

# il Diabete

Vol. 36, N. 2, luglio 2024



## – RASSEGNE

Lo screening del diabete di tipo 1 in Italia, il progetto propedeutico e le implicazioni pratiche

Alimenti e prevenzione delle malattie cardiovascolari

## – EDITORIALI

I trigliceridi come fattore di rischio cardiovascolare

## – AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ

Lipodistrofie: quando magro non è sinonimo di metabolicamente sano

## – AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Effetti benefici di un nuovo composto omega-3

## – JOURNAL CLUB

## – MEDICINA TRASLAZIONALE

Medicina rigenerativa e diabete di tipo 1: i progressi della bioingegneria applicati alla sostituzione della funzione beta-cellulare

## – AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE

Smartwatch, activity tracker e salute nella persona con diabete



# il Diabete

Organo ufficiale della  
Società Italiana di Diabetologia

## *Direttore Scientifico*

Sebastiano Squatrito (Catania)

## *Co-direttori*

Luca D'Onofrio (Roma, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

## *Comitato di Redazione*

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

## **CONSIGLIO DIRETTIVO SID**

### *Presidente*

Angelo Avogaro (Padova)

### *Presidente Eletto*

Raffaella Buzzetti (Roma)

### *Tesoriere*

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

### *Segretario*

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

### *Consiglieri*

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

## **UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024**

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

## *Responsabili di Redazione*

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

## Sommario

– **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

67 **Lo screening del diabete di tipo 1 in Italia, il progetto propedeutico e le implicazioni pratiche**

*Valentina Tiberi, Umberto Agrimi, Riccardo Bonfanti, Emanuele Bosi, Dario Iafusco, Enza Mozzillo, Carlo Ripoli, Antonio D'Avino, Flavia Pricci, Olimpia Vincentini, Marco Silano, Valentino Cherubini*

78 **Alimenti e prevenzione delle malattie cardiovascolari**

*Olga Vaccaro, Annalisa Giosuè, Marilena Vitale*

92 – **EDITORIALI** A CURA DI SEBASTIANO SQUATRITO

**I trigliceridi come fattore di rischio cardiovascolare**

*Mario Luca Morieri*

103 – **AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ** A CURA DI LUCIA FRITTITTA

**Lipodistrofie: quando magro non è sinonimo di metabolicamente sano**

*Lavinia Palladino, Giovanni Ceccarini, Donatella Gilio, Silvia Magno, Caterina Pelosini, Melania Paoli, Maria Rita Sessa, Ferruccio Santini*

113 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

**Effetti benefici di un nuovo composto omega-3**

115 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

121 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**

A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D'ONOFRIO PER IL GRUPPO YoSID

**Medicina rigenerativa e diabete di tipo 1: i progressi della bioingegneria applicati alla sostituzione della funzione beta-cellulare**

*Cataldo Pignatelli, Alessia Neroni, Francesco Campo, Matteo Monieri, Francesca Servidio, Alessia Nolli, Camilla Teruzzi, Sofia Cochi, Antonio Citro*

145 – **AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE** A CURA DI GLORIA FORMOSO

**Smartwatch, activity tracker e salute nella persona con diabete**

*Andrea Di Blasio, Leandro Ditali, Maria Pompea Antonia Baldassarre, Gloria Formoso*

# il Diabete

---

Vol. 36, N. 2, luglio 2024

**Direzione Scientifica**

Sebastiano Squatrito, Catania

**Direttore Responsabile**

Mattia Righi

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2024 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-486-1

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2402

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

**Fondazione Bologna University Press**

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882

e-mail: [info@buponline.com](mailto:info@buponline.com)

[www.buponline.com](http://www.buponline.com)

*Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali*

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

*Avvertenza ai lettori*

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

a cura di Sebastiano Squatrito

## I trigliceridi come fattore di rischio cardiovascolare *Triglycerides and cardiovascular prevention*

Mario Luca Morieri

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova - UOC Malattie del Metabolismo,  
Università degli Studi di Padova

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2402c>

### ABSTRACT

*Triglycerides and cardiovascular prevention have become increasingly important, especially in diabetic patients who continue to have a higher cardiovascular risk compared to the general population. Elevated triglycerides, part of the typical “diabetic dyslipidemia”, are often under-recognized but play a crucial role in cardiovascular risk. Treatments focusing on triglycerides as fenofibrate and omega-3 fatty acids, particularly Icosapent Ethyl (IPE), have shown to reduce cardiovascular events in well-selected patients. This review addressed how and why it is important to consider hypertriglyceridemia in cardiovascular prevention among patients with diabetes.*

### KEYWORDS

*Triglycerides, cardiovascular risk, diabetic dyslipidemia, fenofibrate, omega-3 fatty acids, icosapent ethyl.*

### INTRODUZIONE

La prevenzione e il trattamento delle malattie cardiovascolari (CVD) è migliorata progressivamente nelle ultime decadi con una progressiva riduzione dell'incidenza di malattie CVD sia nella popolazione generale che nei pazienti con diabete (1). Tuttavia, il divario tra le due popolazioni non si è ridotto, e in scala relativa i pazienti con diabete mantengono un rischio ugualmente maggiore rispetto a quello osservato ad inizio anni 2000. Infatti i soggetti con diabete mellito di tipo 1 e tipo 2 continuano a presentare un rischio cardiovascolare significativamente aumentato, stimato essere tra due e quattro volte superiore rispetto alla popolazione generale (2-4). Questo aumento del rischio è dovuto a molteplici e ben noti fattori spesso relati tra loro, tra cui l'iperglicemia, l'ipertensione, la resistenza insulinica, l'infiammazione cronica, l'obesità e accumulo di grasso ectopico e anche la dislipidemia. In questo ambito, oltre alla possibile presenza di ipercolesterolemia, nel paziente con diabete è spesso presente la classica “dislipidemia diabetica”, anche detta “dislipidemia aterogena”, caratterizzata tipicamente da elevati livelli di trigliceridi, bassi livelli di colesterolo HDL e incremento delle particelle LDL piccole e dense, particolarmente aterogene (5-6).

La prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico richiede pertanto l'attenzione verso tutti questi fattori di rischio, e l'utilizzo in particolare dei farmaci antidiabetici con comprovata efficacia cardio- (e nefro-) protettiva come gli SGLT2i e i GLP1-RAs. Questa review pone l'attenzione sulla gestione della dislipidemia e in particolare dell'ipertrigliceridemia (HTG). Se da un lato è infatti essenziale porre l'attenzione in primis al controllo e riduzione del colesterolo LDL, dall'altro l'HTG risulta spesso un fattore di rischio sottovalutato e il cui trattamento potrebbe invece giovare, in pazienti ben selezionati, di un trattamento in grado di ridurre il rischio cardiovascolare e di altre complicanze del diabete.

