

# Control glucémico y discordancia lipídica en pacientes diabéticos de alto y muy alto riesgo cardiovascular

## *Glycemic control and lipid discordance in diabetic patients with high and very high cardiovascular risk*

Dr. Walter Masson<sup>1</sup>, Dra. Melina Huerín<sup>1</sup>, Dr. Martín Lobo<sup>1</sup>, Dr. Gerardo Masson<sup>1</sup>, Dra. Graciela Molinero<sup>1</sup>, Dra. Alicia Curado<sup>1</sup>, Dra. Flavia Oliva<sup>1</sup>, Dra. Ivana Villa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Consejo de Epidemiología y Prevención Cardiovascular, Sociedad Argentina de Cardiología, Azcuénaga 980, C1115AAD, Buenos Aires, Argentina

### Resumen

**Introducción:** Los pacientes diabéticos presentan frecuentemente dislipidemia aterogénica. Los objetivos de nuestro trabajo fueron: 1) determinar la prevalencia de discordancia lipídica en una población con diabetes tipo 2; 2) investigar la asociación entre el control glucémico y la presencia de discordancia lipídica.

**Métodos:** Estudio descriptivo transversal, multicéntrico, de muestras consecutivas. Se incluyeron sujetos > 18 años con diagnóstico de diabetes tipo 2 de alto o muy alto riesgo cardiovascular. Independientemente del nivel de LDLc, se definió "discordancia lipídica" cuando el valor de no-HDLc superaba 30 mg/dl el valor de LDLc. Se realizó un modelo de regresión logística multivariado para determinar la asociación entre la HbA<sub>1c</sub> y la presencia de discordancia lipídica.

**Resultados:** Se incluyeron 515 pacientes (64% hombres, media de edad 62.1 ± 12.6 años). En total, el 43.7% mostró discordancia lipídica. Los pacientes con mayores niveles de HbA<sub>1c</sub> mostraron una mayor prevalencia de discordancia lipídica (tercil superior: 51.5% frente a tercil inferior: 37.1%, p < 0.05). En el análisis multivariado, luego de ajustar por la edad, el sexo, el índice de masa corporal y el uso de estatinas o fibratos, por cada 1% de incremento en la HbA<sub>1c</sub>, la posibilidad de presentar discordancia lipídica aumentó en promedio un 23% (OR: 1.23; IC 95%: 1.05-1.43; p < 0.05).

**Conclusión:** En esta población de pacientes con diabetes tipo 2, la prevalencia de discordancia lipídica fue considerable, y más frecuente cuando peor fue el control glucémico.

**PALABRAS CLAVE:** diabetes tipo 2; discordancia lipídica; control glucémico; LDLc; no-HDLc; HbA<sub>1c</sub>.

### Abstract

**Introduction:** Diabetic patients frequently show atherogenic dyslipidemia. The objectives of our work were: 1) to determine the prevalence of lipid discordance in a population of type 2 diabetics; 2) investigate the association between glycemic control and the presence of lipid discordance.

**Methods:** Cross-sectional, multicenter descriptive study of consecutive samples. Subjects > 18 years with a diagnosis of type 2 diabetes with high or very high cardiovascular risk were included. Regardless of the LDLc level, "lipid discordance" was defined when the non-HDL cholesterol value exceeded 30 mg/dl the LDLc value. A multivariate logistic regression model was performed to determine the association between HbA<sub>1c</sub> and the presence of lipid discordance.

**Results:** 515 patients were included (64% men, mean age 62.1 ± 12.6 years). Overall, 43.7% showed lipid discordance. Patients with higher HbA<sub>1c</sub> levels showed a higher prevalence of lipid discordance (upper tertile: 51.5% vs. lower tertile: 37.1%, p < 0.05). In the multivariate analysis, after adjusting for age, sex, body mass index and the use of statins or fibrates, for every 1% increase in HbA<sub>1c</sub>, the possibility of presenting lipid discordance increased on average by 23% (OR: 1.23; 95% CI: 1.05-1.43; p < 0.05).

**Conclusion:** In this population of patients with type 2 diabetes the prevalence of lipid discordance was considerable, being more frequent when glycemic control was poor.

