



Niveles de apolipoproteína B en un grupo de pacientes con síndrome metabólico

Marvin Querales,^{*‡} María Elena Cruces,^{§‡} Claudia Mendoza,[§] Faibis Malvacía,[§] María Mendoza,[§] Sofía Millán[§]

Palabras clave:
 Síndrome X
 metabólico,
 apolipoproteína B,
 riesgo cardiovascular.

Key words:
 Metabolic
 syndrome X,
 apolipoprotein B,
 cardiovascular risk.

* Departamento de Bioquímica. Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas. Facultad de Ciencias de la Salud (FCS). Universidad de Carabobo (UC). Valencia, Venezuela.
 ‡ Instituto de Biología Molecular de Parásitos (InBioMolP). FCS. UC.
 § Departamento de Estudios Clínicos. Escuela de Bioanálisis. FCS. UC.

Correspondencia:
 Marvin Querales
 Av. Bolívar Norte,
 Sector La Ceiba,
 Callejón Peña-Pérez,
 Edif. Somos,
 Apto. 6-1.
 Valencia, Venezuela.
 Tel: +58 [241]
 8380810
 E-mail: querales.
 marvin@gmail.com

Recibido:
 28/02/2014
 Aceptado:
 27/03/2014

RESUMEN

El síndrome metabólico (SM) representa un conjunto de factores cardiometabólicos en un mismo individuo. Aun sabiendo que los niveles de apolipoproteína B (ApoB) constituyen un potente predictor de riesgo cardiovascular, su estudio en pacientes con síndrome metabólico es escaso. Es por ello que, en el presente estudio, se evaluaron sus concentraciones en 31 individuos con síndrome metabólico, a la vez que las mismas fueron correlacionadas con otros parámetros que definen al síndrome: glicemia, perfil lipídico, presión arterial y circunferencia abdominal. Todos (100%) los pacientes presentaron niveles elevados de ApoB, mientras que sólo 12.9% presentaron alteraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) y colesterol no-HDL. Además, las concentraciones de ApoB mostraron una correlación inversa e intermedia con la circunferencia abdominal ($r = -0.4568$; $p = 0.0104$). Los resultados de esta investigación apoyan la inclusión de la determinación de los niveles séricos de ApoB como parte del estudio en los laboratorios clínicos para lograr un mejor abordaje clínico-terapéutico de los pacientes con síndrome metabólico.

ABSTRACT

The metabolic syndrome (MS) represents a set of cardio-metabolic factors in the same individual. Even knowing that the levels of apolipoprotein B (ApoB) are a powerful predictor of cardiovascular risk, the study in patients with metabolic syndrome is scarce. That is why, in this study, their concentrations were evaluated in 31 subjects with metabolic syndrome, while the same were correlated with other parameters that define the syndrome: glucose, lipid profile, blood pressure and waist circumference. 100% of patients had elevated levels of ApoB while only 12.9% had abnormalities of lipoprotein cholesterol (LDL-c) and non-HDL cholesterol. Furthermore, concentrations of ApoB were inversely correlated with intermediate and abdominal circumference ($r = -0.4568$, $p = 0.0104$). The results of this study support the inclusion of the measurement of serum ApoB levels as part of the study in clinical laboratories for better clinical and therapeutic approach to patients with metabolic syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM), también conocido como síndrome X o síndrome de resistencia a la insulina, hace referencia a la presencia de múltiples factores de riesgo cardiometabólicos en un mismo individuo y en un mismo momento. Los más comunes son la obesidad abdominal, las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, el aumento de los niveles de presión arterial y un perfil lipídico plasmático que se caracteriza por altos niveles de triglicéridos (TG) y baja concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-c).¹

