Fadini GP, Solini A, Manca ML et al. Phenotyping normal kidney function in elderly patients with type 2 diabetes: a cross-sectional multicentre study. *Acta Diabetol*. 2018; 55: 1121-1129.
21. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2019.
22. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology

- ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; 26: 824-835.
23. Avogaro A, Guida P, Giorda C et al. The under-use of statin in type 2 diabetic patients attending diabetic clinics in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007; 17: 32-40.
 24. Guglielmi V, Bellia A, Pecchioli S et al. Effectiveness of adherence to lipid lowering therapy on LDL-cholesterol in patients with very high cardiovascular risk: A real-world evidence study in primary care. *Atherosclerosis.* 2017; 263: 36-41.
 25. Karalis DG, Wild RA, Maki KC et al. Gender differences in side effects and attitudes regarding statin use in the Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (US-AGE) study. *J Clin Lipidol.* 2016; 10: 833-841.
 26. Alwhaibi M, Altoaimi M, AlRuthia Y et al. Adherence to Statin Therapy and Attainment of LDL Cholesterol Goal Among Patients with Type 2 Diabetes and Dyslipidemia. *Patient Prefer Adherence.* 2019; 13: 2111-2118.
 27. Chi MD, Vansomphone SS, Liu IL et al. Adherence to statins and LDL-cholesterol goal attainment. *Am J Manag Care.* 2014; 20: e105-e112.
 28. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015; 36: 1012-1022.
 29. Zhou Z, Albarqouni L, Curtis AJ, Breslin M, Nelson M. The Safety and Tolerability of Statin Therapy in Primary Prevention in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drugs & aging.* 2020; 37: 175-185.
 30. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet.* 2017; 389: 2473-2481.
 31. Herrett E, Williamson E, Brack K et al. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. *Bmj.* 2021; 372: n135.
 32. Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA.* 2002; 287: 622-627.
 33. Peterson GG, Pu J, Magid DJ et al. Effect of the Million Hearts Cardiovascular Disease Risk Reduction Model on Initiating and Intensifying Medications: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2021; 6: 1050-1059.
 34. Morieri ML, Gao H, Pigeyre M et al. Genetic Tools for Coronary Risk Assessment in Type 2 Diabetes: A Cohort Study From the ACCORD Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2018; 41: 2404-2413.
 35. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet.* 2015; 385: 2264-2271.
 36. Marston NA, Kamanu FK, Nordio F et al. Predicting Benefit From Evolocumab Therapy in Patients With Atherosclerotic Disease Using a Genetic Risk Score: Results From the FOURIER Trial. *Circulation.* 2020; 141: 616-623.
 37. Damask A, Steg PG, Schwartz GG et al. Patients With High Genome-Wide Polygenic Risk Scores for Coronary Artery Disease May Receive Greater Clinical Benefit From Alirocumab Treatment in the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Circulation.* 2020; 141: 624-636.
 38. 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.
 39. Kessler T, Vilne B, Schunkert H. The impact of genome-wide association studies on the pathophysiology and therapy of cardiovascular disease. *EMBO Mol Med.* 2016; 8: 688-701.
 40. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet.* 2018; 50: 1219-1224.
 41. Khera AV, Chaffin M, Zekavat SM et al. Whole-Genome Sequencing to Characterize Monogenic and Polygenic Contributions in Patients Hospitalized With Early-Onset Myocardial Infarction. *Circulation.* 2019; 139: 1593-1602.
 42. Abraham G, Havulinna AS, Bhalala OG et al. Genomic prediction of coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2016; 37: 3267-3278.
 43. Inouye M, Abraham G, Nelson CP et al. Genomic Risk Prediction of Coronary Artery Disease in 480,000 Adults: Implications for Primary Prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72: 1883-1893.
 44. Hindy G, Aragam KG, Ng K et al. Genome-Wide Polygenic Score, Clinical Risk Factors, and Long-Term Trajectories of Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020; 40: 2738-2746.
 45. Elliott J, Bodinier B, Bond TA et al. Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score-Enhanced Prediction Model vs a Clinical Risk Score for Coronary Artery Disease. *JAMA.* 2020; 323: 636-645.
 46. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL et al. Effect of Aliro-

- cumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2019; 140: 103-112.
47. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *The New England journal of medicine*. 2018; 379: 2097-2107.
 48. 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 Suppl*. 2016; 18: C2-C12.
 49. Taskinen MR, Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2015; 239: 483-495.
 50. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2021.
 51. Jun M, Foote C, Lv J et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375: 1875-1884.
 52. 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. 694-695.
 53. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011; 57: 267-272.
 54. Nam Hoon Kim KHH, Jimi Choi, Juneyoung Lee, Sin Gon Kim. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. *Bmj*. 2019; 366.
 55. Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *The New England journal of medicine*. 2019; 380: 11-22.
 56. Hu Y, Hu FB, Manson JE. Marine Omega-3 Supplementation and Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials Involving 127 477 Participants. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8: e013543.
 57. Kim NH, Han KH, Choi J, Lee J, Kim SG. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. *Bmj*. 2019; 366: 15125.
 58. Jo SH, Nam H, Lee J, Park S, Lee J, Kyoung DS. Fenofibrate Use Is Associated With Lower Mortality and Fewer Cardiovascular Events in Patients With Diabetes: Results of 10,114 Patients From the Korean National Health Insurance Service Cohort. *Diabetes Care*. 2021; 44: 1868-1876.
 59. Morieri ML, Shah HS, Sjaarda J et al. PPARA Polymorphism Influences the Cardiovascular Benefit of Fenofibrate in Type 2 Diabetes: Findings From ACCORD-Lipid. *Diabetes*. 2020; 69: 771-783.