**KEYWORDS:** type 2 diabetes mellitus; lipid discordance; glycemic control; LDLc; non-HDL cholesterol; HbA<sub>1c</sub>.

## INTRODUCCIÓN

El perfil lipídico en los pacientes con diabetes suele caracterizarse por un nivel elevado de triglicéridos, valores bajos de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y un mayor número de remanentes de colesterol y de partículas de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) pequeñas y densas.<sup>1</sup> Los niveles elevados de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, frecuentemente observados en pacientes con diabetes, se asocian con mayor riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos, incluso en pacientes con niveles controlados de LDLc.<sup>2,3</sup>

En general, el LDLc se considera el objetivo lipídico terapéutico principal, aunque las recomendaciones reconocen al colesterol no asociado con HDL (no-HDLc) como una meta lipídica relevante.<sup>4,6</sup> Este marcador lipídico es fácil de obtener y estima con mayor precisión el total de las partículas aterogénicas. Por consenso, la meta de no-HDLc se ubica 30 mg/dl por encima de la meta de LDLc.

Además, el peor control glucémico, estimado mediante los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>), se asocia frecuentemente con hipertrigliceridemia, colesterol elevado o HDLc bajo.<sup>7-9</sup>

Teniendo en cuenta lo anterior, planteamos la posibilidad de que los pacientes diabéticos con peor control glucémico presenten con mayor frecuencia niveles de no-HDLc 30 mg/dl por encima del valor de LDLc (discordancia lipídica).

Los objetivos de nuestro trabajo fueron: en primer lugar, determinar la prevalencia de discordancia lipídica en una población de pacientes adultos con diagnóstico de diabetes tipo 2; en segundo lugar, investigar la asociación entre el control glucémico y la presencia de discordancia lipídica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El presente es un estudio descriptivo transversal, multicéntrico, de muestras consecutivas obtenidas en consultorios de prevención cardiovascular de 5 centros de cardiología de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y del Gran Buenos Aires.

Se incluyeron en forma consecutiva los sujetos mayores de 18 años con diagnóstico de diabetes tipo 2, en los que se evaluaron variables clínicas y de laboratorio (perfil lipídico con 12 horas de ayuno que incluyó colesterol total, HDLc y triglicéridos) según las técnicas estandarizadas. El LDLc se calculó a partir de la fórmula de Friedewald,<sup>10</sup> mientras que el no-HDLc se obtuvo restando al colesterol total el valor de HDLc. La HbA<sub>1c</sub> se estimó por cromatografía líquida de alto rendimiento.

Para el siguiente análisis, se seleccionaron los pacientes con diabetes tipo 2 estratificados como de alto o muy alto riesgo cardiovascular según las recientes guías europeas sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular elaboradas por la *European Society of Cardiology* (ESC) en colaboración con la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD).<sup>11</sup>

Independientemente del nivel de LDLc, se definió que el paciente tenía “discordancia lipídica” cuando el valor de no-HDLc superaba 30 mg/dl el valor de LDLc. El control glucémico se determinó mediante el nivel de HbA<sub>1c</sub>.

El análisis de los datos categóricos se realizó con la prueba de *chi* cuadrado. Los datos continuos entre dos grupos se analizaron con la prueba de la *t* o de Mann-Whitney-Wilcoxon según la distribución de las variables. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes, mientras que luego de evaluar la normalidad, las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar o como mediana (rango intercuartílico 25-75) según el caso. Se utilizó la prueba de Pearson para determinar la correlación entre las dos ecuaciones para calcular el LDLc. Se analizó la concordancia entre ambas fórmulas para determinar qué proporción de sujetos alcanzó la meta de LDLc utilizando el índice kappa de Fleiss. Se definió acuerdo leve o reducido, aceptable o discreto, moderado, sustancial o muy bueno si el valor de kappa fue  $< 0.20$ , de entre 0.21 y 0.40, de entre 0.41 y 0.60, de entre 0.61 y 0.80 y de entre 0.81 y 1, respectivamente. Se realizó un modelo multivariado de regresión logística para determinar la asociación entre la HbA<sub>1c</sub> y la presencia de discordancia lipídica, que se ajustó por las variables que en el análisis univariado mostraran diferencias significativas o por aquellas variables clínicamente

relevantes (edad, sexo, uso de estatinas). Se expresó el resultado como *odds ratio* (OR) con su respectivo intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Se definió estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ , trabajando con pruebas de dos colas. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA 13 (Stata Corp, College Station, TX).

