

Departamento de Imagenología. Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana.

SOBRE LA ASOCIACIÓN ENTRE LOS LÍPIDOS SANGUÍNEOS Y LA PRESENCIA DE ATEROESCLEROSIS REGIONAL

Jorge Luis Hernández Castro¹.

RESUMEN

Justificación: Las manifestaciones de la aterosclerosis pudieran ser dependientes del estado de los lípidos sanguíneos. **Diseño del estudio:** Analítico, retrospectivo. **Serie de estudio:** 202 pacientes (Hombres: 70.8%; Edad: 49.5 ± 11.6 años) en los que se realizó una angiografía por sustracción digital (ASD) debido a manifestaciones clínicas de aterosclerosis regional. Los pacientes se distribuyeron según la lesión observada del árbol arterial: *Ausencia de lesión:* 11.4%; *Lesión coronaria:* 11.9%; *Lesión cerebrovascular:* 18.8%; y *Lesión arterial periférica:* 57.9%; respectivamente. **Materiales y métodos:** Se recuperaron los lipidogramas completados en los pacientes estudiados. Se evaluó la asociación entre los valores observados de los lípidos sanguíneos y la presencia de lesión aterosclerótica regional. **Resultados:** Los pacientes con lesión del árbol coronario mostraron valores elevados de los triglicéridos séricos. Los enfermos con aterosclerosis cerebral exhibieron cifras disminuidas de HDL. **Conclusiones:** La asociación entre los lípidos sanguíneos y la aterosclerosis regional no fue tan intensa como se anticipaba. Pacientes con afectaciones de varios vasos arteriales en una región especificada mostraron valores normales (o modestamente elevados) de los lípidos séricos. La asociación estudiada pudo haber sido modificada por el sexo del paciente. Se recomienda la conducción de estudios prospectivos con técnicas no invasivas para indagar más en el vínculo dislipidemia-aterosclerosis regional. **Hernández Castro JL. Sobre la asociación entre los lípidos sanguíneos y la presencia de aterosclerosis regional. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2014;24(1):17-34. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.**

Palabras clave: Aterosclerosis / Lípidos sanguíneos / Angiografía por sustracción digital / Dislipidemia.

¹ Licenciado en Bioquímica. Imagenólogo verticalizado en Ultrasonografía.

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis subyace en el daño endotelial que resulta en coronarioesclerosis (que puede progresar hasta la angina de pecho y el infarto del miocardio), la enfermedad cerebro-arterial (que suele causar diferentes manifestaciones del accidente vascular encefálico), y la enfermedad oclusiva vascular periférica, que puede complicarse con claudicación intermitente, isquemia distal, y gangrena regional en los casos más graves.¹⁻⁶

Las enfermedades vinculadas | asociadas | derivadas de la aterosclerosis copan hoy globalmente las primeras causas de morbi-mortalidad, independiente de la situación económica y social del país | área geográfica considerada. Cerca del 80% de las muertes atribuidas en el mundo a las enfermedades crónicas no transmisibles fueron causadas por la enfermedad cardiovascular.⁷ La cardiopatía isquémica y el accidente vascular encefálico causaron entre los dos 12.9 millones de muertes al cierre del 2010, cifra que se corresponde con una de cada 4 muertos en el mundo.⁸

En los EEUU la tasa de mortalidad debida a la enfermedad cardiovascular fue de 262.5 por 100,000 habitantes.⁹ La mortalidad por la enfermedad cardiovascular representó el 34.3% de las muertes ocurridas en los EEUU a la conclusión del año 2006.⁹ Esta cifra representó 1 de cada 2.9 muertes registradas en este país.⁹ La enfermedad coronaria causó 1 de cada 6 muertes.⁹ Por su parte, el accidente vascular encefálico causó 1 de cada 18 muertes en los EEUU.⁹ Se debe hacer notar que en el tiempo transcurrido entre 1996 – 2006 disminuyeron las tasas de mortalidad por la enfermedad cardiovascular, la enfermedad coronaria, y el accidente vascular encefálico.⁹

En la actualidad 202 millones de personas en el mundo viven con enfermedad arterial periférica.¹⁰ Esta cifra representa un

incremento del 23.5% respecto de la observada en el año 2000, y puede atribuirse, en parte, al envejecimiento poblacional.¹⁰ Se estima que entre 20 – 40 millones de ellas padecerán de claudicación intermitente. Muchos sufrirán la amputación de una de las (o las dos) extremidades.¹⁰ Adicionalmente, cerca de la quinta parte de estas personas morirá de enfermedad coronaria o cerebrovascular en algún momento dentro de los siguientes 10 años de vida.¹⁰

En los últimos 30 años el cuadro nacional de morbimortalidad ha experimentado cambios significativos como consecuencia de la transición epidemiológica que ha vivido Cuba.¹¹ Como elemento distintivo de esta transición, las enfermedades asociadas | secundarias a la aterosclerosis se han convertido en un serio problema de salud para la población cubana, y su prevalencia se ha incrementado dramáticamente en apenas 3 décadas. En 1984, la tasa de mortalidad por la enfermedad cardiovascular fue de 176.0 por 100 mil habitantes. Sin embargo, en el 2012 fue de 197.6 por cada 100 mil personas ($\Delta = 21.6\%$).¹²⁻¹⁴ De forma similar, la tasa de mortalidad debida a la enfermedad cerebrovascular en 1984 fue de 61.5 por cada 100 mil habitantes. Al término del 2012, esta tasa se había incrementado hasta 79.0 por 100,000 ($\Delta = 17.5\%$).¹²⁻¹⁴ Se debe hacer notar que se ha observado una reducción modesta de la tasa de mortalidad debido a las enfermedades de las arterias, las arteriolas y los vasos capilares (categoría taxonómica dentro de la cual se incluye la enfermedad arterial periférica). En el 2000, la tasa de mortalidad por esta causa fue del 33.0 por cada 100 mil, pero disminuyó hasta ser del 23.4 por 100,000 al cierre del 2012 ($\Delta = 9.6\%$).¹⁴

En vista de las consideraciones expuestas en los párrafos anteriores acerca de la extensión e impacto de la enfermedad

ateroesclerótica, todos los esfuerzos orientados a esclarecer la etiopatogenia, la progresión y la evolución de la enfermedad aterosclerótica están plenamente justificados.

El término aterosclerosis comprende y engloba los cambios patológicos que se observan en el endotelio de la arteria como resultado de la acumulación crónica de lípidos y carbohidratos, junto con elementos formes de la sangre (como los macrófagos saturados de vacuolas de lípidos), y que traen consigo engrosamiento de la pared endotelial, pérdida de la elasticidad del vaso, y estrechamiento de la luz del vaso afectado.¹⁵⁻¹⁶ La enfermedad se precipita cuando ocurre oclusión total de la luz arterial, con isquemia en los territorios distales, o ruptura de la pared y sangramiento consecuente.

