

Riesgo de nuevos casos de diabetes o empeoramiento de la diabetes con el uso de ácido bempedoico: un metanálisis actualizado

Risk of new cases of diabetes or worsening of diabetes with bempedoic acid use: an updated meta-analysis

Dr. Walter Masson^{1,2}, Dr. Martín Lobo^{1,3}, Dr. Juan P. Nogueira^{1,4,5}

¹ Sociedad Argentina de Lípidos.

² Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

³ Hospital Militar Campo de Mayo, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

⁴ Universidad Nacional de Formosa, Argentina.

⁵ Universidad Internacional de las Américas, San José, Costa Rica.

Resumen

Introducción: El ácido bempedoico es un nuevo agente que reduce el colesterol de lipoproteínas de baja densidad. Puesto que inhibe la síntesis del colesterol a través de un mecanismo diferente al de las estatinas, los efectos adversos relacionados con ella también pueden ser diferentes. Por lo tanto, el objetivo del presente metanálisis fue evaluar el efecto del ácido bempedoico en la diabetes de nueva aparición o agravamiento.

Métodos: Se realizó un metanálisis que incluyó ensayos aleatorizados de terapia con ácido bempedoico, en los que se informó sobre nuevos casos de diabetes o empeoramiento con un mínimo de 4 semanas de seguimiento. Se realizó el modelo de efectos fijos. Este metanálisis se realizó según las directrices PRISMA.

Resultados: Se identificaron seis ensayos de ácido bempedoico, en total 11226 pacientes, se asignó a 6267 sujetos a ácido bempedoico y a 4959 al brazo control. La terapia con ácido bempedoico no se asocia con una reducción significativa de nuevos casos de diabetes [odds ratio: 0.90, intervalo de confianza del 95%: 0.79-1.073; I²: 0.29%].

Conclusión: Estos datos sugieren que el uso de ácido bempedoico no está asociado con el riesgo de diabetes. Este resultado debería confirmarse en estudios futuros.

Palabras clave: ácido bempedoico; metanálisis; nuevos casos de diabetes.

Abstract

Introduction: Bempedoic acid is a novel agent that reduces low-density lipoprotein cholesterol. Since it inhibits cholesterol synthesis through a different mechanism than statins, the adverse effects related to it may also be different. Therefore, the aim of the present meta-analysis was to evaluate the effect of bempedoic acid on new onset or worsening diabetes.

Methods: We performed a meta-analysis including randomized trials of bempedoic acid therapy, reporting new onset or worsening diabetes with a minimum of 4 weeks of follow-up. The fixed-effects model was performed. This meta-analysis was performed according to PRISMA guidelines.

Results: Six bempedoic acid trials were identified, including 11226 patients, were identified and considered eligible for the analyses. A total of 6267 subjects were allocated to receive bempedoic acid while 4959 subjects were allocated to the respective control arms. Bempedoic acid therapy is not associated with a significant reduction in new onset or worsening diabetes [odds ratio: 0.90, 95% confidence interval: 0.79-1.073; I²: 0.29%].

Conclusion: This data suggests that the use of bempedoic acid is not associated with the new onset or worsening diabetes risk. This finding should be confirmed with future studies.

Keywords: bempedoic acid; meta-analysis; new onset diabetes.

INTRODUCCIÓN

La terapia con estatinas es eficaz para reducir los eventos cardiovasculares y generalmente se considera segura y bien tolerada. Sin embargo,

estudios previos han sugerido que su uso podría estar asociado con un empeoramiento del perfil glucémico en pacientes con diabetes (DBT) o un aumento en el riesgo de nuevos casos de diabetes en aquellos sin esta enfermedad al iniciar el tratamiento.¹⁻² En

Recibido en julio 2024 – Aceptado en septiembre 2024

Conflictos de interés: el Dr. Walter Masson ha dado conferencias para los laboratorios Gador y Raffo. El resto de los autores no reportan conflictos de interés.

