

CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



Riesgo residual por dislipemia aterogénica: riesgo residual de origen lipídico

Ángel Díaz Rodríguez

Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud de Bembibre, León, España

PALABRAS CLAVE

Riesgo residual;
Dislipemia aterogénica;
Estatinas;
Diabetes tipo 2

Resumen

Los pacientes tratados con estatinas continúan sufriendo episodios cardiovasculares. El riesgo residual de origen lipídico es el que permanece después de la intervención terapéutica con estatinas. Este riesgo es inaceptablemente alto y en su mayor parte es debido a la dislipemia aterogénica. La dislipemia aterogénica se caracteriza por elevación de los TG, descensos del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y presencia de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas. Para la reducción del riesgo residual por dislipemia aterogénica es prioritario identificar este perfil lipídico en sujetos susceptibles (pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica prematura, diabéticos tipo 2, síndrome metabólico, obesos y dislipemia familiar combinada), tratarlos con estatinas para conseguir el objetivo primordial de colesterol unido a LDL y, una vez logrado éste, añadir a las estatinas fibratos o ácido nicotínico para disminuir el riesgo residual de complicaciones cardiovasculares.

© 2012 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Residual risk;
Atherogenic
dyslipidemia;
Statins;
Diabetes type 2

Residual risk due to atherogenic dyslipidemia: lipid-related residual risk

Abstract

Patients treated with statins continue to suffer cardiovascular events. The lipid-related residual risk is that which remains after statin therapy. This risk is unacceptably high and is mostly due to atherogenic dyslipidemia, which is characterized by elevated triglycerides, decreased high-density lipoprotein-cholesterol and the presence of small, dense low-density lipoprotein (LDL) particles. To reduce the residual risk due to atherogenic dyslipidemia, it is essential to identify this lipid profile in susceptible individuals (patients with a history of premature ischemic heart disease, type 2 diabetes, metabolic syndrome, obesity and familial combined dyslipidemia) and provide statin therapy to achieve the main aim of LDL-c target level. Once this goal has been achieved, a fibrate or nicotinic acid should be added to statin therapy to reduce the residual risk of cardiovascular complications.

© 2012 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Correo electrónico: med015917@yahoo.es

Introducción

El tratamiento de la hipercolesterolemia con estatinas se ha convertido en uno de los pilares fundamentales, posiblemente el más importante, en la prevención de las enfermedades cardiovasculares (ECV). El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) sigue siendo el objetivo de control principal en prevención cardiovascular, siendo incontestable la potente asociación existente entre el cLDL y el riesgo de episodios cardiovasculares en pacientes con y sin enfermedad coronaria, y particularmente con el desarrollo de la aterosclerosis¹.

Los principales ensayos clínicos de intervención con estatinas han demostrado, de una forma consistente, descensos en el riesgo cardiovascular (RCV) de diferentes poblaciones, tanto en prevención primaria como secundaria. Las reducciones en los objetivos clínicos principales de los diferentes estudios varían entre un 20 y un 40%². Pero, a pesar de conseguir reducciones importantes en las concentraciones de cLDL hasta valores objetivo, el número de sujetos que continúa presentando las complicaciones clínicas de la enfermedad ateromatosa sigue siendo excesivamente elevado, poniendo de manifiesto que entre un 60 y un 80% del riesgo basal no se modifica por el tratamiento con estatinas. Cabe señalar que este riesgo permanece elevado incluso cuando los pacientes alcanzan los objetivos de cLDL propios de las poblaciones de muy alto riesgo (cLDL < 70 mg/dl), como ha demostrado el estudio Treating New Targets (TNT)³, que puede ser atribuido, al menos desde el punto de vista lipídico, a otros factores lipídicos distintos del cLDL, especialmente al descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y a la elevación de los triglicéridos (TG).

Para la reducción de este riesgo residual, que permanece inaceptablemente elevado después del tratamiento con estatinas, es de capital importancia la identificación de estos otros factores lipídicos asociados a él, para su tratamiento y a la vez para la detección de los diferentes grupos de enfermos con otras alteraciones en el perfil lipídico asociadas a un elevado RCV⁴. Ello determina la necesidad de identificar correctamente el perfil lipídico y ofrecer intervenciones efectivas capaces de reducir el riesgo de episodios cardiovasculares en estos pacientes, que ya reciben un tratamiento adecuado con estatinas.

