

REVISION

Aplicabilidad clínica del Perfil Lipídico Convencional versus Apo B y Apo B/ Apo A 1.

1- INTRODUCCION:

La Aterosclerosis es una alteración multifactorial inflamatoria en la que se han identificado un gran número de **Factores de Riesgo** tanto genéticos como ambientales relacionados con su inicio, proceso evolutivo y complicaciones. Los **Factores de Riesgo** modificables denominados "convencionales" (*DBT, HTA, Tabaquismo, Obesidad, Dislipemias, Sedentarismo, etc.*) ocupan un lugar trascendental en el inicio de dicho proceso, la etapa denominada Disfunción Endotelial, cuya evolución suele concluir con las complicaciones clínicas habituales (*IAM, ACV, Vasculopatía Periférica, Enfermedad Vascular Carotidea, etc.*) las cuales persisten representando la principal causa de morbi mortalidad en el mundo, especialmente en los países occidentales. Dicha situación, amerita aplicar especial énfasis, (además de prevenir y controlar los **Factores de Riesgo** modificables), en la pesquisa precoz del proceso aterosclerótico en etapas tempranas (Disfunción Endotelial) con el objetivo de actuar de manera enérgica para evitar sus complicaciones clínicas futuras, muchas de las mismas con alta tasa de mortalidad.

Las **Dislipemias** (o mejor denominadas **Dislipoproteinemias**) representan un **Factor de Riesgo Vascular** altamente jerarquizado y prevalente en este proceso. Tanto las alteraciones cualitativas, como cuantitativas de las partículas proteicas transportadoras de **colesterol** y **triglicéridos** plasmáticos (**Lipoproteínas**) son poderosos determinantes del riesgo vascular, especialmente aquellas que transportan primordialmente colesterol, como las **col-LDL**. Este sistema de transporte lipídico mediado por lipoproteínas es indispensable, ya que tanto el **colesterol** como los **TG** son moléculas hidrofóbicas que no podrían circular por un medio acuoso sin la

colaboración de estos "transportadores". Conocido es además, que estas lipoproteínas presentan una porción proteica específica (*Apo*) que no solo confieren *solubilidad a los lípidos*, sino que además los *estabilizan en el medio de circulación*, y les otorgan la *capacidad de interactuar con sus receptores*, localizados en la superficie de diferentes tipos celulares.

Intentaremos abordar en la presente revisión, algunos aspectos relacionados con el valor que podría representar la evaluación rutinaria de dichas proteínas (*Apo*) y sus diferentes "ratios" comparándolos con el *Perfil Lipídico* convencional u otros "ratios" relacionados con el mismo, y su valor como predictores de *Riesgo Cardiovascular y de Riesgo Vascular Global*.

2- LIPOPROTEINAS:

a- Valor de las col-LDL:

De manera que la mayor parte de los *Triglicéridos* plasmáticos está contenida en los *quilomicrones* y en las partículas lipoproteicas de muy baja densidad o *VLDL*, el *colesterol* plasmático lo está en las lipoproteínas de baja densidad o *LDL*, existiendo una sola molécula de *Apo* por cada partícula de *VLDL* y *LDL*. Como la proporción de *Apo* por partículas es constante, la concentración de éstas en el plasma es igual al número de partículas de *VLDL* y *LDL*. Salvo raras excepciones, las partículas de *Apo B* se encuentran dentro del 90% de las partículas de *LDL*. Por otro lado, no todas las partículas *LDL* son igualmente aterogénicas, incluso en los individuos sanos, éstas difieren en tamaño y contenido de colesterol. Debido a que los lípidos son menos densos que las proteínas, las partículas *LDL* con poco contenido de *colesterol* (más pequeñas) son más densas que las más grandes cargadas con abundante *colesterol*. Por lo tanto, las *LDL* más pequeñas sin colesterol son más aterogénicas que las más grandes, debido a la *facilidad para penetrar la pared arterial, a la mayor susceptibilidad a la oxidación, mayor afinidad por los glucosaminoglucanos y a la menor probabilidad de unión al receptor para LDL para ser posteriormente degradadas*. Esto explica también, una de

las la razones por la que son más importantes en la aterogénesis que las *col-IDL* y las *col-VLDL*.

b- Tipos de Lipoproteínas:

1. **Quilomicrón (QM)** y proteína de muy baja densidad («Very Low Density Lipoproteins» o **VLDL**). Son relativamente bajas en proteínas, fosfolípidos y colesterol, pero altas en **triglicéridos** (55 a 95 %).
2. Lipoproteínas de densidad intermedia («**Intermediate Density Lipoproteins**» o **IDL**) y lipoproteínas de baja densidad («**Low Density Lipoproteins**» o **LDL**). Están caracterizadas por elevados niveles de **colesterol**, principalmente en la forma de ésteres colesterílicos. La segunda forma de colesterol mencionada (**LDL**) es altamente insoluble. En virtud de que hasta el 50 % de la masa de **LDL** es **colesterol**, tiene un rol significativo en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica.
3. Lipoproteínas de alta densidad («**High Density Lipoproteins**» o **HDL**). Los aspectos notables de estas partículas son su alto contenido de proteínas (50 %) y su relativamente alto contenido de fosfolípidos (30 %). Generalmente, las **HDL** son divididas en dos subclases: **HDL2** y **HDL3**. Las **HDL2** son grandes y menos densas; las **HDL3** son menores y más densas.

c- Apo:

Las **apolipoproteínas (Apo)** son componentes proteicos estructurales de las lipoproteínas plasmáticas que juegan un papel importante en la regulación del metabolismo lipídico. De las nueve **Apolipoproteínas** que se conocen, todas difieren en su contenido de aminoácidos, su peso molecular y su concentración plasmática, presentándose en individuos sanos en 0.03-0.15g/l.