Se han identificado varios eventos (léase también factores) que pueden aumentar el riesgo de desarrollo de la aterosclerosis, y éstos se han agrupado, de acuerdo a la fuerza de la influencia, en 2 niveles diferentes. Así, entre los factores de riesgo de primer orden (denominados así por su patogenicidad *per se*) se encuentran las dislipidemias, la hipertensión arterial, la Diabetes Mellitus, y el tabaquismo.¹⁷⁻²¹

Los factores de riesgo de segundo nivel no comportan carga patogénica en sí, pero pueden actuar como aceleradores | intensificadores del riesgo de aterosclerosis, y entre ellos se tienen el exceso de peso, la hiperuricemia, el sedentarismo, y el estrés.²²⁻²⁷ Es inmediatamente obvio que la concurrencia de varios factores de riesgo (no importa el nivel) conduce a un incremento desproporcionado de la probabilidad de aparición y progresión de la enfermedad aterosclerótica.

Las dislipidemias como factor de riesgo de primer nivel de desarrollo de aterosclerosis han recibido mucha atención

desde la aparición del reporte del Programa Nacional de Educación en el Colesterol (traducido del inglés NCEP *National Cholesterol Education Program*) en los 1980s.²⁸⁻³⁰ Las cifras elevadas del Colesterol sérico total se pueden asociar fuertemente con un riesgo incrementado de aterosclerosis.^{17,31} Correspondientemente, la reducción de la hipercolesterolemia mediante el tratamiento con bloqueadores de la enzima HMG-CoA hidroximetilglutaril-CoA puede retrasar la progresión de la aterosclerosis y prevenir así el infarto o el accidente hemorrágico.³²

La participación de las distintas fracciones lipídicas séricas en la génesis y progresión de la aterosclerosis es menos clara. Se han reconocido a los triglicéridos séricos como importantes predictores de aterosclerosis.³³ El impacto de los triglicéridos séricos sobre la aterosclerosis pudiera estar mediado por la presencia de la apoproteína pro-aterogénica apo C-III, y la inclusión de estas moléculas dentro de otras lipoproteínas promotoras de aterosclerosis como los remanentes de quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).³³⁻³⁴ Sin embargo, el uso de drogas hipolipemiantes para reducir las cifras séricas elevadas de triglicéridos no se acompaña de una reducción consistente del riesgo de aterosclerosis. Es probable que las intervenciones farmacológicas conducidas en sujetos con hipertrigliceridemias influyan sobre el comportamiento de las restantes fracciones lipídicas.³⁵⁻³⁶

La atención de los investigadores también se ha dirigido a las lipoproteínas involucradas en el transporte del colesterol, triglicéridos, y otras especies bioquímicas relacionadas a través del torrente sanguíneo.³⁷ Este interés se ha resumido en la antagonización que se ha hecho entre el "Buen Colesterol", representado en las lipoproteínas de alta densidad (HDL), y de

las que se afirma pueden ejercer acción protectora sobre el endotelio arterial; y el “Mal Colesterol”, dado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que han sido por muchos años responsabilizadas con el daño aterosclerótico.³⁸⁻⁴¹ Esta antagonización también se ha extendido a las apoproteínas reconocidas en la superficie de la lipoproteína, que en el caso de las HDL sería la apoproteína A II, mientras que para el caso de las LDL sería la apoproteína B-100.⁴²⁻⁴³

La presencia y extensión de la enfermedad aterosclerótica puede reconocerse y demostrarse mediante diversas técnicas analíticas. El examen de especímenes anatómo-patológicos obtenidos de los órganos y tejidos afectados mantiene la primacía como el estándar dorado del estudio de las manifestaciones de la aterosclerosis,⁴⁴ pero la utilidad del mismo está limitado al análisis retrospectivo de los hechos.

La aparición y desarrollo de las técnicas radiográficas e imagenológicas ha servido para explorar *in vivo* la progresión y evolución de las lesiones ateroscleróticas en diferentes terrenos arteriales, y establecer asociaciones con los factores de riesgo que se postulen.⁴⁵⁻⁴⁶ Hoy en día, las técnicas imagenológicas se han refinado de forma tal que se puede examinar en detalle la circulación cerebral y coronaria, y obtener imágenes contrastadas de las áreas mesentéricas, esplánicas, renales y segmentarias, sin que ello suponga complicación alguna para el enfermo.

La Angiografía por Sustracción Digital (ASD) se destaca de entre las técnicas imagenológicas disponibles porque permite la obtención de imágenes vasculares nítidas sin que estén contaminadas por las interferencias de los tejidos óseos y blandos.⁴⁷⁻⁴⁹ Se ha abierto así la posibilidad de explorar *in vivo* las asociaciones que pudieran existir entre las diferentes

fracciones que componen el lipidograma sérico y las diferentes manifestaciones regionales de la aterosclerosis.⁵⁰⁻⁵² Esto es: los pacientes con lesiones imagenológicas de aterosclerosis regional (coronaria/cerebrovascular/periférica) deberían exhibir valores séricos elevados de Colesterol y Triglicéridos, acompañados de trastornos de las distintas fracciones lipídicas séricas como podrían observarse en una dislipidemia.

Por consiguiente, se ha conducido el presente estudio orientado a examinar si los cambios en las fracciones lipídicas séricas se asocian con manifestaciones demostrables angiográficamente de la aterosclerosis en regiones especificadas de interés.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio: Analítico, retrospectivo.

Serie de estudio: Pacientes que acudieron al Departamento de Imagenología del Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” de La Habana (Cuba) para la realización de una angiografía por sustracción digital (ASD) debido a la sospecha de daño aterosclerótico con riesgo inminente para la salud.

De acuerdo con los resultados de la ASD, los pacientes fueron asignados a cualquiera de 4 grupos posibles: Grupo I: *Ausencia de lesión*; Grupo II: *Lesión coronaria*; Grupo III: *Lesión cerebrovascular*; y Grupo IV: *Lesión arterial periférica*. Se excluyeron de la serie de estudio aquellos pacientes con lesiones ateroscleróticas concurrentes de 2 (o más) territorios. La lesión coronaria se estableció ante la afectación de uno, dos o tres vasos; o la presencia de colusiones y otras lesiones difusas. La lesión arterial periférica se diagnosticó ante la observación de cambios ateroscleróticos en la aorta toraco-abdominal, las ramas de la misma, los

sectores aorto-iliacos, e incluso la presencia de cambios ateroscleróticos en los territorios distales correspondientes a los miembros superiores e inferiores. Por su parte, la lesión cerebrovascular se diagnosticó ante las alteraciones de los troncos cerebrales supraórticos, los vasos del cuello, y las arterias intracraneales propiamente dichas.