Dislipemia aterogénica como determinante del riesgo residual de origen lipídico

Numerosas evidencias señalan a la dislipemia aterogénica como el principal determinante de origen lipídico que contribuye de forma significativa al riesgo residual de origen lipídico. Ésta se caracteriza por elevación de TG, descenso de cHDL, predominio de partículas de cLDL pequeñas y densas (fenotipo B), acompañada, a menudo, de elevación del colesterol no HDL y de la apolipoproteína (apo) B. Otras alteraciones asociadas a la dislipemia aterogénica son el descenso de apo A-I, el aumento de apo C-III, el aumento del cociente apo B/colesterol total (CT), el aumento de remanentes de TG, el aumento de la actividad CETP (proteína transferidora de ésteres de colesterol), el aumento de la

actividad LH (lipasa hepática) y el descenso de la actividad LpL (lipoproteína lipasa).

Esta dislipemia es la más frecuentemente encontrada en sujetos con enfermedad cardíaca coronaria prematura y se asocia de forma característica a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la obesidad y el síndrome metabólico (SM), situaciones todas ellas muy ligadas a la resistencia periférica a la insulina⁵. Además, el creciente aumento en la prevalencia de estas patologías es una amenaza para la lucha en la prevención por la ECV^{6,7}. La presencia de dislipemia aterogénica es también muy frecuente en la hiperlipemia familiar combinada, pero en este caso hay un patrón familiar y las concentraciones de colesterol y TG suelen estar muy elevadas. La dislipemia aterogénica queda sin diagnosticar y sin tratar de forma muy frecuente en la práctica clínica.

Las concentraciones elevadas de TG y el descenso del cHDL se acompañan de un elevado RCV, aun en pacientes con valores bajos de cLDL. En pacientes tratados que han alcanzado el objetivo de cLDL (< 70 mg/dl), los que presentan hipertrigliceridemia o cHDL bajo tienen un riesgo superior en un 40% al de quienes muestran valores recomendados de TG y de cHDL^{8,9}. Por lo tanto, la hipertrigliceridemia, con cifras > 200 mg/dl, y el cHDL bajo, especialmente con cifras < 35 mg/dl, son factores determinantes del riesgo residual vascular de origen lipídico, sobre todo en pacientes con LDL controladas o próximas a su control, con o sin tratamiento previo con estatinas¹⁰.

La importancia clínica de la dislipemia aterogénica está determinada por estar presente de forma muy frecuente en los sujetos con ECV prematura, afectando aproximadamente al 50% de éstos¹¹. Los 2 fenómenos de la dislipemia aterogénica más relacionados con el riesgo aumentado de ECV son la presencia de LDL pequeñas y densas, y de partículas HDL bajas en colesterol y parcialmente disfuncionales. Las partículas LDL son muy heterogéneas en tamaño, densidad y contenido lipídico, y su distribución no guarda relación con la concentración de CT o la de cLDL. Sin embargo, el tamaño de las LDL está íntimamente relacionado con la concentración de partículas VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) y de TG totales. De este modo, la mayor parte de los sujetos con TG > 200 mg/dl tienen un patrón B de LDL¹². Este tipo de partícula LDL atraviesa al espacio subendotelial y permanece más tiempo en él que las LDL grandes, posiblemente por su menor tamaño y porque, de forma primaria o de forma asociada al descenso funcional de las HDL, la disfunción endotelial favorece el aumento de permeabilidad de estas LDL pequeñas. Una vez en el interior de la arteria tienen mayor afinidad por los proteoglicanos vasculares, lo que favorece su agregación, oxidación y captación por los macrófagos y el desarrollo de células espumosas.

Además se ha demostrado que la apo C-III, que es un componente de algunas de las partículas de VLDL y LDL enriquecidas en TG, es un predictor de la ECV potente e independiente. Las concentraciones elevadas de apo C-III se asocian a una sobreproducción hepática de partículas VLDL ricas en TG y a un deterioro de la eliminación de la circulación de las partículas VLDL que contienen apo C-III. La apo C-III es también un componente del cHDL, y sus concentraciones crecientes se asocian a un aumento del riesgo coronario y a una pérdida de las acciones antiaterogénicas del cHDL sobre las células vasculares.

Los pacientes con dislipemia aterogénica presentan unas concentraciones plasmáticas elevadas de apo C-III. Tanto la apo A-I como la apo A-II, principales apolipoproteínas de las HDL, que se asocian a ateroprotección, suelen estar disminuidas en la dislipemia aterogénica.

Múltiples estudios han demostrado una asociación entre la presencia de dislipemia aterogénica y ECV. Sin embargo, si esta asociación se debe a la presencia de LDL pequeñas y densas, al descenso en la concentración de cHDL, a la resistencia periférica a la insulina o bien a otros factores asociados, no está totalmente establecido.