Las **apolipoproteínas** poseen una conformación molecular típica conocida como "alfa hélice anfipática", en la que su porción hidrofóbica integra un alto contenido de aminoácidos no polares y su porción hidrofílica integra los residuos polares de los aminoácidos que son abundantes. Cada estructura es esencial para la integridad de la **lipoproteína**, para que sea capaz de interactuar

con los lípidos de la porción hidrofóbica de la molécula de *lipoproteínas* e interaccionar simultáneamente con el ambiente acuoso. Las *Apo*, son sintetizadas en el hígado y la tasa a la cual las *Apo* son secretadas por dicha glándula es determinante de los niveles plasmáticos del colesterol total y del *col- LDL* y se relaciona con la masa total de *colesterol* y *colesterol esterificado* en mayor proporción que los *triglicéridos*. Por otro lado, existe una relación evidente entre el aflujo aumentado de ácidos grasos al hígado y el incremento de la síntesis de los ésteres de *colesterol*, lo cual a su vez resulta en un aumento de la síntesis del mismo. Esto explica que las partículas *VLDL* difieran tanto en la cantidad de *triglicéridos* que contienen, y que no haya una relación clara entre los niveles plasmáticos de *triglicéridos* y la tasa de secreción de *VLDL* y los niveles en plasma de las *Apo*. Además, la relación existente entre la llegada de ácidos grasos, el aumento de la síntesis de colesterol y el aumento de la secreción de *Apo* explica por qué las estatinas son eficaces en la reducción del número de partículas *LDL* en los sujetos hipertrigliceridémicos con exceso de *Apo*.

Basados en un criterio alfabético, las *apolipoproteínas* pueden agruparse en cuatro familias que incluyen miembros de diferente estructura, función y carácter metabólico.

<u><i>Apolipoproteínas</i></u>	<u><i>Peso molecular</i></u> <u><i>Kda</i></u>	<u><i>Concentración en</i></u> <u><i>plasma g/l</i></u>	<u><i>Función</i></u>
<i>Apo AI</i>	28,000	1.0 – 1.5	Activar enzima LCAT
<i>Apo AII</i>	17,000	0.3 – 0.5	(Función no determinada claramente)
<i>Apo AIV</i>	46,000	0.15 – 0.20	Secreción de quilomicrones y transporte reverso de colesterol.
<i>Apo B48</i>	250,000	0.5	Secreción de quilomicrones
<i>Apo B100</i>	513,000	0.8 – 1.0	Interacción con receptor LDL
<i>Apo CI</i>	6,500	0.04 – 0.07	Activación de LACT
<i>Apo CII</i>	8,500	0.03 – 0.08	Cofactor de LPL
<i>Apo AIII</i>	8,750	0.8 – 0.15	Inhibición de LPL y su receptor
<i>Apo E</i>	39,000	0.03 – 0.06	Interacción con receptor LDL y receptor Apo E

3- PERFIL LIPIDICO CONVENCIONAL:

Establecido esta que para precisar el *Riesgo Cardiovascular* o *Vascular Global*, es de suma utilidad la aplicación del denominado *Perfil Lipídico* (*Colesterol Total; Col-HDL y Triglicéridos*) dentro del cual, adquieren significativa trascendencia la determinación de *colesterol* asociado con lipoproteínas aterogénicas, *col-LDL*. Para la determinación directa (y no calculada, como habitualmente se emplea a través de la Formula de Friedewald's) de dichas lipoproteínas, son necesarios procedimientos como *VAP Test (Vertical Auto Profile); S-GGE (Geles de poliacrilamida; Cromatografía en columnas de geles)* y *Espectroscopia x RNM*, aplicaciones que en nuestro país, se encuentran en centros especializados y no suelen de sencillo alcance.

Las concentraciones de *col-LDL* podrán ser estimadas con adecuada aproximación aplicando la bien conocida *Formula de Friedewald's*:

Colesterol LDL = Colesterol total - Colesterol HDL - Triglicéridos/5 (resultados expresados en mg/dl)

Colesterol LDL = Colesterol total - Colesterol HDL - Triglicéridos/2.2 (resultados expresados en mmol/L)

(Ecuación que pierde valor cuando **triglicéridos** supere 400 mg/dl (4.52 mmol/L))

Los valores determinados de **col-LDL** son la clave para tomar una decisión clínica, estratificar el *Riesgo Vascular* de cada paciente en particular e iniciar el correspondiente esquema terapéutico. Datos de consenso de estudios epidemiológicos históricos, sugieren la restricción de los valores de *colesterol* como único dato para una evaluación clínica lógica y realista de la condición del individuo, considerando los valores de *colesterol-LDL* como el dato de mayor valor aterogénico. Sin embargo, otros dos parámetros lipídicos/ lipoproteicos como son *Triglicéridos y Colesterol-*

HDL, también ejercen un rol importante al establecer el **Riesgo Cardiovascular** en cada individuo, jugando un rol jerarquizado (junto a otras variables) fundamentalmente en lo referente al **Riesgo Residual** en diferentes pacientes, que a pesar de presentar **col-LDL** en valores adecuados y deseados (según su estratificación de riesgo) persisten en situación de riesgo, desarrollan complicaciones vasculares. Actualmente está claramente establecido que la elevación en los niveles de **col-HDL** es un factor "protector" de aterosclerosis, consideración también establecida en un carácter epidemiológico con aplicación de estudios retrospectivos y prospectivos. Algunos estudios han demostrado el valor predictivo de las cifras de **col-HDL** en la identificación de sujetos con riesgo cardiovascular y su impronta en la morbi-mortalidad de estos pacientes.

Podríamos citar, en relación a lo mencionado, algunas consideraciones significativas, adquiridas de diversos trials:

- **Col-HDL mayor a 60 mg/ dl** representa un **Factor de Riesgo CV "negativo"**.

(High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. Am J Med 1999; 62: 707-714)

- Por cada **1 mg** que incrementan las **col-HDL**, disminuye aproximadamente un **4% el Riesgo Cardiovascular**. (independientemente de otros **Factores de Riesgo**)

(High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. Am J Med 1999; 62: 707-714)

- Valores de **Col- HDL** inferiores a 40 mg/dl en hombres y menores a 50 mg/dl en mujeres: **Aumenta el Riesgo Cardiovascular, aumenta la posibilidad de re estenosis post angioplastia y aumenta la posibilidad de muerte súbita.** (especialmente en hombres y DBT.

(Atheroprotective effects of high-density lipoproteins. Annu Rev Med 2003; 54: 321-341.)