Identificado el paciente con un estudio realizado de ASD, se examinaron los registros del Servicio hospitalario de Laboratorio Clínico para recuperar los lipidogramas completados en ocasión de la indicación de la ASD. Se excluyeron de la serie de estudio los enfermos con lipidogramas incompletos | no realizados.

El lipidograma incluyó Colesterol total, Triglicéridos, HDL, LDL, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), apoproteína AII (ApoA), y apoproteína B100 (ApoB). Las cifras séricas de Colesterol total y Triglicéridos se determinaron mediante métodos enzimáticos acoplados a la reacción de Trinder,⁵³⁻³⁴ tal y como están instalados en un autoanalizador HITACHI (Boehringer-Manheim, Alemania). La HDL se determinó con el método desarrollado de precipitación selectiva con ácido fosfotúngstico y cloruro de magnesio.⁵⁵ La LDL y la VLDL se estimaron mediante la fórmula de Friedewald.⁵⁶ La Apo B fue determinada por técnicas de electroinmunodifusión,⁵⁷ empleando para ello antisueros y patrones de calibración desarrollados por la industria nacional.⁵⁸ La Apo A fue determinada por inmunoturbidimetría⁵⁹ mediante un estuche comercial (ORION, Suecia).

De cada uno de los pacientes incluidos finalmente en la serie de estudio se obtuvieron adicionalmente el sexo, la edad, y factores concurrentes selectos de riesgo de desarrollo de aterosclerosis, como el tabaquismo, Diabetes mellitus, Obesidad, e Hipertensión arterial.

Análisis estadístico-matemático de los resultados: Los valores de las distintas fracciones lipídicas séricas se redujeron hasta estadígrafos de locación (media) y dispersión (desviación estándar). La asociación entre la presencia de lesiones ateroscleróticas en un segmento regional especificado (periférico/coronario/ cerebrovascular) y los valores de colesterol sérico total, triglicéridos, y la fracción lipídica correspondiente se examinaron mediante técnicas estadísticas basadas en la distribución t-Student.⁶⁰ Se seleccionó un nivel de significación menor del 5% para denotar las diferencias como significativas.⁶⁰ Se empleó el sistema SPSS versión 21.0 (SPSS Inc., Pensylvania) para el tratamiento de los datos y el análisis estadístico-matemático de los resultados.

RESULTADOS

La serie de estudio quedó constituida finalmente por 202 pacientes. La Tabla 1 muestra las características demográficas y clínicas de los pacientes estudiados. Prevalcieron los hombres sobre las mujeres (*Hombres: 70.8% vs. Mujeres: 29.2%*). La edad promedio fue de 49.5 ± 11.6 años. Los factores de riesgo de desarrollo de aterosclerosis se distribuyeron como sigue (en orden descendente): *Tabaquismo: 55.4%; Hipertensión arterial: 26.7%; Obesidad: 9.9%; y Diabetes mellitus: 8.9%;* respectivamente.

La Figura 1 muestra la distribución de la serie de estudio según los resultados de la ASD. En orden descendente, los pacientes se distribuyeron de acuerdo con las lesiones encontradas en los diferentes árboles arteriales como sigue: *Arterial periférico: 57.9%; Cerebrovascular: 18.8%; y Coronario: 11.9%;* respectivamente.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en la serie de estudio. Se presentan el número y [entre corchetes] el porcentaje de pacientes incluidos en cada una de las categorías de la correspondiente categoría.

Característica	Hallazgos
Sexo	Masculino: 143 [70.8] Femenino: 59 [29.2]
Edad, años, media \pm desviación estándar	49.5 \pm 11.6
Factores de riesgo de aterosclerosis	Obesidad: 20 [9.9] Tabaquismo: 112 [55.4] Diabetes mellitus: 18 [8.9] Hipertensión arterial: 54 [26.7]

Tamaño de la serie: 202.

Fuente: Registros del estudio.

En el 11.4% de los pacientes estudiados no se demostraron lesiones ateroscleróticas de árbol arterial alguno.

Los valores encontrados de los lípidos sanguíneos fueron como sigue: *Colesterol total*: 5.14 \pm 1.26 mmol.L⁻¹; *Triglicéridos*: 1.95 \pm 1.34 mmol.L⁻¹; *HDL*: 0.86 \pm 0.23 mmol.L⁻¹; *LDL*: 3.41 \pm 1.01 mmol.L⁻¹; *VLDL*: 0.85 \pm 0.58 mmol.L⁻¹; *ApoA*: 1.34 \pm 0.32 mmol.L⁻¹; y *ApoB*: 1.41 \pm 0.44 mmol.L⁻¹; respectivamente.

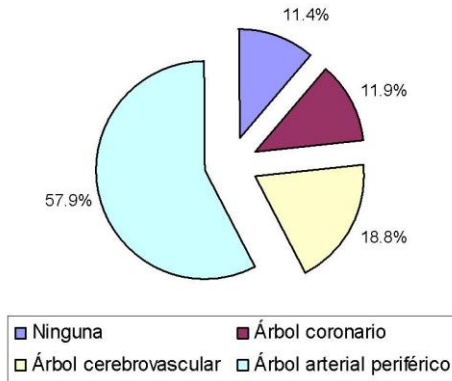
El 11.4% de la serie de estudio tenía valores de Colesterol sérico total > 6.5 mmol.L⁻¹. La Figura 2 muestra la distribución de la hipercolesterolemia en la serie de estudio, según la lesión del árbol arterial regional. La frecuencia de hipercolesterolemia fue independiente del árbol arterial afectado: *Árbol coronario*: 12.5%; *Árbol cerebrovascular*: 15.8%; y *Árbol arterial periférico*: 10.0%; respectivamente ($\chi^2 = 1.07$; $p < 0.05$). Se debe destacar que el 8.7% de los pacientes en los que no se observó lesión aterosclerótica mediante la ASD mostraron valores anormalmente elevados de Colesterol sérico total.

La Tabla 2 muestra los valores de las fracciones lipídicas séricas según el árbol arterial regional afectado. Los valores de las fracciones lipídicas séricas fueron

independientes del árbol arterial afectado. No obstante, se debe mencionar que los pacientes con aterosclerosis del árbol coronario mostraron valores significativamente elevados de los triglicéridos séricos respecto de los observados en los sujetos libres de lesión (*Lesión coronaria*: 2.43 \pm 1.57 mmol.L⁻¹ vs. *Ausencia de lesión*: 1.46 \pm 0.96 mmol.L⁻¹; $\Delta = 0.97$; t-Student = 2.54; $p < 0.05$). Igualmente, los sujetos con lesión aterosclerótica del árbol cerebrovascular tuvieron valores disminuidos de la HDL (*Lesión cerebrovascular*: 0.81 \pm 0.19 mmol.L⁻¹ vs. *Ausencia de lesión*: 0.93 \pm 0.19 mmol.L⁻¹; $\Delta = -0.12$; t-Student = -2.16; $p < 0.05$).

