

Relación entre el diámetro medio de las subfracciones de colesterol LDL con los parámetros clínicos en pacientes de alto riesgo cardiovascular de un centro de salud

Relationship between the Mean Diameter of the Subfractions of Cholesterol LDL with the Clinical Parameters in Patients of High Cardiovascular Risk of a Center of Health

Granero Fernández E,* Hernández Martínez A,** Albaladejo Otón MD, *** Parra Pallarés S, **** Moreno Reina S, ***** Martínez Hernández P, ***** Tebar Massó FJ. *****

*Médico de Familia. Centro de Salud Docente de Espinardo. Murcia, España. **Endocrinólogo. Servicio de Endocrinología. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia, España. ***Médico Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia, España. ****Médico Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia, España. *****Médico Residente de M. de Familia. Centro de Salud Docente de Espinardo. Murcia, España. *****Farmacéutico. Jefe de Servicio de Análisis Clínicos Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia, España. *****Endocrinólogo. Jefe de Servicio de Endocrinología Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia, España.

Recibido: 19-04-07

Aceptado: 16-08-07

Correspondencia: Dr. Esteban Granero Fernández. Centro de Salud Docente de Espinardo. Ada Juan Carlos I cruce "El Puntal" 30100 Murcia. E-mail: esteban.granero@carm.es

RESUMEN

Objetivos: Establecer la posible relación del diámetro medio de las subfracciones de LDL (dmsfLDL), como manifestación de mayor riesgo cardiovascular (RCV) con indicadores de manejo más habitual en la clínica asistencial. **Material y métodos:** Estudio observacional descriptivo de prevalencia llevado a cabo en el nivel asistencial de Atención Primaria. Se incluyeron 150 pacientes de medicina de familia, las subfracciones de LDL se obtuvieron con el Quantimetrix Lipoprint System® que utiliza la electroforesis en tubo con gel de poliacrilamida al 3 %. **Resultados:** La concentración de triglicéridos fue la variable que más influye en la predicción para la presencia del patrón B en un paciente con una Odds Ratio de 1.02. El "Cociente TG / HDL" fue la prueba diagnóstica que mejor explica y predice la aparición de un patrón B de sfLDL pues para el percentil 75 de los valores de la variable obtendríamos una sensibilidad del 76 % una especificidad del 86 % con un valor predictivo positivo de 0.70 ; un valor predictivo negativo de 0.90 y un porcentaje de aciertos del 84 %, para un valor del cociente igual a 3.5. **Conclusiones:** Es posible realizar una aproximación bastante fiable al dmsfLDL con parámetros analíticos sencillos (colesterol LDL y Triglicéridos).

Key Words: Enfermedad coronaria, Trombosis coronaria, Infarto al miocardio.

ABSTRACT

Objectives: To establish the possible relationship of the average diameter of LDL subfractions (dmsfLDL), as a manifestation of increased cardiovascular risk (RCV) with indicators of handling more common in the asistencial. **Material and Methods:** We performed an observational study descriptive prevalence conducted at Primary care. They include 150 patients in family medicine, LDL subfractions obtained with the Quantimetrix Lipoprint System® using electrophoresis tube with polyacrylamide gel to 3%. **Results:** The concentration of triglycerides is the variable that most affects the forecast for the presence of the pattern B in a patient with an odds ratio of 1.02. The "quotient TG / HDL" is proof that better diagnosis explains and predicts the emergence of a pattern B sfLDL because the 75 percentile of the values of variable get a sensitivity of 76% a specificity of 86% with a predictive value 0.70 positive, negative predictive value of 0.90 and a percentage of hits 84%, for a value ratio equal to 3.5. **Conclusions:** You can make a fairly reliable approximation to dmsfLDL with simple analytical parameters (LDL cholesterol and triglycerides).

Key Words: Coronary Artery Disease, Coronary Thrombosis, Myocardial infarction.

Introducción

Está firmemente establecida la fundamental influencia que la arteriosclerosis (ATC) tiene sobre la morbi-mortalidad cardiovascular¹. Uno de los elementos que mejor se asocia al proceso de formación de la placa de ateroma es la transformación fisoeléctrica de las lipoproteínas de alta densidad (LDL) por la presencia de subfracciones de LDL (sfLDL) densas y de menor tamaño².