Correspondencia:

Walter Masson. Email: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

un metanálisis anterior, se observó un aumento del 9% en el riesgo de desarrollar DBT en pacientes que recibieron estatinas en comparación con aquellos que recibieron placebo.³ Además, se ha encontrado que la terapia intensiva con estatinas (dosis altas) se asocia con un mayor riesgo de DBT en comparación con dosis moderadas.⁴ Del mismo modo, se ha evaluado el efecto de terapias hipolipemiantes no estatínicas en la aparición de nuevos casos o el empeoramiento de la DBT en varios estudios. En algunos casos, se observó un impacto negativo en el metabolismo glucémico. Por ejemplo, la adición de niacina de liberación prolongada a las estatinas mostró efectos perjudiciales en la glucemia en pacientes con DBT al inicio del estudio y se observó una tendencia hacia un aumento en los nuevos casos de DBT.⁵ Sin embargo, en otros casos, el efecto fue neutro. El uso de inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9) y ezetimibe no parece afectar el riesgo de nuevos casos de DBT cuando se añaden al tratamiento habitual.⁶ Por otro lado, en algunos estudios, se reportó un efecto positivo. Por ejemplo, la terapia con inhibidores de la transferencia de ésteres de colesterol (CETP) redujo la incidencia de DBT.⁷

El ácido bempedoico es un nuevo fármaco que reduce la síntesis de colesterol mediante la inhibición de la citrato liasa de adenosina trifosfato (ACL), una enzima que se encuentra “un paso arriba” en la línea de síntesis hepática de colesterol en comparación con la enzima inhibida por las estatinas, la reductasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA). Varios ensayos clínicos de fase 2 y 3 han demostrado que el ácido bempedoico reduce eficazmente el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) tanto como monoterapia, en combinación con ezetimibe, añadido a la terapia con estatinas y en pacientes hipercolesterolémicos intolerantes a las estatinas.⁸⁻¹² Además, un reciente ensayo clínico a gran escala ha confirmado que la reducción del LDLc debido al uso de ácido bempedoico se asocia con beneficios cardiovasculares en pacientes en prevención primaria y secundaria intolerantes a las estatinas.¹³ Dado que el ácido bempedoico inhibe la síntesis de colesterol a través de un mecanismo diferente al de las estatinas, es posible que los efectos adversos relacionados con él también sean diferentes.

El objetivo de este metanálisis fue evaluar el efecto del ácido bempedoico sobre la aparición de nuevos casos o el empeoramiento de la DBT.

MATERIAL Y MÉTODOS

Extracción de datos y evaluación de la calidad

Este metanálisis se realizó siguiendo las directrices PRISMA para la presentación de revisiones sistemáticas.¹⁴ Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica que identificó ensayos clínicos de ácido bempedoico (ETC-1002) publicados entre enero de 2000 y marzo de 2024. Dos revisores independientes realizaron una búsqueda en las bases de datos electrónicas PubMed/MEDLINE, Embase, Scielo y Cochrane Controlled Trials utilizando los términos “ácido bempedoico” y “ETC-1002”, solos usando el filtro “ensayos clínicos aleatorizados” o combinados con el término “DBT mellitus”, y extrajeron los datos.

Se incluyeron todos los estudios que cumplieron con los siguientes criterios: a) contengan una comparación entre el ácido bempedoico y un grupo placebo, b) tengan una duración del seguimiento ≥ 4 semanas, c) sean ensayos clínicos aleatorizados, d) informen sobre la incidencia de nuevos casos de DBT o empeoramiento de la DBT. Se excluyeron los estudios que evaluaron dosis fijas de ácido bempedoico con otro medicamento hipolipemiante.

Los nuevos casos de DBT se definieron de manera homogénea de acuerdo con los criterios clásicos (HbA_{1c} basal $\geq 6,5\%$ o glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl).

