

## Kwasy omega-3 w terapii hipertriglicydemii w monoterapii lub w skojarzeniu ze statynami

### *Omega-3 acids in the treatment of hypertriglyceridemia in monotherapy or in combination with statins*

Magda Mazurek, Michał Czerewaty, Bolesław Banach, Andrzej Pawlik

Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

#### Streszczenie

Statyny są podstawą leczenia dyslipidemii ze względu na korzyści płynące ze stosowania tej grupy leków zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej choroby niedokrwiennej serca. Ryzyko u pacjentów leczonych statynami związane jest z wysokim stężeniem bogatych w triglicerydy lipoprotein cholesterolu. Kwasy karboksylowe omega-3 zmniejszają stężenie triglicerydów i innych aterogennych cząsteczek lipoprotein. Redukują stan zapalny i zmniejszają aktywację płytek poprzez spadek stężenia kwasu arachidonowego. Celem artykułu jest omówienie korzyści związanych ze stosowaniem OM3-FA, zwłaszcza OM3-CA w monoterapii i w skojarzeniu ze statynami, oraz ich wpływu na spadek ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, szczególnie u osób z hipertriglicydemią. (*Farm Współ 2017; 10: 255-259*)

Słowa kluczowe: kwasy omega-3, hipertriglicydemia, statyny, ryzyko rezydualne, TG

#### Summary

Statins are the cornerstone therapy for dyslipidemia because of the well-established benefits in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. The residual risk may remain after statin initiation, in part because of triglyceride-rich lipoprotein cholesterol. Omega-3 carboxylic acid reduces TG and other atherogenic lipoprotein particles. It reduces inflammation, as indicated by reductions in Lp-PLA2, and platelet activation, as indicated by reductions in arachidonic acid. The aim of this review is to discuss the benefits of OM3-FAs, specifically OM3-CA, both alone and in combination with statins, in cardiovascular risk reduction, especially for patients with hypertriglyceridemia. (*Farm Współ 2017; 10: 255-259*)

Keywords: omega-3 carboxylic acids, hypertriglyceridemia, statin, residual risk, TG

#### Wstęp

Podstawowymi lekami stosowanymi w leczeniu dyslipidemii są statyny. U pacjentów leczonych maksymalnymi dawkami statyn występuje również ryzyko incydentów sercowo – naczyniowych. Ryzyko to może być spowodowane wzrostem stężenia cholesterolu o niskiej gęstości lipoprotein (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) oraz bogatych w triglicerydy lipoprotein cholesterolu (ang. *triglyceride-rich lipoprotein cholesterol*, TRL-C). Jednym z najsilniejszych predyktorów ryzyka jest hipertriglicydemia

i podwyższenie stężenia nie-HDL-C związane z niskim stężeniem lipoprotein wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*, HDL-C) [1,2].

Styl życia i choroby przewlekłe przyczyniają się do rozwoju hipertriglicydemii. U pacjentów z nadwagą lub otyłością znacznie częściej odnotowuje się wysokie wartości stężenia triglicerydów (ang. *triglycerides*, TG) w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała. Hipertriglicydemia stanowi jedno z kryteriów rozpoznania zespołu metabolicznego oraz towarzyszy takim schorzeniom jak cukrzyca typu 2 i choroby nerek.

Kwasy omega-3 – zwłaszcza kwas dokozaheksaenowy (ang. *docosahexaenoic acid*, DHA) i kwas eikozapentaenowy (ang. *eicosapentaenoic acid*, EPA) to dwa długołańcuchowe kwasy tłuszczowe należące do niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych. Preparaty zawierające te substancje są powszechnie stosowane do obniżania stężenia TG u pacjentów z ciężką hipertriglicerydemią.

Celem tego artykułu jest omówienie korzyści wynikających z przyjmowania kwasów omega-3 (ang. *omega-3 fatty acids*, OM3-FA) w monoterapii jak i w połączeniu ze statynami w celu redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u osób z hipertriglicerydemią i niskim stężeniem HDL-C.