En la actualidad, el síndrome metabólico es un tema de debate importante en la co-

munidad médica, ya que se relaciona con las enfermedades que causan mayor mortalidad a nivel mundial.² Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia del síndrome metabólico varía de 1.6 a 15%, dependiendo de la población estudiada y el rango de edad.^{3,4} El estimado en Estados Unidos se ubica entre 25 y 38.5%, dependiendo del criterio utilizado para definir obesidad abdominal.^{5,6} Además, un reciente metaanálisis que incluyó 12 estudios transversales realizados en los países latinoamericanos mostró que la prevalencia general de síndrome metabólico fue 24.9%, siendo ligeramente más frecuente en mujeres (25.3%) que en hombres (23.3%) y el grupo de edad con mayor prevalencia fue el de mayores de 50 años.⁷ Por su parte, el estudio CARMELA

(*Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America*) encontró que la ciudad de Barquisimeto en Venezuela junto con la Ciudad de México, presentan los más altos niveles de prevalencia de síndrome metabólico en Latinoamérica.⁸ De hecho, en el estado Carabobo (Venezuela), específicamente en una comunidad situada al norte de la ciudad de Valencia, se encontró un índice de prevalencia de 57%, con predominio del sexo femenino.⁹

La dislipidemia aterogénica consiste en niveles elevados de triglicéridos, apolipoproteína B (ApoB), colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) pequeñas y densas, y bajos niveles de HDL-c.¹⁰ Los individuos que presentan un incremento de las partículas de LDL-c pequeñas y densas (patrón B) tienen incrementado el riesgo de ECV.¹¹ Los niveles de ApoB denotan el número de lipoproteínas aterogénicas en circulación, es un potente predictor de riesgo cardiovascular y es de mayor valor en el diagnóstico y tratamiento de hombres y mujeres con alguna anomalía lipídica común, pero con concentración normal de LDL-c.¹²

Recientemente se ha sugerido el colesterol no-HDL (la diferencia entre el valor de colesterol total y el de las HDL-c) como un adecuado sustituto para ApoB;¹³ especialmente en grupos de pacientes seleccionados, tales como sujetos hipertriglicéridémicos y/o individuos con diabetes. El debate se presenta en relación a cuál de los dos marcadores debe ser usado y en cuáles subgrupos específicos de pacientes. Se ha sugerido que los niveles de ApoB cumplen un mejor desempeño en la identificación de riesgo cardiovascular en sujetos normotriglicéridémicos y con bajo riesgo; mientras que el colesterol no-HDL es más apropiado en casos con alto riesgo o con niveles elevados de triglicéridos.¹⁴

Muchas publicaciones describen la determinación de ApoB en individuos aparentemente sanos y muy pocas las han evaluado en pacientes con síndrome metabólico. Es por ello que la presente investigación se basó en la determinación de este marcador en un grupo de pacientes con esta condición clínica y correlacionándola con otros factores asociados, tales como LDL-c y colesterol no-HDL.

MATERIAL Y MÉTODOS

Investigación descriptiva y correlacional que incluyó 31 pacientes de uno u otro género con edades comprendidas entre 18 y 55 años y con síndrome metabólico, que acudieron a consultas de medicina interna de control y seguimiento de enfermedades cardiovasculares, en el Instituto Venezolano de Seguro Social (IVSS) «Dr. Luis Guada Lacau» y el Ambulatorio Urbano de Atención Primaria «Dr. Miguel Franco» del Municipio Naguanagua, Estado

Carabobo, Venezuela, durante el primer trimestre del año 2011. Fueron excluidos pacientes con hipotiroidismo e hipertiroidismo, sujetos en tratamiento con hipolipemiantes, enfermedad infecciosa, hepática o neoplasias, fumadores, nefropatías o terapia de reemplazo hormonal y embarazo.