Se evaluó el riesgo de sesgos para todos los ensayos incluidos, utilizando la herramienta Rob2 desarrollada con este propósito.¹⁵ Esta herramienta evalúa el sesgo en cinco dominios diferentes: sesgo que surge de la aleatorización, sesgo debido a desviaciones de la intervención prevista, sesgo debido a datos de resultado faltantes, sesgo en la medición del resultado y sesgo en la selección del resultado informado. Cada dominio se calificó como “Alto”, “Bajo” o “Con alguna preocupación”, dependiendo del juicio de cada autor al seguir las recomendaciones. Dos autores determinaron el riesgo de sesgo para cada artículo. Cualquier

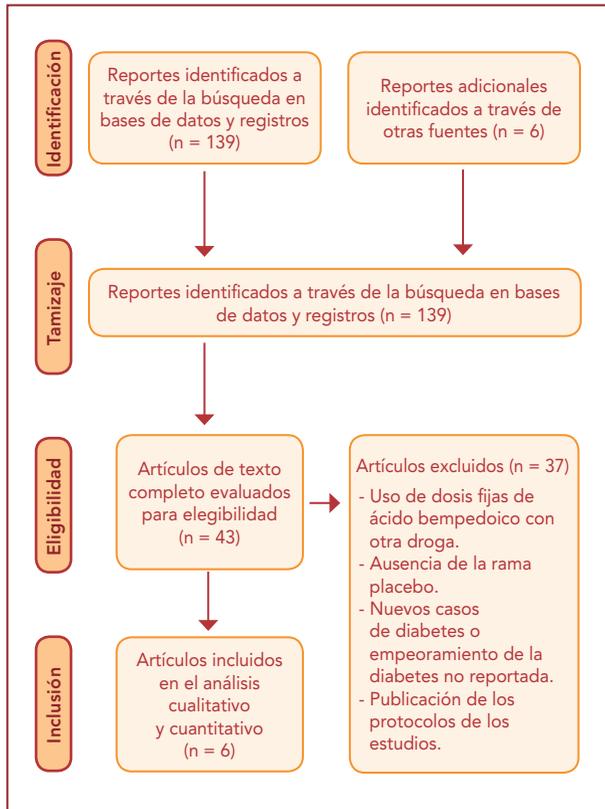


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección del estudio.

desacuerdo se resolvió mediante una consulta con un tercer revisor, quien tomó la decisión final.

Análisis estadístico

Se estimó el efecto del ácido bempedoico sobre el punto final de nuevos casos o empeoramiento de la DBT. Las medidas del tamaño del efecto se expresaron como *odds ratio* (OR) y se calculó el estadístico I² para cuantificar la heterogeneidad entre los ensayos. Dado que la heterogeneidad fue baja, se eligió un modelo de efectos fijos. Para comparar los efectos medios entre subgrupos, se empleó una prueba Z. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el *software* R para análisis estadístico, versión 3.5.1, con paquetes específicos adicionales.¹⁶ El nivel de significancia estadística se estableció en un valor alfa de dos colas de 0.05.

Análisis de sesgo de publicación

Debido al número limitado de estudios disponibles, se consideró inapropiado llevar a cabo un análisis de gráfico de embudo para evaluar el sesgo de publicación. Sin embargo, las pruebas de Begg-