### Statyny a ryzyko rezydualne zdarzeń sercowo-naczyniowych

Statyny poprawiają profil lipidowy jednocześnie zmniejszając ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i mogą być stosowane zarówno w profilaktyce pierwotnej jak i wtórnej [3,4]. Główny mechanizm działania statyn polega na kompetywnym i odwracalnym hamowaniu reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA), która katalizuje redukcję HMG-CoA do kwasu mewalonowego. Skutkiem tego jest zmniejszenie syntezy oraz spadek szybkości wytwarzania cholesterolu, co nasila syntezę receptorów dla frakcji LDL-C. Przyspiesza to pobieranie przez komórki lipoprotein LDL-C i lipoprotein o pośredniej gęstości (ang. *intermediate density lipoprotein*, IDL-C) redukując stężenia tych frakcji w osoczu krwi. Stwierdzono, że statyny zmniejszają też stężenie TG i w niewielkim stopniu podwyższają stężenie cholesterolu frakcji HDL-C. Oczekiwana redukcja TG podczas stosowania statyn wynosi od 5% do 20% w oparciu o analizę przeprowadzoną przez Nichollsa i wsp. [5].

Hipertriglicerydemii nierzadko towarzyszy obniżenie stężenia HDL-C, zwłaszcza u osób z cukrzycą i /lub zespołem metabolicznym. Dodatkowo chorych na cukrzycę cechuje zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej. Liczne badania kliniczne wykazały, że stosowanie statyn u chorych na cukrzycę typu 2 znacznie obniża ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych [6]. Cukrzyca typu 2 (w mniejszym stopniu typu 1) charakteryzuje się nieprawidłowymi profilami lipidowymi, w szczególności wyższymi stężeniami nie-HDL-C, LDL-C, TG, niższymi HDL-C. Statyny poprawiają parametry lipidowe u osób z tym schema-

tem dyslipidemii. Oprócz obniżania stężenia LDL-C i TG częściej zwiększają stężenie HDL-C u pacjentów z wyjściowym niskim HDL-C lub wysokimi stężeniami TG [7-9]. Leki takie jak OM3-FA zwiększają korzyści ze stosowania statyn u pacjentów, u których nie uzyskano pożądanych zmian profilu lipidowego mimo przyjmowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA, jak również mogą stanowić lek trzeciego wyboru w monoterapii w leczeniu hipertriglicerydemii.

### Kwasy omega-3 w leczeniu hipertriglicerydemii

Wykazano, że OM3-FA poprawiają profil lipidowy. Ze względu na ich zdolność do obniżania TG spowalniają rozwój miażdżycy, hamują agregację płytek krwi, zmniejszają częstotliwość rytmu serca i poprawiają relaksację mięśnia sercowego. Mechanizmy prozdrowotnego działania OM3-FA prowadzące do obniżenia stężenia TG są wielofazowe i obejmują zmniejszenie lipogenezy wątrobowej, zwiększenie  $\beta$ -utleniania kwasów tłuszczowych, hamowanie kluczowych enzymów biorących udział w syntezie TG w wątrobie oraz zwiększenie ekspresji lipazy lipoproteinowej.

Omega-CA (ang. *omega-3 carboxylic acids*, OM3-CA) to nowszy preparat OM3-FA, który składa się z wolnych kwasów tłuszczowych. Starsze zawierające estry etylowe kwasów tłuszczowych to proleki, co czyni je bardziej zależnymi od aktywności enzymatycznej trzustki [10-12]. Zaleca się zmniejszenie spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych poniżej 7% zapotrzebowania energetycznego a pacjenci z ciężką hipertriglicerydemią powinni wykluczyć z diety nasycone kwasy tłuszczowe (niezdrowe tłuszcze) zastępując je wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi. W międzynarodowym randomizowanym badaniu EVOLVE (ang. *the epanova for lowering very high triglycerides trial*) porównywano osoby przyjmujące 2, 3 i 4 g dziennie OM3-CA z grupą kontrolną przyjmującą 4 g oliwy z oliwek codziennie w ciągu 12 tygodni. Stężenie TG na czczo uległo redukcji o 25,9% u osób przyjmujących 2 g/d OM3-CA ( $p < 0,01$  vs. oliwa z oliwek) o 25,5% u osób przyjmujących 3 g/d ( $p < 0,01$  vs. oliwa z oliwek) o 30,9% u osób pobierających 4 g/d ( $p < 0,001$  vs. oliwa z oliwek) w porównaniu z 4,3% redukcją dla grupy kontrolnej (13). Korzystne zmiany obserwowane w grupach OM3-CA obejmowały zmniejszenie stężenia nie-HDL-C o 6,9-9,9%, redukcji cholesterolu lipoprotein o bardzo małej gęstości (ang. *very low density lipoprotein*, VLDL-C) o 26,4-33%, zmniejsz-

szenie aktywności fosfolipazy A2 związanej z lipoproteiną (ang. *phospholipase A2*, PLA2) o 11,1-17,2% oraz zmniejszenie stężenia kwasu arachidonowego o 15,1-23,2%. Jednak stężenie apolipoproteiny B (ang. *apolipoprotein B*, Apo B) nie uległo znaczącej zmianie w porównaniu do stanu wyjściowego, co potwierdza koncepcję, że OM3-CA nie zwiększają liczby cząstek LDL-C tylko wielkość cząsteczki [13].

