

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Belgyógyászati Intézet, Debrecen,¹ Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged,² Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Szívgyógyászati Klinika, Pécs,³ Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Gyógyszerfejlesztési Koordinációs Központ, Debrecen,⁴ Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest⁵

A dyslipidaemia szerepe a kardiális autonóm neuropathia kialakulásában 2-es típusú diabeteses betegekben

Sztanek Ferenc dr.,⁽¹⁾ Jakab Áron András,⁽¹⁾ Jebelovszki Éva dr.,⁽²⁾ Gaszner Balázs dr.,⁽³⁾ Páll Dénes dr.,⁽⁴⁾ Kempler Péter dr.,⁽⁵⁾ Harangi Mariann dr.⁽¹⁾

Összefoglalás

A 2-es típusú diabetes mellitushoz számos mikrovaszkuláris szövődmény, többek között distalis perifériás polyneuropathia és kardiális autonóm neuropathia (CAN) társulhat, amelyek mindegyike hozzájárul a diabeteshez társuló kedvezőtlen morbiditási és mortalitási statisztikákhoz. Számos, nagy betegszámon elvégzett klinikai vizsgálat igazolta, hogy a T2DM-hez társuló dyslipidaemia hozzájárul a neuropathia kialakulásához és progressziójához a vércukorkontrolltól függetlenül. Az atherogen dyslipidaemiát az emelkedett szérumtrigliceridszint, a nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin alacsony szintje és a kicsi, denz alacsony sűrűségű lipoproteinrészecskék gyakoribb előfordulása jellemzi. Számos korábbi vizsgálat eredménye igazolta, hogy a hypertriglyceridaemia és az egyéb lipideltérések szignifikáns és független előrejelzői a CAN megjelenésének, és a CAN prevalenciája gyakoribb magasabb lipidprofil-kockázati értékek esetén. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a lipidszintek jelentős hatást gyakorolnak a CAN kialakulására, ami segíthet megérteni biológiai szerepüket is.

■ **Kulcsszavak:** 2-es típusú diabetes mellitus, kardiális autonóm neuropathia, dyslipidaemia, hypertiglyceridaemia, nagy sűrűségű lipoproteinfrakció

Role of dyslipidemia in the development of cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus

Summary: Type 2 diabetes mellitus is associated with multiple microvascular complications including distal peripheral polyneuropathy and cardiac autonomic neuropathy, all of which contribute to diabetes-associated morbidity and mortality. Several large-scale clinical studies have indicated that dyslipidemia linked to T2DM is associated with the development and progression of neuropathy, independently of glycemic control. Atherogenic dyslipidemia in diabetes is characterized by elevated serum triglyceride and low serum high-density lipoprotein levels, as well as by high prevalence of small dense low-density lipoprotein particles. The findings of several previous studies offer evidence that hypertriglyceridemia and the further abnormalities of lipid profile are significantly and independently associated with CAN, and that CAN prevalence was frequent among patients with higher lipids profiles risk scores. These findings indicate that the lipids profile might influence the development of CAN, providing insight into biological functions.

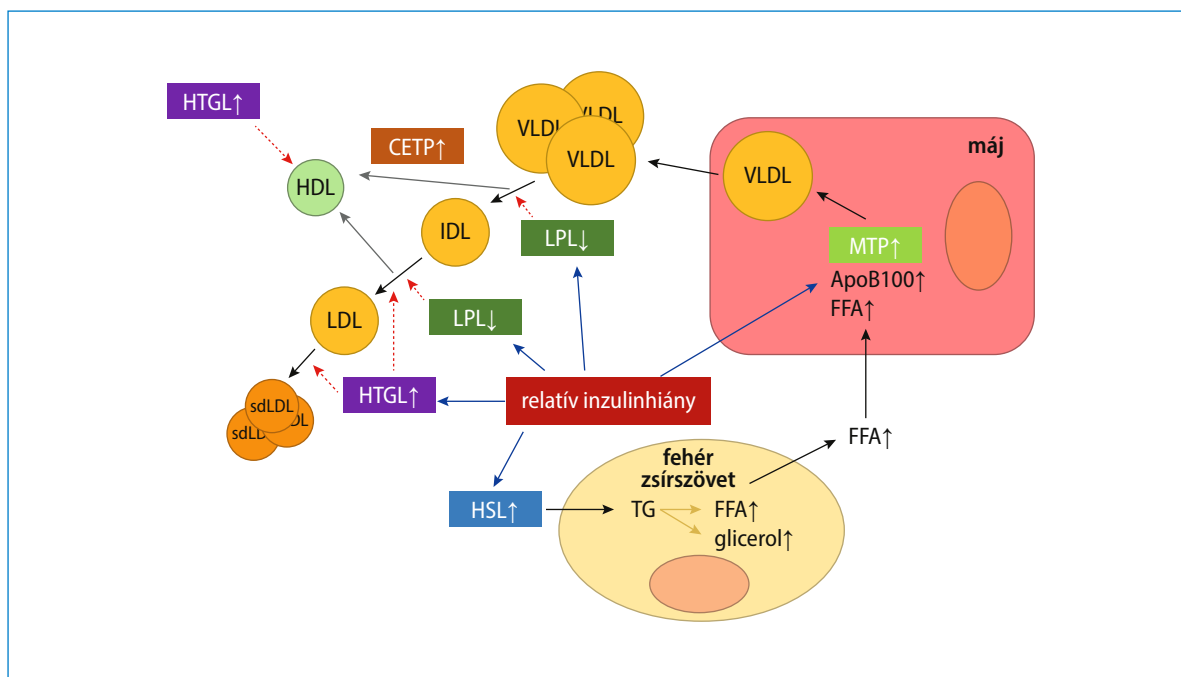
■ **Keywords:** type 2 diabetes mellitus, cardiac autonomic neuropathy, dyslipidemia, hypertriglyceridemia, high-density lipoprotein

