

心血管疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000613

辛伐他汀联合依折麦布对男性冠心病患者睾酮水平及糖代谢影响的研究

蔡洪冰¹, 李三潭¹, 陈晨¹, 贾国良¹, 刘红²

(1. 东莞康华医院心血管内科, 东莞 523080; 2. 川北医学院生理教研室, 南充 637000)

【摘要】目的:评估辛伐他汀联合依折麦布对男性冠心病患者睾酮水平的影响,同时观察二者联用对患者糖代谢的影响。**方法:**选取本院 2013 年 6 月至 2014 年 6 月门诊及住院患者 90 例查取随机数字表法随机分为 2 组,试验组予辛伐他汀 40 mg/d 联合依折麦布 10 mg/d 治疗,对照组单用辛伐他汀 40 mg/d 治疗,疗程 12 周。观察 2 组患者治疗前后睾酮(testosterone, T)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)的变化及药物不良反应。**结果:**2 组各指标在基线时无统计学差异($P>0.05$)。经过 12 周的治疗,2 组总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白(low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)水平较基线均有明显下降($P<0.05$),其中治疗组较对照组下降更为明显($P<0.05$)。试验组的睾酮水平有轻微下降($P=0.085$),而对照组未见明显变化,2 组之间比较无差异。2 组患者的 FBG 及 HbA1c 较治疗前无明显改变。不良反应方面,2 组之间没有明显差别($P>0.05$),不良反应大都发生在治疗初期且较轻微,无需停药都能缓解。**结论:**辛伐他汀 40 mg/d 联合依折麦布 10 mg/d 能够更好的降低冠心病男性患者的 LDL-C 水平,且对患者的睾酮水平无明显影响,短期内未见二者联用对患者糖代谢有不良影响。

【关键词】睾酮;辛伐他汀;依折麦布;血糖**【中图分类号】**R541.4**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2014-12-30**作者简介:**蔡洪冰, Email: khxknk@163.com,

研究方向:心血管疾病临床与研究。

通信作者:刘红, Email: 1099389691@qq.com。**基金项目:**东莞市科技计划资助项目(编号:201210515000198);

四川省教育厅重点资助项目(编号:2010ZA169)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150405.2059.012.html>
(2015-04-05)

2011, 19(4): 115-121.

[15] Ruscazio M, Montisci R, Bezante G, et al. Early noninvasive evaluation of coronary flow reserve after angioplasty in the left anterior descending coronary artery identifies patients at high risk of restenosis at follow-up[J]. Journal of the American Society of Echocardiography, 2012, 25(8): 902-910.

[16] Kranidis AI, Patsilinos S, Filippatos G, et al. Non-invasive evaluation of coronary reserve. Assessment of coronary reserve in patients with coronary artery disease by transesophageal-Doppler echocardiography[J]. Int J Cardiol, 1999, 68(1): 107-113.

[17] Youn HJ, Park CS, Moon KW, et al. Relation between Duke treadmill score and coronary flow reserve using transesophageal Doppler echocardiography in patients with microvascular angina[J]. International Journal of Cardiology, 2005, 98(3): 403-408.

[18] 马剑英, 钱菊英, 葛均波, 等. 冠状动脉微栓塞后冠脉血流储备及心肌血流量的变化及其机制[J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25(3): 432-435.

[19] Kawata T, Daimon M, Hasegawa R, et al. Prognostic value of coronary flow reserve assessed by transthoracic Doppler echocardiography on long-term outcome in asymptomatic patients with type 2 diabetes without overt coronary artery disease[J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12: 121.

[20] Puddu PE, Mariano E, Voci P, et al. Prediction of long-term ischemic events by noninvasively assessed coronary flow reserve[J]. Journal of Cardiovascular Medicine, 2012, 13(8): 483-490.

[21] Vegsundvåg J, Holte E, Wiseth R, et al. Coronary flow velocity reserve in the three main coronary arteries assessed with transthoracic Doppler: A comparative study with quantitative coronary angiography[J]. Journal of the American Society of Echocardiography, 2011, 24(7): 758-767.

[22] 朱永胜, 李红玲, 朱 霆, 等. 经胸多普勒超声无创检测冠心病患者冠状动脉各主要分支血流储备[J]. 中华超声影像学杂志, 2010, 19(11): 929-932.