La posible relación del diámetro medio de las subfracciones de LDL (dmsfLDL) con diferentes factores de riesgo y condiciones patológicas así como su correlación con otros indicadores de manejo más habitual en la clínica asistencial, ha suscitado el interés para realizar este trabajo en Atención Primaria (AP). Las LDL comprenden un espectro heterogéneo de partículas que difieren en tamaño, densidad, composición química y aterogenicidad³. El fenotipo A de la subclase de LDL se caracteriza por un predominio de las partículas grandes de LDL, mientras que el fenotipo B lo es por un predominio de las partículas pequeñas⁴. Diversos estudios han confirmado que la concentración plasmática de triglicéridos es el determinante de mayor importancia en la variabilidad en el tamaño de las LDL, explicando casi el 50 % de la variación^{5,6}.

Basadas en las relaciones anteriores se han intentado crear diferentes “instrumentos” de medición indirecta del tamaño de las subfracciones de LDL o de la presencia del patrón aterogénico “B”, generalmente en forma de ratios que ponen en relación diferentes parámetros analíticos de los más frecuentemente usados en clínica (Cuadro I). Su medición directa o indirecta en la práctica clínica diaria es muy interesante para la identificación y manejo de sujetos con alto riesgo cardiovascular (RCV). Para ello es importante que los clínicos tengan herramientas diagnósticas fáciles de manejar, accesibles y de utilidad contrastada para llevar a cabo las tareas de prevención.

El objetivo de este estudio es establecer las características del dmsfLDL en pacientes de alto RCV y su relación con diferentes ratios que utilizan parámetros clínicos de uso más habitual.

Material y Métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo de prevalencia llevado a cabo en el nivel asistencial de AP. Se incluyen 150 pacientes atendidos en un cupo de medicina general del centro de salud desde la “Consulta de seguimiento de riesgo cardiovascular” durante el periodo de un año.

Criterios de inclusión: Pacientes portadores de uno o más de los siguientes factores de riesgo CV mayores de 18 años y menores de 90. Diabéticos tipo 2 con los criterios A.D.A 2000⁷. Hipertensión Arterial (Tensión Arterial >140/90). Síndrome Metabólico con criterios NCEP-ATP III². Obesidad: Perímetro de cintura >102 /88 cm. hombres/mujeres. De ambos grupos estaban excluidos pacientes con alguna de las siguientes condiciones: Enfermedad terminal; Enfermedad hepática definida en su historia clínica o con valores elevados de aminotransferasas que doblaran sus valores límites; Enfermedad renal (creatinina sérica > 1.6 mg./dl.) Los pacientes citados en la consulta de seguimiento de riesgo cardiovascular durante el periodo de un año (febrero 2005 a febrero de 2006) fueron sometidos, dentro de los protocolos de la cartera de servicios de Atención Primaria de la Gerencia de AP de Murcia (2005) a las mediciones que se enumeran en el Cuadro II, se les extrajo una muestra de sangre venosa que se remitió nuestro laboratorio de referencia.

Ratios utilizados en clínica para obtener la relación con el dmsfLDL	Características de	Facilidad de obtención
Cociente triglicéridos / colesterol HDL	Analítica	Sencillo
Colesterol No HDL	Analítica	Sencillo
Cociente Apo B / Apo A-I	Analítica	Complejo
Cociente Colesterol Total / Colesterol HDL	Analítica	Sencillo
Cociente Colesterol LDL / Colesterol HDL	Analítica	Sencillo
Cociente Colesterol no-HDL-C / Colesterol HDL	Analítica	Sencillo
Cintura hipertrigliceridémica	Clínica analítica	Laborioso

Cuadro I. Pa

Cuadro II Parámetros analizados

PARÁMETROS ANALIZADOS
Sexo, Peso, Perímetro cintura, TA sistólica y diastólica
Glucemia en ayunas, HbA1c, Insulinemia, H.O.M.A.
Colesterol total, LDL, HDL, Triglicéridos
Lipoproteína (a) y Homocisteína
Perfil de las Subfracciones de las Lipoproteínas (LIPOPRINT®)
-Diámetro y cuantificación de 7 Subfracciones de colesterol LDL:
Patrón Fenotípico A ó B
-VLDL Y HDL
-Cuantificación de 3 subfracciones de IDL