La dislipemia aterogénica se asocia a un estado proinflamatorio que contribuye a producir el riesgo vascular residual, en especial en los pacientes con DM2 y SM. La dislipemia aterogénica incrementa el riesgo de complicaciones macrovasculares y microvasculares en estos pacientes.

Riesgo de complicaciones macrovasculares

Las complicaciones macrovasculares engloban la ECV de grandes vasos (cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica).

Los subanálisis de los estudios de intervención con estatinas han demostrado un menor beneficio en determinados grupos de pacientes, entre los que cabe destacar aquellos con concentraciones bajas de cHDL, hipertrigliceridemia, SM o con DM2, en los que la dislipemia aterogénica es muy prevalente¹³. Ello debe atribuirse al hecho de que las estatinas modulan el riesgo dependiente de las LDL, pero no el relacionado con otros componentes lipídicos de riesgo vascular, debido a que tienen un efecto marginal sobre los otros componentes del perfil lipídico, es decir los TG y el cHDL.

Numerosas evidencias avalan que, además del cLDL, la hipertrigliceridemia y el descenso del cHDL son predictores de ECV^{14,15}. Así, en un metaanálisis de 29 estudios prospectivos la *odds ratio* para el riesgo coronario fue de 1,72 cuando se comparaban sujetos en el tercil superior (correspondiente a TG > 178 mg/dl) con el tercil inferior (< 115 mg/dl), ajustados por el resto de factores de riesgo convencionales¹⁶. Estos resultados han sido corroborados posteriormente en un revisión sistemática efectuada por Morrison et al¹⁷. Desde los primeros trabajos¹⁸ que describieron el impacto de las alteraciones de la lipemia posprandial en la aterogénesis se ha demostrado la importancia de los TG posprandiales como un factor de riesgo significativo, particularmente en las mujeres y, sobre todo, cuando son determinados a las 2-4 h de la ingesta^{19,20}.

Los estudios observacionales, como el PROCAM, han evidenciado una clara relación pronóstica inversa entre cHDL y morbimortalidad cardiovascular, con independencia de las concentraciones de cLDL²¹. El Framingham Heart Study fue uno de los primeros estudios epidemiológicos que demostraron la asociación entre el mayor riesgo relativo de enfermedad cardíaca coronaria y los valores subóptimos de cHDL²², hasta el punto de que tiene un mayor riesgo relativo la asociación cHDL muy bajo con cLDL bajo que la situación cHDL alto con cLDL muy alto.

Las aportaciones del metaanálisis Cholesterol Treatment Trialist's Collaborators indican que la presencia de cHDL bajo y/o TG elevados incrementa notablemente el riesgo vascular^{23,24}. En un subanálisis del estudio TNT, la concentración de cHDL alcanzado a los 3 meses de tratamiento era un factor predictor de los episodios cardiovasculares graves en pacientes que alcanzaban el objetivo terapéutico de cLDL < 70 mg/dl. En estos pacientes, una concentración de cHDL < 37 mg/dl se asociaba a un incremento de riesgo de episodios cardiovasculares del 39%, comparados con los que tenían un cHDL > 55 mg/dl²⁵. Por otra parte, un subanálisis del estudio Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE-IT TIMI-22) ha señalado la contribución de la elevación de los TG al RCV de pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo y tratados con estatinas⁹. En los pacientes que alcanzaban un cLDL < 70 mg/dl, la incidencia combinada de muerte, infarto de miocardio o síndrome coronario recurrente a los 30 días era superior en un 36% que en los pacientes con TG > 200 mg/dl (comparado con < 200 mg/dl), mientras que se elevaba al 40% después de ajustar por el resto de factores de riesgo, por lo que el tratamiento con estatinas, que aporta grandes beneficios en la prevención del RCV, no consigue eliminar el riesgo residual de origen lipídico, siendo necesario tratar los distintos componentes de la dislipemia aterogénica, una vez logrado el control de cLDL con estatinas, combinando éstas con fibratos o ácido nicotínico.

El estudio prospectivo Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)²⁶, en su rama lipídica, comprobó si, en el marco de un buen control glucémico y del cLDL, una estrategia hipolipemiente dirigida a los valores de TG y de cHDL proporciona algún beneficio macro y microvascular adicional. Las ventajas a nivel macrovascular de simvastatina-fenofibrato frente a la simvastatina en monoterapia sólo se observaron en el subgrupo de pacientes con dislipemia aterogénica. El RCV se redujo en un 31% en los pacientes con DM2 y dislipidemia aterogénica al añadir fenofibrato a simvastatina. Sólo fue necesario tratar a 20 pacientes con dislipemia aterogénica durante 5 años para evitar un episodio CV. La terapia combinada fue segura y los resultados de este estudio respaldan la hipótesis del riesgo residual²⁷⁻²⁹.

