

他汀类药物在降低残余胆固醇中的作用研究进展

余航^{1,2}, 刘垚^{1,2}, 王玉宁^{1,2}, 胡小菁^{2*}

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²西安市第九医院心内科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年7月18日; 录用日期: 2023年8月11日; 发布日期: 2023年8月18日

摘要

该文综述了他汀类药物在降低残余胆固醇中的作用研究进展, 介绍了不同类型的他汀类药物对血清残余胆固醇的影响。阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀及普伐他汀均可显著降低血清残余胆固醇, 但氟伐他汀的疗效尚不明确。他汀类药物与烟酸、依折麦布等非他汀类调脂药物中的一种联合用药, 可加强疗效。他汀类药物与鱼油联合使用, 同样可以增强疗效。

关键词

残余胆固醇, 他汀类药物, 心血管疾病

Research Progress of Statins in Reducing Remnant Cholesterol

Hang Yu^{1,2}, Yao Liu^{1,2}, Yuning Wang^{1,2}, Xiaojing Hu^{2*}

¹Graduate Department of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Cardiovascular Medicine, The Ninth Hospital of Xi'an City, Xi'an Shaanxi

Received: Jul. 18th, 2023; accepted: Aug. 11th, 2023; published: Aug. 18th, 2023

Abstract

The research progress of statins in reducing remnant cholesterol was reviewed. The impacts of different doses of statins on remnant cholesterol were introduced. Residual cholesterol was significantly reduced with atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pitavastatin and pravastatin, but

*通讯作者。

the efficacy of fluvastatin is indeterminate. Statins in combination with non-statin ester regulating drugs such as niacin or ezetimibe enhances efficacy. A combination of statins with fish oil also enhances the efficacy.

Keywords

Remnant Cholesterol, Statins, Cardiovascular Diseases

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

血脂异常是心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)的重要危险因素[1], 残余胆固醇(remnant cholesterol, RC)作为 CVD 的重要剩余风险之一在近年来备受关注。RC 是所有富含甘油三酯的脂蛋白(triglyceride-rich lipoprotein, TRL)中的胆固醇含量, 包括禁食状态下的中间密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDL)和极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)以及非禁食状态下的乳糜微粒(chylomicron, CM)残粒的胆固醇[2]。到目前为止, 研究认为 RC 可通过与低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)类似的作用机制参与动脉粥样硬化的病理生理过程[3]: RC 同 LDL-C 一样较易透过动脉内膜, 被进入内膜的巨噬细胞吞噬变为泡沫细胞, 该途径是 AS 早期泡沫细胞的主要来源。但不同的是, LDL-C 进入内膜后需被氧化修饰成 oxLDL-C 进而被巨噬细胞吞噬, 而 RC 无需进行氧化修饰, 因此 RC 致动脉粥样硬化的作用较 LDL-C 更强[4]。2016 年 EAS-EFLM 共识建议将空腹 RC ≥ 0.8 mmol/L 和/或餐后 RC ≥ 0.9 mmol/L 定义为高 RC [5]。

他汀类药物为 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶抑制剂, 能通过竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶, 减少肝细胞中胆固醇的合成[6]。他汀类药物作为当前临床常用的调脂类药物, 能够有效控制血脂水平。研究[7][8]显示, 他汀类药物可以降低 RC 水平, 并显著降低心血管风险。本文综述了他汀类药物降低残余胆固醇的相关研究进展, 以为临床用药提供参考。