Finalmente, la Tabla 3 muestra los valores de las fracciones lipídicas séricas según el sexo del sujeto estudiado. Se observaron en los hombres valores significativamente disminuidos de las fracciones HDL (*Hombres*: 0.83 \pm 0.20 mmol.L⁻¹ vs. *Mujeres*: 0.93 \pm 0.43 mmol.L⁻¹; $\Delta = -0.10$; t-Student = -2.25; $p < 0.05$) y LDL (*Hombres*: 2.71 \pm 0.92 mmol.L⁻¹ vs. *Mujeres*: 3.04 \pm 1.05 mmol.L⁻¹; $\Delta = -0.33$; t-Student = -2.22; $p < 0.05$); y de la proteína ApoB (*Hombres*: 1.35 \pm 0.45 mmol.L⁻¹ vs. *Mujeres*: 1.54 \pm 0.40 mmol.L⁻¹; $\Delta = -0.59$; t-Student = -2.81; $p < 0.05$).

Figura 1. Distribución de las lesiones del árbol arterial regional, según los resultados de la angiografía de sustracción digital. Para más detalles: Consulte la sección "Resultados" de este artículo.



Tamaño de la serie: 202.

Fuente: Registros del estudio.

DISCUSIÓN

El presente trabajo ha explorado las asociaciones entre el estado de los lípidos sanguíneos (junto con las correspondientes fracciones) y la presencia de daño aterosclerótico de árboles arteriales importantes de la economía (demostrada mediante ASD). Se anticipaba que la afectación aterosclerótica de un árbol arterial especificado se expresara en valores anómalos de las fracciones lipídicas séricas, como serían la elevación del Colesterol total, los triglicéridos, y la LDL (y por extensión, la ApoB); y la disminución concurrente de los valores de la HDL y la ApoA, en correspondencia con la hipótesis del "Colesterol Bueno" vs. "Colesterol Malo". Sin embargo, éste no fue el caso, y la presencia de lesiones ateroscleróticas fue esencialmente independiente del estado de los lípidos séricos. El comportamiento de los triglicéridos séricos en los pacientes con aterosclerosis coronaria, y de la HDL en la

aterosclerosis cerebrovascular podrían ser las excepciones a la regla anterior.

La correlación entre los lípidos séricos y la aparición y la progresión de la aterosclerosis regional ha motivado el interés de otros investigadores, pero los resultados no han satisfecho las expectativas iniciales.⁶¹ Se ha reportado una frecuencia del 52.0% de hipercolesterolemia en sujetos con enfermedad arterial periférica demostrada radiográficamente, cuando se empleó el percentil 95 del intervalo de referencia propio del lípido.⁶² La afectación concurrente del colesterol total y los triglicéridos fue más frecuente en estos pacientes que la alteración aislada de uno u otro lípido.⁶² En contraste, se debe hacer notar que los valores promedio de los lípidos séricos obtenidos en los pacientes con daño arterial periférico incluidos en la presente serie de estudio no fueron diferentes de los propios de los sujetos sin lesiones.

La correlación entre los lípidos séricos y la aterosclerosis coronaria no fue tan evidente en otro artículo consultado.⁶³ Si bien los pacientes con lesión estenótica $\geq 50.0\%$ de la arteria coronaria izquierda anterior descendente mostraron valores significativamente elevados del colesterol total sérico, la influencia de este lípido sérico fue equiparada con (e incluso superada u oscurecida por) el sexo, la presencia de diabetes y/o hipertensión arterial, o factores culturales como el tabaquismo.⁶³ En el trabajo que se expone en este artículo, los triglicéridos séricos fueron los que se asociaron estrechamente con el daño coronario.

En lo que respecta a la asociación entre los lípidos séricos y la aterosclerosis cerebrovascular, un tercer estudio consultado reportó valores promedio preservados del colesterol total sérico en sujetos con edades ≤ 55 años que habían sufrido recientemente un accidente vascular encefálico de tipo isquémico.⁶⁴ Examinadas

las fracciones lipídicas, se observó un incremento leve de la VLDL, con una reducción concomitante de la HDL,⁶⁴ en concordancia con los resultados observados en la serie de estudio, y que se han expuestos más arriba.

Está fuera del alcance de este trabajo explicar la naturaleza de la asociación observada entre la aterosclerosis regional y los lípidos séricos. Llama la atención la constancia de los valores promedio de los distintos componentes del lipidograma en una población en la que la progresión de la sintomatología clínica ha justificado la conducción de una ASD. Es probable entonces que la medicación instalada para el control de los síntomas derivados de la isquemia regional en los pacientes estudiados haya causado que valores previamente alterados de los lípidos séricos medidos regresen a la normalidad. En tal sentido, la hipercolesterolemia (definida como Colesterol total sérico $> 6.5 \text{ mmol.L}^{-1}$) estaba presente en poco más de la décima parte de la serie de estudio.

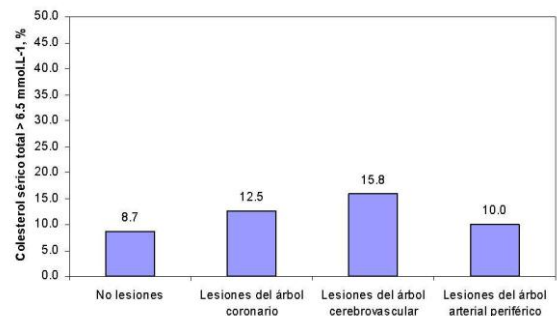
La edad del enfermo también puede haber influido en la naturaleza de la asociación observada en este estudio entre los lípidos séricos y la aterosclerosis regional. Los pacientes de la serie de estudio representaron adultos maduros con edades distribuidas entre 47.9 – 51.1 años (tamaño del intervalo de confianza al 95% para el valor promedio de la edad). La prevalencia de las dislipidemias se incrementa con la edad, como expresión, entre otras cosas, del proceso natural de envejecimiento.⁶⁵ Luego, el perfil lipídico observado en la presente serie de estudio podría ser el propio de una población adulta con edades < 60 años.