Rövidítésjegyzék:

Apo B100: apolipoprotein B100; **CETP:** koleszterinészter-transzfer fehérje (cholesteryl ester transfer protein); **DAN:** diabeteses autonóm neuropathia; **DSPN:** distalis sensoros polyneuropathia; **FFA:** szabad zsírsav (free fatty acid); **HDL:** nagy sűrűségű lipoprotein (high-density lipoprotein); **HSL:** hormonszenzitív lipáz (hormone-sensitive lipase); **HTGL:** hepatikus triglicerid-lipáz; **IDL:** közepes sűrűségű lipoprotein (intermediate-density lipoprotein); **IRS:** inzulinreceptor-szubsztrát (insulin receptor substrate); **LOX-1:** lecitin-szerű oxLDL receptor (lecitin-like oxLDL receptor); **LPL:** lipoprotein-lipáz; **MTP:** mikroszomális transzfer fehérje (microsomal transfer protein); **NRF-1:** nukleáris respiratorikus faktor-1; **PGC-1 α :** peroxisoma-proliferátor-aktivált gammareceptor-koaktivátor-1-alfa (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha); **PKC:** proteinkináz-C; **ROS:** reaktív oxigéngyökök (reactive oxygen species); **sdLDL:** kis, denz alacsony sűrűségű lipoprotein (small, dense low-density lipoprotein); **TGF- β :** transzformáló növekedési faktor- β (transforming growth factor beta); **VLDL:** nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein (very-low-density lipoprotein)

A 2-es típusú diabetes mellitus előfordulási gyakorisága az elhízás és túlsúly gyakoriságának növekedésével párhuzamosan folyamatosan nő világszerte. 2018-ban a T2DM-ben szenvedő betegek arányát a felnőtt lakosság 8,8%-ára, számát mintegy 500 millióra becsülték, és a prevalencia a fejlett és fejlődő országokban is emelkedik.¹ Ezzel egyidejűleg, a diabeteshez társuló szövödmények arányában ugyanilyen drasztikus emelkedés várható. Így

egyre nagyobb figyelem irányul a cukorbetegség egyik legkritikábban felismert és nehezen kezelhető szövödményére, az autonóm idegrendszer károsodására okozta súlyos kardiovaszkuláris működészavarra, amelyet diabeteses autonóm neuropathiaként (DAN) ismernek. A morbiditás és mortalitás szempontjából kiemelt fontosságú a kardiális autonóm neuropathia (CAN), amely a T2DM-ben 15 éves betegségtartam esetén a betegek akár 65–73%-ában kimutatható, és szorosan



1. ábra. A jellegzetes diabeteses lipideltérések kialakulásának mechanizmusa

összefügg a szénhidrátháztartás kontrolljával és a hemoglobín A_{1c} (HbA_{1c}) szintjével.² Egyes vizsgálatok alapján a CAN már prediabetesben is kialakulhat, különösen a csökkent glukóztolerancia és emelkedett éhgyomri vércukorérték együttes előfordulásával járó esetekben, ahol a prevalencia elérheti a 11,4%-ot.³ A CAN jelenléte mind 1-es típusú, mind 2-es típusú cukorbetegségben a jövőbeni szív- és érrendszeri betegségek előfordulásának kockázati tényezője, ezért a korai diagnosztikája jelentős szereppel bírhat a fő kardiovaszkuláris események, mint a szívinfarktus, stroke és szívelégtelenség megelőzése szempontjából.⁴

Ugyancsak gyakori a cukorbetegséghez társuló mennyiségi és minőségi lipideltérések megjelenése, amelyeket összefoglalóan diabeteses, vagy más néven atherogen dyslipidaemiának neveznek. A T2DM-re jellemző lipideltérések közül az emelkedett trigliceridszint, a kicsi, denz alacsony sűrűségű lipoprotein (sdLDL) részecskék magasabb aránya és a nagy sűrűségű lipoprotein (HDL) alacsony szintje a legjellemzőbb. A lipideltérések kialakulásának hátterében a szabad zsírsavak (FFA) szintjének az inzulinrezisztencia miatti emelkedése áll, ami a kilomikron és a very-low-density lipoprotein (VLDL) fokozott termeléséhez vezet mind éhgyomri, mind postprandialis állapotban.⁵