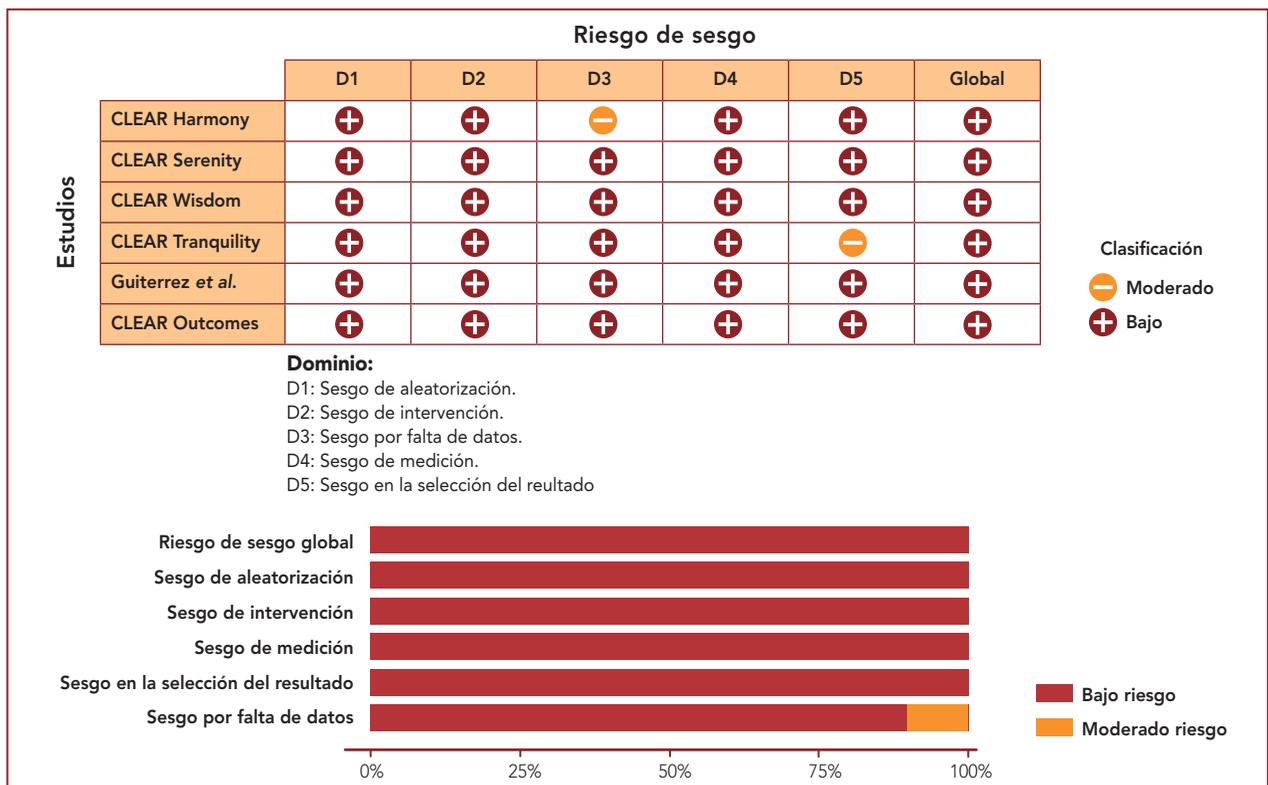


Figura 2. Resumen y evaluación individual del sesgo de los estudios incluidos.

Mazumdar y Peters fueron realizadas. Se consideró significativo un valor de p menor de 0.1.

RESULTADOS

Seis ensayos clínicos de ácido bempedoico, que incluyeron a 11 226 pacientes, fueron identificados y considerados elegibles para este metanálisis. Un total de 6267 sujetos fueron asignados para recibir ácido bempedoico, mientras que 4959 sujetos fueron asignados a los grupos control respectivos. Un diagrama de flujo del proceso de selección del estudio se muestra en la Figura 1. Todos los estudios evaluados fueron ensayos clínicos aleatorizados y tenían un grupo placebo. La calidad de los estudios evaluados se puede observar en la Figura 2.

Del total de ensayos incluidos, cinco fueron estudios de fase 3 y uno fue un estudio de fase 2. Tres de los estudios abordaron sujetos intolerantes a las estatinas, mientras que los otros tres se centraron en pacientes con enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia familiar o DBT. Se destaca que

el estudio de mayor envergadura incluyó tanto a pacientes en prevención primaria como secundaria.

En todos los ensayos, los pacientes eran elegibles si habían mantenido dosis estables de estatinas (exceptuando los pacientes intolerantes a cualquier dosis), ya sea como monoterapia o combinada con otras terapias hipolipemiantes, y si su nivel de LDLc superaba el umbral establecido en cada estudio. Por lo general, este umbral fluctuaba entre 70 y 100 mg/dl en pacientes con enfermedad cardiovascular, DBT o hipercolesterolemia familiar, y entre 100 y 130 mg/dl en aquellos en prevención primaria. El seguimiento varió entre 4 y 162 semanas. Las características de los estudios analizados están detalladas en la Tabla 1.