El sexo del enfermo también pudo haber modificado la naturaleza de la asociación de interés. Los lípidos séricos exhiben un comportamiento diferenciado según el sexo, con la mujer mostrando por lo general valores preservados de las distintas

fracciones.⁶⁶ Este patrón desaparece con la menopausia y el cese consiguiente de la esteroidogénesis ovárica.⁶⁷ Ya en la tercera edad, los valores de los distintos lípidos séricos pueden ser independientes del sexo del sujeto.⁶⁷⁻⁶⁸

Las mujeres representaron casi la tercera parte del tamaño de la serie de estudio (lo que habla de una presencia desigual en la muestra), pero, aunque pocas en número, los valores preservados de las fracciones lipídicas que se observaron en ellas pueden haber impedido que la asociación entre los lípidos séricos y la aterosclerosis regional haya alcanzado la significación hipotetizada.

Figura 2. Asociación entre la hipercolesterolemia (entendida como Colesterol sérico total $> 6.5 \text{ mmol.L}^{-1}$) y la localización de la lesión aterosclerótica.



Tamaño de la serie: 202.

Fuente: Registros del estudio.

Se debe hacer notar que las mujeres que integraron la presente serie de estudio mostraron valores elevados de las fracciones HDL y LDL; así como de la ApoB. Los valores de la ApoA también fueron numéricamente superiores en las mujeres, aunque la diferencia observada no alcanzó significación. Luego, cabría especular que la presencia de la mujer en cada uno de los subgrupos de la serie de estudio pudiera haber determinado la naturaleza de la

asociación entre los lípidos séricos y la aterosclerosis regional, pero ello debería ser tratado en estudios adicionales.

testimonial de futuras estrategias intervencionistas.

Tabla 2. Valores de las fracciones lipídicas según el árbol arterial afectado. Se muestran la media \pm desviación estándar de las fracciones lipídicas para cada uno de los segmentos arteriales afectados. Para más detalles: Consulte la Sección “Resultados” de este estudio.

	Árbol arterial				Todos
	Periférico	Cerebrovascular	Coronario	No lesión	
Número	117	38	24	23	202
Colesterol total	5.07 \pm 1.22	4.94 \pm 1.38	5.50 \pm 0.96	5.03 \pm 1.53	5.14 \pm 1.26
Triglicéridos	1.97 \pm 1.38	1.94 \pm 1.24	2.43 \pm 1.57 [¶]	1.46 \pm 0.96	1.95 \pm 1.34
HDL	0.88 \pm 0.24	0.81 \pm 0.19 [¶]	0.82 \pm 0.23	0.93 \pm 0.19	0.86 \pm 0.23
LDL	3.34 \pm 1.04	3.34 \pm 1.02	3.74 \pm 0.97	3.23 \pm 0.85	3.41 \pm 1.01
VLDL	0.90 \pm 0.63	0.91 \pm 0.56	0.91 \pm 0.42	0.67 \pm 0.42	0.85 \pm 0.58
ApoA	1.32 \pm 0.34	1.29 \pm 0.28	1.43 \pm 0.32	1.32 \pm 0.31	1.34 \pm 0.32
ApoB	1.49 \pm 0.48	1.54 \pm 0.38	1.27 \pm 0.32	1.35 \pm 0.41	1.41 \pm 0.44

[¶] p < 0.05

Tamaño de la serie: 202.

Fuente: Registros del estudio.

Otras influencias ambientales, sociales y culturales (dentro de las cuales no pueden dejar de mencionarse los estilos de alimentación del paciente) pudieran modificar la naturaleza de la asociación tratada en este artículo. En tal sentido, se recuerdan las bajas prevalencias de formas clínicas selectas de la gran crisis aterosclerótica (Infarto del miocardio/Accidente vascular encefálico/Oclusión arterial periférica aguda) en una población de mujeres perimenopáusicas que viven sin restricciones en un área de salud de la ciudad-capital.⁶⁹ La baja prevalencia de las formas de la gran crisis aterosclerótica (expresión última de la aterosclerosis regional) coexistían con factores de riesgo de desarrollo y progresión de la enfermedad aterosclerótica como la HTA, el tabaquismo, y la obesidad.⁶⁹ Es probable entonces que en estas mujeres existan factores de protección endotelial que sería útil identificar, para convertirlos en la base

Los dispares resultados contrastados no deberían tenerse como evidencias invalidantes del papel de los lípidos séricos en la aparición y progresión de la aterosclerosis regional, aspecto éste que ha sido discutido *in extenso* desde los reportes iniciales que vincularon la aterosclerosis coronaria, la angina de pecho y el infarto del miocardio con valores consistentemente elevados del Colesterol total sérico.²⁸⁻³⁰ Otras investigaciones se han extendido para evaluar en qué medida una u otra fracción lipídica se asocia con un riesgo incrementado de aterosclerosis regional | sistémica.

De estas indagaciones ha emergido el papel central de la LDL como el factor bioquímico promotor de la aterosclerosis, en contraposición con el rol de la HDL como un factor protector contra el daño aterosclerótico.³⁷ Las implicaciones de la hipótesis del “Colesterol Bueno” vs. “Colesterol Malo” son inmediatas: cualquier

intervención orientada a disminuir las cifras séricas de Colesterol total, Triglicéridos, y LDL; y elevar concurrentemente los valores de HDL, puede conducir a la reducción del riesgo de desarrollo de aterosclerosis, y por extensión, prevenir la ocurrencia de infarto arterial del corazón, la corteza cerebral y las extremidades inferiores.³⁷

aparentes disparidades son solo un permanente recordatorio de las complejas e intrincadas relaciones que sostienen entre sí los genes, las células, tejidos y órganos, el ambiente en que está inmerso el ser humano, la cultura, y las distintas moléculas, proteínas y hormonas involucradas en la utilización de los lípidos.

Tabla 3. Valores de las fracciones lipídicas según el sexo del sujeto estudiado. Se muestran la media \pm desviación estándar de las fracciones lipídicas en cada sexo. Para más detalles: Consulte la Sección "Resultados" de este estudio.

Tamaño	Masculino	Femenino	Todos
	143	59	202
Colesterol total	5.06 \pm 1.25	5.36 \pm 1.32	5.21 \pm 1.27
Triglicéridos	1.96 \pm 1.63	1.82 \pm 1.04	1.89 \pm 1.48
HDL [¶]	0.83 \pm 0.20	0.93 \pm 0.43	0.88 \pm 0.29
LDL [¶]	2.71 \pm 0.92	3.04 \pm 1.05	2.87 \pm 0.96
VLDL	0.94 \pm 0.66	0.82 \pm 0.42	0.88 \pm 0.60
ApoA	1.32 \pm 0.31	1.36 \pm 0.36	1.34 \pm 0.33
ApoB [¶]	1.35 \pm 0.45	1.54 \pm 0.40	1.44 \pm 0.43

[¶] p < 0.05

Tamaño de la serie: 202.

