La hipertrigliceridemia familiar no se asocia a mayor prevalencia de complicaciones macrovasculares en la diabetes mellitus tipo 2

Carlos Alberto Aguilar-Salinas,^{a*} Erika Ramírez-Moguel,^a José Gallegos-Martínez,^a Octavio Leyva,^b Jorge Oseguera,^a Horacio Lozano^a y Francisco Gómez-Pérez^a

^aDepartamento de Endocrinología y Metabolismo ; ^bDepartamento de Cardiología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F., México.

Recibido: 17 de noviembre de 2004

Aceptado: 10 de diciembre de 2004

RESUMEN

La hipertrigliceridemia es un factor de riesgo cardiovascular en la diabetes. Esta anomalía es causada por varios mecanismos. En la hipertrigliceridemia familiar, la elevación extrema de triglicéridos se debe a acúmulo de lipoproteínas poco aterogénicas. Nuestro objetivo fue comparar el grosor de la capa íntima y media de la carótida y la prevalencia de insuficiencia coronaria o de estenosis carotídea en pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia familiar (n=41) vs controles hiperlipidémicos (n=15) o normolipidémicos (n=48) pareados por edad, sexo, tiempo de evolución de la diabetes y otros factores de riesgo cardiovascular. Además se midió la incidencia a cinco años de eventos cardiovasculares. La prueba de esfuerzo resultó anormal en una proporción similar en casos y controles (4.8 vs 6.2%). El grosor de la capa íntima y media de la carótida fue menor en los casos con hipertrigliceridemia familiar (0.55 ± 0.12 vs 0.63 ± 0.22 en controles normolipidémicos y 0.66 ± 0.18 mm en controles hiperlipidémicos ($p=0.02$)). La incidencia de complicaciones cardiovascular fue similar en los tres grupos. La hipertrigliceridemia familiar no se asocia a un aumento substancial en el número de complicaciones macrovasculares en personas con diabetes tipo 2, pese a la presencia de concentraciones extremas de triglicéridos y niveles bajos de colesterol HDL.

Palabras clave:

Complicaciones macrovasculares, diabetes tipo 2, hipertrigliceridemia, quilomicronemia, dislipidemias primarias

SUMMARY

Hypertriglyceridemia is a cardiovascular risk factor in type-2 diabetes. However, this abnormality may be caused by several mechanisms. In familial hypertriglyceridemia, a hyperlipidemia associated with type-2 diabetes, plasma accumulation of non atherogenic particles explains the presence of hypertriglyceridemia. Our objective was to compare the prevalence of coronary insufficiency and carotid artery stenosis in patients with type-2 diabetes with or without familial hypertriglyceridemia. Controls were paired against cases based on age, gender, diabetes duration, treatment and other cardiovascular risk factors. Controls had either a normal lipid profile (n=48) or hyperlipidemia (n=15). The intima-media thickness of the carotid arteries was significantly lower in cases compared to controls (0.55 ± 0.12 vs 0.63 ± 0.22 in normolipidemic controls and 0.66 ± 0.18 mm in hyperlipidemic subjects ($p=0.02$)). Exercise treadmill testing was abnormal in a similar proportion of cases and controls (4.8 vs 6.2%). Incidence of cardiovascular complications was not different between groups. We therefore conclude that severe hypertriglyceridemia due to familial hypertriglyceridemia is not associated with an increased prevalence of symptomatic atherosclerosis in patients with type-2 diabetes.

Key words:

Familial hypertriglyceridemia, type-2 diabetes, cardiovascular risk factors

Introducción

La enfermedad coronaria es la principal causa de muerte en personas con diabetes tipo 2. Uno de los determinantes más importantes de las complicaciones macrovasculares es la dislipidemia.¹ Las alteraciones en los lípidos séricos son frecuentes en la diabetes tipo 2. En México, la hipertrigliceridemia es la dislipidemia más común;² 74% de los casos tiene triglicéridos sanguíneos por arriba de 150 mg/dl. La anomalía es 6.13 veces más común que lo observado en la población sin diabetes (IC 95% 1.4-8.5). La magnitud del problema aumenta debido a que un porcentaje significativo de

los casos tienen concentraciones extremas de triglicéridos sanguíneos (> 500 mg/dl). El 13.3% de los pacientes con diabetes tienen hipertrigliceridemia severa, anomalía que es 4.79 veces más común que en el resto de la población (IC95% 1.08-7.7). Esta anomalía tiene prevalencia similar en todos los grupos de edad, excepto en los casos con diabetes entre 20-29 años quienes tienen una prevalencia mayor (33%).