(责任编辑: 关蕴良)

Effects of simvastatin combined with ezetimibe on testosterone and blood glucose in male patients with stable coronary artery disease

Cai Qibing¹, Li Santan¹, Chen Chen¹, Jia Guolian¹, Liu Hong²

(1. Department of Cardiovasology, Dongguan Kang Hua Hospital;

2. Teaching and Research Section of Physiology, North Sichuan Medical College)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the effect of simvastatin combined with ezetimibe on testosterone values in male patients with stable coronary artery disease (SCAD) and without diabetes; to observe the blood glucose level after the combined therapy. **Methods:** A single-center, randomized, open-label trial involving 90 patients was conducted. The patients were randomized into two groups: the trial group received 40 mg per day of simvastatin plus 10 mg per day of ezetimibe and the control group received simvastatin 40 mg per day alone; the treatment in both groups lasted for 12 weeks. Testosterone, fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), lipid profiles were determined at the enrollment and at the end of the treatment. **Results:** Both treatments were equally effective in increasing total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) ($P < 0.05$). TC and LDL-C levels were lowered in trial group than in control group ($P < 0.05$). At the end of study, testosterone levels remained unchanged in control group and slightly decreased in trial group ($P = 0.085$). No explicit elevation in FBG or HbA1c was observed in both groups after the treatment. Safety and tolerability profiles were similar in the two groups. **Conclusion:** Simvastatin 40 mg combined with ezetimibe 10 mg can reduce LDL-C without affecting testosterone levels. No side effect in glycometabolism is observed in the short term.

[Key words] testosterone; simvastatin; ezetimibe; blood glucose

调脂治疗对冠心病患者的二级预防起到了重要作用^[1]。他汀是最主要的调脂药物。依折麦布作为另一类降脂药,其降脂作用已被临床研究所证实。他汀与依折麦布的联合应用可能有广泛的应用前景,其中辛伐他汀与依折麦布的复方制剂(葆至能)已在中国应用于临床。二者联合应用降脂,是否会影响男性病人的睾酮水平及糖代谢,目前仍存在争议。

作为睾酮前体的胆固醇主要来源于循环中的低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C),其他来源包括“从头合成”及高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)^[2-3]。他汀通过抑制 HMG-CoA 还原酶从而减少胆固醇的生成。理论上,他汀因减少胆固醇的生成而对睾酮的合成存在潜在的不良影响^[2-3]。许多关于降脂治疗对睾酮水平的影响的研究显示了不同的结果^[4]。因此,有必要探讨他汀与依折麦布合用对血清睾酮的影响。

荟萃分析显示,与安慰剂相比,他汀治疗使新发糖尿病的发病率增加了 9%^[5]。他汀与依折麦布联合应用的是否会对患者的糖代谢产生影响,研究数据至今十分有限。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取自 2013 年 6 月至 2014 年 6 月在本院心内科就诊的男性稳定性冠心病(由冠脉造影或冠脉 CTA 确诊)患者 90 名。所有患者均签署知情同意书,将患者随机分配为试验组 and 对照组。入选标准包括:(1)年龄介于 25~85 岁;(2)体质指数 (body mass index, BMI) 介于 19~30 kg/m²;(3)肝功能检查各项指标均在正常值上限的 1.5 倍以内并除外活动性肝病。排除标准:(1)糖尿病,诊断标准为空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL) 或 HbA1c $\geq 6.5\%$ 或正在使用降糖药物治疗;(2)充血性心衰 (NYHA 分级 III 或 IV 级);(3)1 年内有过急性心肌梗塞;(4)难以控制的心律失常;(5)难以控制的高血压;(6)严重肾功能不全 (CrCl ≤ 30 ml/min/1.73 m²);(7)甲亢或甲减;(8)正在使用影响类固醇生成的药物;(9)正在接受华法林治疗;(10)恶性肿瘤。本研究获得东莞康华医院临床试验伦理委员会批准。

1.2 研究方法

所有入选患者查取随机数字表法随机分成试验组和对照组,每组各 45 例。试验组给药方案为辛伐他汀(杭州默沙东)40 mg/d 联合依折麦布(美国先灵葆雅)10 mg/d,对照组给药方案为辛伐他汀 40 mg/d,均为每日晚餐后 1 h 内服用。2 组患者在试验时均保持平常饮食,试验期为 12 周。建立随访档案,收集所有患者的基线资料,主要包括:(1)患者的一

