

# 이상지질혈증 치료 약제의 최신지견

이상학

연세대학교 의과대학 내과학교실, 세브란스병원 심장내과

## Update on the Pharmacologic Agents for Dyslipidemia

Sang-Hak Lee

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

### Abstract

Although statins have demonstrated consistent and strong effects on cardiovascular prevention, non-statin drugs have failed to show additional clinical benefit. Consequently, statins are currently recommended as first-line therapy in dyslipidemia. On the contrary, non-statin drugs are indicated in limited cases in which statins are not sufficiently effective or intolerable. A recent trial on ezetimibe provides evidence supporting further prescription of this agent. Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors have strong low-density lipoprotein-cholesterol-lowering effects and were just approved in Western countries. However, results of clinical outcomes are not yet available. Other non-statin lipid-modifying agents have their own roles and limitations. Thus, it is important to have correct knowledge on these agents for optimal treatment of dyslipidemic patients.

**Keywords:** Cholesterol ester transfer proteins, Ezetimibe, Fibrates, Human PCSK9 protein, Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors, Niacin, Omega-3 fatty acids

### 서론

1990년대 중반부터 2000년대 중반까지 스타틴(statins)

이 강력하고도 일관되게 심혈관 예방 효과를 보여준 데 반해, 2000년대 중반 이후 비스타틴 계열 약제는 심혈관 위험도 경감에 연달아 실패하였다. 그리하여 최신 지질 치

Corresponding author: Sang-Hak Lee

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea, E-mail: shl1106@yuhs.ac

Received: Oct. 19, 2015; Accepted: Nov. 6, 2015

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2015 Korean Diabetes Association

료 지침은 공통적으로 스타틴을 일차 약제로 권고하고 있으며, 당연한 일로 받아들여진다. 한편 2014년 에제티미브(ezetimibe)에 대해 긍정적인 임상시험 결과가 발표되었고 proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) 억제제가 구미 국가들에서 승인되면서 스타틴 외의 지질 치료 약제에 대해 관심이 다소 살아나고 있다. 이 특집에서는 다양한 이상지질혈증 치료 약제에 대해 2010년대 들어 보고된 내용과 전망 위주로 소개하려고 한다.

## Low-density lipoprotein-cholesterol 강하 약제

### 1. 스타틴

스타틴은 명실공히 2000년대 이후 이상지질혈증 치료 약제 중 표준이다. 2010년 이후 발표된 세계 각국의 이상지질혈증 치료지침에서는 거의 보편적으로 일차 약제로 스타틴을 쓸 것을 권고하고 있다[1,2]. 약제 투여 대상과 투여 시작 시점에 각국 지침마다 다소 차이가 있지만, 심혈관계 질환 예방 약제 중 아스피린과 함께 총 심혈관 위험도(global cardiovascular risk)에 따라 약제 투여 여부를 결정하는 것이 특징이다. 예컨대, 심혈관 질환이 이미 있는 이차 예방 대상자는 전부 스타틴 투여 대상이며, 심혈관 질환이 없는 일차 예방 대상자는 국내외 여러 지침에서 위험도 분류에 따라 스타틴 투여 여부를 결정한다[3].

여러 대규모 임상시험에서 스타틴을 투여하면 심혈관 질환 유무, 기저 low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) 수치, 총 위험도의 고저 등 조건에 관계없이, LDL-C를 1 mmol/L (약 39 mg/dL) 떨어뜨릴 때마다 심혈관 위험도를 20% 정도 낮춘다고 보고하였다[4,5]. 스타틴은 안전한 편이지만 고강도 스타틴 처방이 점차 늘어나고 고령 환자와 동양인에서 안전성에 대한 관심이 늘어나고 있다. 대표적이고 흔한 부작용은 근육관련 부작용인데, 그 빈도는 부작용의 정의나 사용된 약제에 따라 다양하지만 서양인에서 3~6% 정도로 보고되며[6], 자료는 부족하지만 한국인에서도 비슷하다. 하지만 부작용 증상이 주관적이기 쉽

고 확인과정이 어려우며 진단 기준이 충분히 확립되지 않아 연구가 더 필요한 실정이다. 또한 스타틴은 당뇨병 발생 위험을 12% 정도 높인다는 메타 분석 결과가 있으며, 고강도 스타틴에서 저장도 스타틴보다 뚜렷하다 [7].