La hipertrigliceridemia es un factor de riesgo cardiovascular, especialmente en personas con diabetes tipo 2.³ La anomalía se puede deber a más de un mecanismo. Entre las causas más comunes está la hiperglucemia crónica, la ingestión de alcohol, el consumo excesivo de azúcares simples y/o de

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Carlos Alberto Aguilar Salinas. Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Vasco de Quiroga 15, Col. Tlalpan. México D. F. 14000. Tel 55133891. Fax 55130002. Correo electrónico: caguilarsalinas@yahoo.com

grasas, la uremia, el uso de fármacos y la coexistencia de algunas dislipidemias primarias.⁴ La existencia de una dislipidemia primaria debe sospecharse en pacientes con diabetes con hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia mayor de 300 mg/dl.⁵ Las más frecuentes son la hipertrigliceridemia familiar (HTGF) y la hiperlipidemia familiar combinada (HLFC).

La HTGF se caracteriza por concentraciones extremas de triglicéridos (generalmente por arriba de 500 mg/dL) y de concentraciones normales o bajas de colesterol LDL.⁶ La mayoría de los pacientes tiene colesterol-HDL bajo. Contrario a lo que sucede con otras dislipidemias, la hipertrigliceridemia familiar no se asocia a un riesgo cardiovascular alto, pese a que con frecuencia existen elevaciones extremas de triglicéridos. Su complicación principal es la pancreatitis. Esta enfermedad se caracteriza por aumento del contenido de triglicéridos de las lipoproteínas producidas en el hígado (lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL por sus siglas en inglés)).⁷

El objetivo del estudio es comparar la prevalencia de complicaciones macrovasculares en pacientes diabéticos con o sin hipertrigliceridemia familiar. La evaluación se completó con la medición prospectiva de la incidencia de eventos cardiovasculares en los casos y en los controles con un seguimiento de al menos cinco años.

Material y Métodos

Diseño del estudio

Fue un estudio de cohortes, comparativo y longitudinal, observacional, en que se incluyeron 41 pacientes con diabetes e HTGF, 48 pacientes con diabetes sin dislipidemia y 15 individuos con diabetes y dislipidemia no causada por la hipertrigliceridemia familiar. Los pacientes fueron seleccionados en la consulta de dislipidemias del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición. La hipertrigliceridemia familiar fue diagnosticada en individuos con triglicéridos de ayuno por arriba de 300 mg/dl, que tuviesen una relación triglicéridos/colesterol cercana a 5 y con un familiar de primer grado con la misma anomalía en el perfil de lípidos. Ninguno de los familiares evaluados debía tener una hiperlipidemia mixta (hipertrigliceridemia más colesterol total > 200 mg/dl). La diabetes tipo 2 fue diagnosticada de acuerdo a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud.⁸

Los pacientes seleccionados como control fueron pareados con los casos por su edad ($\pm$ 3 años), sexo, duración de la diabetes ($\pm$ 2 años), tipo de tratamiento hipoglucemiante (sulfonilurea, metformin, combinación de dos o más hipoglucemiantes orales o insulina) y por la presencia de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial y tabaco. El proceso de pareamiento entre casos y control fue estrictamente aplicado; se incluyeron como máximo 2 controles por cada caso. Los controles normolipídicos (n=46) tenían al momento de la inclusión un perfil de lípidos normal (colesterol < 200 mg/dl, triglicéridos < 150 mg/dl y colesterol HDL > 35 mg/dl); en ninguna medición previa se les había detectado anomalías en el perfil de lípidos. Los controles hiperlipídicos podían tener colesterol y/o triglicéridos > 200 mg/dl. El estudio del perfil de lípidos de sus familiares descartaba la presencia de la hipertrigliceridemia familiar.

Se consideraron criterios de exclusión a la albuminuria, la uremia o la administración de medicamentos que causen anomalías en el perfil de lípidos. Tampoco se incluyeron sujetos con obesidad mórbida (índice de masa corporal > 40 kg/m²), menores de 18 años o mayores de 80.