## **PREVALENZA DELL'IPERTRIGLICERIDEMIA NEL PAZIENTE DIABETICO, E I SUOI DETERMINANTI**

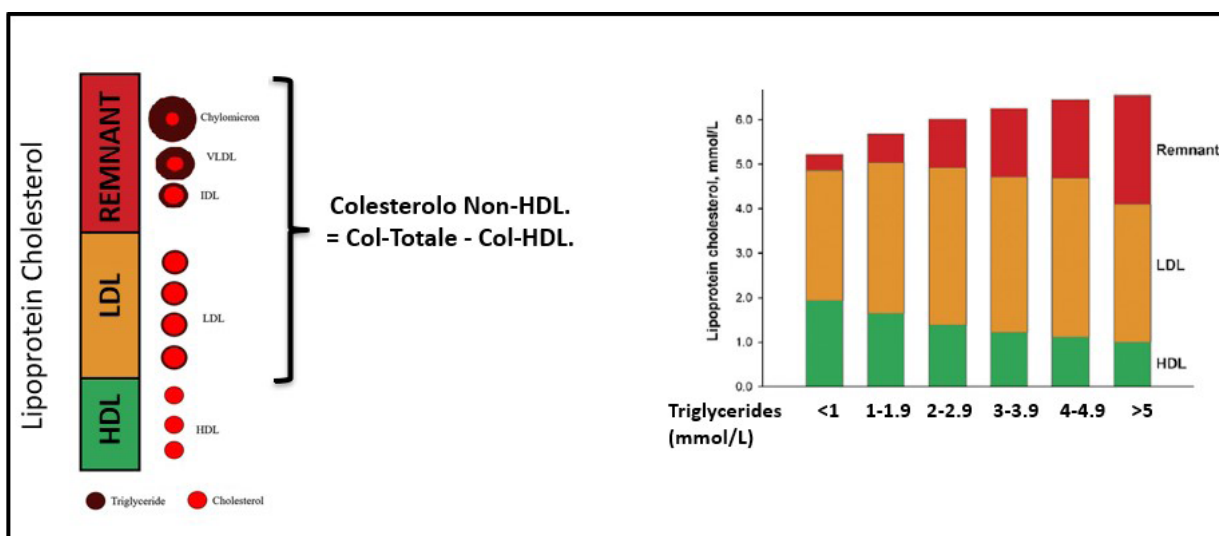
L'ipertrigliceridemia lieve-moderata (definita tipicamente a partire dai 150 mg/dl) è presente in un numero considerevole di pazienti con diabete, con una prevalenza che oscilla tra il 15% e il 40%, in base alle diverse coorti considerate e ai criteri usati per definirla (7-8), con una prevalenza che aumenta considerevolmente nelle condizioni di scompenso o scarso controllo glicemico. Se prendiamo come riferimento la popolazione seguita nello studio DARWIN-T2D, multicentrico italiano in grado di raccogliere informazioni su oltre 280 mila pazienti seguiti in un contesto ambulatoriale specialistico, di cui circa 100 mila con profilo lipidico completo, la prevalenza di ipertrigliceridemia era del 15% o del 32% se consideriamo come cut-off rispettivamente 150 mg/dl o 200 mg/dl, mentre la combinazione di HDL basse e TG alti oscillava tra il 10 e il 17% in base ai diversi cut-off considerati (9). I fattori determinanti di HTG nei pazienti diabetici sono diversi, e tra questi troviamo: le diete ad alto contenuto di carboidrati raffinati e grassi saturi, così come l'eccesso calorico e l'inattività fisica sono ulteriori fattori aggravanti (10); la resistenza insulinica (con ridotta lipolisi regolata dall'insulina nel tessuto adiposo, che porta ad un aumento del rilascio di acidi grassi liberi e successiva aumentata sintesi epatica di VLDL) (11), il deficit insulinico (assoluto o relativo) con conseguente ridotta attività della lipoproteina lipasi (LPL) e ulteriore compromissione del catabolismo dei trigliceridi (12); vi è poi spesso una predisposizione genetica (poligenica), infatti esistono diverse varianti che possono alterare sia il metabolismo lipidico che incrementare il rischio di diabete, come ad esempio mutazioni che possono predisporre a livelli elevati di acidi grassi liberi e peggiorare la secrezione insulinica e aumentare la predisposizione al diabete (13).