A korszerű vizsgálati módszerekkel a diabeteses dyslipidaemia néhány további komponensét is azonosították, igazolódott például a közepes sűrűségű lipoprotein (IDL) magasabb szintje. Leírták számos enzim expressziójának és szabályozásának a zavarát, köztük a hormonszenzitív lipáz (HSL), a mikroszomális transzfer fehérje (MTP), a lipoproteinlipáz (LPL) és a hepatikus trigliceridlipáz (HTGL) nem megfelelő működését a fokozott inzulinrezisztencia és a relatív inzulinhiány következményeként (1. ábra).⁶

Bár a DAN a cukorbetegség egyik leggyakoribb szövődménye, gyakran későn kerül felismerésre, ami jelentősen hozzájárul a diabeteses betegek életminőségének romlásához és a korai halálozás magas kockázatához. Míg a perifériás neuropathia kialakulásában a dyslipidaemia oki szerepe egyértelműnek tűnik,⁷ az autonóm neuropathia kialakulásában betöltött szerepéről kevesebb adat áll rendelkezésre.

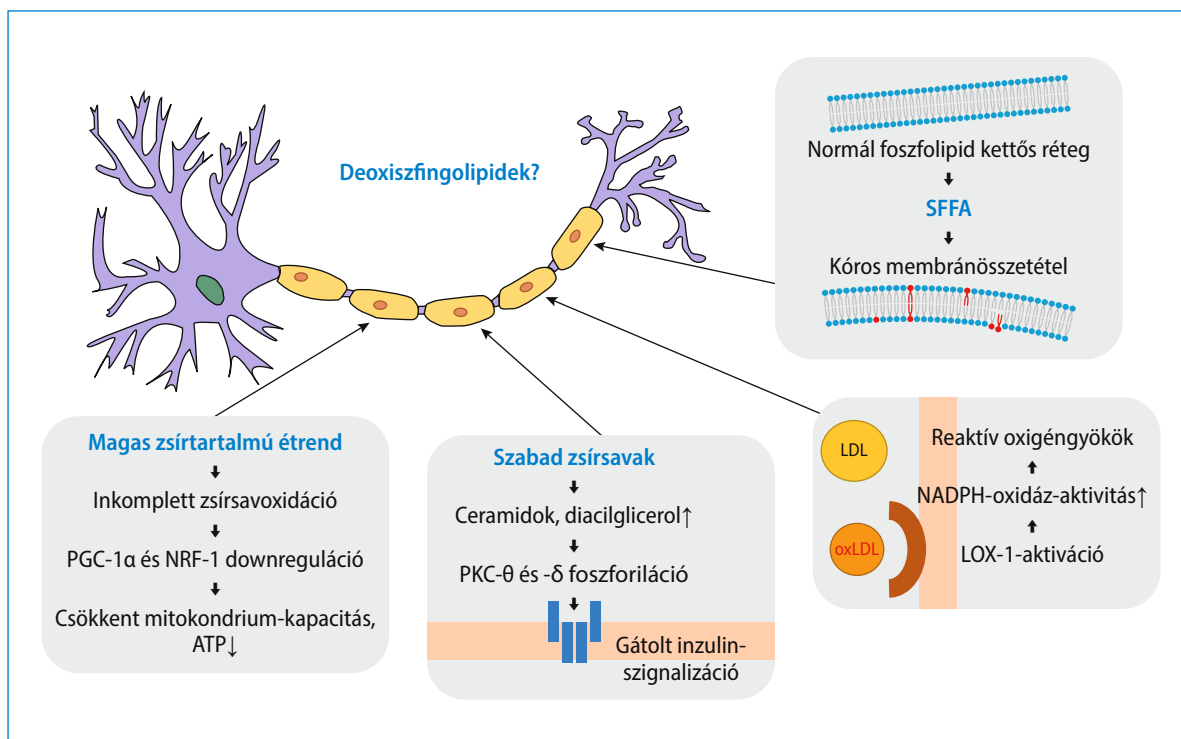
A dyslipidaemiához társuló neuropathia kialakulásának és progressziójának lehetséges mechanizmusai

A neuropathia kialakulásának pontos mechanizmusa dyslipidaemiában nem tisztázott, de a lipidabnormalitásokkal járó fokozott oxidatív stressznek lehet a legfontosabb szerepe. A fokozott oxidatív stressz elősegíti a neuropathia kialakulásban kulcsszerepet játszó kóros metabolikus útvonalak, így a poliol- és hexózamin-útvonal, az előrehaladott glikációs végtermékek, a poli-ADP-ribóz polimeráz és a proteinkináz-C (PKC) aktivációját.⁸ Patkánymodellben önmagában a zsírban gazdag étrend növeli az oxidatív stressz mértékét, és károsítja a sensoros és motoros idegi vezetési sebességet még a csökkent glukóztolerancia kialakulása előtt.⁹