般情况:年龄、身高和体质量(可计算体质指数 BMI)和血压;
(2)实验室检测指标:睾酮(testosterone,T)、FBG、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c,HbA1c)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)、HDL-C、LDL-C、血清肌酐(serum creatinine,Scr)、谷丙转氨酶(alanine transaminase,ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase,AST)、肌酸激酶(creatine kinase,CK)。分别测定基线值和第 12 周的实验室指标,并同时测定第 4 和第 8 周时的 ALT、AST、CK。不良反应评估:(1)患者在治疗期间发生严重的不良反应,或出现 ALT 或 AST 升高超过正常值的 3 倍以上,或 CK 高于正常值 10 倍以上,即使不伴随任何临床表现,1 周之内应重复检查,如果患者重复检查的结果有以上持续异常现象,则需退出试验;(2)如果 CK 超过正常值的 5~10 倍,并伴有肌痛现象,需停止服用;(3)出现严重的不良反应时应立即停药,并作相应治疗。依从性良好以服用规定药物量的 90%以上为评判标准。

1.3 研究终点

研究主要终点:2 组患者经治疗后 T、FBG、HbA1c 的变化。

次要终点:2 组治疗后血脂水平变化(TC、TG、HDL-C、LDL-C)及安全性。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。2 组间吸烟者百分率的计数资料比较,采用卡方检验,其余各项参数的数值以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$),符合正态分布的 2 组间比较采用独立样本 t 检验,同一组内治疗前后采用配对 t 检验,药物的不良反应采用统计描述。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基线资料

2 组共入选 90 例患者,试验组与对照组各 45 例,其中试验组有 2 例脱落(脱落率 4.44%),可用于统计学处理共 43 例,对照组脱落 4 例(脱落率 8.89%),可用于统计学处理共

41 例,2 组共收集 84 例。2 组的基线资料均无统计学差异($P>0.05$),说明二者的均衡性良好,具有可比性(表 1)。

表 1 入选患者的基线资料($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Characteristics and baseline parameters of enrolled patients ($\bar{x}\pm s$)

项目	试验组 ($n=43$)	对照组 ($n=41$)	统计量值	P 值
年龄(岁)	54.5 $\pm$ 10.9	55.9 $\pm$ 10.9	-2.561	0.074
BMI(kg/m ²)	24.9 $\pm$ 3.0	24.0 $\pm$ 3.2	0.367	0.732
吸烟者, n (%)	32(74.4)	31(75.6)	0.016	0.900
收缩压(mmHg)	138.4 $\pm$ 16.2	140.1 $\pm$ 15.7	-4.662	0.094
舒张压(mmHg)	88.6 $\pm$ 10.3	89.2 $\pm$ 10.6	-3.218	0.325
FBG(mmol/L)	5.4 $\pm$ 0.7	5.7 $\pm$ 0.6	-1.823	0.106
HbA1c(%)	5.4 $\pm$ 0.5	5.6 $\pm$ 0.4	-1.604	0.223
Scr(mmol/L)	78.3 $\pm$ 16.4	75.2 $\pm$ 17.6	2.580	0.068
ALT(U/L)	22.6 $\pm$ 9.7	24.4 $\pm$ 8.5	-4.761	0.101
AST(U/L)	22.4 $\pm$ 7.3	23.3 $\pm$ 6.9	-2.649	0.195
CK(U/L)	66.6 $\pm$ 24.9	72.9 $\pm$ 24.0	-9.336	0.058
TC(mmol/L)	5.6 $\pm$ 1.0	5.9 $\pm$ 0.9	-1.267	0.134
HDL-C(mmol/L)	1.2 $\pm$ 0.3	1.2 $\pm$ 0.3	0.428	0.885
LDL-C(mmol/L)	3.6 $\pm$ 0.5	3.8 $\pm$ 0.5	-2.082	0.096
TG(mmol/L)	1.6 $\pm$ 0.8	1.5 $\pm$ 0.4	0.702	0.527
T(μ g/L)	5.3 $\pm$ 1.5	5.5 $\pm$ 1.9	-2.371	0.185