La evaluación incluyó una historia clínica completa, el estudio del perfil de lípidos de dos o más familiares de primer grado y la obtención de muestras de sangre en donde se evaluó el perfil de lípidos y la HbA1c. La existencia de complicaciones cardiovasculares se investigó por medio de un electrocardiograma en reposo y una prueba de esfuerzo. Los resultados de esta prueba fueron interpretados siguiendo las recomendaciones de la American Heart Association.⁹ La evaluación se completó con un ultrasonido doppler de carótidas y la toma de presiones arteriales en los miembros inferiores. El ultrasonido de carótidas se realizó con un equipo Aspen con un transductor de 7.5MHz. Se midió el grosor de las capas íntima y media de la arteria carótida siguiendo el protocolo descrito por Pignoli.¹⁰ La presencia de insuficiencia arterial en miembros inferiores fue evaluada midiendo la relación de la presión arterial tomado en el brazo y la pierna. Una relación < 0.8 fue utilizada para diagnosticar insuficiencia arterial periférica.

Los pacientes fueron contactados, en promedio, 5 años después de la evaluación original. Se realizó una evaluación clínica buscando en forma intencionada la presencia de complicaciones vasculares. Se registró el perfil de lípidos y la glucemia obtenidos en su visita más reciente (en los 6 meses previos a la conclusión del estudio).

El estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos del Instituto. El desenlace primario para el estudio transversal fue un índice compuesto de la suma de las prevalencias de pruebas de esfuerzo positivas, obstrucción mayor de 60% de la luz de la arteria carótida y una relación brazo / pierna < 0.8. Se asumió una prevalencia de resultados positivos en el grupo control de 8% en la prueba de esfuerzo, de 5% en el ultrasonido carotídeo y 5% en la relación brazo / pierna. Por lo tanto, la prevalencia estimada del índice compuesto es de 18%. El número de casos incluido es capaz de detectar diferencias de 28% en el índice compuesto entre casos y controles. Las diferencias entre variables categóricas serán evaluadas empleando la prueba de Chi cuadrada. Las variables continuas fueron comparadas entre los grupos empleando ANOVA. Los determinantes del grosor de la capa íntima y media de la carótida fueron analizados por medio de un modelo de regresión logística. El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS v10 para Windows.

Resultados

Se incluyeron 41 casos con HTGF, 48 controles normolipídicos y 15 controles hiperlipídicos. Las características clínicas de los tres grupos se describen en el cuadro I. De acuerdo a lo esperado, no se observaron diferencias en los parámetros considerados para la selección de los controles. A la inclusión en el estudio, los grupos tenían, en promedio, 52 años y habían sido diagnosticados como afectados por la diabetes desde hace 7 años. La glucemia fue similar en todos grupos. El tratamiento

hipoglucemiante más frecuente fue la combinación de una sulfonilurea más metformin (39, 41.6 y 33.3% en casos, controles normolipidémicos e hiperlipidémicos respectivamente).

Las concentraciones de los lípidos séricos fueron de acuerdo a lo esperado. Los triglicéridos sanguíneos fueron significativamente mayores en los sujetos con HTGF. Como se muestra en el cuadro I, la relación triglicéridos / colesterol de los casos fue cercana a 5; este dato, considerado como característico de la HTGF, apoya la existencia de la HTGF en los casos. El colesterol total fue mayor en los casos seguido por el de los controles hiperlipidémicos; existieron diferencias significativas entre los tres grupos. La misma tendencia se observó para el colesterol no-HDL. El colesterol HDL de los casos fue significativamente menor que el de los controles normolipidémicos; no se observaron diferencias al compararlos contra los controles hiperlipidémicos.

En el cuadro II se muestra la proporción de cada grupo que tuvo anomalías en las pruebas empleadas para la detección de complicaciones cardiovasculares. En la evaluación inicial, ninguno de los casos o de los controles tuvo datos que sugirieran necrosis miocárdica en el electrocardiograma de reposo. La prueba de esfuerzo resultó positiva en dos individuos con HTGF y en tres sujetos control normolipidémicos. Los cinco casos fueron evaluados con estudios adicionales (gamagrama cardíaco) encontrándose en solo uno de ellos (un control normolipidémico) datos objetivos de isquemia o necrosis miocárdica. Ninguno de los participantes tuvo una relación brazo / pierna menor de 0.8. Finalmente, en el ultrasonido doppler de carótidas, sólo un individuo (perteneciente a los casos) tuvo una lesión que causará una obstrucción mayor a 70%. En el mismo estudio se midió el grosor de la capa íntima y media de la carótida, parámetro que se considera un marcador de la severidad del proceso aterosclerótico y un potente predictor de even-

tos cardiovasculares. Los resultados se muestran en el cuadro I. El grosor fue mayor encontrado en los controles hiperlipidémicos. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos; el parámetro fue menor en los casos ($p=0.02$) al compararlo con los controles hiperlipidémicos. Por medio de un modelo de regresión logística se analizó la contribución de los fenómenos evaluados en el grosor de la capa íntima y media. El modelo fue estadísticamente significativo (Chi cuadrada 72.5, $r^2=0.631$, $p=0.04$). Sólo dos fenómenos tuvieron significancia estadística. Estos fueron la hipertensión arterial ($p<0.002$) y el pertenecer al grupo de controles hiperlipidémicos ($p=0.02$).