2. RC 与冠心病的相关性研究

Varbo 等[9]分析了来自 CGPS、CCHS、CIHDS 等 3 个实验的 73,513 名参与者的数据, 其中包括 11,984 例缺血性心脏病患者, 研究发现, 非空腹 RC 每升高 1 mmol/l, 缺血性心脏病的风险就会增加 2.82 倍, 而对于 LDL-C, 相应的值为 1.47, 表明了 RC 与缺血性心脏病发病风险相关。但这项研究仅局限于白色人种, 其结果对其他种族人群的普适性有待考察; 其后一项来自美国 17,532 例多种族无 ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)个体的观察性研究[10]发现, 通过多变量调整分析后, 对数 RC 水平(log RC)与 ASCVD 事件存在显著相关性, 按种族对研究人群进行分层分析, 结果是一致的, 这表明在无 ASCVD 的个体中, RC 水平升高会使 ASCVD 风险增加, 与种族无关。此外, 国内陈焱等[11]在一项针对中国人群的回溯性研究中, 对 421 例高血压前期患者进行冠脉造影检查, 最终发现高血压前期患者中 RC 与严重冠状动脉狭窄显著相关。

3. 他汀类药物可降低 RC 并降低心血管风险

Vallejo-Vaz 等[7]对 TNT 研究(the Treating to New Targets)结果进行事后分析, 发现阿托伐他汀 10

mg/d 可使冠心病患者 RC 水平降低 10.7% (中位数绝对变化-3.0 mg/dL), 而阿托伐他汀 80 mg/d 可使 RC 水平降低了 15.4% (中位数绝对变化-4.0 mg/dL)。此外, 该研究还根据基线时 RC 水平的五分位数将患者分为 5 组, 在最低的两个五分位数组中, 服用阿托伐他汀 10 mg/d 和 80 mg/d 的两组患者 5 年 MACE (major adverse cardiovascular event, MACE) 发生率没有显著差异, 然而随着 RC 水平的增加, 在第 3 至第 5 五分位数组中观察到大剂量阿托伐他汀组患者的 5 年 MACE 发生率较小剂量阿托伐他汀组患者显著降低。大剂量阿托伐他汀治疗与小剂量阿托伐他汀治疗相比, 第 3、4、5 五分位数组的绝对危险度降低率 (absolute risk reductions, ARR) 分别为 2.4%、4.7% 和 3.9%, 对应于 5 年需治疗人数 (number needed to treat, NNT) 分别为 42、21 和 26。另外, 在该研究中, 冠心病患者 RC 水平从基线到 3 个月的百分比降低与 MACE 风险相关, Log (RC) 每降低 1SD 百分比, 患者发生 MACE 风险降低 7.1%。Vallejo-Vaz 等人的实验说明, 阿托伐他汀治疗以剂量依赖的方式降低冠心病患者 RC 水平, 并且在 RC 水平较高的患者中, 强化阿托伐他汀治疗可显著降低心血管风险。

4. 各种他汀类药物降低 RC 的相关研究

4.1. 阿托伐他汀

阿托伐他汀是临床最为常用的他汀类药物, 具有吸收时间长、半衰期长等特点, 可起到较强的降血脂效果。Stein 等[12]的一项随机交叉研究考察了小剂量阿托伐他汀(10 mg/d)对高脂血症患者 RC 的影响, 结果表明, 治疗 6 周后, 阿托伐他汀可显著降低 RC 中位数(-25.9%, $P < 0.0001$)。Dane 等[13]将 18 例冠心病患者随机分为 2 组, 一组给予阿托伐他汀 80 mg/d, 另一组给予安慰剂, 考察了大剂量阿托伐他汀对冠心病患者血脂水平的影响。结果表明, 治疗 12 周后, 与安慰剂组相比, 阿托伐他汀组 RC 的空腹血浆浓度显著降低(-36%)。Schaefer 等[14]的研究得到了相似的结果, 研究者将 103 名冠心病患者为随机分为 2 组, 一组给予阿托伐他汀, 并逐渐增加剂量(20 mg/d, 40 mg/d, 80 mg/d), 另一组给予安慰剂, 考察了不同剂量阿托伐他汀对冠心病患者血脂水平的影响。结果表明, 阿托伐他汀 20 mg/d、40 mg/d 和 80 mg/d 可使患者 RC 分别降低 33%、34% 和 32% (均 $P < 0.0001$), 表明阿托伐他汀在 20 mg/d, 40 mg/d, 80 mg/d 等不同剂量下均能显著降低 RC, 然而增加阿托伐他汀剂量并未增加降低 RC 的疗效。