- El tabaquismo en todas sus formas, disminuye la concentración de *col-HDL* en aprox un **5 a 10%**. Un tabaquista pesado tiene aprox **10 %** menos de *col-HDL* que él no fumador. Incluso el abandono del tabaco por 2 semanas denota su efecto positivo en el valor de las *col-HDL*.

(Effect of maximal statin therapy on the high density lipoprotein (HDL) subpopulation profiles of hypercholesterolemic subjects. Atherosclerosis supplements 2006; 7: 580.)

- Por cada punto que disminuye el *IMC*, suben 0,8 mg/dl los valores *col-HDL* o cada **1Kg** que se desciende, se incrementan 0,35 mg/dl de *col- HDL*.

(Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4963-4971.)

Los estudios en **prevención primaria y secundaria** han demostrado que el tratamiento con estatinas, reduce significativamente los eventos cardiovasculares en sujetos con amplia variedad de concentraciones basales de **C-LDL** (aun menores a 100 mg/dl) y perfiles de riesgo cardiovascular. Sin embargo, **la reducción del riesgo relativo** en estos estudios, incluyendo aquellos que han logrado valores de **C-LDL** muy por debajo de los recomendados, ha oscilado entre 25-35%, indicando que los eventos coronarios y vasculares continúan presentándose en la mayoría de los pacientes tratados, constituyendo valores inaceptablemente altos. Una de las posibles explicaciones para la persistencia de dicha situación, es la presencia de otras anormalidades como concentraciones bajas de *col-HDL* y/o valores elevados de **TG**. Estas alteraciones también han sido planteadas como **Factores de Riesgo** independientes para la enfermedad arterial coronaria (EAC).

Las lipoproteínas de alta densidad (*col-HDL*) como ya fue mencionado, representan un grupo heterogéneo de partículas que pueden ser clasificadas, por tamaño descendente en **HDL2a**, **HDL2b**, **HDL3a**, **HDL3b**, y **HDL3c**. Estas subclases de *col-HDL* difieren en composición de

lípidos y *apolipoproteínas*, tamaño, densidad y carga. También se ha documentado que estas diferencias fisicoquímicas determinan diferencias en la función biológica de las subclases.

Evidencias recientes indican que los cambios en la distribución de las subclases de las *col-HDL* son de mayor utilidad que las concentraciones de *col-HDL* en la predicción de eventos coronarios. Esta composición anormal de las subclases de *col-HDL* se asocia a reducción de sus efectos antioxidante y antiinflamatorio y a menor capacidad para promover el eflujo de colesterol, lo que puede disminuir la actividad ateroprotectora de las *col-HDL*.

Es decir que una alteración "cualitativa" de las *col-HDL* representaría una jerarquía superior a las alteraciones "cuantitativas" en lo que a su efecto protector se refiere, osea... el análisis de las subclases de *col-HDL* puede mejorar la predicción de la Enf. CV.

Paralelamente, conociendo el accionar como "piedra angular" del tratamiento de las Dislipemias a las estatinas, se conoce, que dicho grupo de fármacos además de reducir las concentraciones en plasma de *col-LDL* y *TG* y producir aumentos modestos de *col-HDL*, podrían modificar favorablemente algunas características cualitativas de las *col-HDL* no medidas rutinariamente en el laboratorio.

Concomitantemente y de manera reciente se informó que en los pacientes coronarios tratados con estatinas, el riesgo de eventos recurrentes fue 2 veces más alto en aquéllos con valores bajos de *col-HDL*. Este hallazgo, conduce a postular la hipótesis de que los pacientes en tratamiento con estatinas y *col-LDL* en meta (< 100 mg/dL), pero con valores bajos de *col-HDL* y altos de *TG*, pueden tener anomalías en las características cualitativas de las *col-HDL* que atenúan su efecto protector contra la aterosclerosis. (*Riesgo Residual*)

En veredas opuestas, diversos estudios han mostrado resultados contradictorios de las estatinas sobre el tamaño y características intrínsecas de las *col-HDL*. Una manera de poder orientarnos al tamaño de las mismas, sería el ratio *col- HDL/Apo A1*

En comparación con las *col-HDL* de mayor tamaño, las *col-HDL* pequeñas son mejores promotoras del eflujo de colesterol, ejercen más actividad antioxidante y tienen mayor capacidad

para inhibir la expresión de moléculas de adhesión, siendo particularmente útil en los pacientes DBT, grupo en los cuales las *col-HDL* son típicamente grandes.

Por otro lado, existe mayor controversia sobre si los *Triglicéridos* cumplen un rol de trascendencia en la definición de **Riesgo Cardiovascular**. Mientras que las "escuelas americanas" consideran en menor grado a los *Triglicéridos* como un factor de riesgo independiente, las "escuelas europeas" (particularmente la escandinava) por muchos años ha identificado en la Hipertrigliceridemia un factor primitivo e independiente de riesgo coronario. Los mecanismos responsables para la aterogenicidad resultante del incremento de los *triglicéridos* en sangre, probablemente se encuentran en las modificaciones estructurales y funcionales de las lipoproteínas que se convierten en un mayor factor de riesgo aterogénico para los pacientes con Hipertrigliceridemia. Por ejemplo, en las *col- LDL*, cuando su contenido es alto en *triglicéridos* y escaso en ésteres de *colesterol*, exhibe una reducida afinidad por sus receptores específicos y es más susceptible a su catabolismo, provocando la acumulación de lípidos en las paredes vasculares.

De forma más constante y evidente es la reducción de los niveles de *col-HDL* en los pacientes con Hipertrigliceridemia, donde los valores son frecuentemente inferiores a 35 mg/dl (0.91 mmol/L). El significado clínico de este fenómeno está dudosamente establecido, planteando un dilema, pues la reducción de los niveles de *col-HDL* reflejan una disminución del número de partículas circulantes pero también una aparente disminución de su actividad ateroprotectora (alteración cualitativa)

La Hipertrigliceridemia también está asociada con trastornos en el metabolismo de carbohidratos y de la coagulación, situación que puede en cualquier momento agravar la condición vascular del individuo. Por tanto, es muy importante definir el papel preponderante o no de los *triglicéridos* en el desarrollo de la aterosclerosis.