注:组间比较经 t 检验或 χ^2 检验, $P>0.05$

2.2 对 T 及糖代谢指标的影响

经过 12 周的治疗观察,试验组 T 水平有轻度下降,但没有达到统计学差异($P=0.085$),对照组未见明显变化。2 组患者的 FBG 和 HbA1c 较前均无明显变化($P>0.05$),且均数分别小于 7.0 mmol/L 和 6.5%(表 2)。

2.3 安全性与不良反应

2 组患者的耐受性良好。头痛、腹泻和便秘是最常见的不良反应,皮肤瘙痒则少见,没有患者出现肌痛不适,上述不良反应大都轻微,且主要发生在治疗初期,无需中断治疗可逐步缓解。试验组有 5 例、对照组有 3 例患者出现一过性无

表 2 2 组患者的实验指标在治疗前后比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison on experiment indicators before and after the treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前后	T (μ g/L)	FBG (mmol/L)	HbA1c (%)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
试验组($n=43$)	0周	5.3 $\pm$ 1.5	5.4 $\pm$ 0.7	5.4 $\pm$ 0.5	5.6 $\pm$ 1.0	1.6 $\pm$ 0.8	1.2 $\pm$ 0.3	3.6 $\pm$ 0.5
	12周	5.2 $\pm$ 1.8	5.4 $\pm$ 0.6	5.4 $\pm$ 0.5	4.4 $\pm$ 0.6	1.5 $\pm$ 0.6	1.2 $\pm$ 0.3	2.6 $\pm$ 0.3
	t 值	0.436	1.477	0.528	0.259	1.359	0.814	0.732
	P 值	0.124	0.425	0.418	0.041	0.048	0.502	0.037
对照组($n=41$)	0周	5.5 $\pm$ 1.9	5.7 $\pm$ 0.6	5.6 $\pm$ 0.4	5.9 $\pm$ 0.9	1.5 $\pm$ 0.4	1.2 $\pm$ 0.3	3.8 $\pm$ 0.5
	12周	5.5 $\pm$ 1.6	5.7 $\pm$ 0.5	5.5 $\pm$ 0.4	4.9 $\pm$ 0.6	1.5 $\pm$ 0.3	1.2 $\pm$ 0.2	3.0 $\pm$ 0.3
	t 值	1.021	0.973	0.529	3.082	0.879	0.924	0.490
	P 值	0.364	0.451	0.797	0.033	0.604	0.773	0.036

症状性的 ALT 升高大于 3 倍正常值上限,组间发生率差异无统计学意义($P=0.713$)。2 组均未出现 AST 升高大于 3 倍正常值上限及 CK 升高大于 10 倍正常值上限。

3 讨论

胆固醇为 T 的合成底物,理论上降脂治疗可影响 T 的生成。国内外关于这方面的研究主要集中在单用他汀对性激素的影响。本试验旨在研究辛伐他汀联合依折麦布的降脂作用对男性 T 水平的影响,同时观察二者联用的对患者糖代谢方面的影响,在国内具有创新性。

本试验发现无论辛伐他汀 40 mg 联合依折麦布 10 mg,还是辛伐他 40 mg 单药对患者的 T 水平均无明显影响,该结果与既往多数研究结果一致,即常规临床治疗剂量对 T 水平无明显影响。Dobs 等^[6]研究发现无论 20 mg 还是 40 mg 的辛伐他汀在 12 周疗程内均未对患者的 T 产生影响,而 80 mg 的辛伐他汀则轻度降低了 T 浓度,但未达到统计学差异^[7]。同样,Bohm 等^[8]发现 40 mg 的普伐他汀降脂的临床治疗剂量也未对 T 生成有影响。然而在土耳其进行的一项针对冠心病合并 2 型糖尿病的的临床研究发现,阿托伐他汀 80 mg 和阿托伐他汀 10 mg 联合依折麦布 10 mg 在将 LDL-C 降至 1.8 mmol/L (70 mg/dl) 以下时,二组患者的 T 水平均有明显下降,阿托伐他汀 80 mg 治疗组 T 下降更为明显^[9]。另外在 Krysiak 等人的研究中,高剂量的阿托伐他汀降低总 T,游离 T,而阿托伐他汀 10 mg 和依折麦布 10 mg 联合应用则对血清雄激素水平影响不明显^[10]。造成各试验结果出现差异的原因可能是:(1)LDL-C 降幅越大,值越低,对 T 的影响可能越大。本试验组辛伐他汀 40 mg 联合依折麦布 10 mg 每天 1 次服用的临床常规降脂方案,治疗后 LDL-C 水平在 2.6 mmol/L (100 mg/dl) 左右,降幅约 25.6%,患者 T 水平有轻微下降,但无统计学差异。推测使用大剂量强效降脂方案(将 LDL-C 降至 1.8 mmol/L 以下)可能对 T 的影响更大。(2)是否因为大剂量他汀带来的负效应,与降脂本身无关;仍需要进行大样本临床试验进一步证实。