De todos los participantes se obtuvo su consentimiento para poder utilizar los datos en el presente estudio. Para las mediciones antropométricas se utilizaron instrumentos de medición tradicionales de la consulta de fácil calibración. Las mediciones analíticas se realizaron en nuestro Hospital de referencia mediante un analizador automático Olympus AU600 (Olympus Diagnostica, Hamburg Germany). Las subfracciones de LDL se obtuvieron con el Quantimetrix Lipoprint System® que utiliza la electroforesis en tubo con gel de poliácridamida al 3 %.⁸

Se realizó análisis descriptivo de las variables mediante tablas de distribución de frecuencias para variables cualitativas. Las cuantitativas se resumieron en su media (m), desviación estándar (DE) e intervalo de confianza del 95% (IC). Se estableció la distribución normal o no de las variables utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En el análisis bivariado se utilizó la prueba T de Student para asociación entre variables paramétricas cuantitativas y para las no paramétricas cuantitativas la prueba Mann-Whitney-Wilcoxon. La correlación entre algunas variables cuantitativas se valoró mediante Regresión lineal de Pearson o Spearman según la condición paramétrica o no paramétrica de la variable. Se realizó un análisis multivariante con regresión lineal múltiple para valorar la presencia de asociaciones entre el dmSfLDL y los principales parámetros bioquímicos, características antropométricas y tratamientos, mediante el método de inclu-

sión-exclusión “paso a paso” con probabilidades de entrada y salida de 0.10. Para el estudio de la variable categórica Patrón A / Patrón B, empleamos el estudio multivariante mediante regresión logística con el método de selección de variables por pasos hacia adelante y hacia atrás comprobando la explicación de la variabilidad del modelo mediante los coeficientes de determinación de Cox-Snell y Nagelkerke. Se admitieron como niveles de significación estadística valores para $p < 0.05$. Se utilizó para ello el paquete informático G-STAT ® (V 2.0).

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 150 pacientes. El total de pacientes revisados durante el periodo de estudio (12 meses) en la consulta de “Seguimiento y control de pacientes con alto riesgo cardiovascular” fue de 194 pero no pudieron ser incluidos en el estudio un total de 76 por las razones que siguen: 48 por no poder completar un conjunto mínimo de los datos, 12 por no prestar el consentimiento a la utilización de sus datos y 16 por los diferentes criterios de exclusión.

Los resultados generales del trabajo se resumen en el Cuadro III con indicación de los parámetros en los que existe una diferencia significativa por sexo. En el Cuadro IV se describen los principales parámetros del estudio por grupo de riesgo. En el cuadro V se hace referencia a las diferencias mostradas en los diferentes parámetros entre los pacientes que eran portadores de patrón A o B con especial mención de las evidentes que se dan en todos los ratios que hemos utilizado.

En el cuadro VI especificamos los coeficientes de correlación (Spearman) de las variables cuantitativas con el dmsfLDL. Confeccionamos un modelo con determinadas variables cuantitativas simples de las que manejamos en nuestro estudio y que no comparten información entre ellas quedando incluidas finalmente: la edad, perímetro de cintura, glucemia, LDL, HDL, triglicéridos y Apo A II. Para este modelo es la concentración de triglicéridos la variable que más influye en la predicción para la presencia del patrón B en un paciente con una Odds Ratio de 1.02. Al considerar otro modelo multivariante de regresión logística en el que introducimos los diferentes índices que relacionan las variables lipídicas cuantitativas entre sí y manteniendo en él, las variables antropométricas, integrando un modelo en el que se utilizaron finalmente: la edad, perímetro de cintura, glucemia, “índice TG / HDL”, “índice Apo B / Apo A I” y colesterol no HDL. El modelo siguió siendo significativo con un p valor $< 0.000...$ y un grado de explicación de la variabilidad cercano a 0.50, apareciendo el “Cociente TG / HDL” como la prueba diagnóstica que mejor explica y predice la aparición de un patrón B de sfLDL (Cuadro VII).