## RESULTADOS

Se incluyeron 515 pacientes (229 de alto riesgo y 286 de muy alto riesgo cardiovascular). El 64% eran hombres y la media de edad fue de  $62.1 \pm 12.6$  años. La duración de la enfermedad (mediana [rango intercuartílico]) fue de 5.5 (3.0-12.0) años. Los niveles promedio de LDLc, no-HDLc y HbA<sub>1c</sub> fueron  $95.4 \pm 38.3$  mg/dl,  $127.6 \pm 41.4$  mg/dl y  $7.1 \pm 1.3$  mg/dl, respectivamente. Las características de la población pueden observarse en la Tabla 1.

En general, el 43.7% tuvo discordancia lipídica, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos (hombres: 44.4% y mujeres: 42.4%,  $p = 0.66$ ) ni en los grupos tratados con estatinas o sin ellas (46.0% frente a 39.6%,  $p = 0.11$ ).

Al analizar las variables clínicas y de laboratorio no metabólicas (lipídicas o glucémicas) entre los grupos con discordancia lipídica o sin ella, las únicas que mostraron diferencias significativas fueron el índice de masa corporal (normopeso: 27.6%; sobrepeso: 40.2%; obesidad: 48.7%;  $p = 0.01$ ) y el uso de fibratos (3.5% frente a 20.0%,  $p < 0.05$ ). Las características no metabólicas de la población acorde con la presencia o no de discordancia lipídica pueden observarse en la Tabla 2.

El grupo con diabetes y discordancia lipídica mostró un nivel más elevado de HbA<sub>1c</sub> en comparación con el grupo sin discordancia ( $7.3\% \pm 1.4\%$  frente a  $6.9\% \pm 1.1\%$ ,  $p < 0.001$ ).

La proporción de sujetos con discordancia lipídica según el control glucémico (analizados por terciles de HbA<sub>1c</sub>,  $p < 0.05$ ) se muestra en la Figura 1.

En el análisis multivariado, luego de ajustar por la edad, el sexo, el índice de masa corporal y el uso de estatinas o fibratos, por cada 1% de incremento en la HbA<sub>1c</sub>, la posibilidad de presentar discordancia

Tabla 1. Características de la población (n = 515).

Variables continuas <sup>#</sup>	
Edad, años	62.7 (12.2)
Tiempo de diabetes, años	5.5 (3.0-12.0)
Presión arterial sistólica, mm Hg	128.9 (14.8)
Presión arterial diastólica, mm Hg	77.8 (10.4)
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	31.1 (5.8)
Creatinina, mg/dl	1.0 (0.4)
Glucemia, mg/dl	140.2 (71.8)
HbA <sub>1c</sub> , %	7.1 (1.3)
Colesterol total, mg/dl	171.4 (43.0)
HDLc, mg/dl	43.8 (12.4)
LDLc, mg/dl	95.4 (38.3)
no-HDLc, mg/dl	127.6 (41.4)
Triglicéridos, mg/dl	139.0 (100.0-189.0)
Variables categóricas, %	
Sexo masculino	64.3
Hipertensión arterial	72.0
Tabaquismo activo	10.3
Antecedentes heredofamiliares de enfermedad cardiovascular precoz	11.3
Prevención secundaria	38.3
Daño de órgano blanco*	40.4
Muy alto riesgo cardiovascular	55.5
Uso de insulina	24.3
Uso de estatinas	63.7
Uso de estatinas de alta potencia	25.8
Uso de ezetimibe	9.7
Uso de fibratos	10.7
Uso de metformina	79.4
Uso de inhibidores SGLT-2	8.5
Uso de agonistas GLP-1	7.4

# Media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico 25-75) según la distribución de las variables.

\* Microalbuminuria, retinopatía o neuropatía.

