



REVISIÓN

Dislipidemia diabética, macro y microangiopatía

Juan Pedro-Botet*, David Benaiges y Àngels Pedragosa

Unitat de Lípids i Risc Vascular, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 11 de septiembre de 2012; aceptado el 12 de septiembre de 2012

Disponible en Internet el 23 de octubre de 2012

PALABRAS CLAVE

Dislipidemia diabética;
Macroangiopatía;
Microangiopatía

KEYWORDS

Diabetic dyslipidemia;
Macroangiopathy;
Microangiopathy

Resumen Las complicaciones micro y macrovasculares tienen un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes con diabetes tipo 2. Diferentes evidencias clínicas corroboran que la dislipidemia aterogénica, caracterizada por un aumento de la concentración de triglicéridos, descenso del colesterol HDL y la presencia de partículas LDL pequeñas y densas, desempeña un papel crucial en el incremento de la morbimortalidad cardiovascular de la diabetes. Por ello, aun cuando las alteraciones lipídicas en la diabetes son cuantitativamente de escasa importancia, cualitativamente existe la necesidad de intervenir para reducir el elevado riesgo cardiovascular de estos pacientes. Asimismo, la dislipidemia diabética se encuentra implicada en el riesgo de complicaciones microvasculares. Considerados conjuntamente, estos datos respaldan la necesidad de aumentar la percepción de la importancia de la dislipidemia diabética en las complicaciones macro y microangiopáticas.

© 2012 Elsevier España, S.L. y SEA. Todos los derechos reservados.

Diabetic dyslipidemia, macro and macroangiopathy

Abstract The micro- and macrovascular complications have a negative impact on quality of life of patients with type 2 diabetes. Different clinical evidence support that atherogenic dyslipidemia, characterized by increased triglycerides, decreased HDL cholesterol and the presence of small and dense LDL particles, plays a crucial role in the increased cardiovascular morbidity and mortality of diabetes. Therefore, even when lipid abnormalities in diabetes are quantitatively minor, qualitatively there is a need to reduce the high cardiovascular risk of these patients. Moreover, diabetic dyslipidemia is involved in the risk of microvascular complications. Taken together, these data support the need to increase awareness of the importance of diabetic dyslipidemia in macro and microangiopathic complications.

© 2012 Elsevier España, S.L. and SEA. All rights reserved.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad han adquirido en los últimos años, y a escala mundial, un comportamiento epidémico muy vinculado al incremento del sedentarismo, a una

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: 86620@parcdesalutmar.cat
(J. Pedro-Botet).

ingesta calórica desproporcionada para el gasto calórico y al progresivo envejecimiento de la población. Las estimaciones de crecimiento para la prevalencia de diabetes entre los años 2010 y 2030 en los diferentes continentes y países suponen un aumento del 72% en todo el mundo¹. Este hecho tiene una gran trascendencia si tenemos en cuenta las frecuentes complicaciones micro y macrovasculares de la enfermedad, complicaciones que tienen un efecto devastador en la calidad de vida de los pacientes con diabetes tipo 2. Así, por ejemplo, no debemos olvidar que la retinopatía diabética está presente en el 21% de los diabéticos en el momento del diagnóstico y que es la principal causa de ceguera en el mundo occidental entre la población adulta de 20 a 74 años. Que la nefropatía diabética afecta al 18% de los sujetos diagnosticados de diabetes, siendo la diabetes la principal causa de insuficiencia renal terminal. Por su parte, la neuropatía diabética se objetiva en el 12% de los pacientes en el momento del diagnóstico de diabetes mellitus, así como en aproximadamente el 70% de todos los diabéticos, y por otra parte constituye la primera causa de amputación no traumática de las extremidades inferiores. O que la diabetes se asocia con un incremento del riesgo de mortalidad cardiovascular de 2 a 4 veces. La enfermedad arteriosclerótica es la causa primordial de morbimortalidad en la diabetes: hasta el 80% de los diabéticos fallecerán por esta razón (75% aterosclerosis coronaria; 25% enfermedad cerebrovascular o arterial periférica), y en un porcentaje similar (75%) las complicaciones cardiovasculares suponen el motivo más común de hospitalización en la diabetes. De forma global, según el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)², el 50% de los pacientes con diabetes tipo 2 presentaban complicaciones en el momento del diagnóstico.

