

Acido bempedoico: meccanismo d'azione

Alberto Corsini^{1,2}, Pietro Scicchitano³

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi, Milano

²Multimedica IRCCS, Milano

³U.O.C. Cardiologia-UTIC, Ospedale "F. Perinei", Altamura (BA)

Bempedoic acid (ETC-1002) is an oral, once-daily, small molecule with a half-life of 15–24 h. It is responsible for the inhibition of ATP citrate lyase (ACLY), a cytosolic enzyme upstream of HMG-CoA reductase. Bempedoic acid is a prodrug rapidly converted in the liver to a coenzyme A derivate, ETC-1200-CoA, by an endogenous liver very long-chain acyl-CoA synthetase-1 (ACSVL1). Since ACSVL1 is not present in the skeletal muscle, less risk of myalgia symptoms and myopathy is expected. In a Mendelian randomization study, combined exposure to variants in the ACLY, HMGCR and Niemann-Pick C1-Like 1 genes produced an additive decrease in low-density lipoprotein cholesterol levels and additive reduction in the risk of cardiovascular events. The aim of this review is to describe bempedoic acid mechanism of action, and its pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics.

Key words. Bempedoic acid; LDL-cholesterol; ATP citrate lyase.

G Ital Cardiol 2021;22(4 Suppl 1):9S-14S

RAZIONALE

Numerosi sono stati in questi anni gli sforzi mirati a sviluppare farmaci ipolipemizzanti. Nella ricerca di nuovi inibitori della sintesi del colesterolo, una proteina di particolare interesse è risultata l'adenosin trifosfato citrato liasi (*adenosine-triphosphate citrate lyase*, ACLY), enzima citosolico che agisce a monte rispetto all'enzima 3-idrossi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasi (HMGCR) nella catena di reazioni biochimiche che si succedono nel processo di sintesi del colesterolo (Figura 1). Il ruolo di ACLY è di catalizzare il trasferimento di due atomi di carbonio dal citrato al coenzima A (CoA) al fine di generare acetil-CoA e acido oxalacetico (Figura 1). Tale reazione prevede il consumo di una molecola di adenosin-trifosfato (ATP)¹. L'acetil-CoA è il substrato per la genesi di colesterolo e di acidi grassi nel fegato (Figura 1)¹. L'enzima risulta, quindi, di particolare importanza nel collegare metabolismo glicidico e lipidico.

Insieme al ruolo chiave nel metabolismo cellulare, le osservazioni di genetica hanno contribuito in modo determinante a chiarire i possibili effetti dell'inibizione di ACLY sul profilo lipidico e sul rischio cardiovascolare. Uno studio recente² di genetica con randomizzazione mendeliana ha previsto l'arruolamento di 654 783 individui (105 429 portatori di una patologia cardiovascolare) e la messa a punto di uno score genetico che tenesse conto di tutte le varianti genetiche dei geni che codificano per ACLY e HMGCR. I risultati dell'analisi hanno dimostrato la correlazione tra

questi punteggi genetici con i livelli dei lipidi plasmatici, delle lipoproteine e degli eventi cardiovascolari. I risultati hanno evidenziato che variazioni genetiche a carico di ACLY (inibizione dell'attività dell'enzima) riducevano i livelli di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) a cui si associava la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari (Figura 2). Analoghi risultati sia in termini di riduzione del C-LDL sia di eventi cardiovascolari si sono osservati con le varianti alleliche a carico di HMGCR (Figura 2). Il profilo lipidomico associato allo score di ACLY è simile a quello osservato con lo score genetico per HMGCR, il target delle statine². Nello stesso studio è emerso un altro dato di estremo interesse che riguarda lo score genetico della proteina Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), coinvolta nell'assorbimento del colesterolo e bersaglio di ezetimibe³. Il risultato è consistente con le analisi genetiche che hanno interessato ACLY, ma soprattutto la combinazione dello score per ACLY con quello per NPC1L1 ha un effetto additivo sulla riduzione dei livelli di C-LDL e del rischio cardiovascolare². Questo risultato rafforza ulteriormente l'ipotesi che ACLY rappresenti un target terapeutico per ridurre i livelli di C-LDL e che l'effetto della combinazione di un inibitore dell'ACLY quale l'acido bempedoico con ezetimibe possa rappresentare un valore aggiunto nell'armamentario terapeutico dei farmaci ipolipemizzanti⁴.