Az LDL oxidatív módosulása és az oxidált LDL kötődése a lecitin-like oxLDL receptorokhoz (LOX-1) a NADPH-oxidáz aktivációján keresztül növeli a reaktív oxigénradikálok (ROS) termelését. A dorzális ideggyökök ganglionjai képesek a LOX-1-expresszióra, és distalis polyneuropathiás betegekben a folyamat jelenlétét igazolták.¹⁰ Az FFA emelkedett szintje az intracelluláris diacilglicerol- és ceramidszint emelkedésével jár, ami aktiválja a PKC- θ és - δ izoformákat és egyes szerin-treonin kinázokat, amelyek az inzulinreceptor-szubsztárt (IRS) foszforilációjához vezetnek csökkentve annak jelátviteli kapacitását.¹¹

Az emelkedett FFA-szint tovább növeli a telített zsírsavak magas citoplazmatikus koncentrációját, ami a sejtmembrán szerkezetének megbomlásához vezet, csökkentve annak flexibilitását, elektromos vezetőképességét és jelátviteli hatékonyságát.¹² A magas zsírtartalmú étrend okozta FFA-emelkedés emellett gátolja a légzési lánc megfelelő működését, ami a zsírsavak tökéletlen oxidációjához vezet. Ezek a peroxisoma-proliferátor-aktivált gamma-receptor koaktivátor-1-alfa (PGC-1 α) és a nukleáris respiratorikus faktor-1 (NRF-1) csökkent expresszióját váltják ki, ami a mitokondriális ATP-termelés csökkenését, ezzel a sejtműködés energetikai zavarát okozza a neuronokban.¹³

A szingolipidek a sejtmembránok felépítésében és a jelátviteli folyamatokban kulcsszerepet játszanak. Egyes, a cukorbetegségben felszaporodó atípusos szingolipidek, például



2. ábra. A dyslipidaemiához társuló neuropathia kialakulásának és progressziójának lehetséges mechanizmusai

a deoxiszfingolipidek szintén neurotoxikus hatást fejtenek ki, eddig ismeretlen mechanizmuson keresztül.¹⁴ Az idegsejtek és rostok károsodásának legfontosabb lehetséges okait a 2. ábra foglalja össze.

A dyslipidaemiához társuló alacsony fokú gyulladás szerepe szintén felvetődött, mivel a gyulladásos citokinek, köztük a tumor nekrosis faktor- α (TNF- α) és a transzformáló növekedési faktor faktor- β (TGF- β) szintje a zsírban gazdag étrend hatására szintén megemelkedik. Igaz, a gyulladást csökkentő gyógyszeres kezelések hatékonyságát a neuropathia progresszióját illetően eddig nem bizonyították.¹⁵

A magas trigliceridszint következményei

Amellett, hogy a magas trigliceridszint fokozza a hasnyálmirigy-gyulladás kockázatát,¹⁶ a hypertriglyceridaemia elősegíti az érelmeszesedés kialakulását.¹⁷ Emellett hozzájárul a cukorbetegség

számos szövődményének, köztük a retinopathia,¹⁸ a nephropathia¹⁹ és a neuropathia kialakulásához is. Bár a pontos mechanizmus nem minden részletében ismert, a nem észterifikált zsírsavak emelkedett trigliceridszinthez társuló magas szintje emeli az össz- és mitokondriális szuperoxid-termelést és a NAD(P)H-oxidáz aktivitást, vagyis fokozott oxidatív-nitrozatív stressz kialakulásával jár, ami részben direkt módon, részben az endothelfunkció károsításán keresztül a neuropathiás szövődmények kialakulásához vezethet.²⁰

Egy korábbi prospektív vizsgálatban 16 súlyos hypertriglyceridaemiás beteg esetén idegi ingervezetés és autonóm funkcionális tesztek alkalmazásával az esetek 37%-ában találtak tünetmentesen kialakuló motoros, sensoros és autonóm axonális polyneuropathiát.²¹ Egy másik tanulmányban 24 jelentősen emelkedett trigliceridszintű (szérumtriglicerid >300 mg/dl, azaz 3,4 mmol/l feletti), neuropathiás tünetekkel nem rendelkező betegnél végeztek elektroneurográfiai vizsgálatot. A betegek 70,8%-ában a nervus suralis distalis sensoros

latencia szignifikáns meglassulást mutatott. Az esetek 54,2%-ában észlelték a vezetési sebesség csökkenését a nervus tibialis posterior és 33,3%-ában a nervus suralis vizsgálatokor.²² Mindez arra utal, hogy a hypertriglyceridaemia önmagában is képes fokozni a neuropathia kialakulásának kockázatát, a cukorbetegség jelenlététől függetlenül.