Alteraciones lipídicas en la diabetes mellitus tipo 2

Las concentraciones de colesterol total y del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) no suelen estar aumentadas en estos pacientes con respecto a la población general no diabética. El patrón lipídico característico de la diabetes tipo 2 consiste en un aumento moderado de la concentración de triglicéridos, descenso de la concentración del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumento de partículas LDL pequeñas y densas³ (tabla 1). Estas alteraciones lipídicas, también conocidas como dislipidemia aterogénica, suelen preceder al diagnóstico de la diabetes en muchos casos, especialmente en los sujetos con obesidad central y resistencia a la insulina. Otros hallazgos comunes en la dislipidemia diabética son el aumento en la concentración de la apolipoproteína (apo) B, en general por encima de 120 mg/dl, aumentos en el colesterol transportado en las partículas remanentes de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y aumento en la actividad enzimática de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) y de la lipoproteinlipasa³. La disminución de la concentración de colesterol HDL suele ser entre 4 y 8 mg/dl con respecto a la población control, y los triglicéridos suelen presentar una buena correlación con el control glucémico. El predominio de partículas LDL pequeñas y densas, también denominado patrón B, se asocia con la trigliceridemia basal, de forma que en la mayor parte de pacientes con

Tabla 1 Alteraciones lipoproteicas de la dislipidemia diabética

<i>Colesterol total</i>
Normal o discretamente aumentado
<i>LDL</i>
Aumento del número de partículas
Partículas pequeñas y densas
<i>HDL</i>
Disminución del número de partículas
Cambios en la composición de las partículas
<i>Lipoproteínas ricas en triglicéridos</i>
Enriquecimiento en triglicéridos y colesterol de las partículas
Aumento del número de partículas
Incremento de su concentración en la lipidemia posprandial
<i>Apo B</i>
Aumento de la concentración plasmática
Aumento de la síntesis hepática
Aumento del número de partículas VLDL, IDL y LDL
<i>Apo A-I</i>
Disminución de la concentración plasmática
Disminución de la síntesis hepática
Aumento de la excreción renal

diabetes y trigliceridemia superior a 150 mg/dl predominan las partículas LDL correspondientes al fenotipo B⁴.

Prevalencia de dislipidemia en la diabetes mellitus tipo 2

En el estudio BOTNIA, realizado en una población de 2.500 pacientes con diabetes tipo 2, cerca del 50% de los pacientes tuvieron concentraciones de triglicéridos superiores a 150 mg/dl, y alrededor del 25% por encima de 200 mg/dl. Asimismo, el 84% de los varones y el 88,7% de las mujeres presentaron concentraciones de colesterol LDL por encima de 100 mg/dl⁴. En el estudio Framingham la prevalencia de hipercolesterolemia (> percentil 90) en varones y mujeres con diabetes tipo 2 fue del 9 y del 15%, respectivamente, frecuencias similares a las de la población no diabética (11 y 16%, respectivamente). La frecuencia de hipertrigliceridemia (> percentil 90) fue del 18% (19% en varones y 17% en mujeres), más del doble de la hallada en la población sin diabetes: 9 y 8% en varones y mujeres, respectivamente⁵. La prevalencia de colesterol HDL bajo (< percentil 10) fue del 21 y del 25% en varones y mujeres con diabetes, aproximadamente el doble que en los no diabéticos, que fue del 12 y del 10%, respectivamente. Frecuencias muy similares se han descrito en el estudio UKPDS, con la única diferencia con respecto al estudio Framingham en la concentración de colesterol total y colesterol LDL, que fue más alta en las mujeres con diabetes con respecto a las mujeres sin diabetes (225 ± 44,4 mg/dl vs. 213 ± 42,6 mg/dl y 151 ± 42,6 mg/dl vs. 139 ± 38,7 mg/dl, respectivamente)⁶.