Se llenó una ficha con datos personales (nombre completo, edad y sexo). Todos los pacientes otorgaron su consentimiento para la realización del estudio, considerando las normas éticas establecidas por la OMS para trabajos de investigación en seres humanos y la declaración de Helsinki, ratificada por la 52ª Asamblea general, Edimburgo, 2000.¹⁵

Se midió la circunferencia de cintura (CC), siguiendo los criterios de la OMS, con cinta métrica (graduada, flexible e inelástica) en el punto medio entre el borde inferior de la última costilla y la cresta iliaca, en espiración.¹⁶ Mientras que la presión arterial fue medida con un esfigmomanómetro de mercurio y estetoscopios de diafragma siguiendo las recomendaciones de la *American Heart Association*.¹⁷

Se realizó una extracción de sangre con 12 horas de ayuno para el estudio de glicemia, colesterol total (CT), HDL-c, LDL-c, triglicéridos y ApoB. El suero se separó dentro de las dos horas posteriores a la extracción y su procesamiento se realizó dentro de las 24 horas. La determinación de glucosa (coeficiente de variación interensayo = 2.3%), CT (coeficiente de variación interensayo = 2.4%), y triglicéridos (coeficiente de variación interensayo = 2.0%), fue mediante técnicas enzimáticas colorimétricas, en equipo semiautomatizado Stat Fax Millennium III. Por su parte, las lipoproteínas fueron determinadas mediante las técnicas de precipitación selectiva con ácido fosfotúngstico (HDL-c) (coeficiente de variación interensayo = 1.2%) y sulfato de polivinilo (LDL-c). Todos los reactivos utilizados para las determinaciones bioquímicas fueron del Laboratorio Wiener (Wiener Lab, Argentina). Se utilizaron controles comerciales en rango normal y patológico de la misma casa comercial (Wiener Lab, Argentina), Standatrol nivel 1 y 2. La ApoB fue determinada siguiendo métodos turbidimétricos.

Los criterios utilizados para la identificación de síndrome metabólico fueron los del *Adult Treatment Panel III* (ATP III),¹⁸ siendo los parámetros aplicados: glucosa elevada, valores ≥ 110 mg/dL; CT elevado cifras ≥ 200 mg/dL; HDL-c baja, valores < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres, y triglicéridos elevados, valores ≥ 150 mg/dL. Se consideró LDL-c elevado, valores ≥ 160 mg/dL. Por su parte, se estableció hipertensión arterial (HTA) cuando la cifra de presión sistólica fue ≥ 140 mmHg y/o la presión diastólica ≥ 90 mmHg para el momento del

examen y/o cuando el individuo refirió tratamiento hipotensor. Mientras que la obesidad abdominal se definió cuando la circunferencia de cintura se encontró ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres. Se consideraron valores anormales de ApoB, aquellos valores mayores a 120 mg/dL.¹⁹ Por su parte se consideraron valores elevados de colesterol no-HDL cuando sus concentraciones fueron superiores a 190 mg/dL.²⁰

A través del paquete estadístico SPSS versión 18, los datos fueron sometidos a un análisis descriptivo, determinando promedio, desviación estándar, valor mínimo y valor máximo. Las frecuencias se expresaron en porcentajes y los resultados fueron presentados en figuras y cuadros. Además, se calculó el coeficiente de correlación de Spearman (r) para correlacionar los valores de ApoB con los demás factores que condicionan el síndrome metabólico. Se consideró significativo $p < 0.05$.

RESULTADOS

El grupo evaluado presentó edades comprendidas entre 20 y 55 años (46.0 ± 1.9 años), de los cuales cuatro (12.9%) pertenecían al género masculino y 27 (87.1%) al femenino. El *cuadro I* muestra los estadísticos descriptivos de los indicadores evaluados. Se presentaron valores promedios alterados de triglicéridos, HDL-c y circunferencia abdominal, no así de los demás parámetros, incluyendo

Cuadro I. Estadísticos descriptivos de los parámetros evaluados.

