

A ezetimiba atua sobre a proteína NPC1L1 intestinal e hepática reduzindo os níveis de colesterol

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original:

Intestinal and Hepatic Niemann-Pick C1-Like 1

Autor: Park, Sung-Woo

Intituição: Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Coreia do Sul

Fonte: *Diabetes Metab J* 2013;37:240-248

INTRODUÇÃO

O colesterol é um componente estrutural essencial para a integridade, permeabilidade e fluidez da membrana celular; é um precursor da síntese dos ácidos biliares, da vitamina D e de hormônios esteroides e também uma importante molécula sinalizadora.

Níveis elevados de colesterol são um fator de risco importante para a doença aterosclerótica coronariana^{1,2}. A homeostase do colesterol é regulada pela biossíntese “de novo”, pela absorção intestinal e pela excreção biliar e fecal. O processo de biossíntese de colesterol está bem definido, mas os mecanismos para a absorção e excreção de colesterol não estão totalmente esclarecidos^{3,4}. Em 2004, Antman e cols.⁵ descobriram que a proteína Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) tem papel importante na absorção intestinal do colesterol.

A ezetimiba é o primeiro fármaco inibidor da absorção de colesterol que tem como alvo a NPC1L1^{5,6}. Estudos clínicos e em animais demonstraram que o metabolismo do colesterol associado à NPC1L1 tem influência na síndrome metabólica, no diabetes, na obesidade, na doença aterosclerótica coronariana e na esteatose hepática não alcoólica.

DESCOBERTA E CARACTERIZAÇÃO DA NPC1L1

A NPC1L1 é uma proteína politópica que consiste de treze domínios transmembranares⁷. Cinco desses domínios detectam esteróis (SSD). O SSD também é encontrado em outras proteínas transmembranares, todas envolvidas no metabolismo do colesterol^{8,9}. A ligação do colesterol é feita no domínio N terminal da NPC1L1¹⁰, resultando na entrada do colesterol¹¹.

Diversos estudos demonstraram que o transporte de colesterol dependente da NPC1L1 pode ser regulado pela endocitose mediada por clatrina¹²⁻¹⁴. Em estado estacionário, as proteínas NPC1L1 são encontradas principalmente no compartimento de reciclagem endocítica (ERC). Quando há depleção do colesterol, as proteínas NPC1L1 se movem do ERC para a membrana plasmática¹². Se houver repleção de colesterol, este será detectado pela NPC1L1 e incorporado à membra-

na plasmática^{12,13}. Posteriormente, ele é internalizado e movido para o ERC¹⁶. **A NPC1L1** é amplamente expressa nos tecidos humanos e **está presente principalmente no fígado e no intestino delgado**^{5,15,16}.

NPC1L1 INTESTINAL

A NPC1L1 é amplamente expressa no jejuno e íleo proximal e está localizada especificamente na membrana dos enterócitos intestinais, onde ocorre a absorção do colesterol^{5,17}. Ratos deficientes em NPC1L1 apresentam redução de 70% da absorção intestinal de colesterol⁵, dessa forma, atenuam a hipercolesterolemia induzida pela dieta¹⁸. O colesterol é transportado para dentro das células pela NPC1L1^{12,13}. Diversos estudos demonstraram que a NPC1L1 tem especificidade pela absorção de esteróis. Os esteróis estão significativamente reduzidos em ratos deficientes em NPC1L1^{5,16,19} ou tratados com ezetimiba²⁰. A recaptação de fitosteróis também é dependente da NPC1L1, porém a NPC1L1 tem maior afinidade pelo colesterol do que pelos fitosteróis.

NPC1L1 HEPÁTICA

Em humanos, **há ampla expressão de NPC1L1 no fígado**^{5,16,21}. O fígado é o principal local em que ocorre a homeostase do colesterol. Nele, há biossíntese de colesterol pela HMG-CoA redutase, liberação de lipoproteínas, armazenamento por esterificação, degradação e a conversão em ácido biliar para a remoção do colesterol, e regulação da absorção intestinal de lípidos^{3,4}.