Cuadro III Resultados generales del estudio expresados por sexo

Participantes	TOTAL	HOMBRES	MUJERES	Signif. estadística
Nº	150	73	77	
%		48,7	51,3	N. S.
Edad	AÑOS	53.4	57.4	N. S.
Peso	Kg.	88.6	75	0,000
Perímetro cintura	cm.	104.8	97.3	0,004
TAS	mmHg	138.1	136.4	N. S.
TAD	mmHg	82.3	79.1	N. S.
Colesterol Total	mg/dl	192.0	197.2	N. S.
TG	mg/dl	157.3	129.2	0,04
HDL	mg/dl	49.7	61.9	0,000
LDL	mg/dl	110.7	108.4	N. S.
Apo A-I	mg/dl	150.8	168.5	0,000
Apo A-II	mg/dl	32.9	32.6	N. S.
Apo B	mg/dl	106.3	101.6	N. S.
Lipoproteína (a)	mg/dl	25.2	36.9	N. S.
Homocisteína	mg/dl	12.2	10.7	N. S.
Diámetro m. sfLDL	Anmtr.	268.5	270.9	0.008

Cuadro IV Resultados de los principales parámetros del estudio agrupados por factor de riesgo cardiovascular

	SM ATP III (n=81)	DIABETICOS (n= 89)	HIPERTENSOS (n= 77)	OBESOS ATPIII (n=102)
Edad (años)	61.9 +/- 14.2	66 +/- 12.2	66.6 +/- 11.7	58.4 +/- 16.5
Peso (Kg.)	86.7 +/- 17.2	81.4 +/- 16.5	82.3 +/- 16	87.4 +/- 15.4
Per. cintura (cm.)	106.1 +/- 11.6	104.1 +/- 12.1	103.6 +/- 12.1	106.5 +/- 10.6
TAS (mmHg)	144.5 +/- 16.4	140.8 +/- 16.8	148.2 +/- 15.7	140.6 +/- 17
TAD (mmHg)	83.7 +/- 9	79.8 +/- 9.1	83.4 +/- 9.5	82.3 +/- 9
Col. Total (mg/dl)	198.8 +/- 41	195.2 +/- 40.7	196.8 +/- 41.9	198.2 +/- 39.2
TG (mg/dl)	176 +/- 96.7	162.8 +/- 96.9	149.3 +/- 84.8	154.4 +/- 91.9
HDL (mg/dl)	50.7 +/- 14.5	53.2 +/- 15.7	54.3 +/- 45.2	54.6 +/- 15.2
LDL (mg/dl)	112 +/- 33.7	108.8 +/- 32.6	111.5 +/- 33.9	112 +/- 32.9
Apo A-I (mg/dl)	157.9 +/- 29.4	164.3 +/- 29.2	163.4 +/- 29.1	159.4 +/- 29.1
Apo A-II (mg/dl)	34.1 +/- 8.6	32.9 +/- 7.3	33.2 +/- 7.9	33.1 +/- 8.2
Apo B (mg/dl)	110.3 +/- 25	107 +/- 25.8	105.9 +/- 25.2	106.8 +/- 24.3
Lipoproteína (a) (mg/dl)	31.9 +/- 40.9	38.4 +/- 44.5	31.7 +/- 45.9	33.8 +/- 40.2
Homocisteína (mg/dl)	12.3 +/- 6.3	12.3 +/- 5.5	12 +/- 5.3	11.3 +/- 4.4
DIAMETRO SFLDL (Å)	267 +/- 5.6	268.2 +/- 5.6	268.9 +/- 5.3	269.3 +/- 4.1

Cuadro V. Parámetros del estudio por grupos de paciente según presentaban patrón “A” o patrón “B”