W badaniu EVOLVE wykazano, że przyjmowanie 2-4 g dziennie OM3-CA u osób z ciężką hipertriglicydemią nie tylko znacznie redukuje TG, ale także redukuje stężenia innych cząsteczek lipoprotein odpowiedzialnych za powstawanie zmian miażdżycowych. Substancje te zmniejszają również stan zapalny, na co wskazuje zmniejszona aktywność PLA2 oraz obniżają aktywację płytek, o czym świadczy redukcja stężenia kwasu arachidonowego. Pomimo zwiększenia stężenia LDL-C autorzy badania EVOLVE doszli do wniosku, że korzystne jest stosowanie preparatów OM3-CA w protekcji układu sercowo-naczyniowego ze względu na zmniejszenie stężenia nie-HDL-C, które okazało się silnym czynnikiem predykcyjnym związanym z ryzykiem sercowo-naczyniowym mimo braku występowania zmian w Apo B [14].

OM3-CA jest bezpieczny i dobrze tolerowany a głównymi działaniami niepożądanymi są łagodne lub umiarkowane zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym biegunka i nudności.

### **Korzyści związane z obniżeniem TG u pacjentów z hipertriglicydemią z prawidłowym lub obniżonym stężeniem HDL-C**

W populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 częściej występuje hipertriglicydemia w skojarzeniu z niskim stężeniem HDL-C i podwyższonym stężeniem LDL-C [8,9]. *Fenofibrat Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) porównuje zastosowanie fenofibratu *vs. placebo* w prewencji pierwotnej i wtórnej zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u osób z cukrzycą typu 2. W grupie badanej 80% pacjentów spełniało również kryteria zespołu metabolicznego [15]. W ciągu pięcioletniej obserwacji odnotowano spadek liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych o współczynnika zagrożeń (HR) wynoszącym 0,89 (95% CI: 0,80-0,99,  $p < 0,01$ ) u pacjentów leczonych fenofibratem. Największą redukcję incydentów sercowo-naczyniowych zaobserwowano w grupie pacjentów z TG  $\geq 200$  mg/dl i niskim HDL-C. W badaniach

kontrolnych dotyczących ryzyka sercowo-naczyniowego w cukrzycy ACCORD (ang. *lipid trial, the atherothrombosis intervention in metabolic syndrome with low HDL/High triglycerides*) u chorych na cukrzycę leczonych simwastatyną w monoterapii z najniższym stężeniem TG ( $\geq 204$  mg/dl) i najniższym stężeniem HDL-C ( $\leq 34$  mg/dl) częstość występowania chorób sercowo-naczyniowych wyniosła 17,3% w porównaniu z populacją pozostałych pacjentów otrzymujących simwastatynę w monoterapii 10,1% [16]. Ta podgrupa pacjentów z wysokimi stężeniami TG i niską HDL-C stanowiła około 17% badanej populacji otrzymującej statynę w monoterapii, ale także 25% w grupie zdarzeń sercowo-naczyniowych.

### **Terapia skojarzona statyn i preparatów kwasów omega-3**

Zrozumienie wpływu terapii skojarzonej OM3-FA i statyn jest ważne, ponieważ u większości pacjentów z hipertriglicydemią często w leczeniu stosowana jest tylko statyna. Mechanizmy działania obu grup preparatów znacznie się różnią. OM3-FA obniża stężenie TG głównie poprzez zmniejszenie wydzielania TG z wątroby zwiększając szybkość klirensu z krążenia, podczas gdy statyny hamują reduktazę HMG-CoA, co prowadzi do zmniejszenia produkcji cholesterolu, zwłaszcza LDL-C. OM3-FA osiągają te efekty poprzez zmianę ekspresji genów, która obejmuje zwiększanie ekspresji genów kodujących lipazę lipoproteinową i białek zaangażowanych w utlenianie kwasów tłuszczowych oraz obniżanie ekspresji genów kodujących białka zaangażowane w lipogenezę. Jednym z pierwszych badań dotyczących terapii skojarzonej było podawanie preparatu Omega-3 wraz z simwastatyną w badaniu COMBOS (ang. *combination of prescription omega-3 with simvastatin*), które wykazało znaczną redukcję stężenia nie-HDL-C u osób z stężeniem TG  $> 200$  i  $< 500$  mg/dl w porównaniu ze stosowaniem simwastatyny w monoterapii. Nastąpiło znaczne zmniejszenie stężenia TG i VLDL-C w grupie otrzymującej simwastatynę + OM3-FA w porównaniu do samej simwastatyny przez okres 8 tygodni [17].