El presente metanálisis no mostró una asociación significativa entre el uso de ácido bempedoico y un mayor riesgo de presentar el punto final primario (nuevos casos de DBT o empeoramiento de la diabetes) [OR: 0.90, intervalo de confianza del 95% 0.79-1.03; I^2 : 26%]. La representación gráfica

Tabla 1. Características de los estudios

Estudios	Tratamiento Activo	N	Tratamiento Control	N	Población
CLEAR Harmony	Ácido bempedoico (180 mg/día)	1488	Placebo	742	Enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia familiar (con estatinas)
CLEAR Serenity	Ácido bempedoico (180 mg/día)	224	Placebo	107	Intolerancia a las estatinas LDLc > 130 mg/dl (prevención primaria)
CLEAR Wisdom	Ácido bempedoico (180 mg/día)	522	Placebo	257	Enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia familiar (sin estatinas)
CLEAR Tranquility	Ácido bempedoico (180 mg/día)	224	Placebo	107	Intolerancia a las estatinas LDLc > 130 mg/dl (prevención primaria)
CLEAR Outcomes	Ácido bempedoico (180 mg/día)	3648	Placebo	3749	Intolerancia a las estatinas y alto riesgo de enfermedad cardiovascular
Gutiérrez y col.	Ácido bempedoico (180 mg/día)	30	Placebo	30	Diabetes de tipo 2 y LDL >130 mg/dl

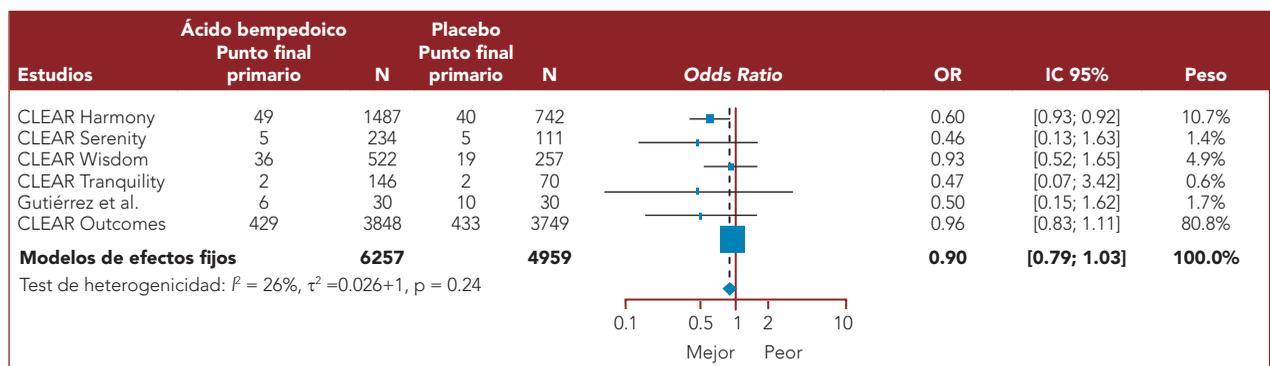


Figura 3. Efecto del ácido bempedoico sobre la incidencia de nuevos casos de diabetes o empeoramiento de la diabetes. OR, odds ratio; IC 95%, intervalo de confianza del 95%; I^2 , estadístico.

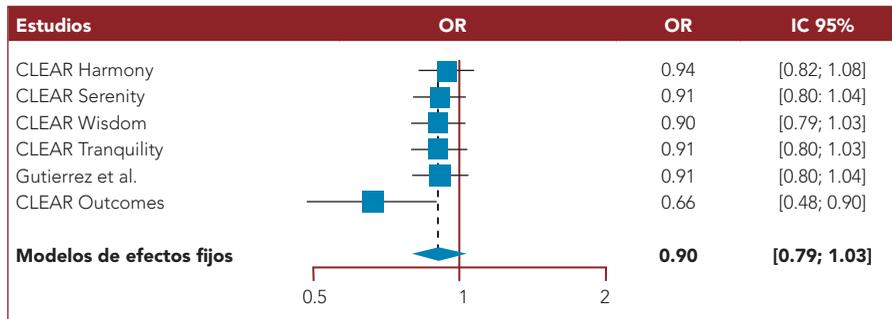


Figura 4. Análisis de sensibilidad. OR, odds ratio; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

del efecto del ácido bempedoico en el punto final primario se muestra en la Figura 3.

Las pruebas de Begg-Mazumdar y Peters no sugieren sesgo de publicación ($p = 0.077$ y 0.5773 , respectivamente).