La obesidad central como factor de predisposición para la dislipidemia diabética

Los pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad central concentran el exceso de grasa a nivel visceral, y ello en mayor cantidad que en el tejido subcutáneo. La grasa abdominal se asocia con la insulinoresistencia, la hiperinsulinemia y la dislipidemia aterogénica, y la demostración concluyente del papel que desempeña en la dislipidemia diabética es la mejoría espectacular de los sujetos sometidos a una restricción calórica con la consiguiente pérdida ponderal. El mecanismo de la resistencia a la insulina inducida por la grasa visceral es parcialmente conocido y está mediado por la liberación de adipocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 6 (IL-6) por parte del tejido adiposo³.

Patogenia de la dislipidemia diabética

El exceso de grasa abdominal produce un aumento de la liberación de ácidos grasos libres procedentes de los adipocitos resistentes a la insulina. El aporte en exceso de ácidos grasos libres al hígado, en presencia de dietas hipercalóricas y aumento de los depósitos de glucógeno hepático, induce la síntesis hepática de triglicéridos que, a su vez, estimula la producción de apoB. De este modo, la resistencia a la insulina a través de una sobrecarga hepática de ácidos grasos libres promueve una sobreproducción de partículas VLDL ricas en triglicéridos, hecho que explica la hipertrigliceridemia de estos sujetos. El aumento de partículas VLDL ricas en triglicéridos aumenta la expresión de la CETP^{7,8}, proteína ligada a las HDL con una conformación tridimensional tubular que permite la transferencia de lípidos entre las lipoproteínas. En este sentido, las partículas HDL ceden ésteres de colesterol a las lipoproteínas que contienen apoB y, a su vez, estas partículas con apoB transfieren triglicéridos a las partículas HDL. En la diabetes, y muy especialmente en presencia de hipertrigliceridemia, la transferencia de lípidos inducida por la CETP se realiza entre las partículas VLDL grandes y las HDL. De este modo se produce un enriquecimiento en el contenido de triglicéridos de la partícula HDL que va a experimentar una modificación en su catabolismo. Las partículas HDL ricas en triglicéridos son sustrato tanto para la lipoproteínlipasa periférica como para la lipasa hepática que hidroliza sus triglicéridos. La partícula resultante es una partícula HDL pequeña y con escaso contenido en colesterol que justifica las concentraciones bajas de colesterol HDL de estos sujetos. La hidrólisis de los triglicéridos de las partículas HDL induce la disociación de moléculas de apo A-I desde las HDL, favoreciendo su filtrado y su catabolismo renal. Esta eliminación aumentada de apo A-I a nivel renal facilita también la concentración baja de HDL de sujetos con diabetes e hipertrigliceridemia (fig. 1).

Otro de los mecanismos propuestos que contribuye a las bajas concentraciones de HDL en la dislipidemia diabética es la disminución de la síntesis hepática de apo A-I⁹. En individuos sanos, la insulina provoca un aumento de la expresión del gen de apo A-I que está disminuida en pacientes con diabetes por la resistencia a la misma. Esto justifica que los sujetos diabéticos mantengan concentraciones bajas de colesterol HDL con respecto a población control, incluso en

Tabla 2 Principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiaca coronaria, ajustados por edad y sexo, en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 en el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)

Posición en el modelo	Variable	p
Primera	Colesterol LDL	< 0,0001
Segunda	Colesterol HDL	0,0001
Tercera	Hemoglobina A _{1c}	0,0022
Cuarta	Presión arterial sistólica	0,0065
Quinta	Tabaquismo	0,056