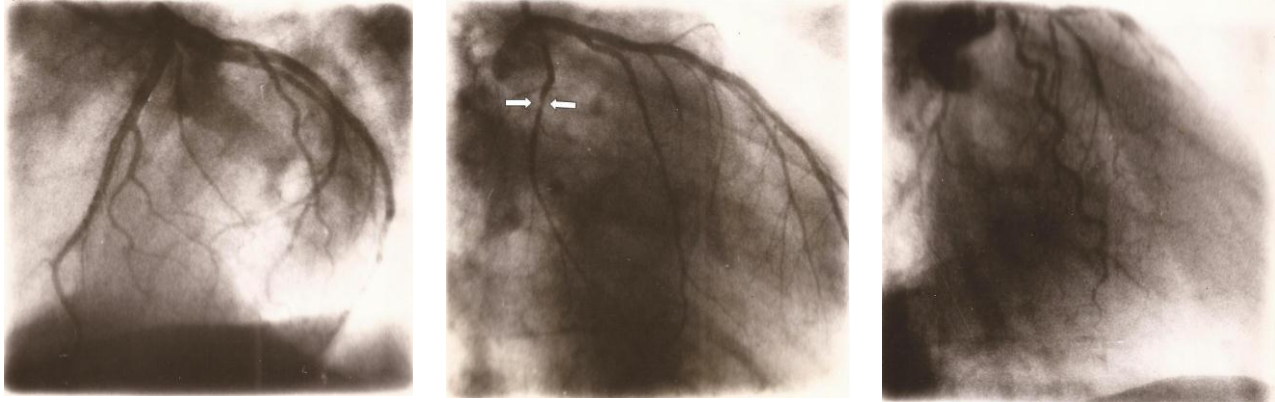
Fuente: Registros del estudio.

A pesar del atractivo de esta hipótesis, es poco probable que una sola fracción lipídica sea responsable de un fenómeno tan complejo como la aterosclerosis. La alteración de una u otra fracción lipídica no necesariamente conduce a la gran crisis aterosclerótica.⁷⁰ La modificación de una fracción lipídica especificada mediante fármacos selectivamente orientados tampoco suele traducirse en una disminución tangible del riesgo de desarrollo de alguna de las formas de esta entidad.⁷¹ Si bien los valores elevados del colesterol total sérico se asocian estrechamente con la ocurrencia de infarto del miocardio en el adulto, esta asociación se suspende en el anciano.⁷² Paradójicamente, la hipercolesterolemia pudiera ser un factor de éxito adaptativo en la tercera edad.⁷³⁻⁷⁴ En definitiva, todas estas

CONCLUSIONES

No se comprobó una asociación fuerte entre la presencia de aterosclerosis regional (establecida mediante ASD) y los lípidos séricos. Parecen existir excepciones a la regla anterior, si se juzga de los valores elevados de triglicéridos séricos en los sujetos con daño coronario, y las cifras disminuidas de HDL en aquellos con aterosclerosis cerebrovascular. Se comprobó valores disminuidos de las fracciones de LDL y HDL en las mujeres de la serie de estudio. La frecuencia de hipercolesterolemia (Colesterol total sérico > 6.5 mmol.L⁻¹) fue baja en la presente serie de estudio.

Figura 3. Aspecto imagenológico de la aterosclerosis coronaria. *Izquierda*: Arteria coronaria izquierda. Aspecto normal. *Centro*: Lesión estenótica de una de ramas del vaso coronario. *Derecha*: Aterosclerosis de varias ramas del vaso coronario. Se aprecia anfractuosidad del trayecto de una de las ramas descendentes.



Fotos: Cortesía del autor.

Limitaciones del estudio

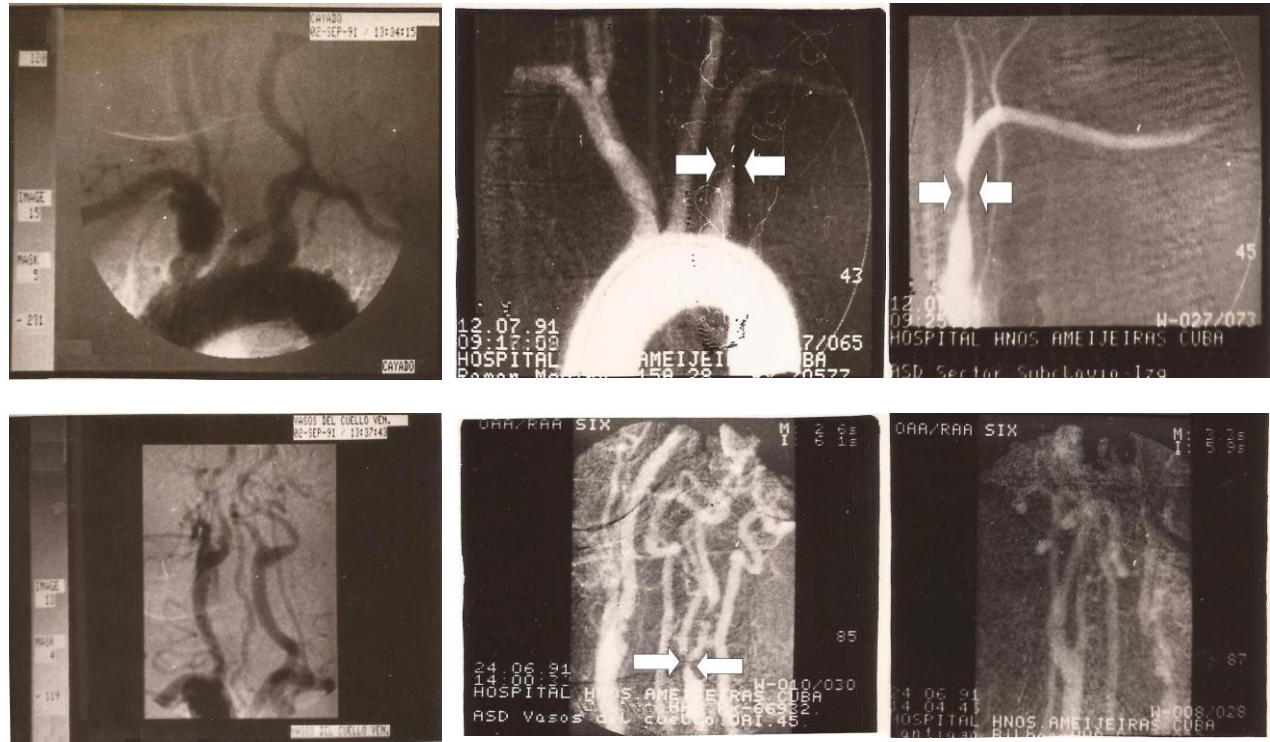
Este estudio fue retrospectivo en su naturaleza. La validez de las series históricas en la exploración de hipótesis especificadas ha sido examinada previamente en ocasión de la derivación de intervalos locales de referencia para la excreción urinaria de creatinina.⁷⁵ Se percibió que los datos almacenados en los registros del Departamento hospitalario de Imagenología pudieran servir para explorar la naturaleza de la asociación discutida a lo largo de este trabajo, ante la imposibilidad ética, metodológica y económica de conducir estudios de naturaleza prospectiva con el mismo propósito.