El ARBITER-6-HALTS³⁰ proporciona datos alentadores en consonancia con la hipótesis de que, en pacientes que ya han alcanzado el objetivo en cLDL, la estrategia terapéutica dirigida a aumentar la concentración de cHDL y disminuir los TG revierte la aterosclerosis y reduce la enfermedad cardíaca coronaria. También sugiere que en los pacientes con un cLDL bien controlado, incrementar el cHDL y reducir los TG puede ser preferible a descensos todavía más intensos del cLDL para reducir el riesgo vascular residual. Sin embargo, los resultados del estudio AIM-HIGH que pretendía comprobar si la combinación de niacina de liberación prolongada asociada a simvastatina era superior a la simvastatina sola en pacientes con dislipemia aterogénica, no ha mostrado beneficios en el brazo del tratamiento combinado³¹, no proporcionando soporte para el uso de niacina como terapia complementaria con estatinas en pacientes con enfermedad coronaria estable que tienen bien controlados los valores de cLDL. Los resultados del estudio HPS2-THRIVE, que finalizará en el año 2013, nos aportarán más información sobre esta cuestión.

Riesgo de complicaciones microvasculares

La dislipemia aterogénica también se encuentra implicada en la patogenia de la microangiopatía diabética (retinopatía, nefropatía y neuropatía)³². Diversos estudios sugieren que los lípidos plasmáticos pueden tener un papel causal en el desarrollo de los exudados duros retinianos y la maculopatía diabética³³⁻³⁵. En el Early Treatment Diabetes Retinopathy Study (ETDRS), los pacientes con aumento de CT, cLDL y TG presentaron un riesgo mayor de desarrollar maculopatía²⁷. Asimismo, estas alteraciones lipídicas estaban implicadas en el desarrollo y la progresión de la retinopatía diabética y, en concreto, los TG fueron un factor de riesgo para la retinopatía proliferativa³⁶. En el Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC), la presencia de retinopatía se relacionaba con la presencia de partículas LDL pequeñas y densas, con el número total de partículas LDL y con los valores de apo B. Además, la gravedad de la retinopatía se asociaba positivamente con el aumento de TG y de forma negativa con la concentración de cHDL³⁷.

El incremento de las lipoproteínas ricas en TG también está estrechamente asociado con la progresión de la albuminuria, un marcador de nefropatía³⁸. En el UKPDS, la hipertrigliceridemia se asociaba de forma independiente a la aparición de micro y de macroalbuminuria³⁹. Un índice TG/cHDL elevado se asocia también de forma independiente con la progresión de microalbuminuria⁴⁰. El papel del cHDL en la nefropatía no está tan claro, algunos datos han mostrado que los pacientes con diabetes sin nefropatía tienen concentraciones de cHDL superiores a aquellos con nefropatía, sugiriendo la posibilidad de que el cHDL pueda tener un efecto protector frente al desarrollo de albuminuria^{41,42}.

Las alteraciones lipoproteicas también tienen un cierto papel en el desarrollo de la neuropatía diabética. En el European Diabetes (EURODIAB) Prospective Complications Study en diabéticos tipo 1, los factores más fuertemente ligados a la neuropatía diabética fueron la hipertrigliceridemia junto a valores elevados de CT y cLDL, así como un aumento en la excreción urinaria de albúmina⁴³. En una aportación adicional de dicho estudio, las concentraciones bajas de cHDL y la hipertrigliceridemia se asociaban también a la neuropatía autonómica⁴⁴.

Lo efectos sobre las complicaciones microvasculares de los fibratos se han puesto de manifiesto en el estudio FIELD, que demostró un significativo efecto beneficioso del fenofibrato sobre el riesgo microvascular, con una reducción en la progresión de la microalbuminuria en el desarrollo y progresión de la retinopatía diabética⁴⁵ y en el riesgo de amputación de miembros inferiores⁴⁶.