1-Aproximadamente el 50 % de las Enf. Cardiovasculares prematuras en relación a las HiperTG están asociadas a 2 causas de HiperTG: **Hiperlipemia Fliar Combinada y DBT tipo 2**, las cuales se encuentran muy frecuentemente asociadas a pacientes con **Obesidad Central**

2-Dentro de las **Hiper TG secundarias** las causas más frecuentes son: **DBT y Obesidad**.

3-La **deficiencia de LpL (HiperTG Fliar Exógena)** se ve en ptes jóvenes (habitualmente acompañada de bajas **col-HDL**) existiendo más de 10 mutaciones descriptas de la **LpL**.

4- La elevación de los **TG** sigue siendo aún un dilema en relación a su valor como Factor de Riesgo Cardiovascular independiente, pero cuando la relación **col-LDL/col-HDL** es superior a 5, los **TG** adquieren una particular trascendencia como Factor de Riesgo Cardiovascular.

4- OTROS FACTORES DE RIESGO NO CONVENCIONALES:

En los últimos años, la lista de **Factores de Riesgo Vasculares** tanto **Lipídicos** como **No Lipídicos** en relación al proceso aterosclerótico ha sido incrementado notablemente pudiendo citar solo algunos de ellos con algunas características significativas y distintivas.

1) LIPIDICOS:

a- **Lp (a)** : Tanto en el estudio **Framingham** como en el **ARIC** (como en otros mega trials) ha sido identificada como independiente Factor de Riesgo Cardiovascular independiente tanto de Enf. CV como en Enfermedad Aterosclerosis asintomática.

b- **CETP, LPL y la Lipasa Hepática:** Debido al fundamental rol que cumplen en relación a los valores de **col-HDL** y **TG** en plasma, sus alteraciones tanto cuali como cuantitativas representan un Factor de Riesgo Cardiovascular. Citando, por ejemplo los polimorfismos genéticos múltiples de la CETP muy frecuentes en la población japonesa.

c- **Valores de HDL, LDL y TG.** (Ya mencionados)

d- **LDL (p y d)**

- e- Apo B 48 y Apo B 100. (Ya mencionadas)
- f- HiperTG TG postprandial.
- g- Ácidos grasos de membrana en hematíes.

2) NO LIPIDICOS:

Marcadores de Trombosis y Hemostasia

- a- Fibrinógeno
- b- PAI 1 (Inhibidor del Activador del Plasminogeno Tipo 1)
- c- TPA (Activador del Plasminogeno Tisular)
- d- Lp asociada a PLA A2. (*Lipoproteína asociada a Fosfolipasa A2*)
- e- Dimero D
- f- Factor VII
- g- Factor VIII
- h- Von Willebrand
- i- Homocisteina.

Marcadores Inflamatorios y Agentes Infecciosos:

- j- PCR (us)
- k- IL 6
- l- TNF alfa
- m- Serologías para: Clamidia, CMV, H. Pylori, Herpes Simple.

Marcadores de Disfunción Endotelial específicos:

- n- Selectina P y E
- o- ICAM 1 (Molécula de Adhesión Intra-Celular tipo 1)
- p- VCAM (Molécula de Adhesión Vascular-Celular)
- q- PECAM
- r- Trombomodulina

Marcadores de Estrés Oxidativo:r- O₂: Anión Superoxidos-TBARS: Especies Reactivas al Acido Tiobarbiturico.t-Isoprostanos.u-NF Kappa B**5- OTROS COCIENTES Y RELACIONES:**

- A) **COCIENTE TG/col-HDL**: A través de este cociente es posible determinar de manera confiable el tamaño de las *col-LDL*, circunstancia de dificultosa definición a través de métodos directos, por la limitación en las posibilidades de utilizar dichos métodos habitualmente utilizados en países con mayores recursos y accesibilidad. (*VAP Test*; *S-GGE* (Geles de poliacrilamida; Cromatografía en columnas de geles); *Espectroscopia x RNM*) Este cociente, permitiría distinguir entre las *col-LDL grandes y ligeras* (Fenotipo A) de las *col-LDL pequeñas y densas* (Fenotipo B). Cuando el cociente es superior a 0,5 permitiría deducir significativa presencia de *col-LDL* pequeñas y densas y por ende, un mayor indicador de riesgo aterogénico.

(Cut-off point discutido)

- B) **COCIENTE CT/col-HDL** (“*Índice Aterogénico de Castelli*”)

Índice Deseable: menor a 4,5. Índice Ideal: Menor a 3,5.

El “*Canadian Working Group*” lo ha postulado como Objetivo Secundario luego de las *col-LDL* para la correspondiente estratificación de Riesgo Cardiovascular, siendo particularmente útil en pacientes con valores de *TG* superiores a 400 mg/dl.

- C) **COCIENTE col-VLDL/TG**: De utilidad específica. Debe ser menor a 0,3. Si es superior a 0,4 sugiere diagnóstico de *DISBETALIPOPROTEINEMIA FLIAR*.

D) Col-LDL/ col-HDL: De valor muy similar al "*Indice Aterogénico de Castelli*" También suma utilidad ante **TG** mayores a 400 mg/dl, aunque en esas circunstancias, se encuentra con mayor índice de especificidad la definición del **Col NO HDL** y el **Indice de Castelli** (CT/col-HDL) . Con un ratio mayor a 5 aumenta considerablemente el Riesgo Cardiovascular.

(Cut-off point discutido).

E) Apo B/Apo A1: Planteado por varios autores y trials como el "Gold Standard" cómo marcador de Riesgo Vascular. (Desarrollado en la presente publicación)

(Cut off point seria de **0,9** para hombres y de **0.8** para mujeres)

(Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. J Intern Med. 2004; 255: 188-205)

F) Col-LDL/Apo B: Permite una estimación referencial en relación al tamaño de las **col-LDL**. Se plantea que con un ratio menor a 1,3, mayor concentración de **col-LDL (pyd)**. (Con escaso aval)

(Furuya D, Yagihashi A, Nasu S, et al. LDL particle size by gradient-gel electrophoresis cannot be estimated by LDL-cholesterol/apolipoprotein B ratios. Clin Chem. 2000;46:1202–1203.)

G) Col NO HDL: Deducido de *Colesterol Total - Col HDL*, representaría la medición de *VLDL*, *IDL* y *LDL*. Ha sido recomendado como objetivo 2ª en pacientes hipertriglicéridémicos y como marcador subrogante de concentraciones de *Apo B* en la práctica clínica.