有研究显示,T 可能是预防男性心血管疾病、代谢综合征、2 型糖尿病或胰岛素抵抗、前列腺癌及勃起功能障碍等疾病发生的保护因子^[11]。然而临床上

使用大剂量他汀治疗,在 LDL 明显降低的同时,出现了 T 等类固醇激素的降低,反而可能增加心血管疾病的风险。最新 1 项临床研究中,将不能耐受大剂量他汀的男性冠心病患者的降脂治疗方案调整为使用小剂量他汀联合依折麦布,结果显示在 LDL-C 均控制在 70 mg/dl 的情况下,联合治疗对比大剂量他汀治疗提高了患者 T 水平 20%,大剂量他汀对男性患者睾丸的类固醇生成影响更大^[12]。本研究也显示辛伐他汀 40 mg 联合依折麦布 10 mg 每天 1 次服用的降脂方案,不会影响男性冠心病患者的 T 水平。因此对于大剂量他汀在男性患者中的临床应用需要进行新的思考。

目前已有研究显示他汀类药物可能增加外周胰岛素抵抗,影响患者的糖代谢^[13]。荟萃分析也提示长期服用他汀类药物有增加新发糖尿病的风险,并且此现象为他汀的类效应,亲水性他汀和亲脂性他汀在新发糖尿病上并无差异^[14]。由于新发糖尿病的发病率存在着剂量依赖性,会随他汀用量的增加而上升^[15],因此临床使用高剂量或强效他汀类药物可能对糖代谢有潜在影响,需注意监测血糖变化。依折麦布是一种新型的胆固醇吸收抑制剂,主要作用于小肠细胞的刷状缘,选择性地抑制胆道和食物中胆固醇的吸收。相关基础及临床研究发现依折麦布单药不会影响糖代谢^[16-17]。并且有些研究发现依折麦布尚能使胰岛素的敏感性增加,从而改善患者的糖代谢^[18-20]。国外 1 项在糖尿病前期患者中的临床研究中辛伐他汀 20 mg/d 和依折麦布 10 mg/d,结果发现无论两种药物是单独还是联合使用,都不干扰患者的胰岛素敏感性^[21]。单独观察辛伐他汀联合依折麦布对冠心病患者糖代谢影响的研究数据十分有限,但在依折麦布与辛伐他汀联合使用的大型临床研究中目前未见有影响患者糖代谢、引起新发糖尿病方面的报道。既往 3 项他汀大型临床研究(TNT、IDEAL、SPARCL)中发现基线时的空腹血糖水平及代谢综合征特性是新发糖尿病的强烈预测因子^[22]。本试验中特以 FBG 和 HbA1c 为观察指标,探讨辛伐他汀联合依折麦布是否会影响患者的糖代谢。结果显示患者的 FBG 和 HbA1c 在治疗结束后较前无明显变化,二者均在正常范围内,与既往研究结果一致,辛伐他汀和依折麦布的联合不会影响患者的糖代谢。

但本试验也存在如下不足:首先,单中心及低

样本量使统计强度降低;其次,12 周的随访周期可能不足以观察一些实验指标的变化,特别在观察对患者糖代谢影响方面,可能使结论缺乏准确性;再次,受试者均为男性,可能使试验结果缺乏普遍性。因此,有待多中心、大样本量、长随访周期的临床试验进一步评估辛伐他汀联合依折麦布降脂方案对男性稳定性冠心病患者 T 水平及糖代谢方面的影响,以利于未来的临床使用。