Egy további vizsgálatban 427 enyhe és közepesen súlyos diabeteses neuropathiás betegnél a szérumtriglicerid-szint jól korrelált a nervus suralis mielinizált rostjainak denzitásával, függetlenül a betegség fennállási idejétől, a betegek életkorától, a vércukorkontrolltól és számos egyéb változótól.⁷

Az Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People With Screen-Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION-Denmark) vizsgálat holland ágán 777 T2DM-beteg 6 éves és 443 beteg 13 éves követése során kardiális autonóm reflexesztek elvégzésével vizsgálták a CAN jelenlétét és annak kockázati tényezőit. A HbA_{1c}, a testsúly, a testtömegindex mellett a trigliceridszint esetén találtak szignifikáns összefüggést a CAN prevalenciájával, bár időben az összefüggések szorossága változott.²³

Egy másik vizsgálatban 600 diabeteses beteget bevonva azt találták, hogy a T2DM-betegek 44,3%-ában fordult elő CAN, amelynek egyéb kockázati tényezők mellett a trigliceridszint is független prediktora volt.²⁴

A Utah Diabetic Neuropathy Study során 218 neuropathiás szövődémmel rendelkező és nem rendelkező T2DM-betegnél vizsgálták a kockázati tényezők előfordulását. A vizsgálatok során kérdőívek, Utah Early Neuropathy Scale, idegi vezetési sebesség mérés, a vibráció- és hidegérzetet mérő kvantitatív sensoros tesztek, kvantitatív szudomotoros axon reflex tesztek és bőrbioptziás mintából végzett intraepidermális idegrostdenzitás-mérés segítségével határozták meg a neuropathia jelenlétét. Legalább 3 eltérés esetén valószínű, 1-2 eltérés esetén lehetséges neuropathiát véleményeztek. A többvariációs analízis során azt találták, hogy az elhízás és az emelkedett trigliceridszint a kis, nem mielinizált axonok számának csökkenésével jár, míg az emelkedett HbA_{1c}-szint a nagy mielinizált rostok számának csökkenéséhez vezet, ami arra utalhat, hogy a hypertriglyceridaemia és a hyperglykaemia hatása a neuropathia kialakulására eltérő lehet.²⁵

Egy összesen 72267 beteg bevonásával elvégzett tanulmányban a lipidparaméterek és a mikrovaszkuláris szövődmények közötti összefüggéseket elemezték, a bevont betegek 29,01%-a esetében igazolták CAN előfordulását. Egyértelmű szoros pozitív összefüggést találtak a trigliceridszint és a CAN kialakulási kockázata között, függetlenül az életkortól, iskolázottságtól és az alkalmazott kezeléstől.²⁶

A kicsi, denz LDL-részecskék hatása

Már a 90-es évek elején leírták, hogy az inzulinrezisztencia a kisebb és sűrűbb LDL-részecskék felzaporodásához vezet.^{27,28} A kicsi, nagy denzitású vagy small dense LDL (sdLDL) részecskék az érelmeszesedés szempontjából nagyobb kockázatot jelentenek, mint a nagyobb LDL-részecskék, mivel könnyebben jutnak be a keringésből az érfalba, affinitásuk az LDL-receptorokhoz kisebb, hosszabb a plazmában a féléletidejük és hajlamosak az oxidációra.^{29,30} A kisebb LDL-partikulumok kialakulásával járó B mintázatú LDL-részecskék esetén a kardiovaszkuláris megbetegedések kialakulásának kockázata 2-3-szor nagyobb.³¹ A B mintázat és a kisebb LDL-részecskeméret pedig jóval gyakoribb diabetes mellitus esetén, és szoros összefüggést mutat a hypertriglyceridaemia és az inzulinrezisztencia súlyosságával.²⁹ A koleszterinészter-transzfer fehérje (CETP) mediálta trigliceridtranszport felelős a triglicerid lipoproteinekről az LDL-részecskékre történő áthelyezésére, amely így alkalmas szubsztrátot jelent a HTGL számára, és ennek hatására a trigliceridben gazdag LDL lipolízise során koleszterinben szegény sdLDL keletkezik.³² A visceralis zsírszövet mennyisége pozitív korrelációt mutat az sdLDL mennyiségével, így a jelentős visceralis elhízás tovább emeli a sdLDL szintjét.³³ Bár a trigliceridszint és a csökkent LDL-méret szorosan összefügg, önmagában a hypertriglyceridaemia okozta kisebb LDL-méret nem vezet a kardiovaszkuláris kockázat jelentős emelkedéséhez, mivel az LDL-részecskék mérete mellett azok száma is jelentős tényező.^{34,35} A sdLDL-koleszterin meghatározása ugyanakkor jó markere a kardiovaszkuláris kockázatnak.³⁶

A sdLDL-koleszterin jelentősége a diabeteses neuropathia, ezen belül az DAN/CAN

kialakulásában jóval kevésbé vizsgált terület. Korábban 175, lipidcsökkentő terápiában nem részesülő diabeteses beteg vizsgálata során azt találták, hogy nők esetén a sdLDL-koleszterin szintje és az sdLDL aránya szignifikánsan nagyobb volt a kardiális autonóm neuropathiás betegekben a CAN-ban nem szenvedőköz viszonyítva. Az átlagos LDL-részecskeméret a CAN független kockázati tényezőjének bizonyult.³⁷