4.2. 瑞舒伐他汀

瑞舒伐他汀属于三代他汀类药物, 具备低亲油性、高肝选择性等特点, 降脂效果明显。Caslake 等[15]将 29 例高脂血症患者随机分为实验组(瑞舒伐他汀 40 mg/天)和安慰剂组, 考察了瑞舒伐他汀对高脂血症患者血脂水平的影响。结果表明, 治疗 8 周后, 瑞舒伐他汀组患者平均 RC 比安慰剂组患者低 45% ($P < 0.05$), 表明瑞舒伐他汀可有效降低 RC 水平。Blom 等[16]的一项为期 18 周的随机、多中心、IIIb 期、双盲、交叉研究, 将 32 例高脂血症患者随机分为 3 组, 一组给予瑞舒伐他汀 10 mg/d, 二组给予瑞舒伐他汀 20 mg/d, 三组给予普伐他汀 40 mg/d, 考察了瑞舒伐他汀治疗高脂血症的疗效和安全性。治疗前患者 RC 的中位数为 82.0 mg/dL, 治疗 6 周后, 瑞舒伐他汀 10 mg 和 20 mg 分别使 RC 降低了 56.4% (中位数 34.5 mg/dL) 和 64.9% (中位数 29.0 mg/dL), 普伐他汀 40 mg 可使 RC 降低 47.4% (中位数 43.0 mg/dL)。可见, 瑞舒伐他汀对于降低高脂血症患者 RC 水平效果显著。

4.3. 辛伐他汀

辛伐他汀能对内源性胆固醇合成进行有效抑制, 并有效调节机体的血脂水平。一项开放标签的多中心研究[17]以 327 例家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)患者为一组, 给予辛伐他汀 80 mg/d 治疗, 研究 FH 患者的主要生理指标, 考察了辛伐他汀对 FH 患者 RC 水平的影响。结果表明, 辛

伐他汀治疗 1 年后, FH 患者 RC 水平从中值 0.47 mmol/L 显著降低至 0.24 mmol/L ($P < 0.0001$), 降幅达 49%, 表明辛伐他汀对降低 RC 疗效显著。

4.4. 普伐他汀

普伐他汀是亲水性他汀类药物, 与同类他汀类药物的降脂作用相当, 且具有半衰期短、副作用小等特点[18]。Sano 等[19]将 180 例冠心病患者随机分为 2 组, 一组给予苯扎贝特(200~400 mg/d), 另一组给予普伐他汀(10~20 mg/d), 考察了两种药物对于冠心病患者 RC 水平的影响。研究表明, 治疗 1 年后, 普伐他汀降低患者 RC 水平达 25% (8.4 mg/dL vs. 6.3 mg/dL), 降脂治疗降低 RC 水平与心血管事件风险的降低显著相关, RC 水平降低 1 SD (1.1 mg/dL)可将未来心血管事件的风险降低 45%。

4.5. 匹伐他汀

匹伐他汀是第三代他汀类调脂药, 具有高选择性和半衰期长的特点。Chapman 等[20]的研究报道, 研究者对 12 例已知患有中心性肥胖、腰围升高、血浆甘油三酯 > 150 mg/dL 和 LDL-C 在 130~190 mg/dL, 以及通过 HOMA 指数评估的中度胰岛素抵抗的患者进行研究。研究结果表明, 治疗 180 天后, 匹伐他汀 (4 mg/d)将患者血清 RC 水平降低了 55% (39.1 mg/dL vs. 17.5 mg/dL, $P = 0.042$)。