Modificada de Turner et al.¹².

situación de normotrigliceridemia. Beers et al.¹⁰ han descrito que la expresión hepática de apo A-I está inhibida en presencia de citocinas proinflamatorias, especialmente TNF- α que está aumentada en los pacientes con diabetes tipo 2 y aumento de la grasa visceral ya que es una de las adipocinas liberadas por el tejido adiposo visceral e inductora de resistencia a la insulina. Por último, en la diabetes tipo 2 la concentración de HDL muestra una potente relación inversa con la concentración plasmática de adiponectina. Esta asociación negativa es independiente de la concentración plasmática de triglicéridos, lo que sugiere un papel directo de la adiponectina en el control de la concentración de colesterol HDL¹¹. Sin embargo, el mecanismo por el que la adiponectina modifica la concentración de colesterol HDL no es conocido.

La sobreproducción hepática de partículas VLDL y el enriquecimiento en triglicéridos de las mismas explica no solo la hipertrigliceridemia en la diabetes sino 2 fenómenos asociados de extraordinaria importancia clínica: el aumento en la concentración de apoB y el aumento de partículas LDL pequeñas y densas. El incremento de apoB se debe al aumento de su síntesis hepática, y su elevación en plasma indica aumento del número total de partículas que contienen apoB, ya que las VLDL, IDL y LDL contienen una sola molécula de apoB por cada molécula lipoproteica. Por otro lado, el enriquecimiento en triglicéridos se asocia con una mayor actividad de la lipoproteínlipasa y de la lipasa hepática sobre las partículas ricas en triglicéridos, lo que induce al aumento en sangre de remanentes de VLDL y de partículas LDL ricas en triglicéridos, que son sustrato de las lipasas, lo que favorece la presencia de partículas LDL pequeñas y densas⁷.

Riesgo macrovascular y dislipidemia diabética

Los mecanismos de la alta aterogenicidad de la diabetes son conocidos de forma parcial, y entre ellos, la dislipidemia diabética desempeña un papel fundamental, posiblemente el más importante. En el UKPDS los factores lipídicos de riesgo fueron las variables que mostraron una asociación independiente con la enfermedad cardiaca coronaria en la diabetes tipo 2 (tabla 2)¹². En este punto hay que resaltar que el riesgo cardiovascular es muy dependiente de la concentración de LDL y HDL, pero rara vez la concentración de colesterol LDL está muy elevada en la diabetes. Dos situaciones ilustran esta aparente discrepancia. En primer lugar, la dislipidemia diabética es un trastorno esencialmente cualitativo en el

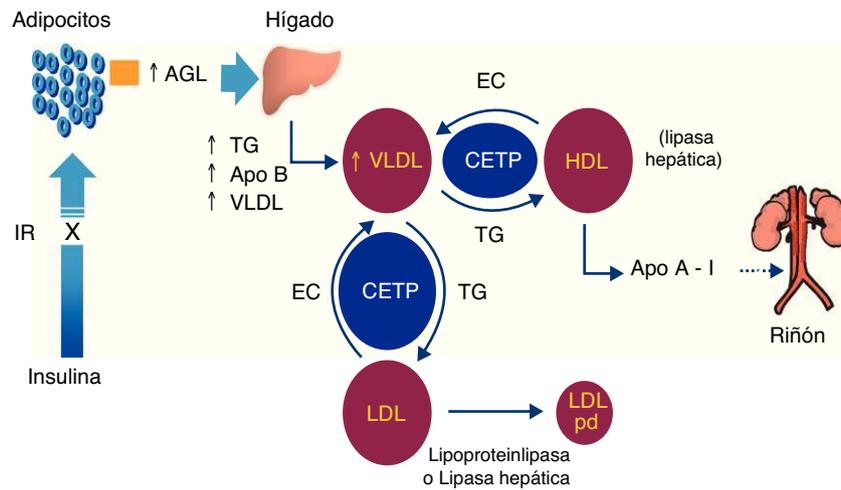


Figura 1 Mecanismos de producción de la dislipidemia diabética. AGL: ácidos grasos libres; Apo: apolipoproteína; CETP: proteína transferidora de ésteres de colesterol; EC: ésteres de colesterol; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IR: insulinorresistencia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; pd: pequeñas y densas; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