Az alacsony HDL-szint szerepe

A HDL-részecske védő hatása az érlelmeszesedés kialakulásával szemben évtizedek óta ismert és jól dokumentált. Az antiatherogen hatáshoz a reverz koleszterintranszport^{38,39} mellett a HDL antioxidáns, antiinflammatorikus és antithrombotikus hatásai is hozzájárulnak.⁴⁰ Az alacsony HDL-szint és az emelkedett kardiovaszkuláris kockázat közötti összefüggést több korábbi multicentrikus vizsgálat is igazolta.^{41,42,43} A HDL szerepe a neuropathia kialakulásában sokak által vizsgált, mégis kérdéses. Egy 90 polyneuropathiás és nem polyneuropathiás diabeteses beteget vizsgáló tanulmányban a monocyta/HDL-C arányt vizsgálva negatív korrelációt igazoltak a nervus tibialis posterior összetett izom akciós potenciálja és a monocyta/HDL-C hányados között. Ez az arány szignifikánsan magasabb volt a diabeteses polyneuropathiás betegekben a nem polyneuropathiás betegekhez és az egészséges kontrollcsoporthoz viszonyítva.⁴⁴ A már említett ADDITION-Denmark vizsgálat 1533 betegadatának feldolgozása alapján az alacsony HDL-C-szint a diabeteses polyneuropathia független prediktora.⁴⁵ A HDL-C-szint és a CAN összefüggésére vonatkozóan jóval kevesebb adat áll rendelkezésünkre. Egy kínai vizsgálatban 455 diabeteses beteg bevonásával nem találtak kapcsolatot a HDL-C-szint és a CAN előfordulási kockázata között.⁴⁶

A már korábban említett, 72 267 beteg bevonásával elvégzett tanulmány alapján a HDL-C-szint 1 mmol/l-es emelése a mikrovaszkuláris szövődmények előfordulási gyakoriságát 1%-kal csökkenti, és a HDL-C célértékét elérő betegek esetén a mikrovaszkuláris szövődmények kialakulási esélye szignifikánsan alacsonyabb. Ugyanakkor nem találtak szignifikáns összefüggést a

HDL-C-szint és a CAN előfordulási gyakorisága között. A vizsgálat azonban aláhúzza a megfelelő lipidcsökkentő kezelés és a célértékelés fontosságát diabeteses betegekben a mikrovaszkuláris szövődmények megelőzésében.²⁶

A HDL-funkció jelentősége

A HDL csökkent szintje mellett diabetesben a HDL funkciója is károsodik. Ismert, hogy diabeteses betegekben a HDL-hez asszociált antioxidáns hatású humán paraoxonáz-1 enzim aktivitása csökken.^{47,48} A paraoxonáz a hidroperoxidok és hidoxilgyökök hidrolízisével csökkenti az oxidációs folyamatokat, például az LDL oxidatív módosulását. Aktivitását a zsírban gazdag étrend is képes csökkenteni.¹⁵

A HDL felszínén az apolipoprotein A1-gyel és a paraoxonázzal funkcionális egységet képező, prooxidáns enzim, a mieloperoxidáz szintje ezzel szemben emelkedett cukorbetegség esetén és pozitívan korrelál a coronariabetegség kialakulásának kockázatával T2DM-betegekben.⁴⁹ A Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA) F4 vizsgálatba 1069 résztvevőt vontak be, akik közül 40,3% prediabeteses és 20,5% T2DM-beteg volt, 181 betegben már a vizsgálat kezdetekor distalis sensoros polyneuropathiát (DSPN) igazoltak. A prospektív vizsgálat során azt találták, hogy az emelkedett mieloperoxidáz-szint pozitívan korrelált a DSPN prevalenciájával.⁵⁰

Összefoglalás

A T2DM-ben kialakuló jellegzetes lipideltérések: a hypertriglyceridaemia, az emelkedett sdLDL-koleszterin- és alacsony HDL-koleszterin-szint, valamint a HDL funkcionális eltérései jelentősen hozzájárulhatnak a neuropathiás szövődmények, ezen belül a CAN kialakulásához és progressziójához. A mennyiségi eltérések mellett jelentőséggel bírnak a lipidpartikulumok minőségi eltérései is, különösen a HDL esetében, ahol a funkció károsodása fontosabb lehet a mennyiségi változásoknál. Mindez felhívja a figyelmet a diabeteses betegek lipidparamétereinek rendszeres ellenőrzésére, a lipideltérések esetén a neuropathiás szövődmények

szűrésének és a dyslipidaemia hatékony kezelésének jelentőségére.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését az EFOP-3.6.2-16-2017-00009 számú projekt támogatta.

Közlésre érkezett: 2019. május 20.

Közlésre elfogadva: 2019. október 8.

A levelezésért felelős szerző címe:

Dr. Sztanek Ferenc

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar,
Anyagcsere Betegségek Tanszék, Belgyógyászati
Intézet