4.6. 氟伐他汀

氟伐他汀是第一种完全由人工合成的他汀类药物, 具有肝脏首过效应明显、无活性代谢产物以及半衰期短等特点。Kawagoe 等[21]对比了大剂量氟伐他汀与小剂量氟伐他汀联合依折麦布对高脂血症患者的疗效, 将 24 例高脂血症患者随机均分为 F60 组、F20/E10 组, F60 组给予氟伐他汀 60 mg/d, F20/E10 组给予氟伐他汀 20 mg/d 联合依折麦布 10 mg/d。结果显示, 治疗 10 周后, F20/E10 组 RC 水平显著降低(10.55 mg/dL vs. 5.86 mg/dL, $P < 0.005$), 而 F60 组 RC 水平无明显变化。这似乎说明氟伐他汀对于降低 RC 是无效的, 但是该研究样本量较小, 还需大样本的临床研究证实。

4.7. 洛伐他汀

洛伐他汀是第一个用于临床的 HMG-CoA 还原酶抑制剂, 能够促进胆固醇的清除。Schaefer 等[22]将 97 例冠心病患者随机分组后, 分别给予阿托伐他汀、洛伐他汀等他汀类药物, 并每隔 4 周增加药物剂量, 考察了各种他汀类药物对冠心病患者血脂水平的影响。结果表明, 与安慰剂组相比, 不同剂量的洛伐他汀(20 mg/d, 40 mg/d, 80 mg/d)均可降低患者 RC 水平($P < 0.05$)。同时, 该研究还发现, 在同等剂量下, 阿托伐他汀在降低 RC 方面比洛伐他汀更有效, 洛伐他汀在降低 RC 方面的有效性约为阿托伐他汀的 60%。

5. 他汀类药物相关的联合用药降低 RC 的相关研究

5.1. 依折麦布与他汀类药物联合使用

依折麦布主要通过抑制尼曼匹克 C1 型类似蛋白 1 (NPC1L1)受体, 从而抑制肠道和肝脏对胆固醇的吸收来降低血胆固醇水平。Tomassini 等[23]考察了依折麦布联合辛伐他汀与单用阿托伐他汀对 2 型糖尿病合并高脂血症患者血脂的影响, 选择 2 型糖尿病合并高脂血症患者 1229 例, 随机分为 5 组, 分别给予依折麦布(10 mg/d)联合辛伐他汀(20 mg/d)依折麦布(10 mg/d)联合辛伐他汀(40 mg/d)以及阿托伐他汀 10 mg/d、20 mg/d 和 40 mg/d。治疗 6 周后, 依折麦布联合辛伐他汀治疗在所有剂量比较中均显著地比阿托伐他汀更能降低 RC, 依折麦布 10 mg/d 联合辛伐他汀 20 mg/d 使患者 RC 水平降低了 55.3%, 而阿托伐他汀 10 mg/d 和阿托伐他汀 20 mg/d 分别降低 40.0%和 46.2%, 依折麦布 10 mg/d 联合辛伐他汀 40 mg/d

和阿托伐他汀 40 mg/d 分别降低了 58.3%和 50.9% ($P < 0.001$)。在降低 T2DM 合并高脂血症患者 RC 方面, 依折麦布联合辛伐他汀治疗明显优于相应剂量的阿托伐他汀单一治疗。Toth 等[24]对 5 项关于他汀类药物和依折麦布的随机对照研究进行分析, 发现虽然研究中采用了 3 种不同的 RC 测量方法, 且这些方法几乎不具有有一致性, 但不论采用哪种评估方法, 治疗对 RC 变化和较基线变化的百分比的总体影响是相似的, 与单独使用他汀类药物相比, 使用依折麦布联合他汀类药物的患者的 RC 水平显著降低。另外, 多项临床研究[25]-[30]显示, 依折麦布联合阿托伐他汀、氟伐他汀、瑞舒伐他汀、普伐他汀、匹伐他汀均可有效降低 RC 水平。