## **PERCHÉ IDENTIFICARE L'IPERTRIGLICERIDEMIA PER LA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE?**

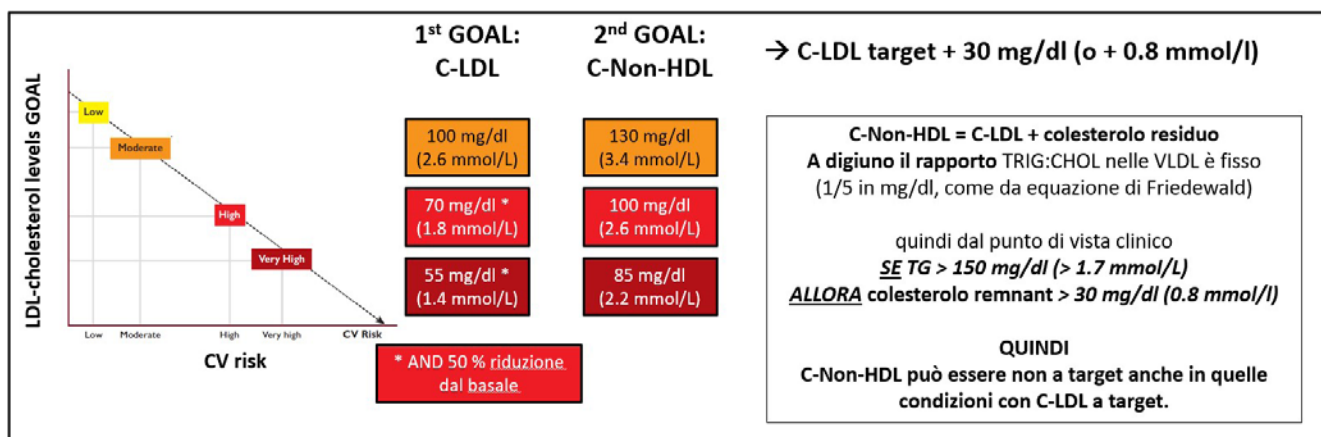
Se da un lato, il ruolo causale del colesterolo LDL sulla malattia cardiovascolare è ormai sempre più consolidato e riconosciuto dai clinici (14), dall'altro il ruolo dei trigliceridi, delle lipoproteine ricche in trigliceridi, e del colesterolo residuo trasportate in queste lipoproteine, richiede un focus specifico (15). Secondo le recenti linee guida della European Atherosclerosis Society (EAS), i trigliceridi non rappresentano infatti un obiettivo terapeutico nella gestione delle dislipidemie, al contrario viene invece indicato tra i target terapeutici il controllo del colesterolo non-HDL (che rappresenta un obiettivo terapeutico secondario dopo il colesterolo LDL) (16). Come riassunto in figura 1, il colesterolo non-HDL comprende il contenuto di colesterolo di tutte le lipoproteine eccetto l'HDL, quindi include sia il colesterolo LDL che il colesterolo residuo (colesterolo remnant), ovvero il colesterolo contenuto nelle lipoproteine ricche di trigliceridi (TGRL). Generalmente, i livelli di colesterolo LDL e colesterolo non-HDL sono altamente correlati, ma come dimostrato nello studio della Copenhagen General Population Study, quando i trigliceridi aumentano, la concentrazione di colesterolo residuo aumenta progressivamente, ma non proporzionalmente al colesterolo LDL (Fig. 1) (17). Pertanto, sebbene i trigliceridi non siano un chiaro obiettivo terapeutico, essi rappresentano un buon indicatore delle concentrazioni di colesterolo residuo e delle lipoproteine ricche di trigliceridi (Fig. 2). Elementi che svolgono un ruolo importante nell'aterogenesi del paziente con e senza diabete. Le lipoproteine circolanti, in particolare le VLDL e le loro particelle residue (remnants), sono i vettori principali dei trigliceridi nel sangue e diverse evidenze scientifiche dimostrano un loro ruolo causale aterogeno (17). Le VLDL contribuiscono infatti alla formazione delle placche aterosclerotiche attraverso meccanismi come l'infiammazione endoteliale e lo stress ossidativo (18), inoltre l'accu-

mulo di particelle residue ricche di colesterolo nel sub-endotelio vascolare risulta essere un fattore chiave nell'iniziazione e progressione dell'aterosclerosi (19). Negli ultimi decenni poi, numerose evidenze genetiche-epidemiologiche hanno supportato la relazione causale tra le lipoproteine ricche di trigliceridi e l'aterogenesi. Studi genetici, inclusi quelli di randomizzazione mendeliana, hanno dimostrato che i portatori di varianti genetiche che aumentano il colesterolo residuo (delle TGRL) sono esposti a un rischio maggiore di CVD nel corso della loro vita rispetto ai non portatori di queste varianti (20). Infine, è importante notare che le lipoproteine ricche di trigliceridi contengono una molecola di apolipoproteina B (apo-B), proprio come le LDL. Diversi studi hanno supportato l'idea che ridurre apo-B fornisce benefici indipendentemente dall'essere derivata da lipoproteine ricche di trigliceridi o da LDL (20-21).

**Figura 1** ♦ Rappresentazione del colesterolo non-HDL e rapporto tra il colesterolo remnant e quello delle LDL all'aumentare dei valori di trigliceridi plasmatici. Mod da (17)



**Figura 2** ♦ Target terapeutici di colesterolo LDL e non-HDL secondo le linee guida internazionali della EAS sulle dislipidemie, e relazione tra ipertrigliceridemia (trigliceridi >150 mg/dl) e probabilità di avere il colesterolo non-HDL non a target



## COME RIDURRE IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI CON IPERTRIGLICERIDEMIA

### Riduzione del colesterolo LDL come approccio principale

Uno degli approcci chiave nella gestione del rischio cardiovascolare è la riduzione del colesterolo LDL, considerato l'obiettivo primario nelle linee guida per il trattamento delle dislipidemie (14, 16). In nessun caso quindi la presenza di ipertrigliceridemia deve togliere l'attenzione dal controllo del colesterolo LDL, anzi al contrario diversi studi suggeriscono come nei pazienti con HTG le statine diventano ulteriormente efficaci. Ad esempio, l'analisi post hoc del TNT ha dimostrato che livelli elevati di lipoproteine ricche di trigliceridi (TRL-C) sono associati a un aumento del rischio cardiovascolare e che la riduzione del colesterolo LDL con statine apporta benefici significativi nei pazienti con malattia coronarica e alti livelli di TRL-C (22). Pertanto, senza dimenticare di considerare trattamenti specifici per l'ipertrigliceridemia, è essenziale focalizzarsi in primis sul controllo del colesterolo LDL.

### Trattamenti specifici per ridurre i trigliceridi

Se da un lato l'approccio per ridurre il colesterolo LDL si può definire come "one size fits all", quello per ridurre i trigliceridi diventa invece un trattamento personalizzato e basato sulla medicina di precisione. In altre parole, le evidenze suggeriscono che la riduzione del colesterolo LDL apporti benefici per la salute cardiovascolare potenzialmente ad ogni paziente trattato (con variabilità nei target da raggiungere) (14, 16), mentre le evidenze sulle terapie con farmaci che riducono i trigliceridi richiedono una attenta selezione per identificare quei soggetti che potrebbero trarre beneficio e minor rischio da queste terapie (15). Tra quelle attualmente a disposizione in pratica clinica troviamo i fibrati, in particolare il fenofibrato e gli acidi grassi polinsaturi omega-3.