	TODOS LOS PACIENTES (n = 150)		p valor
	PATRÓN "B" (N=43)	PATRÓN A (N=107)	
Edad (años)	57.07 +/- 13.4	56.4 +/- 18.9	N. S.
Peso (Kg.)	86.11 +/- 17.3	80 +/- 16.1	0.0200
Per. cintura (cm.)	105.4 +/- 13.6	98.8 +/- 12.2	0.0020
TAS (mmHg)	138.3 +/- 15.4	137.1 +/- 18.2	N. S.
TAD (mmHg)	82.7 +/- 8.6	79.8 +/- 9.6	N. S.
Col.Total (mg/dl)	205.2 +/- 38.7	188.5 +/- 36	0.0020
Glucosa (mg/dl)	154.9 +/- 59.9	124.6 +/- 53.9	0.0010
TG (mg/dl)	211.6 +/- 83.1	108.5 +/- 48.1	0.0000
HDL (mg/dl)	48.4 +/- 14.2	59.3 +/- 15.7	0.0010
LDL (mg/dl)	114.4 +/- 34.8	107.3 +/- 32.7	N. S.
Apo A-I (mg/dl)	154.4 +/- 30.1	162. +/- 26.4	N. S.
Apo A-II (mg/dl)	34.5 +/- 7.5	32.1 +/- 7.2	N. S.
Apo B (mg/dl)	116.9 +/- 24.3	97.7 +/- 22.9	0.0001
Lipoproteína (a) (mg/dl)	24.8 +/- 31	33.5 +/- 40.9	N. S.
Homocisteína (mg/dl)	11.6 +/- 5.4	11.3 +/- 5.1	N. S.
DIAMETRO SFLDL (Å)	262.8 +/- 4.1	272.7 +/- 2.3	0.0000
Cociente TG / HDL	4.82 +/- 2.4	2.07 +/- 1.5	0.0000
Cociente CT / HDL	4.47 +/- 1.1	3.36 +/- 0.9	0.0000
Colesterol NO HDL	156.7 +/- 35.7	128.9 +/- 36	0.0000
Cociente ApoB/Apo A I	0.774 +/- 0.16	0.62 +/- 0.17	0.0000

Cuadro VI Coeficientes de correlación de los diferentes parámetros

Modelos de regresión logística para aplicar a la variable patrón "b" aterogénico			
		P VALOR	EXPLICA. MODELO
Modelo con Edad, P. cint, TA, Glucosa, LDL, HDL y Apo A II		0.000001	0.48
	COEFICIENTE	OR	IC 95 %
TRIGLICERIDOS	0.02	1.02	1.01 - 1.03
		P VALOR	EXPLICA. MODELO
Modelo con Edad, P. cint, Gluc, TG/HDL y Apo B/Apo A I		0.000001	0.44
	COEFICIENTE	OR	IC 95 %
COCIENTE TG / HDL	0.76	2.14	1.62 - 2.83

Cuadro VII Coeficientes de correlación de los diferentes parámetros

DIAMETRO SFLDL	r-Spearman	p valor
TG	-0.66	< 0,0001
Apo B	-0.41	< 0,0001
HDL	0.44	< 0,0001
Cociente TG/HDL	-0.67	< 0,0001
Colesterol no HDL	-0.44	< 0,0001
Coc Apo B /Apo A I	-0.48	< 0,0001
Glucosa	-0.27	0.006
Colesterol Total	-0.27	0.006
Apo A-I	-0.26	0.008
HbA1c	-0.28	0.004
H.O.M.A.	-0.23	0.020
LDL	-0.18	0.020
Apo A-II	-0.04	0.600
Homocisteína	-0.03	0.700
Lipoproteína (a)	-0.17	0.130
Per. cintura	-0.26	0.009
Peso	-0.21	0.009
Edad	-0.17	0.030
TAS	-0.17	0.030
TAD	-0.14	0.060