HbA<sub>1c</sub>, hemoglobina glucosilada; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; no-HDLc, colesterol no asociado con HDL; SGLT-2, cotransportador sodio-glucosa tipo 2; GLP-1, péptido 1 similar al glucagón.

lipídica aumentó en promedio un 23% (OR: 1.23; IC 95%: 1.05-1.43;  $p < 0.05$ ).

En el análisis general, la correlación entre el no-HDLc y el LDLc fue muy buena ( $r = 0.823$ ) (Figura 2). Dicha correlación fue más alta en el

Tabla 2. Características de la población acorde con la presencia de discordancia lipídica.

	Sin discordancia (n = 290)	Con discordancia (n= 225)	p
<b>VARIABLES CONTINUAS*</b>			
Edad, años	63.4 (13.6)	61.7 (10.1)	0.11
Tiempo de diabetes, años	5.9 (3.0-12.0)	5.8 (3.0-12.0)	0.92
Creatinina, mg/dl	0.98 (0.48)	1.02 (0.37)	0.24
Presión arterial sistólica, mm Hg	128.9 (14.8)	128.7 (13.5)	0.83
Presión arterial diastólica, mm Hg	77.8 (10.4)	78.3 (10.2)	0.60
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	31.1 (5.8)	32.1 (5.2)	0.03
<b>VARIABLES CATEGÓRICAS, %</b>			
Sexo masculino	63.5	65.3	0.65
Tabaquismo activo	9.3	11.6	0.66
Hipertensión arterial	72.1	72.0	0.98
Antecedentes heredofamiliares de enfermedad vascular precoz	11.4	11.1	0.92
Prevención secundaria	38.6	37.8	0.85
Daño de órgano blanco*	36.7	44.5	0.19
Muy alto riesgo cardiovascular	44.8	42.1	0.84
Uso de estatinas	61.0	67.1	0.15
Uso de estatinas alta potencia	25.3	25.8	0.82
Uso de ezetimibe	9.3	10.2	0.73
Uso de fibratos	3.5	20.0	< 0.05
Uso de insulina	23.8	25.0	0.75
Uso de metformina	76.9	82.7	0.11
Uso de inhibidores de SGLT-2	6.9	10.7	0.13
Uso de agonistas de GLP-1	6.8	8.0	0.64

# Media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico 25-75) según la distribución de las variables.

\* Microalbuminuria, retinopatía o neuropatía.

SGLT-2, cotransportador sodio-glucosa tipo 2; GLP-1, péptido 1 similar al glucagón.

grupo con mejor control glucémico (tercil inferior de HbA<sub>1c</sub>) en comparación con los pacientes diabéticos con peor perfil glucémico (tercil superior de HbA<sub>1c</sub>) (Figura 3).

Figura 1. Prevalencia de discordancia lipídica según el control glucémico (terciles de hemoglobina glucosilada [HbA<sub>1c</sub>]).

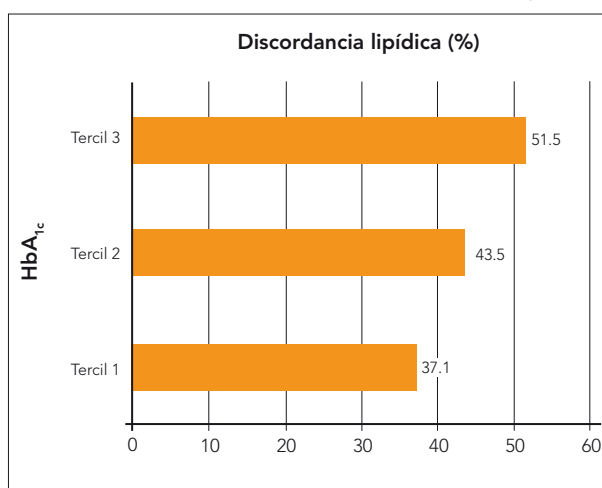
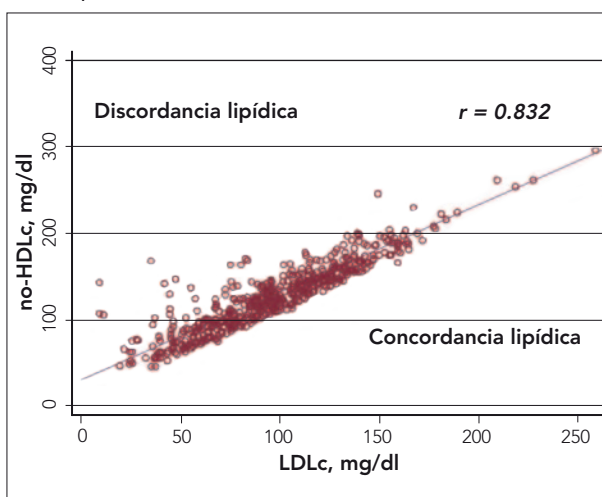