La posizione dell'enzima ACLY di interconnessione tra la via del glucosio e la via del metabolismo lipidico (sintesi del colesterolo e degli acidi grassi) associata alle osservazioni di genetica mendeliana, che ne evidenziano un ruolo nel rischio cardiovascolare, ha reso l'enzima di particolare interesse come bersaglio farmacologico per lo sviluppo di nuovi agenti in grado di inibirne l'attività e una sua modulazione farmacologica. Sulla base di queste premesse, è stato sviluppato con successo l'acido bempedoico, molecola di interesse non solo farmacologico ma di notevole rilevanza clinica.

© 2021 Il Pensiero Scientifico Editore

A.C. dichiara di aver ricevuto onorari da Amgen, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Novartis, Sanofi, Servier. P.S. dichiara nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Prof. Alberto Corsini Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Via Balzaretti 9, 20133 Milano
e-mail: alberto.corsini@unimi.it

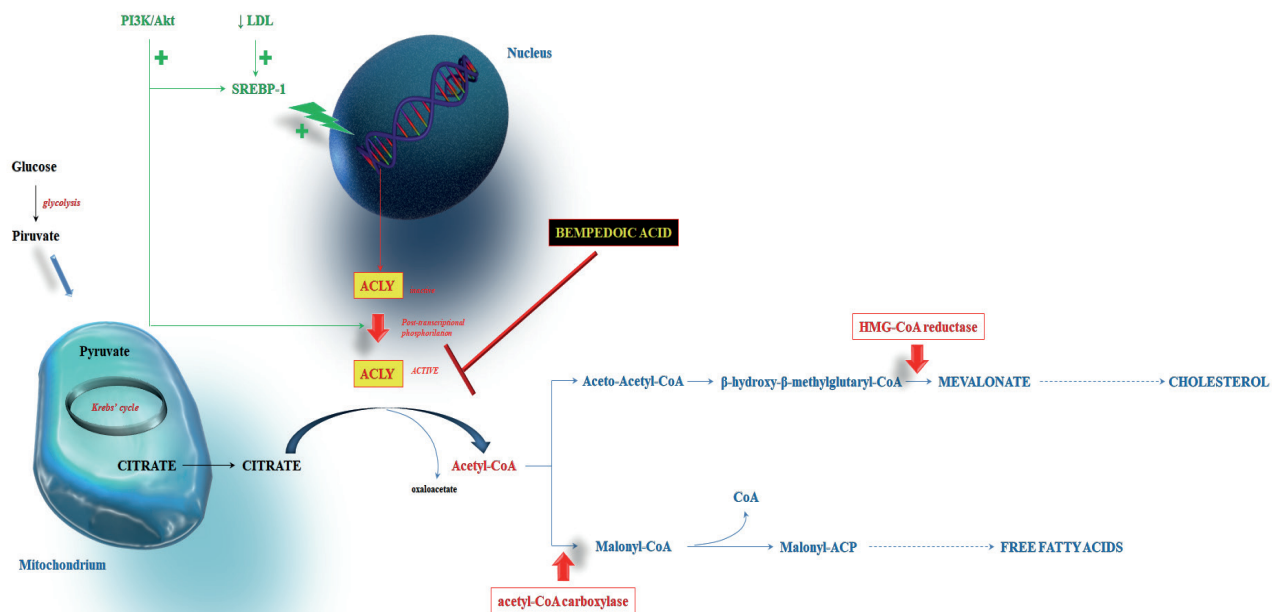


Figura 1. Adenosin-trifosfato citrate liasi (ACly) ed effetti dell'acido bempedoico sul metabolismo lipidico: dopo la trascrizione del gene *Acly*, la via biochimica della fosfoinositide 3-chinasi (PI3K)/Akt promuove la fosforilazione e l'attivazione dell'ACly. L'ACly induce così il trasferimento di due atomi di carbonio dal citrato al coenzima A (CoA) al fine di generare acetyl-CoA, ovvero il principale metabolita alla base della sintesi di colesterolo e acidi grassi. L'acido bempedoico, inibendo l'ACly, previene la sintesi sia di colesterolo che di acidi grassi liberi.