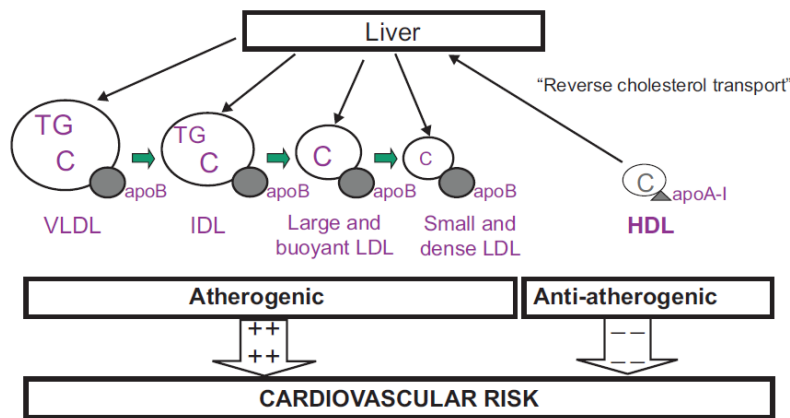
6- Apo B y RIESGO CARDIOVASCULAR:

Como fue anteriormente mencionado, las lipoproteínas *col-LDL*, *col-IDL* y *col-VLDL* presentan primordialmente moléculas de *Apo B 100* en su estructura; por lo tanto, la

concentración plasmática de *Apo B 100* indicaría el número total de potenciales moléculas aterogénicas circulantes, que por otro lado, son claramente correlacionables con el *col-No HDL*.

La concentración plasmática de *Apo A1* se encuentra altamente asociada a *col-HDL*, por lo que la expresión de *ApoA1* plasmáticas podría ser determinada por los valores de *col-HDL*.

Se deduce de lo anteriormente expuesto que la relación *Apo B/Apo A-I* representaría un balance entre partículas potencialmente aterogénicas (ricas en *Apo B 100*) y partículas anti aterogénicas, ricas en *Apo A1*, que reflejaría fidedignamente dos procesos completamente opuestos: 1-El transporte de colesterol hacia los tejidos periféricos (con su subsecuente internalización en la íntima), representado por el *col-VLDL*, *col-IDL*, *Apo (a)* y fundamentalmente *col-LDL*, y 2- El *TRC (Transporte Reverso de Colesterol)* representado por las *col-HDL*.



(Partículas aterogénicas (representadas por el *col-VLDL*, *col-IDL* y fundamentalmente *col-LDL*, cargadas de ApoB y Partículas Antiaterogénicas, representadas por *col-HDL*, cargadas por Apo A1.)

Pudiéndose mencionar por lo tanto, que a mayor Índice *Apo B/ Apo A1*, mayor % de lipoproteínas aterogénicas circulantes, mayor daño endotelial y mayor aterosclerosis, y cuanto menor relación, mayor *TRC* y por ende menor aterosclerosis.

Pudiendo concomitantemente aportar, que dicha relación *Apo B/ApoA1* sería aplicable y confiable en cualquier grupo etario y no sería obligatoriamente necesario el proceso de ayuno

Table 1 - Risk of MI in terms of increased apo B/apo A-I ratios

	Low risk	Moderate risk	High risk
Men	0.40 – 0.69	0.70 – 0.89	0.90 – 1.10
Women	0.30 – 0.59	0.60 – 0.79	0.80 – 1.00

Adapted from AMORIS¹¹ and INTERHEART³¹ studies.

(Riesgo de IAM en relación al incremento de Apo B/ Apo A1)

7- Apo B y RIESGO VASCULAR :

a) **Sistema Vascular Periférico:** A diferencia de la relación con la Enfermedad Cardiovascular, la relación entre *Apo B*, y *Apo B/ Apo A1* con patología vascular periférica es más controvertida y escasa aun. Trabajos de McConathy et al (37) en 1984, mostraron que *ApoB/ A-1* fueron importantes para diferenciar mayor riesgo en individuos con *Enfermedad Arterial Periférica Oclusiva* de pacientes en adecuado estado de salud (solo mujeres) comparados con mediciones de *colesterol Total* y *TG*. Otros trabajos prospectivos realizados por Schmidt et al (38) en adultos varones seguidos por más de 6 años, se determinó que *Apo B/Apo A-1* mostro una asociación con incremento de vasculopatía periférica (arteria femoral) e incremento del Riesgo CV comparado con *col-LDL*.

En otros estudios, la relación *Apo B/Apo A-1* fue significativamente mayor en individuos jóvenes con *Enfermedad Arterial Periférica* demostrada por método Doppler (con afectación tanto de miembros superiores como de miembros inferiores) comparado con individuos sanos. En posición contraria otros estudios que evaluaron pacientes añosos con *Enfermedad Vascular Periférica Sintomática* en miembros

inferiores, la relación *Apo B/Apo A-1* no mostros datos adicionales significativos con pacientes sanos comparado con determinación de *col-LDL*.

b) Sistema Nervioso Central:

Estudios de Bhatia et al(39) con 261 pacientes con *ACV isquémico* previo, y seguidos por 10 años, la relación *Apo B/Apo A-1* fue el mejor predictor independiente de *ACV isquémico reincidente* , seguido de *Apo B* cuando dichos pacientes fueron analizados versus Perfil Lipídico convencional.

El AMORIS Study, demostró una fuerte asociación entre *Apo B/Apo A-1* y riesgo de *Stroke isquémico y no isquémico*, sugiriendo una asociación similar a la patología cardiovascular. El análisis multivariado de este último estudio estableció paralelamente, que *Apo B/Apo A-1* fue mejor predictor que *Colesterol total /col-HDL y col-LDLcol/HDLc*.