En líneas generales, el análisis de sensibilidad mostró que los resultados fueron robustos. De hecho, al excluir el estudio de mayor envergadura (CLEAR OUTCOMES), no solo no se detectó un mayor riesgo de alcanzar el punto final primario con la medicación, sino que se observó un efecto protector (Figura 4).

DISCUSIÓN

En este metanálisis, se encontró que la terapia con ácido bempedoico, en comparación con placebo, no conllevó un mayor riesgo de nuevos casos de DBT o empeoramiento de la diabetes.

La evidencia actual respalda la asociación entre el uso de estatinas y un incremento en el riesgo de desarrollar DBT. Asimismo, investigaciones previas han identificado efectos diabetogénicos heterogéneos entre los diferentes subtipos de estatinas.¹⁷⁻¹⁹ Específicamente, se ha observado que la atorvastatina y la rosuvastatina presentan una mayor tendencia a inducir diabetes, mientras que la pitavastatina exhibe una menor o nula propensión a ello.²⁰

El aumento en la incidencia de la DBT asociado con el uso de estatinas puede estar mediado por diversos mecanismos. Entre ellos se incluyen la inhibición de los transportadores de glucosa en las células β , la supresión de la secreción de insulina dependiente

de los canales de calcio y la inducción de apoptosis en las células β .²¹⁻²² Además, informes previos sugieren que el efecto en el desarrollo de nuevos casos de diabetes podría verse potenciado por la acumulación de dosis a lo largo del tiempo.²³ Por otro lado, hay ciertas características de los pacientes que aumentan la probabilidad de desarrollar diabetes cuando se utilizan estatinas, como el sexo masculino, factores étnicos, edad menor de 40 años, síndrome metabólico, obesidad, entre otros.²⁴ Sin embargo, a pesar del conocido potencial “diabetogénico” de las estatinas, sus beneficios cardiovasculares superan ampliamente este efecto perjudicial.²⁵

El ácido bempedoico es un nuevo fármaco de administración oral aprobado para el tratamiento de la hiperlipidemia. Se utiliza principalmente en combinación con otros medicamentos hipolipemiantes, dirigido a pacientes que necesitan un tratamiento adicional para alcanzar sus objetivos terapéuticos o para aquellos que son intolerantes a las estatinas.²⁶

Al igual que las estatinas, el mecanismo de acción principal del ácido bempedoico es aumentar la actividad de los receptores de LDL y, como resultado, reducir la concentración plasmática de LDLc. A diferencia de las estatinas, el ácido bempedoico ejerce su efecto sobre la síntesis de colesterol mediante la inhibición de la enzima ACL, que actúa en una etapa previa a la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, los efectos adversos asociados con el uso del ácido bempedoico, incluido el inicio de nuevos casos de DBT o el empeoramiento de la diabetes, pueden diferir de los observados con el uso de estatinas.

El estudio CLEAR Wisdom reveló que entre los pacientes con DBT al inicio, los niveles medios de HbA_{1c} disminuyeron en 0.08 puntos porcentuales en el grupo tratado con ácido bempedoico, mientras que aumentaron en 0,13 puntos porcentuales en el grupo placebo durante las primeras 12 semanas.¹⁰ Además, la incidencia de nuevos casos de DBT o empeoramiento de la DBT fue menor en el grupo de ácido bempedoico en comparación con el grupo de placebo (3.3% vs. 5.4%, p = 0.02) en el ensayo CLEAR Harmony.⁸ De manera similar, el ensayo CLEAR Serenity informó que entre los pacientes sin antecedentes de DBT, los niveles de glucosa en ayunas iguales o superiores a 126 mg/dl y la HbA_{1c} igual o superior al 6.5% fueron menos comunes con el ácido bempedoico (6.4% y 4.7% de los pacientes, respectivamente) en comparación con el placebo (10.6% y 12.9% de los pacientes, respectivamente).⁹ Estos resultados fueron consistentes incluso en los pacientes con diagnóstico previo de DBT. Además, el estudio CLEAR OUTCOMES no encontró diferencias significativas en la incidencia de nuevos casos de DBT (16.1% vs. 17.1% en las ramas de ácido bempedoico y placebo, respectivamente) ni en el empeoramiento de la DBT (22.7% vs. 23.1% en los mismos grupos).¹³ De manera interesante, no se detectaron nuevos casos de DBT con el uso del fármaco, incluso en aquellos pacientes que inicialmente fueron diagnosticados con prediabetes.