W badaniu ESPRIT (ang. *the epanova combined with a statin in patients with hypertriglyceridemia to reduce non-HDL cholesterol*) wykazano poprawę profilów ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z przewlekłą hipertriglicydemią (TG  $\geq 200$  i  $< 500$  mg/dl) leczonych statyną oraz dodatkowo z użyciem 2 lub 4 g dziennie OM3-CA w porównaniu do spożywania oliwy

z oliwek i *placebo*. Wyniki wykazały znaczne zmniejszenie nie-HDL-C odpowiednio o 3,9% i 6,9% w dawce 2 i 4 g/d w porównaniu z 0,9% redukcją w grupie badanych zażywających oliwę z oliwek (odpowiednio  $p < 0,05$  i  $p < 0,001$ ) znaczne zmniejszenie TG odpowiednio o 14,6% i 20,6% w porównaniu z 5,9% redukcją w grupie badanych przyjmujących oliwę z oliwek ( $p < 0,001$  dla obu) oraz zmniejszenie całkowitego cholesterolu i VLDL-C w porównaniu z redukcją w grupie badanych stosujących oliwę z oliwek (co najmniej  $p < 0,05$ ). W obu grupach badanych przyjmujących OM3-CA stwierdzono istotne zmniejszenie stężenia kwasu arachidonowego w porównaniu z grupą badanych zażywających oliwę z oliwek ( $p < 0,001$  dla obu), co wskazuje na niską aktywność płytek przy użyciu OM3-CA. Jest to pozytywne zjawisko, ponieważ statyny podnoszą stężenie kwasu arachidonowego [18,19].

Badanie japońskie *Japan EPA Lipid Intervention Study* (JELIS) (EPA – kwas eikozapentaenowy) dotyczące interwencji lipidowych wykazało zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych w populacji pacjentów japońskich, którzy stosowali terapię skojarzoną EPA+ statyna w zestawieniu z leczonymi statyną w monoterapii. Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych zmniejszyło się o 19% w grupie badanych przyjmujących statynę oraz preparaty OM3-CA, w której 2,8% osób doświadczyło zdarzenia sercowo-naczyniowego w ciągu 5 lat, w porównaniu z grupą kontrolną 3,5% ( $p = 0,011$ ). Analizując grupy w oparciu o występowanie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób otrzymujących statynę oraz kwasu OM3-CA w prewencji pierwotnej, odnotowano niższe wskaźniki zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z grupą kontrolną. Nie uzyskano jednak statystycznej istotności w przeciwieństwie do wyników u pacjentów otrzymujących statynę oraz kwasu OM3-CA w profilaktyce wtórnej. Początkowe stężenia w obu grupach wynosiły: TG 1,7 mmol/l (151 mg/dl), HDL-C 1,5 mmol/l (58 mg/dl), LDL-C 4,7 mmol/l (182 mg/dl) [20-24].

Statyny i OM3-CA są ogólnie dobrze tolerowane. Miopatia jest najpoważniejszym działaniem niepożądanym stosowania statyn i występuje z częstością około 10,5% [25]. Badania przeprowadzone w ramach

OM3-CA wykazały, że lek jest bezpieczny i dobrze tolerowany a najczęstszymi objawami niepożądanymi są łagodne objawy ze strony układu pokarmowego w tym biegunka, wymioty i nudności. Statyny i OM3-CA w skojarzeniu z innymi lekami, mają małe ryzyko interakcji, dlatego są dobrze tolerowane. Kwasy tłuszczowe OM3-CA nie zwiększają ryzyka istotnego klinicznie krwawienia, gdy są stosowane same lub w połączeniu z lekami przeciwplatekowymi lub przeciwzakrzepowymi.