PROPRIETÀ FISICO-CHIMICHE

L'acido bempedoico (Figura 3) è un profarmaco (ETC-1002 o acido 8-idrossi-2,2,4,14-tetrametil-pentadecandioico) coinvolto nella regolazione e modulazione del metabolismo lipidico⁴. Chimicamente, si tratta di un acido pentadecandioico

che è stato sostituito con un gruppo metilico in posizione 2 e 14 e con un gruppo idrossilico in posizione 8 (Tabella 1). Si tratta di una molecola di piccole dimensioni (peso molecolare: 344.49 g/mol) con un certo grado di lipofilia che può essere assunta per via orale⁴.

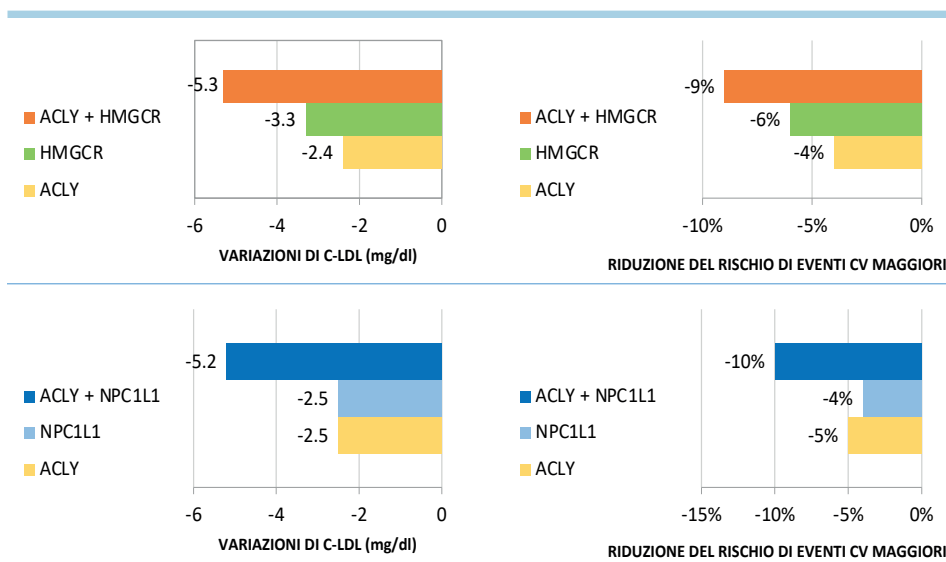


Figura 2. Randomizzazione mendeliana (2x2) relativa agli effetti di diverse combinazioni di polimorfismi genetici che coinvolgono adenosin trifosfato citrate liasi (ACly), 3-idrossi-3-metil-glutaril coenzima A reductasi (HMGCR) e Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) nei confronti del colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità LDL (C-LDL) e del rischio di eventi cardiovascolari (CV) maggiori². L'esposizione combinata a varianti nei geni ACly e HMGCR, e ACly e NPC1L1, produce una riduzione additiva dei livelli di C-LDL e una riduzione consequenziale del rischio di eventi cardiovascolari maggiori. Gli effetti dell'acido bempedoico sulla riduzione dei livelli di C-LDL e sul rischio CV dovrebbero essere additivi quando utilizzato in combinazione con statine ed ezetimibe.