8- DISCUCION:

Diferentes Guías y Scores de Riesgo a nivel internacional para definir *Riesgo Cardiovascular y Riesgo Vascular Global* enfatizan entre otras variables, en la aplicabilidad del *Colesterol Total* y del *col-LDL* en la medición del *Riesgo CV* e dentifican al *col-NO HDL* como objetivo 2^a. El rol y la trascendencia de las *col-LDL* en el desarrollo de la Enfermedad Vascular Global, es inequívoca, pero han surgido interrogantes en relación al valor del dosaje de *Apo B* y *Apo B/ApoA1* como variables posiblemente más confiables y adecuadas para tal fin.15, 16, 36,37 Existen múltiples trabajos observacionales que han planteado resultados con basamento rígidos en relación a la aplicabilidad clínico/ práctica de esta situación clínico/ bioquímica.

Tanto en prevención primaria como secundaria, la *Apo B* puede ser un potente objetivo terapéutico.

Niveles de Riesgo y Valores "target" a alcanzar de los ratios *Col T-Col HDL*; *Col LDL-Col HDL* y *ApoB/ Apo A1* tanto en *Prevención Primaria* como *Secundaria* para diferentes sexos.

Ratio	Primary prevention				Secondary prevention*			
	Risk level		Target		Risk level		Target	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women
TC/HDL-C	>5.0	>4.5	<4.5	<4.0	>4.0	>3.5	<3.5	<3.0
LDL-C/HDL-C	>3.5	>3.0	<3.0	<2.5	>3.0	>2.5	<2.5	<2.0
ApoB/ApoA-I	>1.0	>0.9	<0.9	<0.8	>0.8	>0.7	<0.7	<0.6

Note: *Or equivalent risk situation.

Abbreviations: Apo, apolipoprotein; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol.

Realizaremos una síntesis con los aspectos más trascendentes de los estudios más significativos en la evaluación de la situación planteada.

El *INTERHEART Study* comparo *ApoB/ApoA1* ratio con diferentes variables de colesterol cocientes (ya vistas) como indicador de IAM. Dicho trial, incluyo 12.461 pacientes de 52 diferentes países. Los resultados demostraron que a mayor índice *ApoB/ApoA1* existió una mayor población con riesgo atribuible (54%) para IAM, comparado con *col-LDL/ col-HDL* ratio (37%) y *Col-total/ col-HDL* ratio (32%) con una diferencia estadísticamente significativa. (p<0.0001). Este estudio concluyo que en pacientes sin ayuno la *ApoB/ApoA1* ratio fue superior a todos los "colesterol ratios/cocientes" para la estimación de riesgo de IAM en cualquier grupo etnico, en ambos sexos y en variados grupos etarios, aconsejando su utilidad de manera concreta en la práctica clínica cotidiana.

El *AMORIS Study* investigo la utilidad *Apo B*, *Apo AI*, y *ApoB/ApoA* ratio como predictor de IAM. Dicho estudio siguió mas de 170.000 pacientes suecos desde 1985 a 1996 y los autores encontraron que *Apo B* y *Apo B/Apo AI* ratio fueron ambos fuertes predictores de incremento tanto de IAM fatal como no fatal tanto en hombres como en mujeres. Concomitantemente, hallaron que *Apo B* fue más potente predictor de IAM fatal que *col-LD* y que *ApoAI* resulto ser un factor protector de riesgo de desarrollar IAM. Los autores, concluyen y proponen que *Apo B*, *Apo AI*, y *Apo B/Apo AI* sean utilizadas en la evaluación del Riesgo Cardiovascular, y que los

grupos más beneficiados serían aquellos pacientes con Dislipoproteinemias pero con normal o bajos valores de col-LDL.

El *Quebec Cardiovascular Study* incluyó 2155 hombres que fueron seguidos por un periodo de 5 años para estigmas clínicos de isquemia miocárdica. El estudio demostró que *Apo B* fue predictor de isquemia miocárdica independientemente de los valores de *TG*, *Col-HDL* y *Col total/col-HDL*. Los autores sugieren que *Apo B* representa una importante herramienta en la evaluación del desarrollo de probable Isquemia miocárdica, proveyendo de información que no puede ser alcanzada con el Perfil Lipídico convencional.

El estudio *PRIME* (*Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction*) fue un estudio prospectivo de cohorte realizado en Irlanda del Norte y Francia, que incluyó 9711 hombres con edades que oscilaban entre 50 y 59 años libres de Enfermedad coronaria y stroke seguidos durante 10 años. Este trabajo comparó la aplicación del Perfil Lipídico convencional y Apo B, Apo AI, Apo B/Apo con el riesgo de desarrollar IAM y/o Stroke Isquémico, demostrando que ambos paneles bioquímicos eran importantes predictores tanto de Enfermedad coronaria Aterosclerótica como de stroke isquémico, sin diferencias significativas entre ambos.

El estudio *ARIC* (*Atherosclerosis Risk in Communities*) incluyó 12.339 participantes de edad media, libres de Enfermedad coronaria, con seguimiento por 10 años, evaluando el valor del Perfil Lipídico convencional, Lipoproteína(a), Apolipoproteínas AI y B, como predictores de enfermedad coronaria. Los resultados mostraron que tanto el Perfil Lipídico convencional, Apo (a) y el dosaje de ApoB, ApoB/ApoA1 fueron significativos indicadores y marcadores de enfermedad coronaria, pero sin demostrar diferencias significativas entre ambos grupos.

Varios estudios de intervención con estatinas también han aportado a la presente discusión académica. Las estatinas no sólo disminuyen el *col-LDL* sino que también lo hacen con la concentración de *Apo B*, ya que ésta forma parte de la molécula de *LDL*. Además, la conocida regulación al alza de los receptores hepáticos de *LDL* y la secreción hepática de *Apo B* son disminuidas por las estatinas. Esto explica en parte la disminución en la concentración de *TG* que

producen las estatinas. En un análisis parcial del estudio de prevención primaria *AFCAPS/Tex-CAPS* con lovastatina, el valor de tratamiento de la *Apo B* fue un factor predictor más preciso que el *col-LDL* para la producción de un primer episodio coronario¹⁷. En el estudio *LIPID* de prevención secundaria con pravastatina, la *Apo B* mostró ser el mejor parámetro lipídico asociado a la reducción del riesgo cardiovascular seguido del *col-LDL*¹⁸. En otro estudio observacional, las concentraciones de *colesterol total* y *col-LDL* no tuvieron ningún factor predictivo si las concentraciones totales de colesterol se reducían un 30% o más con estatinas. Tras el análisis multivariado, la *Apo B100* y *Apo A-I*, sin embargo, se mantuvieron como potentes predictores de infarto de miocardio y mortalidad¹⁹. Estos datos sugieren que la *Apo B* o la relación *ApoB/ApoAI* podrían utilizarse de forma generalizada en la práctica clínica para desarrollar objetivos terapéuticos más ajustados. Sin embargo, son necesarias nuevas investigaciones para testar el valor del tratamiento enfocado a disminuir la *Apo B* en la práctica clínica.