que la composición de las partículas lipoproteicas juega un papel decisivo. Las partículas LDL pequeñas y densas son intrínsecamente más aterogénicas debido a que son más proclives a la agregación, a diferentes modificaciones como la glucación o la oxidación que las hacen más susceptibles a la fagocitosis por parte de los macrófagos subendoteliales, y tienen un catabolismo disminuido por su menor afinidad al receptor hepático de las LDL, lo que permite un mayor tiempo de residencia vascular y paso al espacio subendotelial (tabla 3)¹³. Algo semejante ocurre con las partículas HDL, que no solamente se encuentran disminuidas en número, sino que son partículas más pequeñas y densas, pobres en apo A-I y con menor capacidad de captación periférica de colesterol y, por tanto, funcionalmente menos eficaces.

Además de estos factores intrínsecos asociados a la dislipidemia diabética, el colesterol LDL es especialmente aterogénico debido a otras anomalías asociadas a la diabetes. La disfunción endotelial con alteración de la vasodilatación dependiente de óxido nítrico favorece la permeabilidad endotelial a las partículas LDL. La resistencia a la insulina activa la señalización inducida por la proteincinasa C y aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que favorece la producción de LDL oxidada. La hiperglucemia favorece la expresión de genes que codifican un gran número de mediadores que participan en la aterogénesis y, entre ellos, proteínas quimiotácticas de

monocitos, lo que favorece la reacción inflamatoria sub-endotelial y la fagocitosis de las LDL. La diabetes también estimula la aterogénesis inducida por LDL por disfunción de las células musculares lisas que favorece su migración y participación en la progresión de las placas de ateroma en parte mediado por la activación del factor nuclear Kb¹⁴.

Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos y riesgo cardiovascular

Numerosas evidencias avalan que, además del colesterol LDL, la hipertrigliceridemia y el descenso del colesterol HDL son predictores de enfermedad cardiovascular¹⁵. En el estudio ACCORD, patrocinado por el *National Heart, Lung, and Blood Institute*, con una cohorte de 5.518 pacientes de alto riesgo con diabetes tipo 2 controlada para el objetivo primario en colesterol LDL¹⁶, el riesgo asociado a la dislipidemia aterogénica fue comparable al existente en las personas con enfermedad cardiovascular previa (17,3% frente al 18,1%), de forma que el riesgo atribuible a la dislipidemia es un 70% superior al de los diabéticos que no presentan dicha alteración lipídica.

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 triglicéridos > 178 mg/dl) con el tercil inferior (< 115 mg/dl), ajustados por el resto de factores de riesgo mayores convencionales¹⁷. Estos resultados han sido corroborados en un revisión sistemática efectuada por Morrison et al¹⁸. Sin embargo, no está todavía claro si la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo per se o un marcador de otras alteraciones lipoproteicas como el colesterol HDL bajo y la presencia de partículas LDL pequeñas y densas¹⁹. Desde los trabajos pioneros de Zilversmit²⁰ que describieron el impacto de las alteraciones de la lipemia posprandial en la aterogénesis, se ha demostrado la importancia de los triglicéridos 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^{21,22}. En el *Copenhagen*

Tabla 3 Mecanismos aterogénicos asociados a las partículas LDL pequeñas y densas

Favorecen la disfunción endotelial y aumentan su permeabilidad
Mayor captación arterial
Mayor susceptibilidad a la agregación
Mayor susceptibilidad a la oxidación
Mayor captación por macrófagos y formación de células espumosas
Menor afinidad por el receptor de las LDL

*City Heart Study*²² la trigliceridemia posprandial mostró una potente asociación con los valores de partículas remanentes.