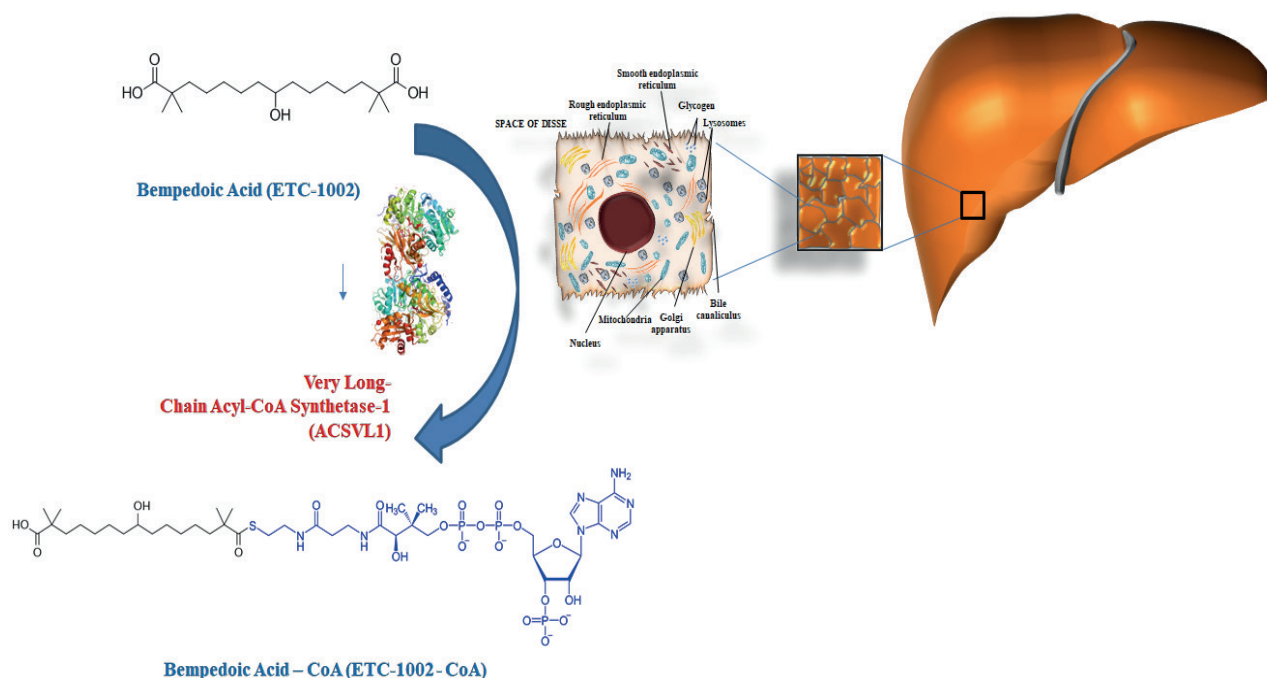


Figura 3. Metabolismo dell'acido bempedoico: dopo l'assorbimento a livello dell'intestino tenue, l'acido bempedoico viene metabolizzato a livello degli epatociti per mezzo di una acetil-coenzima A sintetasi che aggiunge il coenzima A (CoA) al composto. Ciò trasforma l'acido bempedoico in farmaco attivo.

Tabella 1. Caratteristiche chimico-fisiche dell'acido bempedoico.

Nome profarmaco	ETC-1002 o acido 8-idrossi-2,2,14,14-tetrametil-pentadecandioico
Formula chimica	C ₁₉ H ₃₆ O ₅
Peso molecolare	344.49 g/mol
Lipofilia	log P 3.65

MECCANISMO D'AZIONE

L'acido bempedoico è un inibitore dell'ACLY (Figura 3)^{1,4}. Per manifestare il suo effetto inibitorio, l'acido bempedoico richiede la sua trasformazione da profarmaco ad un metabolita attivo, catalizzata dall'enzima *very long-chain acyl-CoA synthetase-1* (ACSVL1). Questa trasformazione avviene negli epatociti e porta alla genesi del potente inibitore diretto e competitivo, acido bempedoico-CoA, ovvero acido bempedoico a cui è stato aggiunto l'acetil-CoA (Acil-CoA) (Figura 3) e alla sua conversione reversibile a ESP15228, anch'esso metabolita attivo, ottenuto mediante ossidazione di acido bempedoico^{1,4,6}. ESP15228 probabilmente contribuisce in misura minore all'attività clinica complessiva dell'acido bempedoico sulla base dell'esposizione sistemica e delle proprietà farmacocinetiche⁵. L'enzima deputato all'attivazione di acido bempedoico-CoA è la ACSVL1, che inserisce un Acil-CoA nel profarmaco. L'enzima ACSVL1 è selettivamente espresso a livello epato-renale e non a livello muscolare; ciò fa in modo che l'acido bempedoico venga attivato solo a livello epatico senza coinvolgimento muscolare^{7,8}. Ne deriva la riduzione del rischio di potenziali effetti avversi sui muscoli che, invece, tendono a manifestarsi durante l'utilizzo delle statine.

FARMACODINAMICA

Il principale ruolo di acido bempedoico-CoA è quello di bloccare l'azione dell'enzima ACLY (Figura 1)^{4,6}. Pertanto, il citrato derivante dal ciclo di Krebs mitocondriale non può essere trasformato in Acil-CoA che, a sua volta, non potrà essere usato nella via metabolica che porta alla sintesi del colesterolo (Figura 2).