Los pacientes fueron contactados cinco años después en promedio. Se evaluaron 35 casos (85%), 14 controles hiperlipidémicos (93%) y 37 controles normolipidémicos (77%). En el cuadro III se muestran los lípidos sanguíneos, la glucemia y las complicaciones observadas en cada grupo. Las diferencias observadas, entre los grupos, en sus lípidos séricos durante la evaluación inicial se mantuvieron presentes cinco años después. Sin embargo, en los casos con HTGF, se obtuvo una reducción significativa de los triglicéridos y un aumento del colesterol HDL comparado con el valor inicial. En los controles normolipidémicos se observó un deterioro pequeño de la glucemia, sin embargo, el valor promedio del perfil de lípidos se mantuvo normal. Los controles hiperlipidémicos tuvieron un descenso en la concentración del colesterol y de los triglicéridos, sin embargo, estos cambios no fueron estadísticamente significativos. En ellos, se observó un incremento del colesterol HDL. Sólo un control hiperlipidémico tuvo una complicación macrovascular (infarto cerebral). Un caso con HTGF falleció por un cáncer de vías biliares. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, en el número de casos perdidos en el seguimiento o en el número de eventos cardiovasculares.

Cuadro I. Características de los grupos de estudio

	Diabetes/ HTGF (n=41)	Controles diabéticos normolipidémicos (n=48)	Controles diabéticos hiperlipidémicos (n=15)	Valor de p
Edad (años)	52.3±10.8	52.2±10.3	50.2±10.3	0.79
Hombres (n)(%)	17 (41.5)	19 (39.6)	5 (33.3)	0.89
Mujeres (n)(%)	24 (58.5)	29 (60.4)	10 (66.6)	
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28.2±3.2	29±4.6	28.2±2	0.59
Tiempo de evolución de la diabetes (años)	7.2±8	6.6±7.2	6.5±6.3	0.91
Hipertensión arterial (n)(%)	14 (34)	18 (37.5)	2 (13.3)	0.21
Tabaquismo (n)(%)	19 (46.3)	19 (39.5)	9 (60)	0.38
Tratamiento hipoglucemiante				
Metformin (n)(%)	11 (26.8)	15 (31.2)	4 (26.6)	0.84
Sulfonilurea (n)(%)	8 (19.5)	7 (14.5)	6 (40)	
Mezcla (n)(%)	16 (39)	20 (41.6)	5 (33.3)	
Triglicéridos (mg/dl)	1154±1645	136±64	403±211	<0.001
Colesterol (mg/dl)	282±143	186±33	232±42	<0.001
Colesterol HDL (mg/dl)	30.1±4.6	43.3±12.8	31.8±13.8	<0.001
Colesterol noHDL (mg/dl)	252±143	143±30	200±44	<0.001
Glucosa (mg/dl)	166±71	159±55	188±78	0.3

Cuadro II. Complicaciones macrovasculares en los casos y en los controles

	Diabetes/ HTGF (n=41)	Controles diabéticos normolipidémicos (n=48)	Controles diabéticos hiperlipidémicos (n=15)	Valor de p
ECG concluyente de infarto antiguo	0	0	0	
Prueba de esfuerzo anormal (n)(%)	2(4.8)	3 (6.2)	0	NS
Doppler carotideo con lesión obstructiva > 70% (n)(%)	1(2.4)	0	0	NS
Relación brazo/pierna >0.8	0	0	0	
Índice compuesto (n)(%)	3 (7.3)	3 (6.2)	0	NS
Grosor de la capa íntima/media de la carótida (mm)	0.55±0.12*	0.63±0.22	0.66±0.18	0.07

*p=0.02 vs controles hiperlipidémicos.

NS= No significativo.

Cuadro III. Lípidos sanguíneos, glucemia y complicaciones macrovasculares después de 5 años de seguimiento.