Los defensores de las *Apo* han hecho hincapié en que *Apo B* es un mejor indicador de la cantidad total de partículas aterogénicas circulantes que las lipoproteínas convencionales,³⁶ incluso que el *Col non-HDL* y asumiendo aun, que el mismo contiene *VLDL*, *IDL* y *LP (a)*, se ha argumentado que una medida directa del número de partículas aterogénicas (*Apo B*) sería superior para la predicción de riesgo. Las mediciones de *Apo B100* y *Apo-AI* hoy en día se han estandarizado y se logran con cierta facilidad con métodos automatizados, no es necesario muestras en ayuno estricto y además no se trata de un parámetro calculado como el *col-LDL* a través de la *Formula de Friedewald's*. Otra ventaja de las Apolipoproteínas es que serían mejores predictores de riesgo de ECV en los pacientes que están bajo tratamiento hipolipemiante.³²

Estudios de menor envergadura, han demostrado que la medición de Apolipoproteínas y sus respectivos ratios, pueden ser de utilidad en instancias clínicas particulares. En el año 2010 una publicación temática (*Apolipoprotein B and non-high-density lipoprotein cholesterol are better risk markers for coronary artery disease than low-density lipoprotein cholesterol in hypertriglyceridemic metabolic syndrome patients. Metab Syndrome Relat Disord. 2010;8(6):515-522.*) demostró que en pacientes hipertriglicéridémicos y en pacientes con

Síndrome Metabólico, Apo B y Col NO-HDL fueron mejores predictores de estenosis coronaria significativa que las col-LDL. A su vez, en el año 2011 publicaciones en Diabetes Care ("*Serum apolipoprotein AI and B are stronger biomarkers of diabetic retinopathy than traditional lipids. Diabetes Care. 2011;34(2):474–479*") dejó en manifiesto que Apo B and Apo AI eran mejores predictores de retinopatía diabética que el Perfil Lipídico convencional.

9- CONCLUSION:

Como se puede apreciar, el dosaje y determinación de *ApoB*, *ApoAI* y *Apo B/Apo A-I* no aportarían datos de valor adicional para la predicción de *Riesgo Cardiovascular*, ni *Riesgo Vascular Global* sobre otros predictores de riesgo ya establecidos y analizados como el *Perfil Lipídico* convencional u otros cocientes o "ratios" evaluados, reconocidos y aplicados en la práctica clínica cotidiana como *Colesterol Total/col-HDL- o Col-No HDL*.

Dada, la falta de consenso y la carencia de datos con fuerte y concluyente evidencia clínica favorables hacia las *Apolipoproteínas* como marcadores de *Riesgo Cardiovascular* y *Riesgo Vascular Global*, serán necesarios otros estudios clínicos que planteen y sugieran con mayor rigurosidad su aplicación y utilidad práctica en el quehacer médico cotidiano.

Podríamos mencionar, en base a conclusiones analizadas y desprendidas de varios trials relacionados al tópico que hoy nos toca analizar y discutir, que existen situaciones que paralelamente no favorecen la utilidad de las Apolipoproteínas de manera normatizada.

Estos factores podrían incluir *costos (económicos)*, *mayor disponibilidad y accesibilidad a los procedimientos bioquímicos necesarios y específicos*, *necesidad de educación a la poblacional general y población médica en particular en relación a nuevas nomenclaturas, objetivos y valores en relación a una patología tan prevalente como las Dislipoproteinemias*, además de *consensuar "cut of points" confiable y aplicables de manera masiva y consensuada*.

Paralelamente, y reconociendo la carencia de trabajos y evaluaciones que nos acerquen con mayor precisión a presentar una postura taxativa, la evaluación global y pormenorizada de los

diferentes trials analizados nos permitiría esgrimir algunas situaciones en donde la aplicación de las Apolipoproteínas y sus "ratios" podrían considerarse:

*1-Pacientes con **Bajo o Moderado Riesgo Cardiovascular** (por Tablas de Estratificación de Riesgo) con el objeto de determinar y definir un supuesto tratamiento farmacológico.*

*2- Pacientes que cursen con **Hipertrigliceridemia moderada a severa** para diferenciar este tipo de Dislipemias y catalogarlas como de "mayor riesgo aterogénico". (Competiría con **Col-NO HDL**, aplicado rutinariamente en esta situación metabólica, avalado por Guías (**NCEP/ATP III**) y Consensos Internacionales)*

*3- Pacientes de **Alto Riesgo Cardiovascular** bajo tratamiento hipolipemiente activo, que no hayan llegado al objetivo Col- LDL., pudiéndose utilizar las ApoB para ajustar terapéutica. (Mejorar Riesgo Residual?) (Panel de Consenso de la *American Diabetes Association* (ADA) y el *American College of Cardiology Foundation* 2012)*

10-BIBLIOGRAFIA:

1-Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Cantin B, Bernard PM, Dagenais GR, et al. Apolipoprotein AI and B levels and the risk of ischaemic heart disease during a five-years follow-up of men in the (**Quebec cardiovascular study**). *Circulation*. 1996; 94: 273-8.

2-Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (**AMORIS Study**): a prospective study. *Lancet*. 2001; 358: 2026-33.

3-Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (**the INTERHEART study**): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937-52.

4-Westerveld HT, Roeters Van Lennep JE, Roeters Van Lennep HWO, Liem AH, de Boo JA, van der Schown YT, et al. Apolipoprotein B and coronary artery disease in women: a cross-sectional study in women undergoing their first coronary angiography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18: 1101-7.

5-Meisinger C, Loewel H, Mraz W, Koenig W. Prognostic value of apolipoprotein B and A-I in the prediction of myocardial infarction in middle-aged men and women: results from the **MONICA/KORA** Augsburg cohort study. *Eur Heart J*. 2005; 26: 271-8.