L'inibizione di ACLY determina, come documentato in una serie di modelli preclinici sia *in vitro* che *in vivo*, una ridotta sintesi del colesterolo in modo selettivo a livello epatico che si traduce in un'aumentata espressione del recettore per le LDL, un'importante riduzione dei livelli plasmatici di C-LDL associati ad un'inibizione della progressione dell'aterosclerosi⁹. A conferma degli effetti dell'acido bempedoico osservati in modelli sperimentali sono i dati clinici che documentano sia in monoterapia sia in combinazione con altri farmaci ipolipemizzanti, la riduzione dei livelli di C-LDL, di colesterolo non legato alle lipoproteine ad alta densità (non-HDL-C), di apolipoproteina B e del colesterolo totale nei pazienti con ipercolesterolemia o dislipidemia mista^{4,6}.

Inoltre, l'inibizione di ACLY determina uno stimolo della beta-ossidazione mitocondriale e una concomitante inibizione della sintesi degli acidi grassi. Impedendo la sintesi di Acil-CoA, di fatto, l'acido bempedoico interviene bloccando la via metabolica di sintesi degli acidi grassi (Figura 1)^{1,4,6}.

La selettività dell'azione dell'acido bempedoico a livello epatico sulla sintesi endogena di colesterolo costituisce un razionale forte, anche da un punto di vista farmacologico, per la combinazione con ezetimibe, farmaco con tropismo ed effetto a livello intestinale coinvolto nell'assorbimento del colesterolo, nel controllare il bilancio omeostatico del colesterolo nell'organismo (Figura 4)⁴.

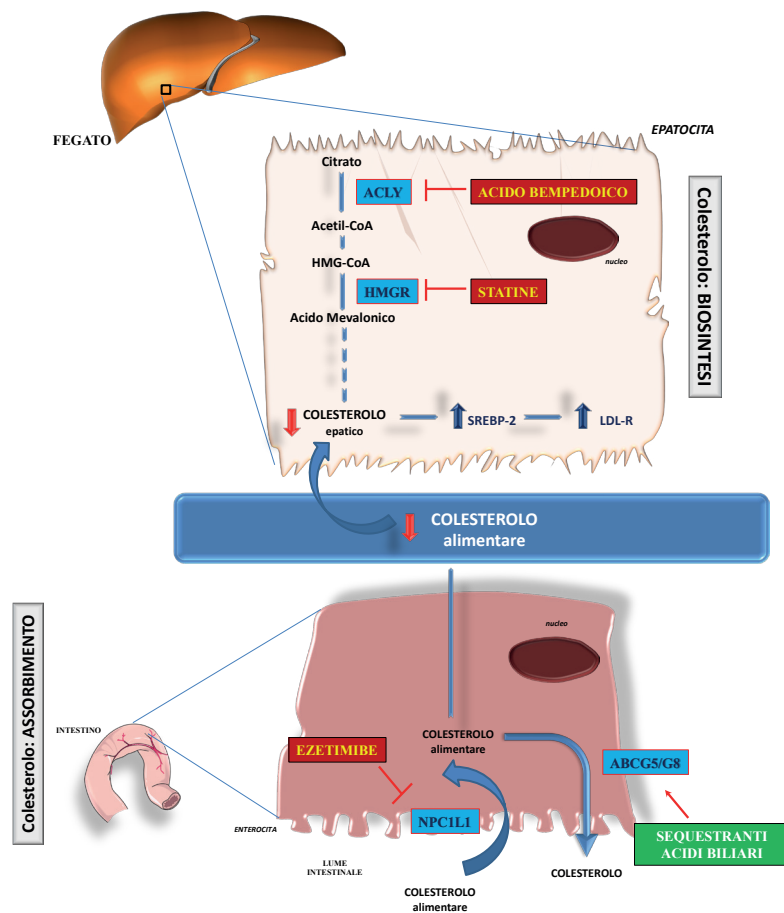


Figura 4. Rappresentazione dell'azione antilipemica complementare tra acido bempedoico ed ezetimibe. L'acido bempedoico agisce bloccando l'enzima adenosin trifosfato citrato liasi (ACLY) a monte rispetto al blocco esercitato dalle statine nella via biochimica di sintesi del colesterolo a livello degli epatociti. La ridotta concentrazione epatica di colesterolo promuove la sintesi del recettore per le lipoproteine a bassa densità (LDL). D'altro canto, l'ezetimibe inibisce la captazione del colesterolo alimentare da parte degli enterociti riducendo di fatto la quota di esso che arriva agli epatociti tramite la via linfatica. ABCG5/8, ATP binding cassette subfamily G member 5/8; HMG-CoA, idrossi-metil-glutaril coenzima A; HMGR, idrossi-metil-glutaril reduttasi; LDL-R, recettore per le lipoproteine a bassa densità; NPC1L1, Niemann-Pick C1-Like 1; SREBP-2, sterol regulatory element-binding protein 2.