	Diabetes + HTGF (n=35)	Controles diabéticos normolipidémicos (n=37)	Controles diabéticos hiperlipidémicos (n=14)	Valor de p
Triglicéridos (mg/dl)	317 ± 227 *	132 ± 55	338 ± 200	<0.001
Colesterol (mg/dl)	305 ± 293	193 ± 35	219 ± 42	<0.05
Colesterol HDL (mg/dl)	35.4 ± 10.3 *	47 ± 12	40 ± 9 *	<0.001
Glucosa (mg/dl)	177 ± 65	184 ± 74 *	192 ± 74	NS
Casos perdidos del seguimiento (n)(%)	6 (14.6)	11(23)	1 (6.6)	NS
Eventos vasculares(n)(%)	0	0	1 (6.6)	NS
Mortalidad (n)(%)	1 (2.4)	0	0	NS

*p< 0.05 comparado con la evaluación inicial

Discusión

En sujetos con diabetes tipo 2, la hipertrigliceridemia familiar no se asocia a un riesgo substancialmente mayor de sufrir complicaciones macrovasculares. La prevalencia de cardiopatía isquémica (detectado por una prueba de esfuerzo), de insuficiencia carotídea y de insuficiencia arterial de miembros inferiores fue similar en los pacientes con HTGF y en los controles normolipidémicos. Dos evidencias adicionales apoyan esta conclusión. Primero, no se observaron diferencias en el grosor de la capa íntima y media de la carótida entre los grupos. Segundo, la incidencia de las complicaciones macrovasculares no se modificó por la presencia de la HTGF. El riesgo cardiovascular no fue mayor pese a que los pacientes con HTGF fue el grupo con las concentraciones más altas de triglicéridos, colesterol y colesterol no HDL de todos los grupos incluidos en el estudio. Estos datos demuestran la importancia de hacer un diagnóstico etiológico de las dislipidemias.

Postulamos que las concentraciones extremas de triglicéridos y de colesterol observadas en la hipertrigliceridemia familiar no se asocian a un mayor número de eventos cardiovasculares debido a los mecanismos fisiopatológicos

que causan esta dislipidemia primaria.¹¹⁻¹⁴ Las características de las VLDL de pacientes con HTGF disminuyen su conversión en lipoproteínas con mayor potencial aterogénico (LDL). Como se muestra en la figura 1, las VLDL, en este padecimiento, se caracterizan por tener concentraciones altas de triglicéridos y un contenido mayor a lo normal de la apoproteína CIII.¹⁵ Ambos factores impiden que las VLDL sean sometidas a la acción de la lipasa lipoproteica, paso considerado como requisito indispensable en la síntesis de las LDL. Valores de triglicéridos en las VLDL mayores de 480 mg/dl causan la saturación de la actividad de la lipasa lipoproteica;¹⁶ este defecto se agrava por el aumento de la concentración de la apoCIII, el cual es un inhibidor natural de la actividad de esta lipasa. Otro factor que potencialmente explica los resultados aquí informados es la menor concentración de lipoproteína (a) encontrada en la HTGF. La lipoproteína (a) es un factor de riesgo cardiovascular. La eliminación de la lipoproteína (a) es mayor en presencia de concentraciones elevadas de triglicéridos como sucede en la HTGF.¹⁷ Por lo anterior, la HTGF disminuye la posibilidad de que se sinteticen al menos dos de las partículas (LDL y Lpa) que contribuyen a la progresión de la aterosclerosis en personas con diabetes.

La aterogenicidad de la hiperlipidemia de la diabetes tipo 2 ha sido demostrada por múltiples autores.¹⁸⁻²⁰ El aumento del grosor de la capa íntima y media de la carótida, observado en este informe en el grupo control con hiperlipidemia, es una prueba de ello. Sin embargo, el riesgo puede estar determinado tanto por la severidad de la dislipidemia como por el tipo de lipoproteínas acumuladas en el plasma.²¹ Este mecanismo explica porqué concentraciones extremas de triglicéridos no necesariamente favorecen la progresión de la aterosclerosis. Algunas de las lipoproteínas que los transportan, como los quilomicrones y las VLDLs nacientes, son pobres precursores de otras lipoproteínas aterogénicas; además, su capacidad para depositarse en las placas de ateroma es pequeña por su gran tamaño.²² Por lo anterior, el riesgo atribuible a una hiperlipidemia debe ser estimado tomando en cuenta tanto la concentración de los lípidos séricos como la causa que da origen a la anormalidad. La hipertrigliceridemia familiar es un claro ejemplo de ello.