### Fenofibrato

Il fenofibrato è un agonista del recettore attivato dai proliferatori dei perossisomi alfa (PPAR- $\alpha$ ), un fattore di trascrizione che influenza molteplici vie metaboliche. L'attivazione del PPAR- $\alpha$  è nota per ridurre i trigliceridi, aumentare il colesterolo HDL, incrementare le dimensioni delle particelle LDL rendendole meno aterogene e ridurre l'infiammazione (15). Il fenofibrato è stato studiato in numerosi trial clinici, tra cui l'ACCORD Lipid Trial, che ha coinvolto oltre 5000 soggetti con diabete di tipo 2 in trattamento con statine (23). Il trial ha dimostrato una riduzione dei trigliceridi e un aumento del colesterolo HDL, ma non ha raggiunto l'outcome primario di riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (MACE) mostrano solo una tendenza protettiva ma non significativa di riduzione dell'8% dei MACE (23). Le meta-analisi dei trial clinici sull'uso dei fibrati (principalmente fenofibrato e a seguire bezafibrato e gemfibrozil) hanno poi confermato la riduzione significativa del rischio di MACE di circa il 10% (24). Tuttavia tale stima era condotta su popolazioni non adeguatamente selezionate, e al contrario, studi post-hoc di questi trial hanno confermato in maniera coerente che nei pazienti con dislipidemia aterogena (alti trigliceridi e basso colesterolo HDL, tipicamente definiti da TG > 200 mg/dl e HDL < 34 mg/dl), i fibrati hanno mostrato una riduzione significativa del rischio del 35% (25). Questo è stato confermato anche nell'ACCORD, dove il fenofibrato è stato testato in aggiunta alle statine (23, 26). Dati più recenti, con un follow-up esteso fino a 10 anni hanno poi ulteriormente confermato i benefici del fenofibrato nei pazienti con dislipidemia aterogena (26). Un discorso a parte va invece fatto per il pemafibrato, che a dispetto del nome non è un agonista classico del PPAR- $\alpha$  ma piuttosto un modulatore selettivo di PPAR- $\alpha$  con azioni farmacologiche diverse dai classici fibrati che ha dato esiti negativo nel recente studio PROMINENT e che verrà trattato in un paragrafo successivo (27). Il beneficio del fenofibrato è stato recentemente confermato in studi real-world su una coorte coreana di soggetti con sindrome metabolica trattati con statine (28). Gli autori hanno confrontato più di 2000 soggetti trattati con fibrato e statina con quelli trattati solo con statina. I pazienti sono stati abbinati 1 a 5 utilizzando un punteggio di propensione (propensity score matching) che ha permesso di tenere conto di tutti i fattori confondenti misurabili tipicamente presenti negli studi osservazionali. Dopo aver tenuto conto di questi fattori, con un follow-up medio di 29.7 mesi (SD 17.7 mesi), è stato riscontrato che il fenofibrato riduceva il rischio di futuri eventi cardiovascolari maggiori (MACE) con un hazard ratio di 0.74 (I.C. 95% 0.54-0.93).



### **Meccanismi d'azione del fenofibrato e studi di farmacogenetica**

Il meccanismo di protezione cardiovascolare del fenofibrato è in parte correlato alla riduzione dei trigliceridi, come mostrato in una meta-regressione che mostra come la riduzione del rischio cardiovascolare proporzionale osservato nei diversi trial con i fibrati classici si correla alla riduzione dei trigliceridi osservata negli stessi trial (19, 29). Tuttavia, le modifiche del profilo lipidico osservate in questi trial, spiegano solo parzialmente l'efficacia cardiovascolare dei fibrati (29). Probabilmente l'effetto antinfiammatorio del fenofibrato potrebbe contribuire ulteriormente alla sua efficacia cardiovascolare (30). Un ulteriore conferma del meccanismo di azione indipendente dalla risposta ipolipemizzante deriva da studi di farmacogenetica (31). Ad esempio, in una analisi post-hoc dello studio ACCORD, è stata riscontrata la presenza di varianti genetiche comuni localizzate nel locus di PPAR- $\alpha$  che sono in grado di identificare soggetti con diabete di tipo 2 caratterizzati da una marcata riduzione degli eventi cardiovascolari se trattati con fenofibrato (31). In questo studio infatti i portatori del genotipo T/T della variante rs6008845 (ossia circa un terzo della popolazione arruolata nello studio) avevano una riduzione dei MACE del 49% (HR 0.51; 95% CI 0.34-0.72  $p < 0.001$ ), mentre i soggetti portatori degli altri genotipi non avevano un beneficio cardiovascolare. Risultati analoghi sono stati osservati dall'analisi di studi osservazionali in pazienti trattati con fenofibrato e statina in altre coorti, validando pertanto tale risposta farmacogenetica. Un aspetto interessante è che la risposta ipolipemizzante era invariata tra i vari genotipi e la risposta protettiva del fenofibrato nei soggetti T/T si osservava anche in presenza di valori trigliceridi nella norma. A sostenere pertanto la teoria per cui l'effetto protettivo cardiovascolare del fenofibrato vada oltre la semplice riduzione dei trigliceridi. Alcune analisi aggiuntive hanno poi permesso di ipotizzare una possibile diversa risposta antinfiammatoria tra i diversi genotipi, e che potrebbero spiegare questa modulazione genetica (31). Questi dati sono attualmente in fase di nuove analisi sul database ACCORD e su un trial clinico farmacogenetico disegnato ad-hoc e attualmente in corso presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova (NCT0542147) e con studi in vitro in corso presso l'Università di Chieti-Pescara, i cui risultati sono attesi entro il 2025.

Va inoltre sottolineato come la terapia con fenofibrato sia anche in grado di ridurre la progressione della retinopatia diabetica (indicazione per cui il farmaco è attualmente approvato in paesi come l'Australia e la Nuova Zelanda), con un meccanismo anch'esso indipendente dal profilo lipidico di partenza e non solo giustificabile dalle variazioni del profilo lipidico plasmatico (32-34). Questo dato è stato confermato nel recentissimo trial clinico LENS, che ha randomizzato a fenofibrato o placebo pazienti con diabete di tipo 1 o 2 e con iniziale retinopatia diabetica. L'outcome primario era la progressione della retinopatia o maculopatia. Dopo una mediana di 4 anni si è osservata una riduzione significativa degli eventi nel gruppo trattato con fenofibrato (HR 0.73; IC 95% 0.58 to 0.91;  $p = 0.006$ ) con un NNT di 15 (35). Va sottolineato infine come la terapia con fenofibrato ha anche alcuni spiccati effetti a livello renale (23, 36-39). Da un lato l'inizio della terapia si caratterizza da un aumento della creatinina e riduzione dell'eGFR, aspetto che tuttavia tende a regredire con un effetto protettivo sulla riduzione dell'eGFR nel lungo termine (ossia con un deep iniziale, che tuttavia può essere fino al 15%, che viene poi recuperato e completamente reversibile alla sospensione della terapia) (40-41). Lo studio ACCORD ha inoltre documentato una riduzione dell'insorgenza di albuminuria nei pazienti trattati con fenofibrato rispetto a placebo (23), con studi di real-world che confermano il possibile ruolo protettivo a livello renale del fenofibrato (43). Nel complesso quindi gli effetti protettivi del fenofibrato potrebbero andare oltre la semplice riduzione della trigliceridemia e coinvolgere diversi meccanismi di azione non ancora scoperti completamente.