FARMACOCINETICA

La farmacocinetica dell'acido bempedoico è riassunta in Tabella 2^{4,6}.

ASSORBIMENTO

L'acido bempedoico, dopo somministrazione per via orale, viene assorbito a livello dell'intestino tenue con una T max di 3.5 h⁶. La somministrazione concomitante di cibo non ha avuto effetti sulla biodisponibilità orale dell'acido bempedoico⁶.

DISTRIBUZIONE

Il volume di distribuzione apparente (V/F) dell'acido bempedoico è di 18L suggerendo una distribuzione principalmente nel circolo sistemico, con una localizzazione extravascolare

limitata. Il legame dell'acido bempedoico, del suo glucuronide e del suo metabolita attivo, ESP15228, alle proteine plasmatiche è rispettivamente 99.3%, 98.8% e 99.2%. L'acido bempedoico non si distribuisce nei globuli rossi⁶.

BIOTRASFORMAZIONE/METABOLISMO

La trasformazione di acido bempedoico da profarmaco a farmaco attivo avviene negli epatociti e porta alla genesi di due composti attivi: acido bempedoico-CoA, ovvero un acido bempedoico a cui è stato aggiunto l'Acil-CoA (Figura 1) e ESP15228, anch'esso metabolita attivo ottenuto attraverso l'ossidazione reversibile mediante la catalisi indotta dall'aldo-cheto reduttasi osservata *in vitro* nel fegato umano⁶. Il rapporto medio del metabolita/farmaco progenitore in riferimento all'area sotto la curva (AUC) plasmatica per ESP15228 dopo la somministrazione di dosi ripetute è stato del 18% e si è mantenuto costante nel tempo^{1,6}.

Tabella 2. Principali caratteristiche farmacocinetiche dell'acido bempedoico.

Modalità di assunzione	Orale; dose singola (180 mg) giornaliera
Effetto del cibo	Nessuno
Tmax (180 mg)	3.5 h
Volume di distribuzione	18L
Legame delle proteine plasmatiche	99%
Profarmaco	Si
Metaboliti attivi	Si. ETC-1002-CoA, ESP15228
Metabolismo	Glucuronidazione UGT2B7
Substrato trasportatori	OATP1B1/3, OAT2, OAT3
Via di eliminazione	Profarmaco: 5% eliminato equamente tra feci e urine Coniugati/metaboliti: 70% rene; 30% fegato
Emivita	15-24 h
Popolazioni speciali	Nessun effetto di età, sesso e etnia sulla farmacocinetica di acido bempedoico
Interazioni farmacologiche	Aumento significativo delle concentrazioni di simvastatina (2 volte) Nessuna inibizione/induzione dei citocromi Acido bempedoico e glucuronide sono deboli inibitori di OATP1B1/3 Acido bempedoico è un debole inibitore di OAT2, OAT3 (aumento acido urico e creatinina)

ATP, adenosin-trifosfato; OAT2/OAT3, organic anion transporter-2/3; OATP1B1/3, organic anion-transporting polypeptide 1B1/3; AUC, area sotto la curva; Tmax, tempo necessario per raggiungere la massima concentrazione plasmatica.

Studi *in vitro* suggeriscono che l'acido bempedoico non-ché il suo metabolita attivo e le forme glucuronate non vengono metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 né sono inibitori od induttori farmacometabolici, evidenziando poche potenziali interazioni farmacologiche con i farmaci metabolizzati dal medesimo citocromo⁶.

ELIMINAZIONE

La principale via di eliminazione dell'acido bempedoico è attraverso il metabolismo in acil glucuronide^{4,6}. Sia acido bempedoico-CoA che ESP15228 sono metabolizzati nei loro coniugati inattivi glucuronidi. È una glucuroniltransferasi, UGT2B7, l'enzima responsabile della reazione di disattivazione dei metaboliti del farmaco tramite l'aggiunta di un gruppo glicosilico⁶. UGT2B7 è espressa prevalentemente a livello epatico e gastrointestinale¹⁰. Una volta glucuronidati, i due metaboliti inattivi sono eliminati prevalentemente (70%) per via renale e solo in parte per via epatica (30%)⁶.