4032 Debrecen, Nagyterdei krt. 98.

E-mail: sztanek@belklinika.com

Irodalom

- Zheng Y, Ley SH, Hu FB: Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14(2): 88-98. doi:10.1038/nrendo.2017.151
- Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Greco C, Cacciotti L, Marfia GA: Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 2012; 29(5): 578-585. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03500.x
- Kempler P, Váradi A, Tamás G: Autonomic neuropathy in newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16(5): 848-849. doi:10.2337/diacare.16.5.848
- Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, et al.: Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 2002; 19(11): 900-909. doi:10.1046/j.1464-5491.2002.00821.x
- Soran H, Schofield JD, Adam S, Durrington PN: Diabetic dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27(4): 313-322. doi:10.1097/MOL.0000000000000318
- Yanai H, Hirowatari Y, Ito K, Kurosawa H, Tada N, Yoshida H: Understanding of diabetic dyslipidemia by using the anion-exchange high performance liquid chromatography data. *J Clin Med Res* 2016; 8(5): 424-426. doi:10.14740/jocmr2533w
- Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, Amato A, Sima AA, Feldman EL: Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes* 2009; 58(7): 1634-1640. doi:10.2337/db08-1771
- Sztanek F, Molnár Á, Balogh Z: [The role of oxidative stress in the development of diabetic neuropathy]. *Orvosi Hetilap* 2016; 157(49): 1939-1946.
- Vincent AM, Hinder LM, Pop-Busui R, Feldman EL: Hyperlipidemia: a new therapeutic target for diabetic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2009; 14(4): 257-267. doi:10.1111/j.1529-8027.2009.00237.x
- Vincent AM, Hayes JM, McLean LL, Vivekanandan-Giri A, Pennathur S, Feldman EL: Dyslipidemia-induced neuropathy in mice: the role of oxLDL/LOX-1. *Diabetes* 2009; 58(10): 2376-2385. doi:10.2337/db09-0047
- Dey D, Basu D, Roy SS, Bandyopadhyay A, Bhattacharya S: Involvement of novel PKC isoforms in FFA induced defects in insulin signaling. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 246(1-2): 60-64. doi:10.1016/j.mce.2005.12.014
- Weijers RN. Membrane flexibility, free fatty acids, and the onset of vascular and neurological lesions in type 2 diabetes. *J Diabetes Metab Disord* 2015; 15: 13. doi:10.1186/s40200-016-0235-9
- Patti ME, Butte AJ, Crunkhorn S, Cusi K, Berria R, Kashyap S, et al.: Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: Potential role of PGC1 and NRF1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(14): 8466-8471. doi:10.1073/pnas.1032913100
- Kramer R, Bielawski J, Kistner-Griffin E, Othman A, Alecu I, Ernst D, et al.: Neurotoxic 1-deoxysphingolipids and paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *FASEB J* 2015; 29(11): 4461-4472. doi:10.1096/fj.15-272567
- Ozay R, Uzar E, Aktas A, Uyar ME, Güner B, Evliyaoglu O, et al.: The role of oxidative stress and inflammatory response in high-fat diet induced peripheral neuropathy. *J Chem Neuroanat* 2014; 55: 51-57. doi:10.1016/j.jchemneu.2013.12.003
- Albai O, Roman D, Frandes M: Hypertriglyceridemia, an important and independent risk factor for acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ther Clin Risk Manag* 2017; 13: 515-522. doi:10.2147/TCRM.S134560
- Mazzone T, Chait A, Plutzky J: Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet* 2008; 371(9626): 1800-1809. doi:10.1016/S0140-6736(08)60768-0
- Hammer SS, Busik JV: The role of dyslipidemia in diabetic retinopathy. *Vision Res* 2017; 139: 228-236. doi:10.1016/j.visres.2017.04.010