Figura 2. Correlación entre el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y el colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (no-HDLc) en toda la población.

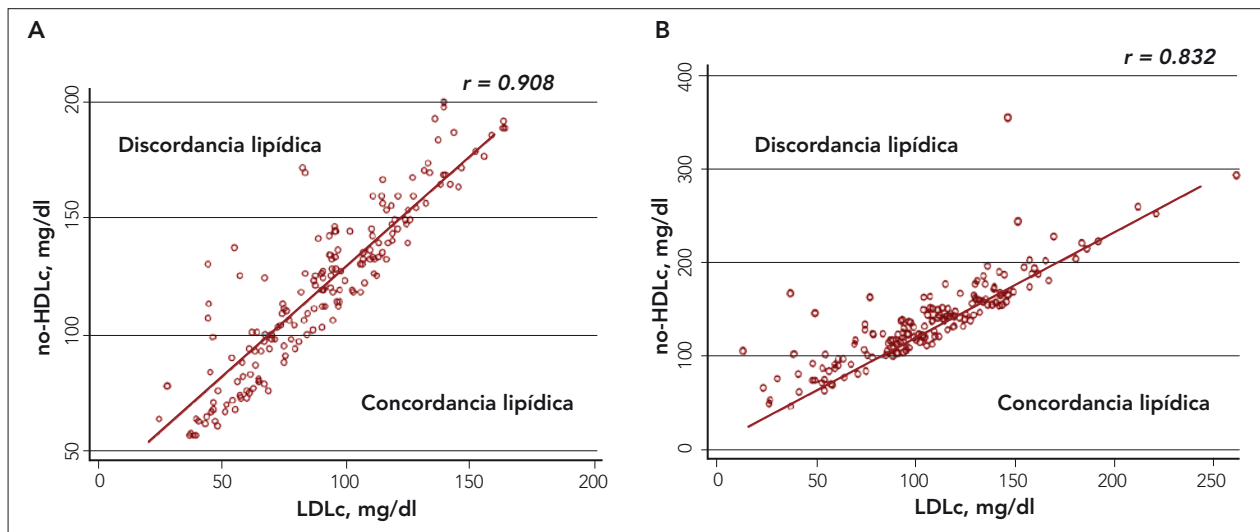


## DISCUSIÓN

El hallazgo principal de nuestro estudio fue que la prevalencia de discordancia lipídica en pacientes con diabetes tipo 2 fue considerable, y más frecuente cuando peor fue el control glucémico.

Los pacientes con diabetes tipo 2 suelen tener obesidad de predominio central y un perfil lipídico altamente aterogénico.<sup>12</sup> La liberación por parte del tejido adiposo de adipoquinas proinflamatorias favorece la resistencia a la insulina. En este contexto, se produce un aumento de la liberación de ácidos

Figura 3. Correlación entre el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y el colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (no-HDLc) según el control glucémico.



A. Tercil inferior de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>); B. Tercil superior de HbA<sub>1c</sub>.

grasos libres desde los adipocitos, que inducen la síntesis hepática de triglicéridos y estimulan la producción de apolipoproteína B. De este modo, la resistencia a la insulina promueve una sobreproducción de partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ricas en triglicéridos.<sup>13</sup> Asimismo, la mayor actividad de la lipoproteinlipasa endotelial y de la lipasa hepática sobre las partículas ricas en triglicéridos inducen el aumento en los remanentes de VLDL y de partículas LDL pequeñas y densas.