### 2. 에제티미브

스타틴의 작용과 달리 에제티미브는 장에서 콜레스테롤 흡수를 억제한다. 비교적 역사가 짧아서 2000년대 초부터 임상시험이 발표되었으며, 단독 혹은 스타틴과 병합요법으로 쓸 경우 LDL-C를 추가로 15~20% 떨어뜨린다. 이상지질혈증에 대한 모든 치료지침에서 일차적인 치료의 표적이 LDL-C이고, 약제의 작용기전이 스타틴과 다르며, 부작용이 이전에 쓰이던 콜레스테롤 결합수지보다 뚜렷이 적으므로 투여해볼 만한 약제로 기대되어 왔다. 하지만 몇 임상시험에서 평가한 심혈관질환에 대한 간접지표(surrogate marker)에 대해 이득이 없거나[8], 효과를 분석하기 어려워서, 대부분의 치료지침에서 높은 수준으로 권고하지는 않고 있다(Table 1) [1,2,9-11]. 그러나 2014년에 발표된 IMPROVE-IT 연구에서 스타틴-에제티미브 병합 요법이 스타틴 단독 요법에 비해 상대위험도를 6% 낮춘다고 보고되어(Table 2) [12], 향후 에제티미브에 대한 권고수준이 상향 조정될지 주목된다.

### 3. Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 억제제와 기타 신약

스타틴의 효과가 매우 좋고 안전하지만, 일부 환자에서 부작용이 있거나 내약 가능한 최고 용량(maximum tolerable dose)을 통해서도 치료 목표에 도달하지 못할 수 있다. 일반적으로 위험도가 높을수록 치료에 따른 이득이 많지만, LDL-C의 치료 목표 수치가 낮으므로 목표 도달이 더 어려운 경향도 있다. 이런 환자를 대상으로 국내에서 지금 사용할 수 있는 약은 에제티미브 정도지만 2015년 7월 미국과 유럽에서 PCSK9 억제제(항체)인 alirocumab과

evolocumab이 허가되었다.

PCSK9은 2000년대 초반에 생물학적 기능이 처음 보고된 뒤, 항체 기반 약제 개발이 급속도로 이루어진 예이다. PCSK9은 세포의 LDL 수용체와 결합하고 분해에 관여하는 분자인데, PCSK9을 억제제를 쓰면 LDL 수용체 분해

가 적어져 결과적으로 혈중 LDL-C 농도가 낮아지게 된다 [13]. 몇몇 회사에서 개발된 PCSK9 억제제(피하 주사)의 3상 임상시험이 활발하게 진행중인데, 지금까지의 연구 결과 LDL-C 강하에 대한 항체들의 유효성은 뚜렷하고 크며 일관성이 있다. 1년 정도 치료했을 경우 단독요법 혹은 타

**Table 1.** Recommendations for use of non-statin lipid-modifying agents in foreign guidelines

Guideline	Recommendation
2011 ESC [1]	When statin-intolerant: ezetimibe alone or plus resins or niacin (IIb/C) When target is not reached: statin plus ezetimibe or resins or niacin (IIb/C)
2012 JAS [9]	High risk plus high LDL-C: statin escalation or combination with ezetimibe or EPA
2013 ACC/AHA [2]	Not generally recommended High risk plus less statin-responsive or statin-intolerant plus benefit outweighs adverse events (IIb/B-C)
2014 IAS [10]	In secondary prevention, when failed to reach target: add resins or ezetimibe In secondary prevention, when hypertriglyceridemia after LDL-C target is reached: add fibrate or n3FA (there is no RCT data to support this) In primary prevention, when statin-intolerant: change to ezetimibe, resins, or niacin alone or in combination
2015 ADA [11]	Not generally recommended

ESC, European Society of Cardiology; JAS, Japan Atherosclerosis Society; ACC/AHA, American College of Cardiology/American Heart Association; IAS, International Atherosclerosis Society; ADA, American Diabetes Association; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; EPA, eicosapentaenoic acid; n3FA, omega-3-fatty acids; RCT, randomized controlled trial.

**Table 2.** Results of recent clinical trials on agents lowering LDL-C

Year	Trial	Design	Major findings
2014	IMPROVE-IT	18,114 patients with acute coronary syndrome; simvastatin 40 mg + ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 mg; mean follow-up: 6 years	Average LDL-C: 53.7 mg/dL vs. 69.5 mg/dL; composite of cardiovascular events: 32.7% vs. 34.7% (HR: 0.936, $P = 0.016$ )
2015	ODYSSEY LONG TERM	2,341 patients with high cardiovascular risk + on maximum tolerable statins; alirocumab 150 mg vs. placebo every 2 weeks; follow-up 78 weeks	LDL-C lowering by 62%; alirocumab had higher AEs (most $P \geq 0.05$ ); cardiovascular events rate: 1.7% vs. 3.3% (HR: 0.52, $P = 0.02$ ) in post-hoc analysis
2015	OSLER	4,465 patients underwent 12 phase 2 or 3 trials of evolocumab; evolocumab 140 mg every 2 weeks or 420 mg monthly vs. standard therapy; median follow-up 11 months	LDL-C lowering by 61%; most AEs except neurocognitive events were similar; cardiovascular events: 2.18% vs. 0.95% (HR: 0.47; $P = 0.003$ )

LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; HR, hazard ratio; AE, adverse event.