19. Penno G, Solini A, Zoppini G, Fondelli C, Trevisan R, Vedovato M, et al.: Hypertriglyceridemia is independently associated with renal, but not retinal complications in subjects with type 2 diabetes: A cross-sectional analysis of the renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian multicenter study. *PLoS One* 2015; 10(5): e0125512. doi:10.1371/journal.pone.0125512
20. Lupachyk S, Watcho P, Hasanova N, Julius U, Obrosova IG: Triglyceride, nonesterified fatty acids, and prediabetic neuropathy: role of oxidative-nitrosative stress. *Free Radic Biol Med* 2012; 52(8): 1255-1263. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2012.01.029
21. Drory VE, Groozman GB, Rubinstein A, Korczyn AD: Hypertriglyceridemia may cause a subclinical peripheral neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1999; 39(1): 39-41.
22. Kassem HS, Azar ST, Zantout MS, Sawaya RA: Hypertriglyceridemia and peripheral neuropathy in neurologically asymptomatic patients. *Neuro Endocrinol Lett* 2005; 26(6): 775-779.
23. Andersen ST, Witte DR, Fleischer J, Andersen H, Lauritzen T, Jørgensen ME, et al.: Risk factors for the presence and progression of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care* 2018; 41(12): 2586-2594. doi:10.2337/dc18-1411
24. Voulgari C, Psallas M, Kokkinos A, Argiana V, Katsilambros N, Tentolouris N: The association between cardiac autonomic neuropathy with metabolic and other factors in subjects with type 1 and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2011; 25(3): 159-167. doi:10.1016/j.jdiacomp.2010.06.001
25. Smith AG, Singleton JR: Obesity and hyperlipidemia are risk factors for early diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2013; 27(5): 436-442. doi:10.1016/j.jdiacomp.2013.04.003
26. Toth PP, Simko RJ, Palli SR, Koselleck D, Quimbo RA, Cziraky MJ: The impact of serum lipids on risk for microangiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 109. doi:10.1186/1475-2840-11-109
27. Selby JV, Austin MA, Newman B, Zhang D, Quesenberry CP, Mayer EJ, et al.: LDL subclass phenotypes and the insulin resistance syndrome in women. *Circulation* 1993; 88(2): 381-387. doi:10.1161/01.cir.88.2.381
28. Feingold KR, Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Krauss RM: LDL subclass phenotypes and triglyceride metabolism in non-insulin-dependent diabetes. *Arterioscler Thromb* 1992; 12(12): 1496-1502.
29. Berneis KK, Krauss RM: Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002; 43(9): 1363-1379. doi:10.1194/jlr.R200004-jlr200
30. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN: Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 1273042. doi:10.1155/2017/1273042
31. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, Blanche PJ, Holl LG, Sacks FM, et al.: A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996; 276(11): 882-888. doi:10.1001/jama.1996.03540110036029
32. Georgieva AM, van Greevenbroek MM, Krauss RM, Brouwers MC, Vermeulen VM, Robertus-Teunissen MG, et al.: Subclasses of low-density lipoprotein and very low-density lipoprotein in familial combined hyperlipidemia: relationship to multiple lipoprotein phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(4): 744-749. doi:10.1161/01.ATV.0000119681.47218.a4
33. Okazaki M, Usui S, Ishigami M, Sakai N, Nakamura T, Matsuzawa Y, et al.: Identification of unique lipoprotein subclasses for visceral obesity by component analysis of cholesterol profile in high-performance liquid chromatography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(3): 578-584. doi:10.1161/01.ATV.0000155017.60171.88
34. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, et al.: The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(8): 655-66. doi:10.1016/S2213-8587(13)70191-8
35. Hirano T, Ito Y, Koba S, Toyoda M, Ikejiri A, Saegusa H, et al.: Clinical significance of small dense low-density lipoprotein cholesterol levels determined by the simple precipitation method. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(3): 558-563. doi:10.1161/01.ATV.0000117179.92263.08
36. Koba S, Yokota Y, Hirano T, Ito Y, Ban Y, Tsunoda F, et al.: Small LDL-cholesterol is superior to LDL-cholesterol for determining severe coronary atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2008; 15(5): 250-260. doi:10.5551/jat.e572
37. Jang EH, Park YM, Hur J, Kim MK, Ko SH, Baek KH, et al.: Higher levels of small dense low-density lipoprotein (LDL) are associated with cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2013; 30(6): 694-701. doi:10.1111/dme.12176
38. von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G: High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(1): 13-27. doi:10.1161/01.atv.21.1.13
39. Toth PP: Reverse cholesterol transport: high-density lipoprotein's magnificent mile. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5(5): 386-393.
40. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PW: Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res* 2006; 98(11): 1352-1364. doi:10.1161/01.RES.0000225982.01988.93
41. Wilson PW, Abbott RD, Castelli WP: High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis* 1988; 8(6): 737-741.
42. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al.: High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79(1): 8-15. doi:10.1161/01.cir.79.1.8
43. Acharjee S, Boden WE, Hartigan PM, Teo KK, Maron DJ, Sedlis SP, et al.: Low levels of high-density lipoprotein cholesterol and increased risk of cardiovascular events in stable ischemic heart disease patients: A post-hoc analysis from the COURAGE Trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(20): 1826-1833. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.051
44. Vural G, Gümüşayla Ş: Monocyte-to-high density lipoprotein ratio is associated with a decreased compound muscle action potential amplitude in patients with diabetic axonal polyneuropathy. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(42): e12857. doi:10.1097/MD.00000000000012857
45. Andersen ST, Witte DR, Dalsgaard EM, Andersen H, Nawroth P, Fleming T, et al.: Risk factors for incident diabetic polyneuropathy in a cohort with screen-detected type 2 diabetes followed for 13 Years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care* 2018; 41(5): 1068-1075. doi:10.2337/dc17-2062
46. Song L, Zhou L, Tang Z: An association analysis of lipid profile and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in a Chinese sample. *Lipids Health Dis* 2016; 15: 122. doi:10.1186/s12944-016-0287-3
47. Abbott CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ, Durrington PN: Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(11): 1812-1828. doi:10.1161/01.atv.15.11.1812
48. Kota SK, Meher LK, Jammula S, Krishna SV, Modi KD: Implications of serum paraoxonase activity in obesity, diabetes mellitus, and dyslipidemia. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(3): 402-412. doi:10.4103/2230-8210.111618
49. Song P, Xu J, Song Y, Jiang S, Yuan H, Zhang X: Association of Plasma myeloperoxidase level with risk of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Dis Markers* 2015; 2015: 761939. doi:10.1155/2015/761939
50. Herder C, Kannenberg JM, Huth C, Carstensen-Kirberg M, Rathmann W, Koenig W, et al.: Myeloperoxidase, superoxide dismutase-3, cardiometabolic risk factors, and distal sensorimotor polyneuropathy: The KORA F4/FF4 study. *Diabetes Metab Res Rev* 2018; 34(5): e3000. doi:10.1002/dmrr.3000