Nuestro metanálisis integró todos estos datos y su principal conclusión es que el uso del ácido bempedoico no se asoció con un mayor riesgo de nuevos casos de DBT o empeoramiento de la DBT. Los resultados de nuestro estudio están en línea con lo reportado por un estudio de aleatorización mendeliana.²⁷ En este estudio, se observó que las puntuaciones genéticas asociadas a variantes en los genes que codifican la ACL y la HMG-CoA reductasa tuvieron comportamientos diferentes. Mientras que la puntuación genética relacionada con la HMG-CoA reductasa mostró una asociación con un mayor riesgo de DBT, la puntuación genética asociada con la ACL no mostró dicha asociación.

Los efectos del ácido bempedoico sobre el metabolismo de la glucosa pueden ser variados, aunque aún no están completamente definidos. La enzima ACL se expresa ampliamente en tejidos

lipogénicos, como el hígado y el tejido adiposo, y sus productos son acetil-CoA y oxaloacetato. En el hígado, el oxaloacetato puede actuar como un sustrato limitante para la gluconeogénesis.²⁸ Es interesante especular que la inhibición de la ACL mediada por el ácido bempedoico podría contribuir a una reducción en las tasas de gluconeogénesis. Por otro lado, el acetil-CoA es necesario para la glucólisis y la desregulación de este metabolito podría ser un componente crucial en el desarrollo de la DBT.²⁹⁻³⁰

Finalmente, las propiedades antiinflamatorias del ácido bempedoico se han descrito previamente en varios estudios clínicos.³¹⁻³² Es bien sabido que la resistencia a la insulina conduce a la inflamación, lo que puede desencadenar un ciclo vicioso donde la inflamación aumenta la resistencia a la insulina y viceversa, lo que eventualmente puede favorecer la aparición de DBT. Por lo tanto, las propiedades antiinflamatorias del ácido bempedoico podrían tener un impacto favorable en el perfil glucémico de los pacientes.

Este metanálisis presenta varias limitaciones. En primer lugar, las relacionadas con la heterogeneidad clínica, como ser las diferentes características de las poblaciones o los diferentes períodos de seguimiento. Sin embargo, la heterogeneidad estadística fue baja. En segundo lugar, el análisis incluyó los datos globales de cada ensayo clínico, sin contar con los datos individuales de cada paciente. En tercer lugar, nuestro estudio no evaluó los casos nuevos de DBT y el empeoramiento de la DBT por separado, debido a que no teníamos estos datos en todas las publicaciones originales incluidas en nuestro estudio.

CONCLUSIÓN

Nuestros datos sugieren que el uso de ácido bempedoico no se asocia con un mayor riesgo de nuevos casos de DBT o empeoramiento de la DBT. Este hallazgo podría considerarse una ventaja adicional de este fármaco, además de su conocida falta de asociación con las miopatías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Katsiki N, Rizzo M, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. New-onset diabetes and statins: throw the bath water out, but, please, keep the baby! *Metabolism* 64:471-475, 2015.
2. Banach M, Malodobra-Mazur M, Gluba A, Katsiki N, Rysz J, Dobrzyn A. Statin therapy and new-onset diabetes: molecular mechanisms and clinical relevance. *Curr Pharm Des* 19:4904-4912, 2013.
3. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 375:735-742, 2010.
4. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 305:2556-2564, 2011.
5. Goldberg RB, Bittner VA, Dunbar RL, Fleg JL, Grunberger G, Guyton JR, et al. Effects of Extended-Release Niacin Added to Simvastatin/Ezetimibe on Glucose and Insulin Values in AIMHIGH. *Am J Med* 129(7):753, 2016.
6. Chiu SW, Pratt CM, Feinn R, Chatterjee S. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors and Ezetimibe on Risk of New-Onset Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Large, Double-Blinded Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 25(5):409-417, 2020.
7. Masson W, Lobo M, Siniawski D, Huerin M, Molinero G, Valero R, et al. Therapy with cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors and diabetes risk. *Diabetes Metab* 44(6):508-513, 2018.
8. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 380(11):1022-1032, 2019.
9. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc* 8(7):e011662, 2019.
10. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA* 322(18):1780-1788, 2019.
11. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 277:195-203, 2018.
12. Gutierrez MJ, Rosenberg NL, Macdougall DE, Hanselman JC, Margulies JR, Strange P. Efficacy and Safety of ETC-1002, a Novel Investigational Low-Density Lipoprotein-Cholesterol-Lowering Therapy for the Treatment of Patients With Hypercholesterolemia and Type 2 Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34(3):676-683, 2014.
13. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 388(15):1353-1364, 2023.
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hofmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 372:n71, 2021.
15. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 28:l4898, 2019.
16. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metaphor package. *J Stat Soft* 36:1-48, 2010.
17. Yokote K, Chiba Saito Y. Influence of statins on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus: subanalysis of the collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *J Atheroscler Thromb* 16(3):297-298, 2009.
18. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K, Michishita I, Nozue T, Sugiyama S,