Discusión

La intensa relación del patrón de subfracciones de LDL densas y pequeñas está ampliamente mostrado en la literatura⁹⁻¹¹ y se da en los resultados de este mismo estudio publicados con anterioridad^{12,13}. Pero el objetivo que nos planteamos es tratar de encontrar relación entre la presencia de ese patrón de alto riesgo CV y parámetros habituales de la clínica diaria. Como cada partícula de LDL contiene una molécula de apo B 100 cuando aumenta el número de partículas de LDL, al ser más pequeñas, la concentración de apo B aumenta en relación directa al número de partículas e inversa al tamaño de las LDL¹⁴. Tanto su íntima relación con los niveles séricos de triglicéridos como con las concentraciones de apo B 100 tienen una importante repercusión clínica al poder establecer una relación bastante sólida con

el diámetro medio de las LDL cuya medición en la clínica asistencial no es habitualmente accesible. Basadas en las relaciones anteriores se han intentado crear diferentes “instrumentos” de medición indirecta del tamaño de las subfracciones de LDL o de la presencia del patrón aterogénico “B” generalmente en forma de ratios que ponen en relación diferentes parámetros analíticos de los más frecuentemente usados en clínica. Además de las propias concentraciones de triglicéridos y apo B, se describen en la literatura otros índices relacionados con el tamaño de las LDL:

- -Cociente triglicéridos / colesterol HDL expresado en mg./ml., relacionando los valores bajos con lipoproteínas LDL pequeñas.¹⁵
- -Colesterol No HDL, nos indicaría el colesterol contenido en las lipoproteínas más aterógenas (las que contienen Apo B) en presencia de niveles de triglicéridos por encima de 200 mg/dl.¹⁶
- -La relación Apo B / Apo A-I profundamente estudiada en el INTERHEART STUDY¹⁷ utilizado como indicador de dislipemia aterógena al establecer un balance entre las partículas aterogénicas y no aterogénicas. Es el ratio que, actualmente, se considera con mayor poder predictivo y mejora claramente a otros utilizados con diversas lipoproteínas: (CT/HDL-C), (LDL-C/HDL-C) y (no-HDL-C/HDL-C)¹⁸. También se han utilizado combinaciones de elementos puramente clínicos y mediciones analíticas como la “Cintura hipertriglicéridémica” propuesta y validada por LEMIEUX *et al.* en 2000¹⁹ para hombres y por LAMONTE en 2003 en mujeres.²⁰

La importancia de la relación entre la concentración de triglicéridos en el plasma sanguíneo con el tamaño medio de los subfracciones de LDL, está ampliamente recogida en la literatura^{21,22}. Podríamos decir que, tanto para determinar el riesgo de un evento coronario como para predecir la aparición de un patrón aterogénico tipo B, la importancia de la concentración de triglicéridos adquiere una relevancia especial. En el modelo multivariante de regresión logística en el que introducimos los diferentes índices que relacionan las variables lipídicas cuantitativas entre sí y manteniendo en él, las variables antropométricas (Cuadro VII), el incremento de este índice en una unidad supone multiplicar por 2.14 la posibilidad de que un paciente tenga un patrón B en la distribución del tamaño de sus subfracciones. La fiabilidad diagnóstica para variable “cociente TG / HDL” en relación con la predicción de la presencia de patrón aterógeno “B”.

Es importante señalar que, puesto que la muestra de pacientes del estudio presentó importantes sesgos de selección ya que se han contemplado pacientes de alto riesgo, no podemos extrapolar estos resultados a una población de características diferentes a la estudiada. Aun así estableciendo un corte para el percentil 75 de los valores de la variable obtendríamos una sensibilidad del 76 % una especificidad del 86 % con un valor predictivo positivo de 0.70, un valor predictivo negativo de 0.90 y un porcentaje de aciertos del 84 %, para un valor del cociente igual a 3.5.

Estos resultados son totalmente superponibles a los encontrados por Boizel¹⁵ en un grupo de 60 pacientes diabéticos tipo 2 para los que encontró el punto de corte para presencia de subfracciones de LDL densas y pequeñas en 1.33 si bien expresado en milimoles por litro. Este punto de corte equivaldría en este estudio a 1.34 lo que da una clara consistencia a los resultados del presente trabajo. También en España se han publicado datos con la utilización de este índice como el trabajo realizado por Ulzurrun²³ sobre 86 pacientes diabéticos tipo 2, encontrando un punto de corte algo más elevado^{1,8} que el nuestro.