Parámetro	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
PAS (mmHg)	100	180	130.0	3.4
PAD (mmHg)	60	120	81.3	2.2
CA (cm)	86	128	103.3	2.2
Glicemia (mg/dL)	68	264	97.6	7.1
CT (mg/dL)	88	256	164.7	8.6
LDL-c (mg/dL)	24	188	108.7	7.4
HDL-c (mg/dL)	19	54	32.2	1.6
no-HDL-C (mg/dL)	58	233	132.5	46.5
TG (mg/dL)	65	605	210.0	23.1

Abreviaturas: PAS = Presión arterial sistólica. PAD = Presión arterial diastólica. CA = Circunferencia abdominal. CT = Colesterol total. HDL-c = Colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad. no-HDL-C = colesterol no-HDL-c. LDL-c = Colesterol unido a la lipoproteína de baja densidad. TG = Triglicéridos.

las concentraciones medias de colesterol no-HDL. Por su parte, las concentraciones de ApoB fueron elevadas en todos los casos, mostrando una distribución irregular, en donde 50% de los pacientes evaluados presentan valores muy elevados, llegando a observar valores atípicos (*figura 1*).

Dentro de los componentes que definen al síndrome metabólico, se evidenció una alta frecuencia de alteraciones en los sujetos en estudio, principalmente obesidad abdominal y HDL-c disminuida, cuyas cifras oscilan alrededor de 80 y 90%, respectivamente. Otra dislipidemia encontrada con elevada proporción fue hipertrigliceridemia (77%). Aunque en menor grado, pero igualmente representativo, fue la frecuencia de HTA, cuyas cifras se ubican en 40% (*figura 2*). Cabe destacar que la frecuencia de concentraciones elevadas de colesterol no-HDL y LDL-c fue baja (12%), mientras que en 100% de los pacientes evaluados se encontraron niveles elevados de ApoB.

Por otro lado, el *cuadro II* muestra la matriz de correlación entre los niveles de ApoB con los demás factores bioquímico y antropométricos evaluados, mostrando tan sólo una relación inversa de intensidad intermedia con los valores de circunferencia abdominal.

DISCUSIÓN

Aproximadamente 80% de los eventos cardiovasculares se producen en individuos con un riesgo basal menor, lo que genera dificultades en la toma de decisiones de estrategias poblacionales.²¹ La detección de sujetos

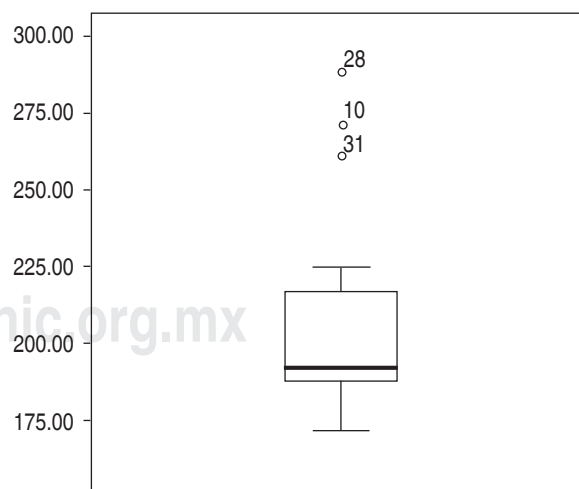


Figura 1. Niveles de apolipoproteína B en el grupo en estudio (mg/dL).