- et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis* 241(2):409-418, 2015.
19. Jeong HS, Hong SJ, Son S, An H, Kook H, Joo HJ, et al. Incidence of new-onset diabetes with 1 mg versus 4 mg pitavastatin in patients at high risk of developing diabetes during a 3-year follow-up. *Cardiovasc Diabetol* 18(1):162, 2019.
- 20 Choi JY, Choi CU, Hwang SY, Choi BG, Jang WY, Kim DY, et al. Effect of Pitavastatin Compared with Atorvastatin and Rosuvastatin on New-Onset Diabetes Mellitus in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 122:922-928, 2018.
21. Sampson UK, Linton MF, Fazio S. Are statins diabetogenic? *Curr Opin Cardiol* 26(4):342-347, 2011.
22. Sattar N, Taskinen MR. Statins are diabetogenic - myth or reality? *Atheroscler Suppl* 13(1):1-10, 2012.
23. Na E, Cho S, Ki DJ, Choi J, Han E. Time-varying and Dose Dependent Effect of Long-Term Statin Use on Risk of Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol* 19(1):67, 2020.
24. Lee J, Noh Y, Shin S, Lim HS, Park RW, Bae SK, et al. Impact of statins on risk of new onset diabetes mellitus: a populationbased cohort study using the Korean National Health Insurance claims database. *Ther Clin Risk Manag* 12:1533-1543, 2016.
25. Katsiki N, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Statins and Type 2 Diabetes Mellitus: An Update after 1 Year. *Curr Pharm Des* 22:2723-2725, 2016.
26. Niman S, Rana K, Reid J, Sheikh-Ali M, Lewis T, Choksi RR, et al. A Review of the Efficacy and Tolerability of Bempedoic Acid in the Treatment of Hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 20(6):535-548, 2020.
27. Ference B, Ray KK, Catapano A, Ference TB, Burgess S, et al. Mendelian Randomization Study of ACLY and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 380(11):1033-1042, 2019.
28. Pinkosky SL, Filippov S, Srivastava RA, Hanselman JC, Bradshaw CD, Hurley TR, et al. AMP-activated protein kinase and ATP-citrate lyase are two distinct molecular targets for ETC-1002, a novel small molecule regulator of lipid and carbohydrate metabolism. *J Lipid Res* 54(1):134-151, 2013.
29. Chypre M, Zaidi N, Smans K. ATP-citrate Lyase: A MiniReview. *Biochem Biophys Res Commun* 422(1):1-4, 2012.
30. Pinkosky SL, Groot PHE, Lalwani ND, Steinberg GR. Targeting ATP-citrate lyase in hyperlipidemia and metabolic disorders. *Trends Mol Med* 23:1047-1063, 2017.
31. Wang X, Luo S, Gan X, He C, Huang R. Safety and efficacy of ETC-1002 in hypercholesterolaemic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Kardiol Pol* 77(2):207-216, 2019.
32. Li B, Li W, Li X, Zhou H. Inflammation: A Novel Therapeutic Target/Direction in Atherosclerosis. *Curr Pharm Des* 23(8):1216-1227, 2017.