La validez de las conclusiones derivadas de un estudio retrospectivo depende del grado de completamiento de los procedimientos conducidos en el paciente. El tamaño muestral se afecta significativamente cuando se tienen que desechar observaciones debido a la ausencia del valor de una u otra variable, y ello limita la potencia de los tests estadísticos a aplicar, y por ende, la validez

de las conclusiones. Por otro lado, las series históricas pueden no reflejar fehacientemente los cambios que han ocurrido en las poblaciones humanas en los últimos años debido a la transición epidemiológica, demográfica y nutricional. Una mayor proporción de sujetos con edades ≥ 60 años hubiera servido para evaluar la influencia de esta variable en el lipidograma del paciente y la presencia de aterosclerosis regional. Lo mismo podría decirse del control de la medicación corrientemente instalada en el sujeto para el control de los síntomas causados por la isquemia regional, y del exceso de peso que hoy permea las colectividades humanas.

Según el diseño experimental del estudio, la hipercolesterolemia se definió ante valores del colesterol total sérico ≥ 6.5 mmol.L⁻¹: el percentil 95 del intervalo de referencia para este indicador. Según el NCEP, se debe lograr en el paciente valores de colesterol total sérico ≤ 5.2 mmol.L⁻¹.²⁸⁻³⁰ En consecuencia, este valor se ha difundido globalmente como valor de corte para el diagnóstico de la hipercolesterolemia.

Figura 4. Aspecto imagenológico de la aterosclerosis cerebrovascular. Panel superior: Cayado aórtico. *Izquierda*: Aspecto normal. *Centro*: Lesión estenótica del tronco subclavio izquierdo. *Derecha*: Vista ampliada de la lesión estenótica mostrada previamente. Panel inferior: Vasos del cuello. *Izquierda*: Aspecto normal. *Centro*: Lesión estenótica de la arteria carótida derecha. *Derecha*: Amputación aterosclerótica de los vasos del cuello.



Fotos: Cortesía del autor.

Si se hubiera aplicado este punto de corte, la frecuencia de hipercolesterolemia sería del 37.9% para la serie de estudio: un valor 3 veces mayor que el obtenido con el percentil 95. Por extensión, la distribución de la hipercolesterolemia según la lesión del árbol arterial sería como se muestra a continuación: *Lesión coronaria*: 58.4%; *Lesión cerebrovascular*: 42.1%; y *Lesión arterial periférica*: 38.8%; respectivamente. Es inmediato que la hipercolesterolemia se asocia fuertemente con la localización regional de la aterosclerosis, apuntando así hacia la permanencia del vínculo discutido entre los lípidos séricos y la aterosclerosis regional. Sin embargo, el examen de la

hipótesis de estudio apoyándose en los valores promedio de las diferentes fracciones lipídicas que se engloban bajo el colesterol total no llenó las aspiraciones del investigador, y por lo tanto, este camino de indagación fue abandonado.

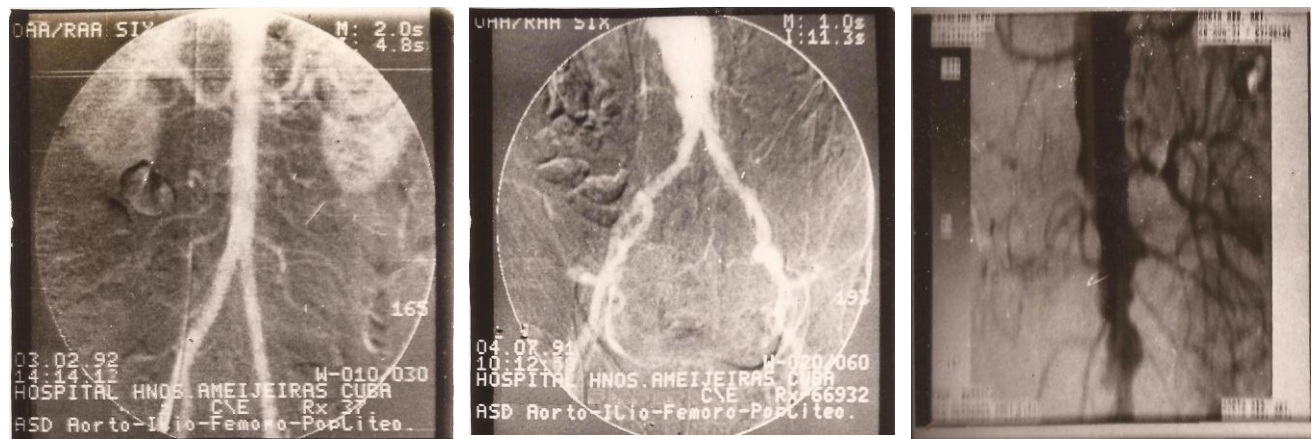
El efectivo muestral propio de una serie histórica a la que se le aplican filtros restrictivos puede limitar la exploración de otras asociaciones, como la extensión y la gravedad de la lesión aterosclerótica, e incluso, el impacto de distintas combinaciones de predictores (sexo + edad) sobre el estado de los lípidos séricos, por un lado, o el daño aterosclerótico regional, por el otro. Ésta sería entonces la mejor

justificación para la conducción de estudios multicéntricos, multinacionales.

No obstante las limitaciones apuntadas, los presentes resultados pueden asumirse como un estándar dorado para la realización de futuros estudios comparativos.

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por la ayuda brindada en la redacción de este ensayo.

Figura 5. Aspecto imagenológico de la aterosclerosis de los miembros inferiores. Panel superior: Aorta femoral y bifurcación ilíaca. *Izquierda*: Aspecto normal. *Centro*: Aterosclerosis de la aorta abdominal inferior y las ramas ilíacas, con dilatación, anfractuosidad y estenosis. *Derecha*: Aterosclerosis de la aorta abdominal y la arteria renal, con insuficiente llenado del árbol arterial.



Fotos: Cortesía del autor.

Las técnicas imagenológicas se han refinado y diversificado. Hoy se ha hecho posible estudiar el flujo arterial mediante métodos no invasivos como la tomografía axial computarizada,⁷⁶⁻⁷⁷ e incluso seguros para el paciente como la resonancia magnética y la ultrasonografía.⁷⁸⁻⁸⁰ El uso de estas tecnologías pudiera resultar en series de estudios de mayor tamaño, y superior diversidad demográfica, clínica y nutricional para proseguir el estudio de la asociación entre la aterosclerosis regional y el comportamiento de los lípidos séricos.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Antonio Claro López y Lic. María Elena de Pablo-Vélez Fernández, por haberme iniciado en mi actividad como investigador.