Los beneficios de la combinación estatina-fibrato sobre el riesgo microvascular han sido evaluados en el estudio ACCORD²⁶ observando una disminución significativa de la macro y microalbuminuria con el tratamiento combinado, y específicamente sobre la retinopatía diabética han sido evaluados más en profundidad por el subestudio preespecificado ACCORD-Eye, en el que se observó que el tratamiento combinado redujo de forma significativa la progresión de la retinopatía en un 40%⁴⁷.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
2. Kastelein JJ. The realities of dyslipidaemia: what do the studies tell us? *Eur Heart J*. 2005;7 Suppl F:27-33.
3. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
4. Ghandehari H, Kamal-Bahl S, Wong ND. Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular morbidities: The National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Am Heart J*. 2008;156:112-9.
5. Krauss RM. Dietary and genetic probes of atherogenic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:2265-72.
6. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007;356:2388-98.
7. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*. 2009;373:929-40.
8. Barter PJ, Gotto AM, La Rosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al; Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301-10.
9. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E; for the PROVE-IT TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE-IT TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:724-30.
10. Assmann G, Schultze H, Seedorf U. Cardiovascular risk assessment in the metabolic syndrome. Results from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Int J Obes*. 2008;32:S11-6.
11. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA*. 2001;285:2486-97.
12. Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia. *Atheroscler Suppl*. 2002;3:47-51.
13. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*. 1990;82:495-506.
14. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. The residual risk reduction initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2008;102 Suppl 10:1K-34K.
15. Ascaso JF, Fernández-Cruz A, González Santos P, Hernández Mijares A, Mangas Rojas A, Millán J, et al; HDL Forum. Significance of high density lipoprotein-cholesterol in cardiovascular risk prevention: recommendations of the HDL Forum. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004;4:299-314.

16. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007;115:450-8.
17. Morrison A, Hokanson JE. The independent relationship between triglycerides and coronary heart disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:89-95.
18. Zilversmit DB. Atherogenic nature of triglycerides, postprandial lipemia, and triglyceride-rich remnant lipoproteins. *Clin Chem*. 1995;4:153-8.
19. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007;298:299-308.
20. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007;298:309-16.
21. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Los resultados de seguimiento a los 8 años. *Eur Heart J*. 1998;19 Suppl A:A2-11.
22. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med*. 1977;62:707-14.
23. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
24. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117-25.
25. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al; Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301-10.
26. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al; ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010;362:1748.
27. Ismail-Beigi F. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial Clinical Implications. *Clin Chem*. 2010;57:261-3.
28. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP; International Steering Committee of R(3)i. Implications of the ACCORD lipid study: perspective from the Residual Risk Reduction Initiative (R(3)i). *Curr Med Res Opin*. 2010;26:1793-7.
29. Tonkin AM, Chen L. Effects of combination lipid therapy in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Circulation*. 2010;122:850-2.
30. Taylor AJ, Villines TC, Stanek E, Devine PJ, Griffen L, Miller M, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med*. 2009;361:2113-22.
31. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255-67.
32. Jenkins AJ, Rowley KG, Lyons TJ, Best JD, Hill MA, Klein RL. Lipoproteins and diabetic microvascular complications. *Curr Pharm Des*. 2004;10:3395-418.
33. Chew EY, Klein ML, Ferris FL III, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:1079-84.
34. Ugun NI, Yildirim Z, Kilic N, Gürsel E. The importance of serum lipids in exudative diabetic macular edema in type 2 diabetic patients. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;100:213-7.
35. Chowdhury TA, Hopkins D, Dodson PM, Vafidis GC. The role of serum lipids in exudative diabetic maculopathy: is there a place for lipid-lowering therapy? *Eye*. 2002;16:689-93.
36. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report 18. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:233-52.
37. Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, Lackland DT, McGee D, Garvey WT, et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:910-8.
38. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes*. 2000;49:1399-408.
39. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR; for the UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*. 2006;55:1832-9.
40. Smulders Y, Rakic M, Stehouwer C, Weijers RN, Slaats EH, Silberbusch J. Determinants of progression of microalbuminuria in patients with NIDDM a prospective study. *Diabetes Care*. 1997;20:999-1005.
41. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, Otvos JD, Lackland DT, McGee D, et al; for the DCCT/EDIC Research Group. Lipoproteins in the DCCT/EDIC Research Group: associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2003;64:817-28.
42. Molitch ME, Rupp D, Carnethon M. Higher levels of HDL cholesterol are associated with a decreased likelihood of albuminuria in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:78-82.
43. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirotogoviste C, et al; for the EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352:341-50.
44. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, et al; for the EURODIAB IDDM Complications Study Group. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med*. 2002;19:900-9.
45. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:1687-97.
46. Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC, et al; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:1780-8.
47. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al; ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:233-44.