Nel plasma sono stati rilevati acido bempedoico, ESP15228 e le rispettive forme coniugate, dove l'acido bempedoico rappresenta la maggioranza (46%) dell'AUC 0-48 h e il suo glucuronide è la seconda sostanza più presente (30%). ESP15228 e il suo glucuronide rappresentano rispettivamente il 10% e l'11% dell'AUC 0-48 h plasmatica.

La clearance sistemica risulta di 12.1 ml/min e la clearance renale di acido bempedoico immodificato rappresenta meno del 2% della clearance totale. Allo stato stazionario, l'emivita media di acido bempedoico nell'uomo è di 19 h^{4,6}.

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

L'acido bempedoico così come il suo metabolita attivo ed il suo glucuronide non risultano substrati né inibitori/induttori

farmacometabolici dei citocromi coinvolti nel metabolismo dei farmaci⁶. Analogamente non sono substrati dei trasportatori di farmaci comunemente caratterizzati ad eccezione dell'acido bempedoico glucuronide, che è un substrato per OAT3⁶.

Acido bempedoico ed i suoi glucuronidi sono deboli inibitori delle proteine trasportatrici epatiche *organic anion-transporting polypeptide 1B1* (OATP1B1) e *1B3* (OATP1B3) coinvolte nella captazione da parte degli epatociti di numerosi farmaci quali⁶ bosentan, fimasartan, asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir e statine come atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina e simvastatina. La co-somministrazione con acido bempedoico può provocare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali.

Statine

Le interazioni farmacocinetiche tra acido bempedoico 180 mg e simvastatina 40 mg, atorvastatina 80 mg, pravastatina 80 mg e rosuvastatina 40 mg sono state valutate in studi clinici. Innalzamenti da 1.4 a 1.5 volte dell'AUC di atorvastatina, pravastatina e rosuvastatina (somministrate in dosi singole) e/o dei loro metaboliti principali sono stati osservati se le statine sono somministrate in concomitanza con acido bempedoico 180 mg. Questi aumenti osservati non giustificano una variazione posologica di acido bempedoico quando associato alla terapia con queste statine. A conferma di questa considerazione è lo studio¹¹ che ha dimostrato che la combinazione di acido bempedoico con atorvastatina (80 mg) determinava variazioni nelle concentrazioni plasmatiche (<30%) di atorvastatina e del suo metabolita, di improbabile significato clinico. Queste premesse rassicurano l'impiego di acido bempedoico in associazione con le statine con le giuste valutazioni cliniche⁶. L'unica eccezione è rappresentata dall'utilizzo concomitante con alte dosi di simvastatina, note essere caratterizzate da un aumentato rischio di interazioni¹². In particolare, la somministrazione di una singola dose di simvastatina 40 mg

con acido bempedoico 180 mg allo stato stazionario ha portato a un aumento di 2 volte dell'esposizione all'acido simvastatinico. Ne consegue che la dose di simvastatina non deve essere superiore a 20 mg o 40 mg al giorno per i pazienti affetti da ipercolesterolemia severa.

Gli studi di fase 3¹³⁻¹⁶ hanno evidenziato un aumento dei livelli sierici di acido urico e di creatinina in pazienti sottoposti a trattamento con acido bempedoico. Tale condizione sembra essere correlata alla capacità di acido bempedoico di inibire debolmente la proteina-carrier *organic anion transporter-2* (OAT2)⁶. OAT2 è una proteina-carrier presente sulla membrana basolaterale delle cellule tubulari renali prossimali e media il trasporto Na⁺-indipendente di anioni organici/dicarbossilati¹⁷. In particolare, OAT2 sembra essere in grado di mediare l'uptake di acido urico dal sangue periferico affinché poi possa essere escreto mediante altri trasportatori nel lume dei tubuli renali¹⁷. In realtà, numerosi altri sono i carrier – come URAT1, OAT1, OAT3, OAT4 and OAT1 – coinvolti nel metabolismo renale dell'acido urico, motivo per cui i livelli di acido urico sono solo modestamente aumentati in corso di terapia con acido bempedoico. Nei pazienti con anamnesi di gotta o con valori elevati di uricemia viene dunque consigliato il monitoraggio dei livelli di uricemia e creatininemia in caso di trattamento con acido bempedoico. Gli aumentati livelli plasmatici di creatinina sierica e di acido urico osservati sono transitori e reversibili alla dismissione del trattamento con acido bempedoico⁶. L'acido bempedoico, inoltre, può inibire debolmente OAT3 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Riassumendo, il profilo farmacologico di acido bempedoico risulta ben caratterizzato senza particolari criticità ad evidenziare i vantaggi del farmaco da un punto di vista farmaco-terapeutico sia in monoterapia sia in politerapia in pazienti dislipidemici anche complessi, poli-trattati e caratterizzati da comorbidità.