Podemos afirmar que tenemos un instrumento de fácil aplicación clínica para determinar grupos de pacientes con alto RCV determinado por la presencia de subfracciones densas y pequeñas de LDL y que, dada las variaciones para encontrar un punto de corte adecuado se abre una clara línea de investigación para determinar la validez de este cociente en diferentes grupos poblacionales y medios geográficos.

Referencias

1. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999 Sep 28;100 (13):1481-92.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
3. Otvos JD, Jeyarajah EJ, Cromwell WC. Measurement issues related to lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol*. 2002;17;90(8A):22i-29i.
4. Austin MA, King MC, Vranizan KM, et al Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82:495-06.
5. Ambrosch A, Dierkes J, Mühlenthal et al. LDL size distribution in relation to insulin sensitivity and lipoprotein pattern in young healthy subjects. *Diabetes care* 1998;21:2077-84.
6. Rainwater DL. Lipoprotein correlates of LDL particle size. *Atherosclerosis* 2000;148:152-58.
7. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2000. *Diabetes Care* 2000;23 (Suppl 1):S20.
8. Krauss RM, Burke DJ. Identification of multiple subfractions of plasma low density lipoproteins in normal humans. *J Lipid Res* 1982;23:97-104.
9. Lamarche B, St Pierre AC, Ruel IL, et al. A prospective, population-based study of low density lipoprotein particle size as a risk factor for ischemic heart disease in men. *Can J Cardiol*. 2001;17:859-65.

10. Lamarche B, Tchernof A, Dagenals GR et al. Small, dense LDL particles and the risk of ischemic heart disease. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997; 95: 69-75.
11. Freedman DS, Otvos JD, Jeyarajah EJ, Shalurova I, Cupples LA, Parise H, D'Agostino RB, Wilson PW, Schaefer EJ. Sex and age differences in lipoprotein subclasses measured by nuclear magnetic resonance spectroscopy: the Framingham Study. *Clin Chem*. 2004 Jul;50(7):1189-2000.
12. Granero E, Hernández AM, Albaladejo MD, Parra S, Abenza P, Granero M, Martínez P, Tebar J. Síndrome Metabólico ¿Algo más que un instrumento clínico? Poster presentado a la 3ª Conferencia Internacional Mediterránea sobre riesgo cardiovascular. Murcia (España) 27-28 de abril 2007.
13. Granero E, Hernández AM, Albaladejo MD, Parra S, Abenza P, Granero M, Martínez P, Tebar J. LDL subfractions diameter in patients with metabolic syndrome and high cardiovascular risk. Poster session at Wonca Europe 2007 Conference Paris October 17-20.2007.
14. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic Hyperapo B: unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001;135:447-59.
15. Boizel R, Benhamou PY, Lardy B, Laporte F, Foulon T, Halimi S. Ratio of triglycerides to HDL cholesterol is an indicator of LDL particle size in patients with type 2 diabetes and normal HDL cholesterol levels. *Diabetes Care*. 2000 Nov;23(11):1679-85.
16. Vega GL. Obesity, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Am Heart J* 2001;142:1108-16.
17. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
18. Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42(12):1355-63.
19. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras N, Bergeron J, Gaudet D, Tremblay G, Prud'homme D, Nadeau A, Despres JP. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation*. 2000 Jul 11;102(2):179-84.
20. LaMonte MJ, Ainsworth BE, DuBose KD, Grandjean PW, Davis PG, Yanowitz FG, Durstine JL. The hypertriglyceridemic waist phenotype among women. *Atherosclerosis*. 2003 Nov;171(1):123-30.
21. Blake GJ, Otvos JD, Rifai N, Ridker PM. Low-density lipoprotein particle concentration and size as determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy as predictors of cardiovascular disease in women. *Circulation*. 2002 Oct 8;106(15):1930-7.
22. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit A, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001;358:2026-33.
23. Ulzurrun E, Rioja J, Ariza M, Gonzalez-Alegre C, Garcia-Arias C, Gonzalez-Santos P. Evaluación de los cocientes TRG / HDL y LDL-C / APO-B 100 como estimadores de la concentración de colesterol en LDL pequeñas y densas en pacientes Diabéticos tipo 2. Comunicación Oral al XVII Congreso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Murcia 2-5 junio 2004.