Comparado ao conhecimento sobre a NPC1L1 intestinal, as funções da NPC1L1 hepática ainda são em grande parte desconhecidas. Estudos com ratos que receberam NPC1L1 hepática humana revelaram redução do colesterol no ácido biliar e aumento do colesterol hepático²¹. A ezetimiba diminuiu o colesterol biliar em pacientes com litíase biliar e em ratos^{22,23}. Essas observações sugerem que a NPC1L1 pode contrabalançar a secreção biliar de colesterol, evitando a perda de colesterol no transporte para os hepatócitos.

INIBIDOR DA NPC1L1: EZETIMIBA

A ezetimiba é o primeiro fármaco de uma nova classe de inibidores seletivos da absorção de colesterol. Ela é absorvida e metabolizada pelo intestino e pelo fígado para seu glicuronídeo²⁴. A ezetimiba e seu metabólito inibem a absorção intestinal de colesterol por impedir o transporte de colesterol da luz intestinal para dentro dos enterócitos do intestino delgado²⁵, resultando em redução de 15% a 20% do colesterol plasmático⁶.

No fígado, a ezetimiba diminui a entrega de colesterol, com consequente aumento da retirada de colesterol da circulação para os hepatócitos, através da regulação pelo receptor de LDL^{21,26}.

Clinicamente foi comprovada a eficácia da ezetimiba no tratamento da hipercolesterolemia. Por muito tempo, a molécula-alvo da ezetimiba não foi identificada. A ezetimiba impede a ligação específica da NPC1L1 e a internalização do colesterol, o que resulta em inibição da recaptação de colesterol no fígado, mediada pela NPC1L1^{13,14,27}. Com esses dados, foi demonstrado que a NPC1L1 é um alvo molecular direto da ezetimiba.

NPC1L1 E DOENÇAS

Existe forte relação entre níveis elevados de colesterol e a incidência de aterosclerose. O tratamento com ezetimiba e a deleção

da NPC1L1 diminuem significativamente a absorção de colesterol e os níveis plasmáticos de colesterol; com isso, observa-se a inibição do desenvolvimento de aterosclerose^{18,28}. A ezetimiba diminui significativamente os níveis de LDL-colesterol em indivíduos com hipercolesterolemia^{29,30}. Ela também **melhora a síndrome metabólica e a esteatose hepática não alcoólica**^{31,32-35,36,37} e, devido à forte correlação entre a esteatose hepática não alcoólica e a resistência à insulina, constatou-se que a ezetimiba é capaz de promover a redução da resistência à insulina, com melhora da hiperglicemia, que por sua vez ocorre pelo aumento do tamanho pancreático e da massa de células beta, pelo aumento do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e pela redução da atividade da dipeptidil peptidase-4 (DPP4) sérica³⁸.