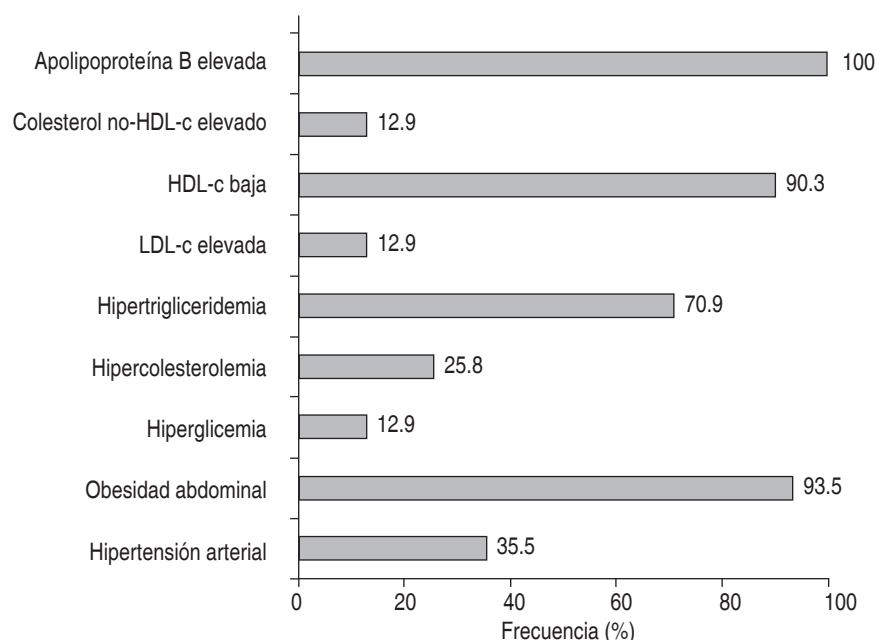


Figura 2.

Frecuencia (%) de la alteración de los parámetros evaluados en la muestra en estudio.

Cuadro II. Correlación entre los valores de apolipoproteína B con los demás parámetros evaluados.

Parámetro	R	p- Valor
Presión arterial sistólica	-0.0768	0.6795
Presión arterial diastólica	-0.2051	0.2668
Circunferencia abdominal	-0.4568	0.0104
Glicemia	-0.2207	0.2313
Colesterol total	-0.0647	0.7279
LDL-colesterol	-0.0482	0.7956
HDL-colesterol	0.0259	0.8906
Colesterol no-HDL	-0.0748	0.6875
Triglicéridos	0.3195	0.0799

en riesgo sin signos o síntomas clínicos, como medida preventiva, disminuye los costos de la atención médica y mejora la calidad de vida. En el caso del síndrome metabólico, la evaluación e incorporación de mejores biomarcadores clínicos como las apolipoproteínas, contribuirían a aumentar la eficacia en el abordaje del paciente en riesgo.

En todos los casos evaluados se consiguieron valores de ApoB por encima del rango de referencia. Estos resultados dan soporte a la propuesta realizada por varios investigadores quienes señalan que la ApoB es el indicador preferido del potencial aterogénico total contenido en las partículas de LDL y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).²² En este mismo orden de ideas, Koskinen y colaboradores²³ encontraron que los niveles elevados de ApoB están asociados con incremento en el riesgo a desarrollar síndrome metabólico, no consiguiendo, además, evidencia clara que sugiera que el incremento en la oxidación de las partículas de LDL-c facilite el desarrollo de esta condición. De igual forma, Ryoo y Park²⁴ señalan que los niveles de Apo B representan un marcador independiente para predecir síndrome metabólico, indistintamente de la condición de base que tenga el paciente relacionada con otros factores de riesgo cardiovascular, incluido el colesterol no-HDL. Los resultados encontrados en esta investigación dan soporte a lo señalado por Espinoza y colaboradores²⁵ quienes señalan que las subclases aterogénicas de LDL-c (patrón B) se observan en los pacientes con síndrome metabólico, y que probablemente podrían aumentar significativamente el riesgo cardiovascular en los mismos.

En este trabajo no se obtuvo correlación significativa entre los niveles de ApoB y LDL-c, contradiciendo los resultados reportados por Prudente y su grupo²⁶ quienes encontraron una correlación positiva entre ambas partículas cuando fueron evaluadas en una población joven

de la Ciudad de Maracaibo, Venezuela. De la misma manera, Ruiz y asociados²⁷ observaron aumento de la ApoB entre los individuos con hipercolesterolemia. Este resultado llama la atención, pues la ApoB es el componente proteico principal de todas las partículas arterogénicas (LDL, VLDL y lipoproteínas de densidad intermedia IDL) y, clínicamente, un aumento de la ApoB es equivalente a un mayor número de estas partículas.^{28,29} El hecho de no encontrar esta correlación es un dato no esperado, e indica que los pacientes con síndrome metabólico posiblemente pudieran presentar un patrón dislipidémico no convencional.