### **Omega-3 e acido eicosapentaenoico (EPA)**

Gli acidi grassi omega-3 sono l'altra classe di farmaci ampiamente utilizzati per il loro effetto ipotrigliceridemizzante. Gli omega-3 sono stati studiati per lungo tempo per i loro potenziali benefici cardiovascolari. Tuttavia, i risultati complessivi riguardanti i benefici cardiovascolari degli omega-3 sono stati generalmente ridotti o nulli, dimostrando una mancanza di beneficio in popolazioni non selezionate e trattate con dosaggi variabili di omega-3 (44). In questo contesto l'icosapent etile è un acido eicosapentaenoico (EPA) che si distingue per aver mostrato netti benefici cardiovascolari significativi in alcuni trial clinici specifici ed in particolare nello studio REDUCE-IT (45).

Il trial REDUCE-IT ha incluso 8179 pazienti trattati con statine che presentavano livelli elevati di trigliceridi ( $\geq 135$  mg/dL e  $< 500$  mg/dL) e che avevano un rischio cardiovascolare aumentato. I partecipanti sono stati randomizzati per ricevere 4 grammi al giorno di icosapent etile (IPE, una forma purificata di EPA) o un placebo. I criteri di inclusione prevedevano anche un livello di colesterolo LDL tra 40 e 100 mg/dL, una storia di aterosclerosi o diabete mellito con almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare. Lo studio ha seguito i partecipanti per una mediana di 4.9 anni, con un massimo di 6.2 anni di follow-up (45). L'obiettivo primario era la riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori, inclusi morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, rivascularizzazione coronarica o angina instabile che richiedeva ospedalizzazione. I risultati hanno mostrato una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari nel gruppo trattato con icosapent etile (IPE) rispetto al placebo, con una riduzione relativa del rischio del 25% per l'endpoint primario e del 26% per l'endpoint secondario chiave (45). Un altro studio significativo è il JELIS, che ha dimostrato i benefici dell'EPA nella riduzione degli eventi cardiovascolari (46). Questo studio open-label ha coinvolto oltre 18.000 pazienti e ha mostrato una riduzione significativa del rischio cardiovascolare nei pazienti trattati con EPA in aggiunta alla terapia standard con statine. Tuttavia, il limite principale dello studio JELIS è rappresentato dal suo disegno open-label.

### **Meccanismi di azione omega-3 e EPA**

Gli omega-3 esercitano benefici cardiovascolari attraverso molteplici meccanismi ancora non del tutto compresi. Un importante meccanismo d'azione degli omega-3 è mediato dal recettore attivato dai proliferatori perossisomiali di tipo alfa (PPAR- $\alpha$ ) e in parte anche di tipo gamma (PPAR-g). Gli omega-3, come EPA e DHA, attivano PPAR- $\alpha$ , e questa attivazione porta alla riduzione dell'infiammazione e al miglioramento del profilo lipidico (47). Studi in vitro e su modelli animali hanno infatti dimostrato che l'EPA ossidato, inibisce significativamente l'adesione dei neutrofili e dei monociti alle cellule endoteliali attraverso l'attivazione di PPAR- $\alpha$ , riducendo così il processo infiammatorio cronico a livello (48). Il meccanismo e i possibili mediatori alla base dell'azione cardiovascolare dell'EPA e in particolare dell'IPE sono stati indagati nel trial REDUCE-IT. Come previsto, è stata osservata una riduzione dei trigliceridi e del colesterolo non-HDL, oltre a una riduzione del colesterolo LDL, sebbene questa fosse principalmente dovuta a un aumento maggiore nel gruppo placebo, dove il colesterolo LDL è aumentato dell'11%. È importante notare che l'efficacia dell'EPA non era correlata ai livelli di trigliceridi al basale o ai livelli di trigliceridi raggiunti durante il trial. Tuttavia, i benefici erano più pronunciati tra coloro con dislipidemia aterogena, sebbene non interamente spiegabili solo dai cambiamenti lipidici. Altri possibili benefici potrebbero derivare dall'azione antinfiammatoria, come dimostrato dalla riduzione della proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP), e dall'azione antitrombotica, evidenziata dalla tendenza verso un lieve aumento degli eventi emorragici nel braccio trattato con EPA (44). In sintesi, l'EPA riduce il rischio cardiovascolare nella prevenzione secondaria o nei pazienti diabetici con ipertrigliceridemia attraverso diversi meccanismi di azione e i benefici osservati nel trial REDUCE-IT, rispetto ai precedenti studi sugli acidi grassi omega-3, potrebbero essere dovuti 1. certamente ad una accurata selezione dei pazienti, 2. all'uso specifico di IPE, con rapporti preliminari (presentati a convegni internazionali ma non ancora pubblicati), che suggeriscono una relazione tra i livelli di IPE durante il trattamento e la riduzione del rischio cardiovascolare, probabilmente attraverso la stabilizzazione delle placche, 3. alle dosi elevate utilizzate (2 compresse da 1000 mg per due volte al giorno), 4. alcuni dubbi riguardano l'uso di olio minerale come placebo, che ha un effetto non neutro sul profilo CV, aumentando i livelli di colesterolo LDL, e in parte questo potrebbe aver favorito i migliori risultati del gruppo trattato con IPE. È tuttavia molto improbabile che questo spieghi tutti i benefici osservati e al massimo potrebbe aver solo di poco migliorato la stima del beneficio complessivo, che è bene ricordare fosse non solo sul versante cardiovascolare ma anche sulla mortalità.