CONCLUSÃO

A proteína NPC1L1 está envolvida no metabolismo do colesterol e se expressa na membrana intestinal e na membrana hepatocanalicular, mediando a absorção de colesterol e a secreção biliar do colesterol. A NPC1L1 é uma molécula-alvo da ezetimiba, já que o fármaco inibe a recaptação hepática de colesterol dependente da NPC1L1.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Magid D, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Schreiner PJ, Sorlie PD, Stein J, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics: 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127:e6-245.
2. Kreisberg RA, Oberman A. Clinical review 141: lipids and atherosclerosis: lessons learned from randomized controlled trials of lipid lowering and other relevant studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:423-37.
3. Chang TY, Chang CC, Ohgami N, Yamauchi Y. Cholesterol sensing, trafficking, and esterification. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2006;22:129-57.
4. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990;343:425-30.
5. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, Iyer SP, Maguire M, Golovko A, Zeng M, Wang L, Murgolo N, Graziano MP. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004;303:1201-4.
6. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, Hawes BE, Burnett DA, Braun MP, Crona JH, Davis HR Jr, Dean DC, Detmers PA, Graziano MP, Hughes M, Macintyre DE, Ogawa A, O'Neill K A, Iyer SP, Shevell DE, Smith MM, Tang YS, Makarewicz AM, Ujjainwalla F, Altmann SW, Chapman KT, Thornberry NA. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:8132-7.
7. Wang J, Chu BB, Ge L, Li BL, Yan Y, Song BL. Membrane topology of human NPC1L1, a key protein in enterohepatic cholesterol absorption. *J Lipid Res* 2009;50:1653-62.
8. Davies JP, Ioannou YA. Topological analysis of Niemann-Pick C1 protein reveals that the membrane orientation of the putative sterol-sensing domain is identical to those of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase and sterol regulatory element binding protein cleavage-activating protein. *J Biol Chem* 2000; 275:24367-74.
9. Cooper MK, Wassif CA, Krakowiak PA, Taipale J, Gong R, Kelley RI, Porter FD, Beachy PA. A defective response to Hedgehog signaling in disorders of cholesterol biosynthesis. *Nat Genet* 2003;33:508-13.
10. Infante RE, Radhakrishnan A, Abi-Mosleh L, Kinch LN, Wang ML, Grishin NV, Goldstein JL, Brown MS. Purified NPC1 protein: II. Localization of sterol binding to a 240-amino acid soluble luminal loop. *J Biol Chem* 2008;283:1064-75.
11. Kwon HJ, Abi-Mosleh L, Wang ML, Deisenhofer J, Goldstein JL, Brown MS, Infante RE. Structure of N-terminal domain of NPC1 reveals distinct subdomains for binding and transfer of cholesterol. *Cell* 2009;137:1213-24.
12. Yu L, Bharadwaj S, Brown JM, Ma Y, Du W, Davis MA, Michael P, Liu P, Willingham MC, Rudel LL. Cholesterol-regulated translocation of NPC1L1 to the cell surface facilitates free cholesterol uptake. *J Biol Chem* 2006;281:6616-24.
13. Ge L, Wang J, Qi W, Miao HH, Cao J, Qu YX, Li BL, Song BL. The cholesterol absorption inhibitor ezetimibe acts by blocking the sterol-induced internalization of NPC1L1. *Cell Metab* 2008;7:508-19.
14. Brown JM, Rudel LL, Yu L. NPC1L1 (Niemann-Pick C1-like 1) mediates sterol-specific unidirectional transport of non-esterified cholesterol in McArdle-RH7777 hepatoma cells. *Biochem J* 2007;406:273-83.
15. Davies JP, Levy B, Ioannou YA. Evidence for a Niemann-Pick C (NPC) gene family: identification and characterization of NPC1L1. *Genomics* 2000;65:137-45.
16. Davies JP, Scott C, Oishi K, Liapis A, Ioannou YA. Inactivation of NPC1L1 causes multiple lipid transport defects and protects against diet-induced hypercholesterolemia. *J Biol Chem* 2005; 280:12710-20.
17. Sane AT, Sinnott D, Delvin E, Bendayan M, Marcil V, Menard D, Beaulieu JF, Levy E. Localization and role of NPC1L1 in cholesterol absorption in human intestine. *J Lipid Res* 2006;47: 2112-20.
18. Davis HR Jr, Hoos LM, Tetzloff G, Maguire M, Zhu LJ, Graziano MP, Altmann SW. Deficiency of Niemann-Pick C1 Like 1 prevents atherosclerosis in ApoE-/- mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:841-9.