5.2. 烟酸与他汀类药物联合使用

烟酸可通过激动 G 蛋白偶联受体 109A (GPR109A), 促进胆固醇逆转运, 发挥降脂功能。SLIM 研究[31]是一项开放标签的随机研究, 研究者将 24 例高脂血症患者随机分为 2 组, 分别给予缓释烟酸和阿托伐他汀, 考察了单独和联合使用缓释烟酸和阿托伐他汀对高脂血症患者血脂水平的影响。结果表明, 联合治疗可使患者 RC 水平降低约 55% ($P < 0.001$)。

5.3. 鱼油制剂与他汀类药物联合使用

鱼油富含 n-3 型多不饱和脂肪酸(n-3PUFA), 包括二十碳五烯酸(EPA)、二十二碳六烯酸(DHA), 具有调节血脂、预防心脑血管疾病等功能。Chan 等[32]将 49 例肥胖男性随机分为 4 组, 1 组给予阿托伐他汀 40 mg/d, 2 组给予鱼油 4 g/d, 3 组给予阿托伐他汀 40 mg/d + 鱼油 4 g/d, 4 组给予安慰剂, 考察了阿托伐他汀和鱼油对肥胖患者的血脂水平的影响。结果表明, 治疗 6 周后, 阿托伐他汀单药治疗可使患者 RC 下降约 33%, 而联合用药使患者 RC 显著下降约 51%。

6. 小结与展望

从目前的研究结果来看, 他汀类药物总体上具有疗效显著地降低 RC 水平的作用, 他汀类药物与鱼油、烟酸以及依折麦布等药物联合治疗可增加降低 RC 的效果。但现有研究仍有不足: 1) 目前对部分他汀类药物降低 RC 水平的研究尚缺乏; 2) 关于不同剂量他汀类药物降低 RC 疗效的研究较少, 值得进一步研究; 3) 他汀类药物联合鱼油及烟酸在降低 RC 水平中的作用也值得进一步研究。总的来说, 他汀类药物在降低残余胆固醇中作用的研究仍处于不断发展阶段, 未来仍需包含更大样本量及更长随访时间的大型研究去探索他汀类药物在降低 RC 水平的临床应用价值, 从而更好地为临床用药提供科学的指导。

基金项目

西安市第九医院科技计划项目(项目编号: 2022yb06)。

参考文献

- [1] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023 年) [J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(3): 221-255.
- [2] Varbo, A. and Nordestgaard, B.G. (2017) Remnant Lipoproteins. *Current Opinion in Lipidology*, **28**, 300-307. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000429>
- [3] Sandesara, P.B., Virani, S.S., Fazio, S. and Shapiro, M.D. (2019) The Forgotten Lipids: Triglycerides, Remnant Cholesterol, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Endocrine Reviews*, **40**, 537-557. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00184>
- [4] Nakajima, K., Nakano, T. and Tanaka, A. (2006) The Oxidative Modification Hypothesis of Atherosclerosis: The Comparison of Atherogenic Effects on Oxidized LDL and Remnant Lipoproteins in Plasma. *Clinica Chimica Acta*, **367**, 36-47. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2005.12.013>