### **Pemafibrato e studio Prominent**

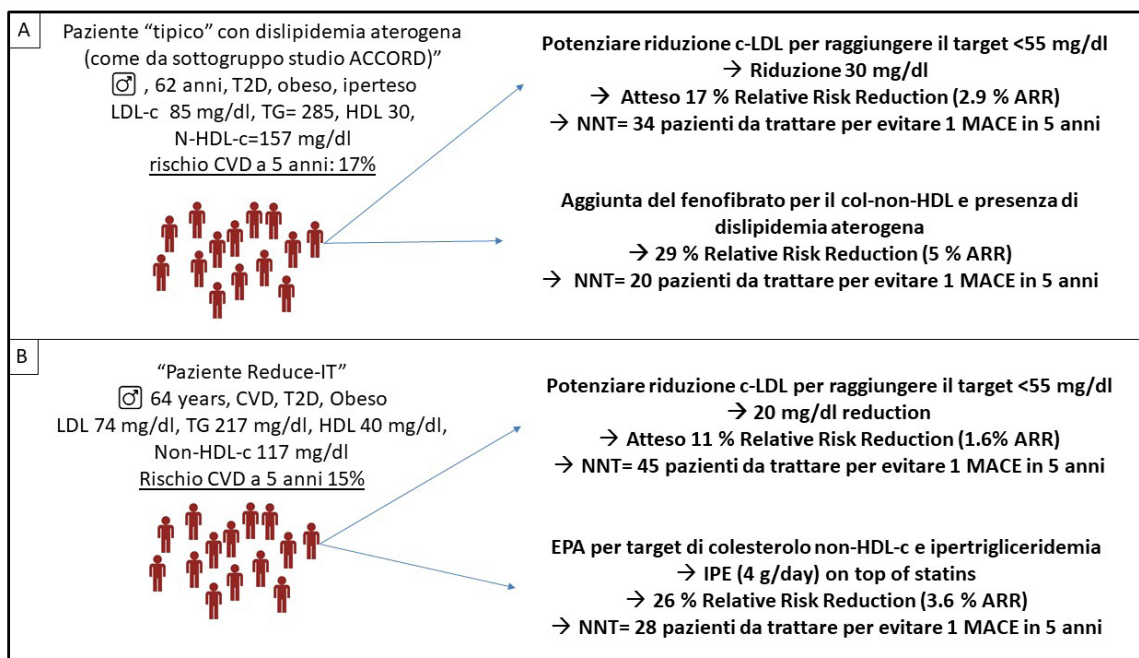
Nel considerare l'utilizzo delle terapie per ridurre i trigliceridi è essenziale fare riferimento ai recenti dati negativi dello studio di outcome cardiovascolare PROMINENT, che ha valutato l'azione del pemafibrato (27). Il pemafibrato è un farmaco di nuova generazione, che a differenza dei fibrati "classici" non è un classico agonista di PPAR- $\alpha$  ma piuttosto un Modulatore Selettivo di PPAR-alpha - SPPARMs (49). Inizialmente sviluppato e testato in studi di fase II e III per la

sua efficacia sul profilo lipidico con riduzione TG e incremento HDL, simili o superiori al fenofibrato, era caratterizzato da minor effetti avversi epatici (minor rialzo delle transaminasi) e minor effetti renali (assenza del deep iniziale della VFG osservata invece con il fenofibrato) (49). Nonostante queste premesse lo studio PROMINENT che ne ha indagato gli effetti cardiovascolari ha mostrato dati neutri sul profilo cardiovascolare. Lo studio PROMINENT (Pema-fibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes) è stato uno studio clinico di fase 3 progettato per valutare l'efficacia di pema-fibrato nella riduzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete di tipo 2 e dislipidemia. Lo studio ha arruolato circa 10.000 partecipanti con livelli di trigliceridi moderatamente elevati (200-499 mg/dL) e bassi livelli di colesterolo HDL ( $\leq 40$  mg/dL) che stavano già ricevendo terapia con statine a intensità moderata o elevata. I partecipanti sono stati randomizzati per ricevere pema-fibrato (0.2 mg due volte al giorno) o placebo, con un periodo di follow-up medio previsto di 3,75 anni. L'obiettivo primario era un endpoint composito che includeva infarto miocardico non fatale, ictus ischemico non fatale, ospedalizzazione per angina instabile con necessità di rivascolarizzazione coronarica urgente e morte cardiovascolare. I risultati dello studio hanno mostrato che, sebbene pema-fibrato abbia ridotto i livelli di trigliceridi, incrementato HDLc e ridotto APO-C3, non ha portato a una riduzione degli eventi cardiovascolari rispetto al placebo (HR 1.03, IC 95% 0.91-1.15) (27). Tuttavia lo studio ha osservato che non vi era riduzione dei valori circolanti di apo-B che anzi aumentavano significativamente con il pema-fibrato, pertanto la ricerca ha nuovamente suggerito che la riduzione dei trigliceridi per sé non ha un impatto significativo sull'incidenza di eventi cardiovascolari se ottenuto con farmaci che peggiorano i valori di ApoB. Le differenze tra il pema-fibrato e il fenofibrato sono anche a livello molecolare con una selettività del pema-fibrato per PPAR-alpha circa 2500 volte maggiore rispetto al fenofibrato (49), con meccanismi di eliminazione diversi e appunto con diversi effetti renali (potenzialmente protettivi del fenofibrato, al netto dell'incremento iniziale della creatinina, e neutri del pema-fibrato). Pertanto, come per altre classi di farmaci (ad esempio i glitazoni, con le differenze tra pioglitazone vs rosiglitazone), bisogna porre molta attenzione prima di utilizzare i dati del Prominent per sminuire i dati precedenti del fenofibrato. Il fenofibrato appare ben diverso farmacologicamente e anche nei risultati dei trial clinici, dal pema-fibrato e potrebbe ancora svolgere un ruolo importante nei pazienti diabetici con ipertrigliceridemia.