19. Davis HR Jr, Zhu LJ, Hoos LM, Tetzloff G, Maguire M, Liu J, Yao X, Iyer SP, Lam MH, Lund EG, Detmers PA, Graziano MP, Altmann SW. Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of whole-body cholesterol homeostasis. *J Biol Chem* 2004; 279:33586-92.
20. Yu L, von Bergmann K, Lutjohann D, Hobbs HH, Cohen JC. Ezetimibe normalizes metabolic defects in mice lacking ABCG5 and ABCG8. *J Lipid Res* 2005;46:1739-44.
21. Temel RE, Tang W, Ma Y, Rudel LL, Willingham MC, Ioannou YA, Davies JP, Nilsson LM, Yu L. Hepatic Niemann-Pick C1-like 1 regulates biliary cholesterol concentration and is a target of ezetimibe. *J Clin Invest* 2007;117:1968-78.
22. Wang HH, Portincasa P, Mendez-Sanchez N, Uribe M, Wang DQ. Effect of ezetimibe on the prevention and dissolution of cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 2008;134:2101-10.
23. Zuniga S, Molina H, Azocar L, Amigo L, Nervi F, Pimentel F, Jarufe N, Arrese M, Lammert F, Miquel JF. Ezetimibe prevents cholesterol gallstone formation in mice. *Liver Int* 2008;28:935- 47.
24. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonos AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:467-94.
25. Toth PP, Davidson MH. Cholesterol absorption blockade with ezetimibe. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005;5:455-62.
26. Telford DE, Sutherland BG, Edwards JY, Andrews JD, Barrett PH, Huff MW. The molecular mechanisms underlying the reduction of LDL apoB-100 by ezetimibe plus simvastatin. *J Lipid Res* 2007;48:699-708.
27. Petersen NH, Faergeman NJ, Yu L, Wustner D. Kinetic imaging of NPC1L1 and sterol trafficking between plasma membrane and recycling endosomes in hepatoma cells. *J Lipid Res* 2008;49:2023-37.
28. Davis HR Jr, Compton DS, Hoos L, Tetzloff G. Ezetimibe, a potent cholesterol absorption inhibitor, inhibits the development of atherosclerosis in ApoE knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:2032-8.
29. Assmann G, Kannenberg F, Ramey DR, Musliner TA, Gutkin SW, Veltri EP. Effects of ezetimibe, simvastatin, atorvastatin, and ezetimibe-statin therapies on non-cholesterol sterols in patients with primary hypercholesterolemia. *Curr Med Res Opin* 2008;24:249-59.
30. Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B, Melani L, Sager PT, Lipka L, Strony J, Suresh R, Veltri E; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia. *Int J Clin Pract* 2004;58:746-55.
31. Zheng S, Hoos L, Cook J, Tetzloff G, Davis H Jr, van Heek M, Hwa JJ. Ezetimibe improves high fat and cholesterol diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Eur J Pharmacol* 2008;584:118-24.
32. Nomura M, Ishii H, Kawakami A, Yoshida M. Inhibition of hepatic Niemann-Pick C1-like 1 improves hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;297:E1030-8.
33. Deushi M, Nomura M, Kawakami A, Haraguchi M, Ito M, Okazaki M, Ishii H, Yoshida M. Ezetimibe improves liver steatosis and insulin resistance in obese rat model of metabolic syndrome. *FEBS Lett* 2007;581:5664-70.
34. Assy N, Grozovski M, Bersudsky I, Szvalb S, Hussein O. Effect of insulin-sensitizing agents in combination with ezetimibe, and valsartan in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:4369-76.
35. Labonte ED, Camarota LM, Rojas JC, Jandacek RJ, Gilham DE, Davies JP, Ioannou YA, Tso P, Hui DY, Howles PN. Reduced absorption of saturated fatty acids and resistance to diet-induced obesity and diabetes by ezetimibe-treated and Npc1l1-/- mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295:G776-83.
36. Chan DC, Watts GF, Gan SK, Ooi EM, Barrett PH. Effect of ezetimibe on hepatic fat, inflammatory markers, and apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese subjects on a weight loss diet. *Diabetes Care* 2010;33:1134-9.
37. Yoneda M, Fujita K, Nozaki Y, Endo H, Takahashi H, Hosono K, Suzuki K, Mawatari H, Kirikoshi H, Inamori M, Saito S, Iwasaki T, Terauchi Y, Kubota K, Maeyama S, Nakajima A. Efficacy of ezetimibe for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: an open-label, pilot study. *Hepatology* 2010;40:613-21.
38. Yang SJ, Choi JM, Kim L, Kim BJ, Sohn JH, Kim WJ, Park SE, Rhee EJ, Lee WY, Oh KW, Park SW, Kim SW, Park CY. Chronic administration of ezetimibe increases active glucagon-like peptide-1 and improves glycemic control and pancreatic beta cell mass in a rat model of type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;407:153-7.