RIASSUNTO

L'acido bempedoico (ETC-1002) è una piccola molecola con un'emivita di 15–24h e che può essere somministrata una volta al giorno per via orale. Agisce inibendo l'ATP citrato liasi (ACLY), un enzima citosolico posto all'interno della cascata enzimatica che porta alla sintesi del colesterolo, a monte della 3-idrossi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasi (HMGCR). L'acido bempedoico è un profarmaco rapidamente convertito nel fegato a ETC-1200-CoA dalla sintetasi ACSVL1 (*very long-chain acyl-CoA synthetase-1*); dal momento che questo enzima non è presente nel muscolo scheletrico, è atteso un minor rischio di potenziali eventi avversi di tipo muscolare, come mialgia e miopatia. In uno studio di randomizzazione mendeliana, l'esposizione combinata di varianti geniche di ACLY, HMGCR e della proteina Niemann-Pick C1-Like 1 determina una riduzione additiva del colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità e del rischio di eventi cardiovascolari. In questa rassegna viene descritto il meccanismo d'azione dell'acido bempedoico e le sue caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche.

Parole chiave. Acido bempedoico; Colesterolo LDL; ATP citrato liasi.

BIBLIOGRAFIA

1. Feng X, Zhang L, Xu S, Shen AZ. ATP-citrate lyase (ACLY) in lipid metabolism and atherosclerosis: an updated review. *Prog Lipid Res* 2020;77:101006.
2. Ference BA, Ray KK, Catapano AL, et al. Mendelian randomization study of ACLY and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019;380:1033-42.
3. 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* 2020;41:111-88.
4. Ruscica M, Banach M, Sahebkar A, Corsini A, Sirtori CR. ETC-1002 (bempedoic acid) for the management of hyperlipidemia: from preclinical studies to phase 3 trials. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20:791-803.
5. Engel BJ, Preusch K, Brown C, Cramer CT, Shoup R. Measurement of bempedoic acid and its keto metabolite in human plasma and urine using solid phase extraction and electrospray LC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2020;1154:122291.
6. European Medicines Agency. Nilemdo bempedoic acid. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nilemdo> [accessed March 24, 2021].
7. Watkins PA. Very-long-chain acyl-CoA synthetases. *J Biol Chem* 2008;283:1773-7.
8. Yan S, Yang XF, Liu HL, Fu N, Ouyang Y, Qing K. Long-chain acyl-CoA synthetase in fatty acid metabolism involved in liver and other diseases: an update. *World J Gastroenterol*. 2015;21:3492-8.
9. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun* 2016;7:13457.
10. Mackenzie PI, Miners JO, McKinnon RA. Polymorphisms in UDP glucuronosyltransferase genes: functional consequences and clinical relevance. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:889-92.
11. Lalwani ND, Hanselman JC, MacDougall DE, Sterling LR, Cramer CT. Complementary low-density lipoprotein-cholesterol lowering and pharmacokinetics of adding bempedoic acid (ETC-1002) to high-dose atorvastatin background therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Lipidol* 2019;13:568-79.
12. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003;289:1681-90.
13. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, 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* 2019;322:1780-8.
14. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019;380:1022-32.
15. Laufs U, Banach M, Mancini GB, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011662.
16. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GB, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis*. 2018;277:195-203.
17. Sato M, Mamada H, Anzai N, Shirasaka Y, Nakanishi T, Tamai I. Renal secretion of uric acid by organic anion transporter 2 (OAT2/SLC22A7) in human. *Biol Pharm Bull* 2010;33:498-503.