6-- Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB/apoA-I ratio is better than cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med*. 2004; 42: 1355-63.

7- Kim HK, Chang SA, Choi EK, Kim YJ, Kim HS, Sohn DW, et al. Association between plasma lipids, and apolipoproteins and coronary artery disease: a cross-sectional study in a low-risk Korean population. *Int J Cardiol*. 2005; 101: 435-40.

8- Walldius G, Junger I, Aastveit A, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB-apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between the plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med*. 2004; 42:1355–1363

- 9- Holme I, Aastveit AH, Junger I, Walldius G. Relationships between lipoprotein components and risk of myocardial infarction: age, gender and short versus longer follow-up periods in the Apolipoprotein Mortality Risk study (**AMORIS**). *J Intern Med*. 2008; 264:30–38.
- 10-Walldius G, Junger I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy –a review of evidence. *J Intern Med*. 2006; 259:493–519.
- 11-Insights from apoB: From Better Diagnosis & Therapy to the Medusa Hypothesis CITA: *Atherosclerosis Supplements* 5(2):19-24, May 2004.
- 12-“Utilidad de la medicion de Apolipoproteína B en la Práctica Clínica”. J.A. Diaz; M. Castro; A. Liem. *Clin Invest Arterioscl*. 2005; 17(3):142-6.
- 13- “Apo B/Apo A-I Ratio and Cardiovascular Risk Prediction”. Luciana Moreira Lima, Maria das Graças Carvalho, Marinez Oliveira Sousa Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte, MG – Brazil. *Clinical Up date*.
- 14- “Niveles plasmáticos de apolipoproteínas en una población saludable de la Argentina: implicaciones en prevención cardiovascular”. Danial Siniawskimtsac, Walter Masson;Ignacio Bluro; Patricia Sorroche; Walter Scordo. *REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA / VOL 78 N° 2 / MARZO-ABRIL 2010*.
- 15- Moller C y col. Impact of follow-up time and re-measurement of the electrocardiogram and conventional cardiovascular risk factors on their predictive value for myocardial infarction. *J Intern Med* 2006; 260(1):22-30.
- 16- Lind L. Apolipoprotein B/A1 and risk of cardiovascular disease. *Lancet*. 2008; 372(9634):185-6.
- 17- Ingelsson E y col. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA* 2007; 298(7):776-85.
- 18- “Apolipoproteins are better cardiovascular risk predictors than serum cholesterol” McQueen M y col. *Lancet* 2008; 372(9634):224-33.
- 19- “Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention”. *Vascular Health and Risk Management* 2009;5 757–765.

- 20- Davidson MH. Apolipoprotein measurements: is more widespread use clinically indicated?. *Clin Cardiol.* 2009; 32(9):482-6.
- 21- Marcovina S, Packard CJ. Measurement and meaning of apolipoprotein A1 and apolipoprotein B plasma levels. *J Intern Med.* 2006; 259(5):437-46.
- 22- Sierra-Johnson J, Fisher RM, Romero-Corral A, Somers VK, Lopez-Jimenez F, Öhrvik J, et. al. Concentration of apolipoprotein B is comparable with the apolipoprotein B/ apolipoprotein A-I ratio and better than routine clinical lipid measurements in predicting coronary heart disease mortality: findings from a multi-ethnic US population. *Eur Heart J.* 2009;30(6):710-7.
- 23- Espondaburu OR. Hipertrigliceridemia: influencia sobre parámetros que estiman el transporte reverso del colesterol. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2006;40(2):165-72.
- 24- Krittayaphong R, Chotinaiwatarakul C, Kangkagate C, Bhuripanyo K, Mahanonda N. The association of apolipoprotein B and low density lipoprotein with cardiovascular risk factors in the Thai population. *J Med Assoc Thai.* 2006; 89 Suppl 5:S1-7. Riediger ND, Bruce SG, Young TK. Cardiovascular risk according to plasma apolipoprotein and lipid profiles in a Canadian First Nation. *Prev Chronic Dis.* 2011; 8(1):A05.
- 25- Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003; 289(19):2560-71.
- 26- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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). Final Report. *Circulation.* 2002; 106(25):3143-421.
- 27- Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Cohn SD, Schaefer MM, Ordovas JM, Castelli WP, et. al. Effects of age, gender, and menopausal status on plasma low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res.* 1994; 35(5):779-92.
- 28- Yasue H, Hirai N, Mizuno Y, Harada E, Itoh T, Yoshimura M, et. al. Low-Grade inflammation, thrombogenicity,

and atherogenic lipid profile in cigarette smokers. *Circ J.* 2006; 70(1):8-13.

29- Arnsen Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2010; 34(3):J258-65.

30- Simonsson M, Schmidt C, Sigurdadottir V, Helenius ML, Fagerberg B. Life style habits such as alcohol consumption and physical activity in relation to serum apoB /apoA-I ratio amongst 64-year-old women with varying degrees of glucose tolerance. *J Intern Med.* 2007; 262(5):537-44.

31- Bonezzi SE, Casanova RI, Gómez GM, Casanova A, Ortega AI. Niveles de apolipoproteína-B y LDL-colesterol en una población joven de la ciudad de Maracaibo. *Medicina (Ribeirão Preto).* 2002;35(4):470-7.

32- . Berrougui H, Isabelle M, Cloutier M, Grenier G, Khalil A. Age-related impairment of HDL-mediated cholesterol efflux. *J Lipid Res.* 2007; 48(2):328-36.

33- . Zaratin AC, Quintão EC, Sposito AC, Nunes VS, Lottenberg AM, Morton RE, et. al. Smoking prevents the intravascular remodeling of high-density lipoprotein particles: implications for reverse cholesterol transport. *Metabolism.* 2004; 53(7):858-62.

34- Clinical Utility of Different Lipid Measures for Prediction of Coronary Heart Disease in Men and Women. Erik Ingelsson; Ernst J. Schaefer; John H. Contois; et al. *JAMA.* 2007; 298(7):776-785.

35- Gotto AM Jr, Whitney E, Stein EA, et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation.* 2000; 101(5):477-484.

36- Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med.* 2006; 259(3):247-258.

37- Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and b100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in Women. *JAMA.* 2005; 294(3):326-333.