NOVAS OPORTUNIDADES PARA A EZETIMIBA: COMO A DESCOBERTA DA INIBIÇÃO DA ABSORÇÃO HEPÁTICA DE COLESTEROL PODE AUXILIAR NO TRATAMENTO DOS PACIENTES?

A ezetimiba é o primeiro fármaco inibidor seletivo da absorção de colesterol, impedindo seu transporte para o interior dos enterócitos, inibindo sua absorção^{1,2}. Trata-se de uma molécula segura para o tratamento da hipercolesterolemia, com perfil de segurança semelhante ao do placebo, seja em monoterapia ou associada à estatina³. A segurança de seu uso decorre, em grande parte, do fato de a ezetimiba **não ser metabolizada pelas enzimas do sistema do citocromo CYP450**, o que lhe confere **ausência de interações medicamentosas clinicamente significativas**^{3,4}.

Do ponto de vista de eficácia, a **associação de ezetimiba com uma estatina promove reduções mais significativas do LDL-colesterol do que aumentar a dose da estatina utilizada**⁵. Em geral, dobrar a dose da estatina equivale a promover uma redução adicional do LDL-colesterol de apenas 5% a 6%^{4,6}. Por outro lado, a associação da ezetimiba reduz o LDL-colesterol de forma semelhante a três aumentos da dose de estatina⁴. Por exemplo, ezetimiba associada à atorvastatina 10 mg promove uma redução do LDL-colesterol semelhante à obtida com a dose máxima (80 mg) de atorvastatina⁵. O efeito se replica com o uso de outras estatinas além da atorvastatina⁶.

Além desta redução marcante no LDL-colesterol, foi publicado recentemente no *The New England Journal of Medicine* o **IMPROVE-IT, grande estudo que mostrou importante redução de desfechos cardiovasculares com o uso da ezetimiba em associação à estatina, quando comparado ao uso isolado de estatina**⁷. Nesse estudo foram incluídos **mais de 18 mil** pacientes hospitalizados por síndrome coronariana aguda e que apresentavam níveis de LDL-colesterol entre 50 e 125 mg/dL, se não fizessem uso de estatina, ou entre 50 e 100 mg/dL, se já estivessem em uso de estatina. Os pacientes que fizeram uso da terapia com ezetimiba atingiram níveis médios de LDL-colesterol de 53,7 mg/dL, em comparação a

69,5 mg/dL com a estatina isolada ($p < 0,001$). Mais importante, a terapia com ezetimiba apresentou razão de risco de 0,936 (IC 95%: 0,89-0,99; $p = 0,016$) e **seu uso reduziu a ocorrência de AVC isquêmico em 21% e de infarto do miocárdio em 13%, além de demonstrar reduções consistentes em todos os parâmetros metabólicos**⁷.

Em adição a esta reconhecida e comprovada ação inibitória em nível intestinal, **estudos demonstraram que a ezetimiba também apresenta uma importante atuação hepática**^{1,8,9}. Esta ação consiste em **inibir a reabsorção de colesterol biliar, o que aumenta a retirada de colesterol da circulação, trabalhando de maneira dupla na redução do colesterol no organismo – ao inibir sua absorção e reabsorção entérica e inibindo a reabsorção hepática de colesterol**^{1,3,4,8}. Como consequência direta e indissociável do seu mecanismo de ação duplo, são observadas importantes melhoras da esteatose hepática e síndrome metabólica^{1,10-16}.

Concluindo, **a ezetimiba é um fármaco hipolipemiante que promove reduções importantes dos níveis de colesterol total e de LDL-colesterol** tanto quando utilizada em monoterapia como quando em uso associado a uma estatina⁴. Quando associada às estatinas, **promove maior redução dos níveis de LDL-colesterol do que o aumento da dose da estatina** e permite que uma maior porcentagem de pacientes atinja os níveis-alvo preconizados de colesterol^{4,6}. A ezetimiba, em associação à estatina, também promove maior redução de eventos cardiovasculares que o uso isolado de estatina⁷.