Los estudios observacionales, como PROCAM, han evidenciado claramente una relación pronóstica inversa entre colesterol HDL y morbimortalidad cardiovascular, con independencia de las concentraciones de colesterol LDL²³. 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 niveles subóptimos de colesterol HDL²⁴.

Las aportaciones del metaanálisis *Cholesterol Treatment Trialist's Collaborators*, con 14 estudios prospectivos, indican que la presencia de colesterol HDL bajo y/o triglicéridos elevados incrementa notablemente el riesgo vascular en los pacientes con diabetes²⁵. En un subanálisis del estudio TNT²⁶, la concentración de colesterol HDL alcanzadas a los 3 meses de tratamiento era un factor predictor de los episodios cardiovasculares graves en pacientes que alcanzaban el objetivo terapéutico de colesterol LDL inferior a 70 mg/dl. En estos pacientes un colesterol HDL por debajo de 37 mg/dl se asociaba a un incremento de riesgo de episodios cardiovasculares del 39%, comparado con el de los que tenían el colesterol HDL por encima de 55 mg/dl. 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 triglicéridos al riesgo cardiovascular de pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo y tratados con estatinas²⁷. En los que alcanzaban un colesterol LDL <70 mg/dl, la incidencia combinada de muerte, infarto de miocardio o síndrome coronario recurrente a los 30 días era superior en un 36% en los pacientes con triglicéridos >200 mg/dl (comparado con <200 mg/dl), mientras que se elevaba al 40% después de ajustar por el resto de factores de riesgo.

Riesgo microvascular y dislipidemia diabética

La dislipidemia aterogénica también se encuentra implicada en la patogenia de la microangiopatía diabética²⁸. Diversos estudios sugieren que los lípidos séricos pueden tener un papel causal en el desarrollo de los exudados duros retinianos y la maculopatía diabética²⁹⁻³¹. En el *Early Treatment Diabetes Retinopathy Study* (ETDRS), los pacientes con aumento de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos presentaban un riesgo mayor de desarrollar maculopatía²⁸. Asimismo, estas alteraciones lipídicas estaban implicadas en el desarrollo y la progresión de la retinopatía diabética. En este estudio, los triglicéridos fueron un factor de riesgo para la retinopatía proliferativa³². En el *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study* (DCCT/EDIC) la retinopatía se asociaba con la presencia de partículas LDL pequeñas y densas, con la concentración total de partículas LDL y con los niveles de apo B. Además, la gravedad de la retinopatía se asociaba positivamente con la concentración de triglicéridos y negativamente con la de colesterol HDL³³.

El incremento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos también está estrechamente asociado con la progresión de la albuminuria, un marcador de nefropatía³⁴. En el UKPDS, la hipertrigliceridemia se asociaba de forma independiente a la

aparición de micro y de macroalbuminuria³⁵. Un índice triglicéridos/colesterol HDL elevado se asocia también de forma independiente con la progresión de microalbuminuria³⁶. En lo relativo al papel de HDL en la nefropatía, algunos datos han mostrado que los pacientes con diabetes sin nefropatía tienen concentraciones de colesterol HDL superiores a aquellos con nefropatía, lo que sugiere la posibilidad de que el colesterol HDL pueda tener un efecto protector frente al desarrollo de albuminuria³⁷⁻³⁹.

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 elevación de triglicéridos junto a niveles elevados de colesterol total y colesterol LDL, así como un aumento en la excreción urinaria de albúmina⁴⁰. En una aportación adicional de dicho estudio, las concentraciones bajas de colesterol HDL y la hipertrigliceridemia se asociaban a neuropatía autonómica⁴¹.