Entre los niveles de ApoB y las concentraciones de colesterol no-HDL tampoco se obtuvo correlación significativa. Esto contradice igualmente los estudios que señalan la alta relación lineal y positiva entre ambas variables,^{13,30} mostrando que la correlación entre ambas variables puede verse interrumpida por las múltiples interrelaciones bioquímicas presentes en el paciente con síndrome metabólico.² Sin embargo, es necesario recordar que, aunque el colesterol no-HDL en pacientes sin síndrome metabólico es una buena medida que pueda sustituir a la ApoB, no evalúa lo mismo. El colesterol no-HDL evalúa la cantidad de colesterol contenido en todas las lipoproteínas aterogénicas, mientras que la ApoB representa el total de partículas aterogénicas circulantes,³¹ diferencias éstas que se pueden acentuar en el paciente con síndrome metabólico.

Por otro lado, la frecuencia en la alteración de los niveles de LDL-c y colesterol no-HDL en el grupo en estudio fue bastante baja (13%) siendo mucho menor a la alteración de los niveles de ApoB (100%). Por un lado, confirma aún más la evidencia que sostiene que la ApoB representa un marcador más eficiente de riesgo cardiovascular que los niveles de LDL-c, tal como lo han referido varios autores.^{32,33} De hecho, las recientes guías de la *American Diabetes Association* y *American College of Cardiology* sugieren que la ApoB puede ser superior al c-LDL como objetivo para el tratamiento de colesterol.¹⁴ Sin embargo, el que la frecuencia en la alteración de colesterol no-HDL sea muy baja en comparación con la frecuencia de alteración de ApoB, contradice los estudios que señalan que los niveles de colesterol no-HDL predicen el riesgo a padecer enfermedad vascular al igual que las concentraciones de ApoB.¹³ Este resultado adquiere gran importancia en lo que constituye el abordaje del síndrome metabólico, pues se ha enfatizado mucho en el cálculo del colesterol no-HDL como posible reemplazante de los niveles de ApoB en la evaluación del riesgo cardiovascular. De hecho, el ATP III¹⁸ refiere que en pacientes con dislipidemia aterogénica, en quienes los niveles de triglicéridos son ≥ 200 mg/dL, el

colesterol no-HDL se convierte en el segundo objetivo de tratamiento después que el LDL-c es alcanzado. Sin embargo, múltiples estudios clínicos y epidemiológicos soportan la superioridad que tiene la ApoB en la predicción del riesgo cardiovascular, comparado tanto con el LDL-c como con el colesterol no-HDL.^{31,34,35} Su ventaja predictora es más potente en pacientes con múltiples factores de riesgo cardiometabólicos tal como en el síndrome metabólico, pues en los mismos, el enfoque únicamente sobre el perfil lipídico básico o solamente en los niveles de LDL-c puede resultar en una subestimación del riesgo cardiovascular. Como la ApoB se encuentra en cada partícula aterogénica, la misma estima con mayor exactitud dicho riesgo.³¹

Cabe destacar que otro hallazgo relevante del presente estudio fue encontrar una asociación inversa entre los niveles de ApoB y la circunferencia abdominal, siendo contrario a lo reportado por otras investigaciones en las cuales se evaluaban individuos aparentemente sanos;^{27,36} pues es bien sabido que el exceso de tejido adiposo, especialmente del visceral, condiciona la llegada masiva al hígado de ácidos grasos libres e hiperproducción de VLDL-c que supone una mayor secreción hepática de ApoB.³⁷ Sin embargo, en los pacientes con síndrome metabólico es posible que las múltiples interacciones entre las disfunciones bioquímicas asociadas con la obesidad visceral, tal como ocurre entre la insulinoresistencia y el perfil lipídico,³⁸ impida observar una aislada relación positiva entre los niveles de ApoB y circunferencia abdominal.