지질 강하제와 병합요법 모두에서, LDL-C을 대조군보다 50% 이상 추가로 강하시키며, 여러 연구자료를 합쳐서 분석하면 심혈관계 위험도 경감효과도 있을 것으로 추정된다(Table 2) [14,15]. 이 약제의 보편적 사용에 대한 몇 가지 장애물은 1) 임상 outcome 연구결과가 아직 없다는 것, 2) 장기적인 안전성에 대한 자료가 없다는 것, 3) 약가가 비쌀 가능성이 높다는 것 등이다.

Microsomal triglyceride transfer protein (MTP) 억제제는 경구 약제이며, 간세포에서 very low-density lipoprotein (VLDL) 조립 후반에 관여하는 MTP를 억제하여 VLDL 생산을 낮추고, 결과적으로는 혈중 LDL-C 농도를 낮추게 된다[16]. 2007년경에 발표된 1세대 MTP 억제제는 간 관련 부작용이 심한 편이었으나 최근 개발된 lomitapide는 이 문제가 다소 개선되었으며, 몇 나라에서 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에 한해 승인되어 있다.

ApoB 합성 억제제인 mipomersen은 피하 주사제이고, antisenseoligonucleotide를 기반으로 하며, MTP 억제제와 비슷하게 VLDL 생산이 줄어들고 혈중 LDL-C을 낮추게 된다[17]. LDL-C 강하 효과는 일관성 있게 나타나지만, 부작용 문제가 약제 사용에 한 가지 장애물로 지적되고 있다.

## 중성지방, high-density lipoprotein-cholesterol 조절 약물

### 1. 피브린산(fibrates)

위의 약물들의 작용 기전이 콜레스테롤 대사 조절인 것과 달리, 피브린산, 니코틴산(niacin), 오메가3 지방산 등은 체내의 여러 가지 대사 경로에 영향을 주며, 지질 수치 변화는 이들의 총체적 결과로 나타난다. 이 중 피브린산은 혈중 중성지방 농도가 500~700 mg/dL를 초과하는 경우 췌장염 위험도가 높아지므로, 이를 예방할 목적으로 사용하는 것이 권고된다. 중성지방 농도가 200~500 mg/dL인 경우에는 심혈관 위험도를 따져서 먼저 스타틴을 쓰는 것이 원칙이

고, 이후 치료 결과에 따라 피브린산을 위시한 다른 약물을 고려하라고 권고되고 있다(Table 1).

피브린산은 단독요법에서 심혈관 위험도 경감효과가 증명된 적이 있으나, FIELD, ACCORD 연구 등 당뇨병 환자 대상 연구에서 스타틴-피브린산 병합요법이 심혈관 위험도를 줄이지 못해 입지가 줄어들게 되었다[18]. 그러나 이 병합요법이 당뇨병의 미세혈관 합병증 경감에는 효과가 보고되었으므로, 이런 목적으로의 처방은 타당해 보인다[19]. 또한 하위분석에서 중성지방 > 200 mg/dL면서 high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) < 35 mg/dL인 남성에서는 심혈관 위험도 경감 가능성이 있을 것으로 추정되어, 일부 외국지침에 이 내용이 약한 수준으로 반영되어 있다.

### 2. 니코틴산

수십 년 전에 니코틴산 단독요법의 심혈관 위험도 감소효과는 증명되었으나 스타틴-니코틴산 병합요법이 심혈관 위험도를 경감시키는지를 확실히 조사한 것은 최근 수년 사이의 일이다. 최신 지침들에서 니코틴산은 다른 비스타틴 계열 지질 조절제와 마찬가지로, 스타틴 사용 이후 목표 미달성 혹은 스타틴 부작용 경험 환자에 국한하여 권고되고 있었다(Table 1). 2011년과 2014년에 각각 발표된 AIM-HIGH 연구[20]와 HPS2-THRIVE 연구에서[21] 스타틴-니코틴산 병합요법은 스타틴 단독요법에 비해 심혈관 위험도를 추가적으로 줄이지 못했으며, 후자의 경우 부작용을 유의하게 증가시켰다. 각국의 최신 치료지침에는 아직 이 두 가지 연구 결과가 완전히 반영되지 못했으며, 따라서 이 약제에 대한 권고수준은 앞으로 더 약해질 가능성이 있어 보인다.