- [5] Nordestgaard, B.G., Langsted, A., Mora, S., *et al.* (2016) Fasting Is Not Routinely Required for Determination of a Lipid Profile: Clinical and Laboratory Implications Including Flagging at Desirable Concentration Cut-Points—A Joint Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *European Heart Journal*, **37**, 1944-1958. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw152>
- [6] Ferri, N. and Corsini, A. (2020) Clinical Pharmacology of Statins: An Update. *Current Atherosclerosis Reports*, **22**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00844-w>
- [7] Vallejo-Vaz, A.J., Fayyad, R., Boekholdt, S.M., *et al.* (2018) Triglyceride-Rich Lipoprotein Cholesterol and Risk of Cardiovascular Events among Patients Receiving Statin Therapy in the TNT Trial. *Circulation*, **138**, 770-781. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032318>
- [8] Elshazly, M.B., Mani, P., Nissen, S., *et al.* (2020) Remnant Cholesterol, Coronary Atheroma Progression and Clinical Events in Statin-Treated Patients with Coronary Artery Disease. *European Journal of Preventive Cardiology*, **27**, 1091-1100. <https://doi.org/10.1177/2047487319887578>
- [9] Varbo, A., Benn, M., Tybjaerg-Hansen, A., *et al.* (2013) Remnant Cholesterol as a Causal Risk Factor for Ischemic Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, **61**, 427-436. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.1026>
- [10] Quispe, R., Martin, S.S., Michos, E.D., *et al.* (2021) Remnant Cholesterol Predicts Cardiovascular Disease beyond LDL and ApoB: A Primary Prevention Study. *European Heart Journal*, **42**, 4324-4332. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab432>
- [11] 陈焱, 赵昕, 艾冠男, 等. 高血压前期患者残余胆固醇与冠状动脉狭窄严重程度的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(12): 1047-1052.
- [12] Stein, D.T., Devaraj, S., Balis, D., Adams-Huet, B. and Jialal, I. (2001) Effect of Statin Therapy on Remnant Lipoprotein Cholesterol Levels in Patients with Combined Hyperlipidemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **21**, 2026-2031. <https://doi.org/10.1161/hq1201.100259>
- [13] Dane-Stewart, C.A., Watts, G.F., Pal, S., *et al.* (2003) Effect of Atorvastatin on Apolipoprotein B48 Metabolism and Low-Density Lipoprotein Receptor Activity in Normolipidemic Patients with Coronary Artery Disease. *Metabolism: Clinical and Experimental*, **52**, 1279-1286. [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(03\)00281-6](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(03)00281-6)
- [14] Schaefer, E.J., Mcnamara, J.R., Tayler, T., *et al.* (2002) Effects of atorvastatin on Fasting and Postprandial Lipoprotein Subclasses in Coronary Heart Disease Patients versus Control Subjects. *American Journal of Cardiology*, **90**, 689-696. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)02591-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02591-2)
- [15] Caslake, M.J., Stewart, G., Day, S.P., *et al.* (2003) Phenotype-Dependent and -Independent Actions of Rosuvastatin on Atherogenic Lipoprotein Subfractions in Hyperlipidaemia. *Atherosclerosis*, **171**, 245-253. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2003.08.025>
- [16] Blom, D.J., Marais, A.D., Retterstol, K., *et al.* (2008) Rosuvastatin Reduces Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Lipoprotein Remnants in Patients with Dysbetalipoproteinemia (Fredrickson Type III Hyperlipoproteinemia). *Journal of Clinical Lipidology*, **2**, 418-425. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2008.10.002>
- [17] De SauvageNolting, P.R., Twickler, M.B., Dallinga-Thie, G.M., *et al.* (2002) Elevated Remnant-Like Particles in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and Response to Statin Therapy. *Circulation*, **106**, 788-792. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000025586.89221.4B>
- [18] 王慧, 孔令杰, 朱立勤. 普伐他汀的药代动力学及影响因素[J]. 天津药学, 2017, 29(5): 55-58.
- [19] Sano, K., Nakamura, T., Hirano, M., *et al.* (2010) Comparative Study of Bezafibrate and Pravastatin in Patients with Coronary Artery Disease and High Levels of Remnant Lipoprotein. *Circulation Journal*, **74**, 1644-1650. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-10-0079>
- [20] Chapman, M.J., Orsoni, A., Robillard, P., *et al.* (2018) Duality of Statin Action on Lipoprotein Subpopulations in the Mixed Dyslipidemia of Metabolic Syndrome: Quantity vs Quality over Time and Implication of CETP. *Journal of Clinical Lipidology*, **12**, 784-800.E4. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.02.001>
- [21] Kawagoe, Y., Hattori, Y., Nakano, A., *et al.* (2011) Comparative Study between High-Dose Fluvastatin and Low-Dose Fluvastatin and Ezetimibe with Regard to the Effect on Endothelial Function in Diabetic Patients. *Endocrine Journal*, **58**, 171-175. <https://doi.org/10.1507/endocrj.K10E-289>
- [22] Schaefer, E.J., Mcnamara, J.R., Tayler, T., *et al.* (2004) Comparisons of Effects of Statins (*atorvastatin*, *fluvastatin*, *lovastatin*, *pravastatin*, and *simvastatin*) on Fasting and Postprandial Lipoproteins in Patients with Coronary Heart Disease versus Control Subjects. *American Journal of Cardiology*, **93**, 31-39. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.09.008>
- [23] Tomassini, J.E., Mazzone, T., Goldberg, R.B., *et al.* (2009) Effect of Ezetimibe/Simvastatin Compared with Atorvastatin on Lipoprotein Subclasses in Patients with Type 2 Diabetes and Hypercholesterolaemia. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, **11**, 855-864. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01061.x>