## Podsumowanie

W oparciu o analizę badań dotyczących terapii obniżającej TG osoby z hipertriglicydemią i niskim HDL-C mogą korzystać z terapii OM3-CA obniżającej TG w monoterapii lub w połączeniu ze statyną. Korzyści płynące z profilu lipidowego z użyciem OM3-CA zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu ze statynami zostały dobrze udowodnione w badaniach takich jak EVOLVE i ESPRIT. Poprzednie badania wykazały również zalety stosowania OM3-FA, co prawdopodobnie zwiększa się wraz z OM3-CA ze względu na większą biodostępność w porównaniu ze starszymi preparatami. Ponadto stwierdzono, że OM3-CA mają wysoki stopień bezpieczeństwa i tolerancji, w przeciwieństwie do innych leków obniżających stężenie cholesterolu. Chociaż OM3-FA były w przeszłości stosowane głównie w leczeniu hipertriglicydemii, próby z zastosowaniem preparatów OM3-CA i innych preparatów OM3-FA wykazały szereg innych korzyści, tj. zmniejszenie stężenia nie-HDL-C, redukcję wielkości cząstek LDL-C oraz obniżenie markerów stanu zapalnego i aktywacji płytek krwi.

## Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

✉ Andrzej Pawlik

Katedra i Zakład Fizjologii Pomorski Uniwersytet Medyczny

Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin

☎ (+48 91) 466 16 11

✉ pawand@poczta.onet.pl



**Piśmiennictwo**

1. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(12):1302-9.
2. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. American Heart Association Clinical Lipidology, thrombosis, and prevention committee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism; council on arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology; council on cardiovascular nursing; council on the kidney in cardiovascular disease. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(20):2292-333.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383-9.
4. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(13):1711-8.
5. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, et al. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol*. 2010;105(1):69-76.
6. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. CARDS Investigators Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9435):685-96.
7. Ley SH, Harris SB, Connelly PW, et al. Utility of non-high-density lipoprotein cholesterol in assessing incident type 2 diabetes risk. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(9):821-5.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) XI: biochemical risk factors in type 2 diabetic patients at diagnosis compared with age-matched normal subjects. *Diabet Med*. 1994;11(6):534-44.
9. Soran H, Schofield JD, Adam S, et al. Diabetic dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(4):313-22.
10. Sperling LS, Nelson JR. History and future of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(2):301-11.
11. Schuck RN, Mendys PM, Simpson RJ Jr. Beyond statins: lipid management to reduce cardiovascular risk. *Pharmacotherapy*. 2013 Jul;33(7):754-64.
12. Beckermann B, Beneke M, Seitz I. Comparative bioavailability of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid from triglycerides, free fatty acids and ethyl esters in volunteers. *Arzneimittelforschung*. 1990;40(6):700-4.
13. Davidson MH, Johnson J, Rooney MW, et al. A novel omega-3 free fatty acid formulation has dramatically improved bioavailability during a low-fat diet compared with omega-3-acid ethyl esters: the ECLIPSE (Epanova<sup>®</sup>) compared to Lovaza<sup>®</sup>) in a pharmacokinetic single-dose evaluation) study. *J Clin Lipidol*. 2012;6(6):573-84.
14. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation*. 2005;112(22):3375-83.
15. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the fenofibrate intervention and event lowering in diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*. 2009;32(3):493-8.
16. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. The ACCORD Study Group Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563-74.
17. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, et al. Combination of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2007;29(7):1354-67.
18. Maki KC, Orloff DG, Nicholls SJ, et al. A highly bioavailable omega-3 free fatty acid formulation improves the cardiovascular risk profile in high-risk, statin-treated patients with residual hypertriglyceridemia (the ESPRIT trial). *Clin Ther*. 2013;35(9):1400-11.
19. Nakamura N, Hamazaki T, Jokaji H, et al. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on plasma polyunsaturated fatty acid concentrations in patients with hyperlipidemia. *Int J Clin Lab Res*. 1998;28(3):192-5.
20. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. 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(9567):1090-8.
21. Handelsman Y, Shapiro MD. Triglycerides, atherosclerosis and cardiovascular outcome studies: focus on omega-3 fatty acids. *Endocr Pract*. 2017;23(1):100-12.
22. Lee MW, Park JK, Hong JW, et al. Beneficial effects of omega-3 fatty acids on low density lipoprotein particle size in patients with type 2 diabetes already under statin therapy: *Diabetes Metab J*. 2013;37:207-11.
23. Nelson JR, Wani O, May HT, et al. Potential benefits of eicosapentaenoic acid on atherosclerotic plaques. *Vascul Pharmacol*. 2017;91:1-9.
24. Handelsman Y, Shapiro MD. Triglycerides, atherosclerosis, and cardiovascular outcome studies: focus on omega-3 fatty acids. *Endocr Pract*. 2017;23:100-12.
25. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19:403-14.