### 3. 오메가3 지방산

각국의 최신 지침에서 오메가3 지방산 역시 스타틴 치료 후의 결과에 따라 제한된 사용이 권고되는 수준이

다. 스타틴이 광범위하게 쓰이지 않았던 임상시험에서는 eicosapentaenoic acid (EPA)-docosahexaenoic acid (DHA) 복합제가 심혈관질환 이차 예방 대상 환자에서 상대 위험도를 낮춘다고 보고되었으나, 이후에 이루어진 여러 연구에서 오메가3 지방산의 병합요법은 스타틴 단독요법에 비해 심혈관 위험도에 대한 추가 이득이 없었다[22,23]. 예외적으로 일본에서 시행된 이차 예방 연구인 JELIS 연구에서 EPA 1,800 mg을 투여하였을 때 상대위험도를 줄였기 때문에, 스타틴-고용량 EPA 병합요법을 쓸 경우 임상적인 이득이 있을 가능성은 남아있다[24]. 한편 심부전 환자를 대상으로 한 EPA-DHA 복합제 투여는 심혈관 관련 사망과 입원 위험도를 경감시켰다[25]. 이 결과를 바탕으로 미국의 최신 심부전 치료지침에서는 지질강화 효과와 상관없이 오메가3 지방산을 심부전 환자에서 IIa-B 수준으로 권고하고 있다.

#### 4. Cholesterol ester transfer protein 억제제

2007년 torcetrapib부터 2012년 dalcetrapib까지 cholesterol ester transfer protein (CETP) 억제제가 심혈관 위험도 경감에 실패한 이후, HDL-C를 높이는 약물 치료 자체에 대한 회의감이 지배적인 상황이다. 이에 따라 국제적인 치료지침에서 HDL-C는 아예 거론되지 않거나 Class III로 언급될 정도이다. 아직 3상 임상시험중인 anacetrapib과 evacetrapib 등 후발 CETP 억제제는 기존 약제와 비교하여 HDL-C 상승 효과가 좀더 크고, LDL-C 강하 효과가 동시에 있는 것이 좋은 점으로 평가된다. 또한 torcetrapib에서 심각한 부작용이었던 혈압 상승 같은 표적외 효과(off-target effect)도 없다고 보고되지만 추가적인 임상 outcome 결과가 나오는 2016~2017년 이전에는 효과를 낙관적으로 예상하기는 어렵다.

### 결론

현재 이상지질혈증 치료의 근간은 스타틴으로 일차 치

료 약제로 권고되고 있으며 비스타틴 약제는 제한적으로 권고되고 있다. 에제티미브 역시 비슷한 입장이었지만, 최근 임상시험 결과에 따라 앞으로 역할이 확대될지 주목된다. PCSK9 억제제는 LDL-C에 대한 강력한 추가 강하효과가 있으며 2015년 구미 국가에서 승인되었는데, 임상 outcome 결과는 수년 뒤 나올 예정이다. 피브린산, 니코틴산, 오메가3 지방산 등 다른 비스타틴 계열 약제에 대해서도 각 약제의 유용성과 한계를 잘 파악하는 것이 환자에 대한 최선에 치료에 중요하리라고 생각된다.

### REFERENCES

1. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood

- cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2014;129:S1-45.
3. Committee for Guidelines for Management of Dyslipidemia. 2015 Korean guidelines for management of dyslipidemia. *J Lipid Atheroscler* 2015;4:61-92.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
6. Newman CB, Tobert JA. Statin intolerance: reconciling clinical trials and clinical experience. *JAMA* 2015;313:1011-2.
7. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-64.
8. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431-43.
9. Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, Yokote K; Japan Atherosclerosis Society. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan: 2012 version. *J Atheroscler Thromb* 2013;20:517-23.
10. Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia: full report. *J Clin Lipidol* 2014;8:29-60.
11. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care* 2015;38 Suppl 1:S49-57.
12. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
13. Betteridge DJ. Cardiovascular endocrinology in 2012: PCSK9-an exciting target for reducing LDL-cholesterol levels. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:76-8.
14. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-99.
15. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom

- DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500-9.
16. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, Aversa MR, Sirtori CR, Shah PK, Gaudet D, Stefanutti C, Vigna GB, Du Plessis AM, Probert KJ, Sasiela WJ, Bloedon LT, Rader DJ; Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013;381:40-6.
17. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC, Lachmann RH, Gaudet D, Tan JL, Chasan-Taber S, Tribble DL, Flaim JD, Crooke ST. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:998-1006.
18. ACCORD Study Group, 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;362:1563-74.
19. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, 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;363:233-44.
20. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-67.
21. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, Wallendszus K, Craig M, Jiang L, Collins R, Armitage J. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203-12.
22. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM; Alpha Omega Trial Group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015-26.
23. ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Díaz R, Dyal L, Jung H, Maggiono AP, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:309-18.
24. 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; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-8.
25. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223-30.