UM GRANDE HORIZONTE TERAPÊUTICO SE ABRE AO ANALISARMOS O MECANISMO DE AÇÃO DA EZETIMIBA, QUE ATUA TANTO NA REDUÇÃO DA ABSORÇÃO INTESTINAL DO COLESTEROL ENDÓGENO E DA DIETA COMO NA REDUÇÃO DA ABSORÇÃO HEPÁTICA DE COLESTEROL, PROMOVENDO MELHORA DA SÍNDROME METABÓLICA E DA ESTEATOSE HEPÁTICA^{1,8-16}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Park SW. Intestinal and Hepatic Niemann-Pick C1-Like 1. *Diabetes Metab J* 2013;37:240-248.
- Toth PP, Davidson MH. Cholesterol absorption blockade with ezetimibe. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005;5:455-62.
- Nutescu EA, Shapiro NL. Ezetimibe: A selective cholesterol absorption inhibitor. *Pharmacotherapy* 2003;23(11):1463-74.
- Cheng AY. Clinical use of ezetimibe. *Can J Clin Pharmacol* 2003;10(Suppl A):21A-5A.
- Ballantyne CM, Houri J et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107:2409-2415.
- Bays HE, Davidson MH, Massaad R, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE study). *Am J Cardiol*. 2011;108:523-530.
- 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(25):2387-97.
- Telford DE, Sutherland BG, Edwards JY, Andrews JD, Barrett PH, Huff MW. The molecular mechanisms underlying the reduction of LDL apoB-100 by ezetimibe plus simvastatin. *J Lipid Res* 2007;48:699-708.
- Terrel RE, Tang W, Ma Y, Rudel LL, Willingham MC, Ioannou YA, Davies JP, Nilsson LM, Yu L. Hepatic Niemann-Pick C1- like 1 regulates biliary cholesterol concentration and is a target of ezetimibe. *J Clin*

Invest 2007;117:1968-78.

- Zheng S, Hoos L, Cook J, Tetzloff G, Davis H Jr, van Heek M, Hwa JJ. Ezetimibe improves high fat and cholesterol diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Eur J Pharmacol* 2008;584:118-24.
- Nomura M, Ishii H, Kawakami A, Yoshida M. Inhibition of hepatic Niemann-Pick C1-like 1 improves hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;297:E1030-8.
- Deushi M, Nomura M, Kawakami A, Haraguchi M, Ito M, Okazaki M, Ishii H, Yoshida M. Ezetimibe improves liver steatosis and insulin resistance in obese rat model of metabolic syndrome. *FEBS Lett* 2007;581:5664-70.
- Assy N, Grozovski M, Bersudsky I, Szvalb S, Hussein O. Effect of insulin-sensitizing agents in combination with ezetimibe, and valsartan in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:4369-76.
- Labonte ED, Camarota LM, Rojas JC, Jandacek RJ, Gilham DE, Davies JP, Ioannou YA, Tso P, Hui DY, Howles PN. Reduced absorption of saturated fatty acids and resistance to diet-induced obesity and diabetes by ezetimibe-treated and Npc111-/- mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;295:G776-83.
- Chan DC, Watts GF, Gan SK, Ooi EM, Barrett PH. Effect of ezetimibe on hepatic fat, inflammatory markers, and apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese subjects on a weight loss diet. *Diabetes Care* 2010;33:1134-9.
- Yoneda M, Fujita K, Nozaki Y, Endo H, Takahashi H, Hosono K, Suzuki K, Mawatari H, Kirikoshi H, Inamori M, Saito S, Iwasaki T, Terauchi Y, Kubota K, Maeyama S, Nakajima A. Efficacy of ezetimibe for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: an open-label, pilot study. *Hepatol Res* 2010;40:613-21.