Algunas limitaciones del estudio deben ser reconocidas. El tamaño de la muestra permite asegurar que la HTGF no se asocia a una diferencia mayor al 28% en el número de eventos cardiovasculares con relación al grupo control. Sin embargo, no es capaz de detectar diferencias de menor significancia clínica o la posibilidad de que la HTGF fuese un factor protector. Por lo anterior, se requieren estudios que incluyan un número mayor de casos y que tengan seguimiento a largo plazo. Pese a ello, los datos informados representan una aportación útil ya que estudios previos que han evaluado la dislipidemia asociada a la diabetes tipo 2 no han tomado en cuenta la causa de la dislipidemia ya que el estudio de los familiares no ha sido incluido en la evaluación.

En conclusión, la hipertrigliceridemia familiar no se asocia a un aumento substancial en el número de complicaciones macrovasculares en personas con diabetes tipo 2, pese a la presencia de concentraciones extremas de triglicéridos y niveles bajos de colesterol HDL. Estudios adicionales deberán analizar si su presencia deberá modificar o no la conducta recomendada en la actualidad en el manejo de la dislipidemia del paciente con diabetes.

Referencias

1. **Krolewky AS.** Epidemiology of late complications of diabetes mellitus. En Joslin's diabetes mellitus. Kahn CR, Weir GC (Eds). Lea & Febiger. 13a Edición Philadelphia, 1994, pp 610-617.

2. **Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Ríos JM, Gómez Pérez FJ, Rull JA, et al.** High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nation wide survey. *J Lipid Research* 2001;42:1298-307.
3. **Austin M, Hokanson JE, Edwards K.** Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998;81(4A):7B-12B
4. **Ballantyne C, Grundy SM, Oberman A, Kreisberg R, Havel R, Frost P, et al.** Hyperlipidemia: diagnostic and therapeutic perspectives. *J Clin Endoc Metab* 2000;5:2089-2112.
5. **Assmann G, Brewer HB.** Genetic (primary) forms of hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1991;68:13a-16a.
6. **Austin M, McKnight B, Edwards K, Bradley C, McNeely M, Psaty B, et al.** Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: a 20 year prospective study. *Circulation* 2000;101:2777-2782.
7. **Kissebah AH, Alfaarsi S, Adams PW.** Integrated regulation of very low density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein B kinetics in man: Normolipemic subjects, familial hypertriglyceridemia and familial combined hyperlipidemia. *Metabolism* 1981;30:856-868.
8. Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1197.
9. **Gibbons RJ, Balady, Beasley JW.** ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 1997;96:345-354.
10. **Pignoli P, Tremoli E, Poli A.** Intimal plus medial thickness of artery wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-1406.
11. **Austin MA, Hokanson JE.** Epidemiology of triglycerides, small dense low density lipoprotein and lipoproteína (a) as risk factors for coronary heart disease. *Med Clin North Am* 1994;78:99-115.
12. **Brunzell JD.** Myocardial infraction in the familial forms of hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1976;25:313-320.
13. **Eisenberg S.** Lipoprotein abnormalities in hypertriglyceridemia: significance in atherosclerosis *Am Heart J* 1987;113:555-561.
14. **Patsch JR.** Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994; 110 (Suppl): S23-S26.
15. **van Barlingen HH, Kock LA, de Man FH, Kelens DW, de Bruin TW.** *In vitro* lipolysis of human VLDL:effect of different VLDL composition in normolipidemia, familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 1996;121:75-84.
16. **Otto C, Ritter M, Richter W, Minkenberg R, Schwandt P.** Hemorrhologic abnormalities in defined primary dyslipoproteinemias with both high and low atherosclerosis risks. *Metabolism* 2001;50:166-170.
17. **Bartens W, Rader DJ, Talley G, Brewer HB.** Decreased plasma levels of lipoprotein (a) in patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 1994;108:149-157.
18. **Beckman J, Creager M, Libby P.** Diabetes and atherosclerosis. *JAMA* 2002;287:2570-2581.
19. **Howard B, Rodriguez B, Bennett P, Harris M, Hamman R, Kuller L.** Prevention conference VI. Diabetes and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;105:e132-152.
20. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26 (Suppl 1):S83-S86.
21. **Yarnell JWG, Patterson CC, Sweetnam PM, Thomas HF, Bainton D, Elwood PC, et al.** Do total and high density lipoprotein cholesterol and triglycerides act independently in the prediction of ischemic heart disease?. Ten-year follow-up of Caerphilly and Speedwell Cohorts. *Arterios Thromb Vasc Biol* 2001;21:1340-45.
22. **Gaw A.** Evidence based approach for the management of mixed hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1998; 137 Suppl:S97-S100.