Conclusión

La mejoría que se ha producido en las últimas décadas en la prevención de las enfermedades cardiovasculares está cambiando por el impacto de procesos como la diabetes y la obesidad. Los cambios lipídicos en la diabetes tipo 2 se atribuyen al aumento del flujo de ácidos grasos libres al hígado, secundario a la resistencia a la insulina. La dislipidemia aterogénica, caracterizada por el aumento de la concentración de triglicéridos, el descenso del colesterol HDL y la presencia de partículas LDL pequeñas y densas, desempeña un papel crucial en el incremento de la morbimortalidad cardiovascular de la diabetes. Por ello, aun cuando las alteraciones lipídicas en la diabetes son cuantitativamente de escasa importancia, cualitativamente existe la necesidad de intervenir para reducir el elevado riesgo cardiovascular de estos pacientes. Asimismo, este factor lipídico modificable se encuentra implicado en el riesgo de complicaciones microvasculares de los pacientes con diabetes. Considerados conjuntamente, estos datos respaldan la necesidad de aumentar la percepción de la importancia de la dislipidemia diabética en las complicaciones macro y microangiopáticas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87:4–14.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia.* 1991;34:877–90.
3. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009;5:150–9.
4. Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia. *Atheroscler Suppl.* 2002;3:47–51.
5. Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J.* 1985;110:1100–7.
6. U.K. Prospective Diabetes Study 27. Plasma lipids and lipoproteins at diagnosis of NIDDM by age and sex. *Diabetes Care.* 1997;20:1683–7.
7. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2000;106:453–8.
8. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:1225–36.
9. Mooradian AD, Haas MJ, Wong NC. Transcriptional control of apolipoprotein A-I gene expression in diabetes. *Diabetes.* 2004;53:513–20.
10. Beers A, Haas MJ, Wong NC, Mooradian AD. Inhibition of apolipoprotein AI gene expression by tumor necrosis factor alpha: roles for MEK/ERK and JNK signaling. *Biochemistry.* 2006;45:2408–13.
11. Vergès B, Petit JM, Duvillard L, Dautin G, Florentin E, Galland F, et al. Adiponectin is an important determinant of apoA-I catabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:1364–9.
12. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ.* 1998;316:823–8.
13. Krauss RM, Siri PW. Dyslipidemia in type 2 diabetes. *Med Clin North Am.* 2004;88:897–909.
14. Mooradian AD. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: current management guidelines. *Arch Intern Med.* 2003;163:33–40.
15. Ascaso JF, Fernández-Cruz A, González-Santos P, Hernández-Mijares A, Mangas 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. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse 3rd JR, Leiter LA, Linz LA, et al., ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1563–74.
17. 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.
18. Morrison A, Hokanson JE. The independent relationship between triglycerides and coronary heart disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:89–95.
19. Bitzur R, Cohen H, Kamari Y, Shaish A, Harats D. Triglycerides and HDL cholesterol: stars or second leads in diabetes? *Diabetes Care.* 2009;32 Suppl. 2:S373–7.
20. Zilversmit DB. Atherogenic nature of triglycerides, postprandial lipidemia, and triglyceride-rich remnant lipoproteins. *Clin Chem.* 1995;4:153–8.
21. 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.
22. 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.
23. Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest.* 2007;37:925–32.
24. 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.
25. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al., 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.
26. 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.
27. 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.
28. Jenkins AJ, Rowley KG, Lyons TJ, Best JD, Hill MA, Klein RL. Lipoproteins and diabetic microvascular complications. *Curr Pharm Des.* 2004;10:3395–418.
29. Chew EY, Klein ML, Ferris III FL, 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.
30. Ucgun 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Chaturvedi N, Fuller JH, Taskinen MR, for the EURODIAB PCS Group. Differing associations of lipid and lipoprotein disturbances with the macrovascular and microvascular complications of type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:2071–7.
38. 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.
39. 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.
40. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirogoviste C, et al., for the EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med.* 2005;352:341–50.
41. 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.