Tomando en cuenta el diseño transversal del trabajo y del muestreo no probabilístico aplicado, es preciso señalar que esta investigación presentó una limitante clara que fue el tamaño de la muestra, pues se dificulta realizar inferencias a la condición de los pacientes con síndrome metabólico de la comunidad estudiada. De la misma manera, hubiese resultado fructífera la evaluación de un grupo control y su posterior comparación con el grupo con síndrome metabólico; sin embargo, por razones económicas no fue posible la inclusión del mismo.

CONCLUSIONES

En los individuos estudiados se demostró alta prevalencia de niveles de ApoB alterado, aun en pacientes con niveles de LDL-c y colesterol no-HDL dentro del rango de referencia. Los resultados de esta investigación apoyan la inclusión de la determinación de los niveles séricos de ApoB como parte del estudio del perfil lipídico en los laboratorios clínicos para lograr un mejor abordaje de los pacientes con síndrome metabólico.

REFERENCIAS

- Bello B, Sánchez G, Campos A, Báez E, Fernández J et al. Síndrome Metabólico: un problema de salud con múltiples definiciones. *Rev Med Electrón [Internet]*. 2012; 34(2) (citado: Octubre, 2013). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202012/vol2%202012/tema09.htm>.
- Mottillo S, Filion K, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 1113-1132.
- Bustos P, Saez K, Gleisner A, Ulloa N, Calvo C et al. Metabolic syndrome in obese adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2010; 11 (1): 55-60.
- Hoffman R. Metabolic syndrome racial differences in adolescents. *Current Diabetes Reviews*. 2009; 5 (4): 259-265.
- Ford E, Zhao C. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *Journal of Diabetes*. 2010; 2: 180-193.
- Beltrán H, Harhay M, Harhay M, McElligott S. Prevalence and Trends of Metabolic Syndrome in the Adult U.S. Population, 1999-2010. *JACC*. 2013; 62 (8): 697-703.
- Márquez F, Macedo G, Viramontes D, Fernández J, Salas J et al. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public Health Nutr*. 2011; 14: 1702-1713.
- Escobedo J, Schargrotsky H, Champagne B, Silva H, Boissonne C et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Latin America and its association with sub-clinical carotid atherosclerosis: the CARMELA cross sectional study. *Cardiovascular Diabetology*. 2009; 8: 52-60.
- Ruiz N, Espinoza M, Barrios E, Reigosa A. Factores Cardiometabólicos en una Comunidad de Valencia, Venezuela. *Rev Salud Pública*. 2009; 11: 1-8.
- Foro Dislipidemia Aterogénica. Consenso multidisciplinar sobre dislipidemia aterogénica. *Clin Invest Arterioscl*. 2013; 25 (2): 83-91.
- Núñez M, Montoya P, Pintó X. Riesgo vascular residual: Recomendaciones de la Iniciativa Española para la Reducción del Riesgo Residual. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135: 165-171.
- Davidson M. Apolipoprotein measurements: is more widespread use clinically indicated? *Clin Cardiol*. 2009; 32 (9): 482-486.
- Hermans M, Sacks F, Ahn S, Rousseau M. Non-HDL-cholesterol as valid surrogate to apolipoprotein B100 measurement in diabetes: Discriminant Ratio and unbiased equivalence. *Cardiovascular Diabetology*. 2011; 10: 20-26.
- Brunzell J, Davidson M, Furberg C, Goldberg R, Howard B et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care*. 2008; 31: 811-822.
- De Abajo F. La declaración de Helsinki VI: una revisión necesaria, pero ¿suficiente? *Rev Esp Salud Pública*. 2001; 75: 407-420.
- Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, World Health Organization. WHO Technical Report Series, N° 854. 1993: 429-430.
- Pickering T, Hall J, Appel L, Falkner B, Graves J et al. Recommendation for blood pressure measurements in humans and experimental animals. Part 1: Blood Pressure measurements in humans. *Hypertension*. 2005; 45: 142-161.