La medición de muchas de estas partículas aterogénicas es compleja en la práctica clínica habitual, ya sea por inaccesibilidad, costos elevados o falta de estandarización de los métodos utilizados. Sin embargo, el cálculo del no-HDLc es fácil de obtener, no implica un costo adicional y esencialmente representa la suma del colesterol de las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B, es decir, las lipoproteínas aterogénicas.<sup>14</sup>

El análisis de discordancia es una técnica analítica en la que las variables biológicamente vinculadas son analizadas por grupos de concordancia o discordancia entre sus distribuciones relativas.<sup>15</sup> En nuestra investigación, hemos definido “discordancia lipídica” arbitrariamente, pero de una manera práctica y original. Para cada paciente, clasificamos el patrón lipídico como discordante si el nivel de

no-HDLc excedía 30 mg/dl el valor de LDLc. Dicho de otra forma, para cualquier valor de LDLc, si el no-HDLc superaba los 30 mg/dl de diferencia, se consideraba discordante. Por lo tanto, el valor clínico de este análisis está más estrechamente relacionado con el número de partículas aterogénicas que con la masa total de colesterol.

Nuestro grupo de trabajo demostró previamente en un grupo de pacientes en prevención primaria y en un subgrupo de sujetos con obesidad, la asociación entre la discordancia lipídica y la presencia de ateromatosis carotídea.<sup>16,17</sup> En esta oportunidad, exploramos específicamente a un grupo de pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 y analizamos la relación entre el control glucémico y la presencia de discordancia lipídica.

Los estudios previos que evaluaron el cumplimiento de las metas de LDLc y no-HDLc han mostrado cierta discordancia en pacientes con diabetes.<sup>18,19</sup> Sin embargo, dichos estudios no evaluaron la “discordancia lipídica” para cualquier valor de LDLc, sino que simplemente analizaron las metas recomendadas por las guías en ese momento histórico. Asimismo, tampoco las investigaciones previamente mencionadas evaluaron si la discordancia lipídica variaba acorde con el mayor o menor control glucémico. En nuestro trabajo demostramos que independientemente del valor de



LDLc, un 43.7% de la población tenía discordancia lipídica, y dicha proporción aumentó cuando el control glucémico empeoró.

La recurrencia de eventos cardiovasculares a pesar de alcanzar el objetivo recomendado de LDLc se denomina riesgo residual, fenómeno frecuente en pacientes con diabetes.<sup>20,21</sup> Múltiples mecanismos explican el riesgo residual lipídico, aunque el factor principal es la diferencia entre el valor estimado de LDLc y la cantidad real de partículas aterogénicas circulantes.<sup>22,23</sup>

La novedosa forma de individualizar a los sujetos con diabetes que presentan un perfil lipídico aterogénico utilizada en nuestro trabajo demuestra que gran proporción de sujetos con diabetes presentan un perfil lipídico desfavorable, más aún cuando el control de su diabetes no es adecuado.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, dado su diseño, no puede excluirse la posibilidad de sesgos. La población con diabetes que concurre a los consultorios de prevención cardiovascular no necesariamente representa a la población general. En segundo lugar, en nuestro trabajo utilizamos la fórmula de Friedewald para calcular el LDLc. Este cálculo no debe utilizarse cuando el nivel de triglicéridos es igual o supera los 400 mg/dl. Sin embargo, en nuestra población, solo el 3.1% de los sujetos con diabetes tuvo un valor de triglicéridos superior a dicho umbral. En tercer lugar, se seleccionaron sujetos con riesgo cardiovascular alto o muy alto.

El motivo de excluir a los pacientes con riesgo moderado es que en nuestra población solo se encontraron 13 casos con estas características, lo que dificultó la interpretación de los resultados en esta subpoblación. Finalmente, no se analizó la discordancia lipídica contemplando los niveles de apolipoproteína B por contar con su determinación en muy pocos casos.