综上所述,本研究结果显示辛伐他汀 40 mg 联合依折麦布 10 mg 的降脂治疗方案对男性稳定性冠心病患者的 T 水平及糖代谢没有明显影响,且辛伐他汀与依折麦布合用的安全性良好,联合降脂治疗是有效安全的。

参 考 文 献

- [1] Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) 1994[J]. *Atheroscler Suppl*, 2004, 5(3): 81-87.
- [2] Kanat M, Sipahioglu M, Arinc H, et al. Is lipid lowering treatment aiming for very low LDL levels safe in terms of the synthesis of steroid hormones? [J]. *Med Hypotheses*, 2007, 69(1): 104-112.
- [3] Corona G, Boddi V, Balercia G, et al. The effect of statin therapy on testosterone levels in subjects consulting for erectile dysfunction [J]. *J Sex Med*, 2010, 7(4 Pt 1): 1547-1556.
- [4] Schooling CM, Au Yeung SL, Freeman G, et al. The effect of statins on testosterone in men and women, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *BMC Med*, 2013(11): 57.
- [5] Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(2): 148-152.
- [6] Dobs AS, Miller S, Neri G, et al. Effects of simvastatin and pravastatin on gonadal function in male hypercholesterolemic patients [J]. *Metabolism*, 2000, 49(1): 115-121.
- [7] Dobs AS, Schrott H, Davidson MH, et al. Effects of high-dose simvastatin on adrenal and gonadal steroidogenesis in men with hypercholesterolemia [J]. *Metabolism*, 2000, 49(9): 1234-1238.
- [8] Böhm M, Herrmann W, Wassmann S, et al. Does statin therapy influence steroid hormone synthesis? [J]. *Z Kardiol*, 2004, 93(1): 43-48.
- [9] Kanat M, Serin E, Tunckale A, et al. A multi-center, open label, crossover designed prospective study evaluating the effects of lipid lowering treatment on steroid synthesis in patients with Type 2 diabetes (MODEST Study) [J]. *J Endocrinol Invest*, 2009, 32(10): 852-856.
- [10] Krysiak R, Okopien B. The effect of atorvastatin and atorvastatin-ezetimibe combination therapy on androgen production in hyperandrogenic women with elevated cholesterol levels [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2014. [Epub ahead of print]
- [11] Feeley RJ, Saad F, Guay A, et al. Testosterone in men's health: a new role for an old hormone [J]. *J of Men's Health*, 2009, 6(3): 169-176.
- [12] Krysiak R, Kowalska B, Zmuda W, et al. The effect of ezetimibe-statin combination on steroid hormone production in men with coronary artery disease and low cholesterol levels [J]. *Pharmacol Rep*, 2015, 67(2): 305-309.
- [13] Goldstein MR, Mascitelli L. Do statins cause diabetes [J]. *Curr Diab Rep*, 2013, 13(3): 381-390.
- [14] Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials [J]. *Lancet*, 2010, 375(9716): 735-742.
- [15] Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(2): 148-152.
- [16] Kishimoto M, Sugiyama T, Osame K, et al. Efficacy of ezetimibe as monotherapy or combination therapy in hypercholesterolemic patients with and without diabetes [J]. *J Med Invest*, 2011, 58(1-2): 86-94.
- [17] Tsunoda T, Nozue T, Yamada M, et al. Effects of ezetimibe on atherogenic lipoproteins and glucose metabolism in patients with diabetes and glucose intolerance [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 100(1): 46-52.
- [18] Zhong Y, Wang J, Gu P, et al. Effect of ezetimibe on insulin secretion in db/db diabetic mice [J]. *Exp Diabetes Res*, 2012(2012): 420854.
- [19] Zafir B, Jain M. Lipid-lowering therapies, glucose control and incident diabetes: evidence, mechanisms and clinical implications [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2014, 28(4): 361-377.
- [20] Hiramitsu S, Miyagishima K, Ishii J, et al. Effect of ezetimibe on lipid and glucose metabolism after a fat and glucose load [J]. *J Cardiol*, 2012, 60(5): 395-400.
- [21] Kater AL, Batista MC, Ferreira SR, et al. Improved endothelial function with simvastatin but unchanged insulin sensitivity with simvastatin or ezetimibe [J]. *Metabolism*, 2010, 59(6): 921-926.
- [22] Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin. Results from 3 large randomized clinical trials [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(14): 1535-1545.

(责任编辑:冉明会)