- 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) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA*. 2001; 285: 2486-2497.
- Riediger N, Bruce S, Young T. Cardiovascular risk according to plasma apolipoprotein and lipid profiles in a Canadian First Nation. *Prev Chronic Dis*. 2011; 8 (1): A05.
- Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5: 757-765.
- Dhangana R, Murphy T, Zafar A, Qadeer F, Cerezo J et al. Optimal use of Framingham risk scores to identify individuals for intensive medical risk factor modification. *Circulation*. 2009; 120 (suppl): S423.
- Benozzi S, Coniglio R. Atherosclerosis: biomarcadores plasmáticos emergentes. *Acta Bioquim Clin Latinoam*. 2010; 44 (3): 317-328.
- Koskinen J, Magnussen C, Würtz P, Soininen P, Kangas A, et al. Apolipoprotein B, oxidized low-density lipoprotein, and LDL particle size in predicting the incidence of metabolic syndrome: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Eur J Prev Cardiol*. 2012; 19 (6): 1296-1303.
- Ryoo J, Park S. Association of apolipoprotein B and incidence of metabolic syndrome in Korean men: a 5-years' follow-up study. *Atherosclerosis*. 2013; 226 (2): 496-501.
- Espinoza M, Figueira D, Cid S, Barrios E, Ruiz N et al. Caracterización fenotípica de lipoproteínas de baja densidad y su relación con el síndrome metabólico. *Salus*. 2012; 16 (2): 40-46.
- Prudente I, Castro M, Alallón W. Correlación entre las concentraciones séricas de apolipoproteína B y colesterol LDL en una muestra poblacional. Utilidad de la apolipoproteína B para valorar riesgo aterogénico. *Mem Inst Investig Cienc Salud*. 2006; 2 (1): 44-49.
- Ruiz N, Castillo V, Colina F, Espinoza M, Leal U et al. Factores de riesgo cardiovascular y perfil apolipoproteico en un grupo de adultos atendidos en un Centro Público de Salud del estado Carabobo, Venezuela. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011; 28 (2): 247-255.
- Sniderman A, Couture P, de Graaf J. Diagnosis and treatment of apolipoprotein B dyslipoproteinemias. *Nat Rev Endocrinol*. 2010; 6 (6): 335-346.
- Castillo I, Armas N, Dueñas A, González O, Arocha A et al. Riesgo cardiovascular según tablas de la OMS, el estudio Framingham y la razón apolipoproteína B/apolipoproteína A1. *Rev Cubana Invest Biomed*. 2010; 29 (4): 479-488.
- Boekholdt S, Arsenault B, Mora S, Pedersen T, LaRosa J et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins. A meta-analysis. *JAMA*. 2012; 307 (12): 1302-1309.
- Harper C, Jacobson T. Using apolipoprotein B to manage dyslipidemic patients: time for a change? *May*. 2010; 85 (5): 440-445.
- The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009; 302 (18): 1993-2000.
- As S, Sahukar S, Murthy J, Kumar K. A study of serum apolipoprotein A1, apolipoprotein B and lipid profile in stroke. *J Clin Diagn Res*. 2013; 7 (7): 1303-1306.
- Sniderman A, Williams K, Contois J, Monroe H, McQueen M et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011; 4: 337-345.
- Sniderman A, Islam S, Yusuf S, McQueen M. Discordance analysis of apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol as markers of cardiovascular risk in the INTERHEART study. *Atherosclerosis*. 2012; 225 (2): 444-449.
- Siniawski D, Masson W, Bluro I, Sorroche P, Scordo W et al. Niveles plasmáticos de apolipoproteínas en una población saludable de la Argentina: implicaciones en prevención cardiovascular. *Rev Argent Cardiol*. 2010; 78 (2): 123-128.
- Mathieu P, Poirier P, Pibarot P, Lemieux I, Despres JP. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension*. 2009; 53 (4): 577-584.
- Acosta E. Vigencia del síndrome metabólico. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2011; 45 (3): 423-430.