#### **L'effetto sui MACE dei EPA e fenofibrato è clinicamente rilevante?**

Fermo restando i dati e limiti sopra elencati, attualmente le linee guida EAS 2019 (le ultime disponibili per le dislipidemie), ESC 2021 (per la prevenzione cardiovascolare) e anche le americane come 2022 AACE/ACE Endocrine Practice, suggeriscono l'utilizzo degli acidi grassi polinsaturi omega-3 (e in particolare l'IPE) o fenofibrato per ridurre i trigliceridi una volta che si è controllato il colesterolo LDL (16, 50-51). Le evidenze nelle varie linee guida sono considerate di classe II, e di tipo "A" per l'IPE (trial clinico mirato e con raggiungimento degli obiettivi primari) e "B" (risultati confermati in diversi studi post-hoc di trial clinici, ma senza un RCTs mirato e disegnato ad-hoc). Detto ciò, un aspetto rilevante è cercare di capire quello che potrebbe essere l'impatto clinico dell'aggiunta di queste terapie nel trattamento di un paziente con diabete di tipo 2 e ad elevato rischio cardiovascolare. Impatto clinico che si può misurare, tra le diverse scale, con il numero di pazienti che devono essere trattati per ridurre un evento cardiovascolare (NNT, che più basso è meglio è). Per fare queste stime per il fenofibrato e l'IPE, si possono prendere quindi a riferimento, rispettivamente i pazienti con dislipidemia aterogena (HDL < 34 mg/dl e TG > 204 mg/dl) dello studio ACCORD e i pazienti inclusi nello studio REDUCE-IT. Come riassunto in figura 3, pannello A, si può stimare che nella popolazione presa in esame, con un rischio CV a 5 anni del 17%, l'aggiunta della terapia con fenofibrato porterebbe ad una riduzione del rischio assoluto del 5% con un NNT a 5 anni pari a 20. Per confronto la stessa popolazione (che partiva da cLDL 85 mg/dl) l'ottimizzazione del colesterolo LDL (che deve restare l'obiettivo primario) produrrebbe un NNT pari a 34. Nella figura 3 pannello B sono rappresentate le stime per l'IPE con un NNT pari a 28, rispetto ad esempio ad un NNT di 45 dell'intensificazione del colesterolo LDL. Nel totale quindi, fermo restando la priorità del raggiungere i target di cLDL che sono supportati dalle massime evidenze, l'utilizzo di fenofibrato o IPE (quando sarà disponibile in Italia) rappresentano un armamentario di cui non dimenticarsi per ottimizzare la terapia di prevenzione cardiovascolare.

**Figura 3** ♦ **Stima dell'impatto clinico potenziale nel trattamento con fenofibrato o Icosapent Etile nei pazienti adeguatamente selezionati e sulla base dei risultati dello studio ACCORD e REDUCE-IT**



## CONCLUSIONI

Una strategia di prevenzione cardiovascolare comprensiva deve includere anche la valutazione dell'ipertrigliceridemia. In attesa dei farmaci in via di sviluppo (su nuovi target molecolari ad esempio APO-C3, ANGPTL-3 e ANGPTL4), i trattamenti con Icosapent Etile (IPE) e fenofibrato hanno dimostrato di ridurre significativamente gli eventi cardiovascolari nei pazienti con livelli elevati di trigliceridi, se indirizzati su pazienti ben selezionati. I meccanismi d'azione di questi trattamenti vanno oltre la semplice riduzione dei trigliceridi, includendo effetti antinfiammatori e altri effetti ancora non completamente conosciuti. Grazie ai dati dello studio REDUCE-IT, l'IPE ha una classe di evidenza migliore rispetto al fenofibrato, ma non è ancora disponibile ad oggi in regime di rimborsabilità in Italia. Nel frattempo nelle popolazioni ben selezionate (ipertrigliceridemia e con HDL basse) è bene considerare l'utilizzo del fenofibrato per ridurre il rischio cardiovascolare (e forse di progressione del danno micro-vascolare, retinopatia in primis). Tutto ciò senza dimenticare di ottimizzare la terapia diabetologica (con farmaci cardio-nefroprotettivi) e la concomitante terapia, farmacologica e non, per il controllo degli alti fattori di rischio cardiovascolari.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, McGuire DK, Rosengren A, Gudbjornsdottir S. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018; 379:633-644.
2. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998; 339:229-234.
3. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care.* 2005; 28:2901-2907.
4. Rawshani A, Rawshani A, Gudbjornsdottir S. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377:300-301.

5. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2000; 106:453-458.
6. Vekic J, Stromsnes K, Mazzalai S, Zeljkovic A, Rizzo M, Gambini J. Oxidative Stress, Atherogenic Dyslipidemia, and Cardiovascular Risk. *Biomedicines*. 2023; 11.
7. Shahwan MJ, Jairoun AA, Farajallah A, Shanabli S. Prevalence of dyslipidemia and factors affecting lipid profile in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13:2387-2392.
8. Kosiborod M, Gomes MB, Nicolucci A, Pocock S, Rathmann W, Shestakova MV, Watada H, Shimomura I, Chen H, Cid-Ruzafa J, Fenici P, Hammar N, Surmont F, Tang F, Khunti K, investigators D. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program). *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17:150.
9. Morieri ML, Avogaro A, Fadini GP, the D-TDNotIDS. 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.
10. Parks EJ, Hellerstein MK. Carbohydrate-induced hypertriglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71:412-433.
11. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003; 46:733-749.
12. Nikkila EA, Huttunen JK, Ehnholm C. Postheparin plasma lipoprotein lipase and hepatic lipase in diabetes mellitus. Relationship to plasma triglyceride metabolism. *Diabetes* .1977; 26:11-21.
13. Kashyap S, Belfort R, Gastaldelli A, Pratipanawatr T, Berria R, Pratipanawatr W, Bajaj M, Mandarino L, DeFronzo R, Cusi K. A sustained increase in plasma free fatty acids impairs insulin secretion in nondiabetic subjects genetically predisposed to develop type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003; 52:2461-2474.
14. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Boren J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano 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
15. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J* 2020; 41:99-109c.
16. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O, Group ESCSD. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41:111-188.
17. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant Cholesterol as a Causal Risk Factor for Ischemic Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 61:427-436.
18. Chen CH, Lu J, Chen SH, Huang RY, Yilmaz HR, Dong J, Elayda MA, Dixon RA, Yang CY. Effects of electronegative VLDL on endothelium damage in metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2012; 35:648-653.
19. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014; 384:626-635.
20. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation*. 2013; 128:1298-1309.
21. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, Ginsberg HN, Chapman MJ, Packard CJ, Laufs U, Oliver-Williams C, Wood AM, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Danesh J, Nicholls SJ, Bhatt DL, Sabatine MS, Catapano AL. Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C-Lowering LDLR Variants With Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA*. 2019; 321:364-373.
22. Vallejo-Vaz AJ, Fayyad R, Boekholdt SM, Hovingh GK, Kastelein JJ, Melamed S, Barter P, Waters DD, Ray KK. Triglyceride-Rich Lipoprotein Cholesterol and Risk of Cardiovascular Events Among Patients Receiving Statin Therapy in the TNT Trial. *Circulation*. 2018; 138:770-781.