-
- [24] Toth, P.P., Bays, H.E., Brown, W.V., *et al.* (2019) Comparing Remnant Lipoprotein Cholesterol Measurement Methods to Evaluate Efficacy of Ezetimibe/Statin vs Statin Therapy. *Journal of Clinical Lipidology*, **13**, 997-1007.E8. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.09.001>
- [25] El-Tamalawy, M.M., Ibrahim, O.M., Hassan, T.M. and El-Barbari, A.A. (2018) Effect of Combination Therapy of Ezetimibe and Atorvastatin on Remnant Lipoprotein versus Double Atorvastatin Dose in Egyptian Diabetic Patients. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **58**, 34-41. <https://doi.org/10.1002/jcph.976>
- [26] Nakamura, T., Hirano, M., Kitta, Y., *et al.* (2012) A Comparison of the Efficacy of Combined Ezetimibe and Statin Therapy with Doubling of Statin Dose in Patients with Remnant Lipoproteinemia on Previous Statin Therapy. *Journal of Cardiology*, **60**, 12-17. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2012.02.005>
- [27] Tobaru, T., Seki, A., Asano, R., Sumiyoshi, T. and Hagiwara, N. (2013) Lipid-Lowering and Anti-Inflammatory Effect of Ezetimibe in Hyperlipidemic Patients with Coronary Artery Disease. *Heart Vessels*, **28**, 39-45. <https://doi.org/10.1007/s00380-012-0243-8>
- [28] Torimoto, K., Okada, Y., Mori, H., *et al.* (2013) Efficacy of Combination of Ezetimibe 10 mg and Rosuvastatin 2.5 mg versus Rosuvastatin 5 mg Monotherapy for Hypercholesterolemia in Patients with Type 2 Diabetes. *Lipids in Health and Disease*, **12**, Article No. 137. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-12-137>
- [29] Sakamoto, K., Kawamura, M., Kohro, T., *et al.* (2015) Effect of Ezetimibe on LDL-C Lowering and Atherogenic Lipoprotein Profiles in Type 2 Diabetic Patients Poorly Controlled by Statins. *PLOS ONE*, **10**, e0138332. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138332>
- [30] Uemura, Y., Watarai, M., Ishii, H., *et al.* (2012) Atorvastatin 10 mg plus Ezetimibe 10mg Compared with Atorvastatin 20mg: Impact on the Lipid Profile in Japanese Patients with Abnormal Glucose Tolerance and Coronary Artery Disease. *Journal of Cardiology*, **59**, 50-56. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2011.09.001>
- [31] Knopp, R.H., Retzlaff, B.M., Fish, B., *et al.* (2009) The SLIM Study: Slo-Niacin and Atorvastatin Treatment of Lipoproteins and Inflammatory Markers in Combined Hyperlipidemia. *Journal of Clinical Lipidology*, **3**, 167-178. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2009.04.052>
- [32] Chan, D.C., Watts, G.F., Mori, T.A., *et al.* (2002) Factorial Study of the Effects of Atorvastatin and Fish Oil on Dyslipidaemia in Visceral Obesity. *European Journal of Clinical Investigation*, **32**, 429-436. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2002.01001.x>