## CONCLUSIÓN

En esta población de pacientes con diabetes tipo 2, la prevalencia de discordancia lipídica (no-HDLc > LDLc + 30 mg/dl) fue considerable, y más frecuente cuando peor fue el control glucémico estimado por

el nivel de HbA<sub>1c</sub>. Identificar y actuar precozmente en estos pacientes podría reducir de manera considerable el riesgo cardiovascular residual.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bosomworth NJ. Approach to identifying and managing atherogenic dyslipidemia: a metabolic consequence of obesity and diabetes. *Can Fam Physician* 59:1169-1180, 2013.
2. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res* 118:547-563, 2016.
3. Toth PP. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag* 12:171-183, 2016.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J pii:ehz455*, Aug 31 2019.
5. Brea A, Hernández-Mijares A, Millán J, Ascaso JF, Blasco M, Díaz A, et al. Non-HDL cholesterol as a therapeutic goal. *Clin Investig Arterioscler pii:S0214-9168(19)30124-X*, Dec 2 2019.
6. Pedro-Botet J, Mantilla-Morató T, Díaz-Rodríguez Á, Brea-Hernando Á, González-Santos P, Hernández-Mijares A, et al. The role of atherogenic dyslipidaemia in clinical practice guidelines. *Clin Investig Arterioscler* 28:65-70, 2016.
7. Selim S. Frequency and pattern of chronic complications of diabetes and their association with glycemic control. *Diabetes Metab Syndr* 11(Suppl 1):S311-S314, Nov 2017.
8. Shahwan MJ, Jairoun AA, Farajallah A, Shanabli S. Prevalence of dyslipidemia and factors affecting lipid profile in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr* 13:2387-2392, 2019.
9. Artha IMJR, Bhargah A, Dharmawan NK, Pande UW, Triyana KA, Mahariski PA, et al. High level of individual lipid profile and lipid ratio as a predictive marker of poor glycemic control in type-2 diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag* 15:149-157, 2019.

10. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18:499-502, 1972.
11. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* pii:ehz486, Aug 31 2019.
12. Hirano T. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb* 25:771-782, 2018.
13. 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* 28:1225-1236, 2008.
14. Su X, Kong Y, Peng D. Evidence for changing lipid management strategy to focus on non-high density lipoprotein cholesterol. *Lipids Health Dis* 18(1):134, 2019.
15. Sniderman AD, Lamarche B, Contois JH, de Graaf J. Discordance analysis and the Gordian Knot of LDL and non-HDL cholesterol versus apoB. *Curr Opin Lipidol* 25:461-467, 2014.
16. Masson W, Lobo M, Molinero G, Siniawski D. Discordant lipid pattern and carotid atherosclerotic plaque. Importance of remnant cholesterol. *Arq Bras Cardiol* 108:526-532, 2017.
17. Masson W, Siniawski D, Lobo M, Molinero G. Lipid discordance and carotid plaque in obese patients in primary prevention. *Endocrinol Diabetes Nutr* 65:39-44, 2018.
18. Modi KD, Chandwani R, Ahmed I, Kumar KV. Discordance between lipid markers used for predicting cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr* 10(1 Suppl 1):S99-S102, 2016.
19. Idris I, Al-Ubaidi F. Discordance between non-HDL cholesterol and LDL cholesterol levels in patients with diabetes without previous cardiovascular events. *Diabetes Metab* 36:299-304, 2010.
20. Davidson MH. Reducing residual risk for patients on statin therapy: the potential role of combination therapy. *Am J Cardiol* 96(7):3K-13K, 2005.
21. Cromwell WC, Otvos JD. Heterogeneity of low-density lipoprotein particle number in patients with type 2 diabetes mellitus and low-density lipoprotein cholesterol < 100 mg/dl. *Am J Cardiol* 98:1599-1602, 2006.
22. Athyros VG, Doumas M, Imprialos KP, Stavropoulos K, Georgiou E, Katsimardou A, et al. Diabetes and lipid metabolism. *Hormones (Athens)* 17:61-67, 2018.
23. Suzuki K, Oikawa T, Nochioka K, Miura M, Kasahara S, Sato M, et al. Elevated serum non-HDL (high-density lipoprotein) cholesterol and triglyceride levels as residual risks for myocardial infarction recurrence under statin treatment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 39:934-944, 2019.