23. Group AS, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC, Jr., Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010; 362:1563-1574.
24. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010; 375:1875-1884.
25. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010; 363:692-694; author reply 694-695.
26. Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, Corson M, Largay J, Leiter LA, Lopez C, O'Connor PJ, Sweeney ME, Weiss D, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm R, Ismail-Beigi F, Goff DC, Jr., Fleg JL, Rosenberg Y, Byington RP. Association of Fenofibrate Therapy With Long-term Cardiovascular Risk in Statin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA cardiology.* 2017; 2:370-380.
27. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, Campbell SE, Oshima R, Amarenco P, Blom DJ, Brinton EA, Eckel RH, Elam MB, Felicio JS, Ginsberg HN, Goudev A, Ishibashi S, Joseph J, Kodama T, Koenig W, Leiter LA, Lorenzatti AJ, Mankovsky B, Marx N, Nordestgaard BG, Páll D, Ray KK, Santos RD, Soran H, Susekov A, Tendera M, Yokote K, Paynter NP, Buring JE, Libby P, Ridker PM. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med.* 2022; 387:1923-1934.
28. 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 (Clinical research ed).* 2019; 366:l5125.
29. Asztalos BF, Collins D, Horvath KV, Bloomfield HE, Robins SJ, Schaefer EJ. Relation of gemfibrozil treatment and high-density lipoprotein subpopulation profile with cardiovascular events in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Metabolism.* 2008; 57:77-83.
30. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:829-836.
31. Morieri ML, Shah HS, Sjaarda J, Lenzini PA, Campbell H, Motsinger-Reif AA, Gao H, Lovato L, Prudente S, Pandolfi A, Pezzolesi MG, Sigal RJ, Pare G, Marcovina SM, Rotroff DM, Paterno E, Mercuri L, Trischitta V, Chew EY, Kraft P, Buse JB, Wagner MJ, Cresci S, Gerstein HC, Ginsberg HN, Mychaleckyj JC, Doria A. PPARA Polymorphism Influences the Cardiovascular Benefit of Fenofibrate in Type 2 Diabetes: Findings From ACCORD-Lipid. *Diabetes.* 2020; 69:771-783.
32. Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, Genuth S, Goff DC, Leiter LA, Ismail-Beigi F, Ambrosius WT. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology.* 2014; 121:2443-2451.
33. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, Taskinen MR, Simes RJ, Tse D, Williamson E, Merrifield A, Laatikainen LT, d'Emden MC, Crimet DC, O'Connell RL, Colman PG, investigators Fs. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 370:1687-1697.
34. Group AS, Group AES, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, Hubbard L, Esser BA, Lovato JF, Perdue LH, Goff DC, Jr., Cushman WC, Ginsberg HN, Elam MB, Genuth S, Gerstein HC, Schubart U, Fine LJ. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363:233-244
35. Preiss D, Logue J, Sammons E, Zayed M, Emberson J, Wade R, Wallendszus K, Stevens W, Cretney R, Harding S, Leese G, Currie G, Armitage J. Effect of Fenofibrate on Progression of Diabetic Retinopathy. *NEJM Evid.* 2024; Jun 21:EVIDo2400179.
36. Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, Neal B, Liyanage T, Keech A, Cass A, Perkovic V. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60:2061-2071.
37. Ferreira JP, Vasques-Nóvoa F, Ferrão D, Saraiva F, Falcão-Pires I, Neves JS, Sharma A, Rossignol P, Zannad F, Leite-Moreira A. Fenofibrate and Heart Failure Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Analysis From ACCORD. *Diabetes Care.* 2022; 45:1584-1591.

38. Yaribeygi H, Mohammadi MT, Rezaee R, Sahebkar A. Fenofibrate improves renal function by amelioration of NOX-4, IL-18, and p53 expression in an experimental model of diabetic nephropathy. *Journal of cellular biochemistry*. 2018; 119:7458-7469.
39. Jenkins AJ, O'Connell RL, Januszewski AS, Webster AC, T MED, Jardine MJ, Scott RS, Taskinen MR, Keech AC, Group FTS. Not enough known about fenofibrate's kidney effects in people with Type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024; 210:111612.
40. Bonds DE, Craven TE, Buse J, Crouse JR, Cuddihy R, Elam M, Ginsberg HN, Kirchner K, Marcovina S, Mychaleckyj JC, O'Connor PJ, Sperl-Hillen JA. Fenofibrate-associated changes in renal function and relationship to clinical outcomes among individuals with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) experience. *Diabetologia*. 2012; 55:1641-1650.
41. Chauhan K, Nadkarni GN, Debnath N, Chan L, Saha A, Garg AX, Parikh CR, Coca SG. The Association of Fenofibrate with Kidney Tubular Injury in a Subgroup of Participants in the ACCORD Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019; 14:1521-1523.
42. Frazier R, Mehta R, Cai X, Lee J, Napoli S, Craven T, Tuazon J, Safdi A, Scialla J, Susztak K, Isakova T. Associations of Fenofibrate Therapy With Incidence and Progression of CKD in Patients With Type 2 Diabetes. *Kidney international reports*. 2019; 4:94-102.
43. Yen CL, Fan PC, Lin MS, Lee CC, Tu KH, Chen CY, Hsiao CC, Hsu HH, Tian YC, Chang CH. Fenofibrate Delays the Need for Dialysis and Reduces Cardiovascular Risk Among Patients With Advanced CKD. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106:1594-1605.
44. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, Geleijnse JM, Rauch B, Ness A, Galan P, Chew EY, Bosch J, Collins R, Lewington S, Armitage J, Clarke R. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals. *JAMA cardiology*. 2018; 3:225-234.
45. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT, Jr., Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM, Investigators R-I. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019; 380:11-22.
46. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007; 369:1090-1098.
47. Francis GA, Annicotte JS, Auwerx J. PPAR-alpha effects on the heart and other vascular tissues. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2003; 285:H1-9.
48. Sethi S, Ziouzenkova O, Ni H, Wagner DD, Plutzky J, Mayadas TN. Oxidized omega-3 fatty acids in fish oil inhibit leukocyte-endothelial interactions through activation of PPAR alpha. *Blood*. 2002; 100:1340-1346.
49. Yamashita S, Masuda D, Matsuzawa Y. Pemaifibrate, a New Selective PPAR $\alpha$  Modulator: Drug Concept and Its Clinical Applications for Dyslipidemia and Metabolic Diseases. *Current atherosclerosis reports*. 2020; 22:5.
50. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021; 42:3227-3337.
51. Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, Bloomgarden ZT, Brinton EA, Budoff MJ, Davidson MH, Einhorn D, Fazio S, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Krauss RM, Mechanick JI, Rosenblit PD, Smith DA, Wyne KL. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm - 2020 Executive Summary. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2020; 26:1196-1224.