Ing. Armando Rodríguez González, por la transposición digital de las imágenes de ASD incluidas en este artículo.

SUMMARY

Rationale: Manifestations of atherosclerosis could be dependent upon the state of blood lipids. **Study design:** Analytical, retrospective. **Study serie:** 202 patients (Males: 70.8%; Age: 49.5 ± 11.6 years) in whom a Digital Subtraction Angiography (DSA) due to clinical manifestations of regional atherosclerosis. Patients were distributed according with observed lesion of arterial tree: Lesion absent: 11.4%; Coronary lesion: 11.9%; Vascular brain lesion: 18.8%; and Peripheral arterial lesion: 57.9%; respectively. **Materials and methods:** Completed blood lipid profiles were recovered for studied patients. Association between

observed values of blood lipids and the presence of regional atherosclerotic lesion was assessed.

Results: *Patients with lesion of the coronary tree showed raised values of serum triglycerides. Patients with vascular brain atherosclerosis exhibited diminished HDL figures. Conclusions:* *Association between blood lipids and regional atherosclerosis was not as strong as anticipated. Patients with damage of several arterial vessels within a specified region showed normal (or moderately increased) values of blood lipids. Studied association might have been modified by patient's sex. Conduction of prospective studies with non-invasive techniques are recommended in order to further dwell upon the link between dyslipidemia and regional atherosclerosis.*
Hernández Castro JL. *On the association between blood lipids and the presence of regional atherosclerosis. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2014;24(1):17-34. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

Subject headings: Atherosclerosis / Blood lipids / Digital Subtraction Angiography / Dyslipidemia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Negi S, Anand A. Atherosclerotic coronary heart disease- Epidemiology, classification and management. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2010;10:257-61.
2. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: The pathologists' view. *Eur Heart J* 2013;34:719-28.
3. Arenillas JF. Intracranial atherosclerosis: Current concepts. *Stroke* 2011;42(1 Suppl):S20-S29.
4. Jeng JS, Tang SC, Liu HM. Epidemiology, diagnosis and management of intracranial atherosclerotic disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:1423-32.
5. Abdulhannan P, Russell DA, Homer-Vanniasinkam S. Peripheral arterial disease: A literature review. *Br Med Bull* 2012;104:21-39.
6. Wennberg PW. Approach to the patient with peripheral arterial disease. *Circulation* 2013; 128:2241-50.
7. Meier P, Lansky AJ, Baumbach A. *Almanac 2013: Acute coronary syndromes.* *Heart* 2013; 99:1488-93.
8. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 2013;380:2095-2128.
9. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Bruce Ferguson T, *et al.*, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics- 2010 Update. A report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:948-54.
10. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, *et al.* Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382:1329-40.
11. Porrata C, Rodríguez-Ojea A, Jiménez S, Peña, M, Bacallao J. The epidemiologic transition in Cuba. En: *Obesity and poverty: A new public health challenge* (Editores: Peña M, Bacallao J). Pan American Health Organization. Washington, DC: 2000. pp. 51-65.
12. Ordúñez P, Cooper RS, Espinosa Brito AD, Iraola Ferrer MD, Bernal Muñoz JL, La Rosa Linares Y. Enfermedades cardiovasculares en Cuba: Determinantes para una epidemia y desafíos para la prevención y control. *Rev Cubana Salud Pública* 2005;31(4):

- 0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662005000400002&lng=es. Fecha de última visita: 11 de Enero del 2014.
13. Seuc AH, Domínguez Alonso E, Torres Vidal RM, Varona Pérez P. Algunas precisiones acerca de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en Cuba. *Rev Cubana Salud Pública* 2011;37(1):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662011000100004&lng=es. Fecha de última visita: 11 de Enero del 2014.
14. Anónimo. Anuario Estadístico de la Salud. 2013. MINSAP Ministerio de Salud Pública. La Habana: 2013. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>. Fecha de última visita: 10 de Enero del 2014.
15. Tomey MI, Narula J, Kovacic JC. Year in Review: Advances in understanding of plaque composition and treatment options. *J Am Coll Cardiol* 2014. Epub ahead of print: S0735-1097(14)01088-2.
16. Niccoli G, Liuzzo G, Montone RA, Crea F. Advances in mechanisms, imaging and management of the unstable plaque. *Atherosclerosis* 2014;233:467-77.
17. Kihara S. Dyslipidemia. *Nihon Rinsho* 2013;71:275-9.
18. Srikanth S, Deedwania P. Hypertension as a cardiometabolic risk. *Indian Heart J* 2010;62:394-401.
19. Raghavan VA. Insulin resistance and atherosclerosis. *Heart Fail Clin* 2012; 8:575-87.
20. Katsiki N, Papadopoulou SK, Fachantidou AI, Mikhailidis DP. Smoking and vascular risk: Are all forms of smoking harmful to all types of vascular disease? *Public Health* 2013; 127:435-41.
21. Vazzana N, Santilli F, Sestili S, Cuccurullo C, Davi G. Determinants of increased cardiovascular disease in obesity and metabolic syndrome. *Curr Med Chem* 2011; 18:5267-80.
22. Cronin O, Morris DR, Walker PJ, Gollidge J. The association of obesity with cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. *Atherosclerosis* 2013;228:316-23.
23. Puddu P, Puddu GM, Cravero E, Vizioli L, Muscari A. Relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction and cardiovascular disease: Molecular mechanisms and clinical implications. *J Cardiol* 2012;59:235-42.
24. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990;132:612-28.
25. Williams PT. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: A meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:754-61.
26. Gu HF, Tang CK, Yang YZ. Psychological stress, immune response, and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2012;223:69-77.
27. McGill HC, McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002; 105:2712-8.
28. Goodman DS, Hulley SB, Clark LT, Davis CE, Fuster V, La Rosa JC, *et al*; for the Expert Panel. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Archives of Internal Medicine* 1988;148:36-69.
29. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High

- Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993;269:3015-23.
30. 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.
 31. Rudolf J, Lewandrowski KB. Cholesterol, lipoproteins, high-sensitivity C-reactive Protein, and other risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Med* 2014;34:113-27.
 32. Seishima M. Treatment for dyslipidemia- A strategy for the prevention of atherosclerosis. *Rinsho Byori* 2013;61:334-41.
 33. Talayero BG, Sacks FM. The role of triglycerides in atherosclerosis. *Curr Cardiol Rep* 2011;13:544-52.
 34. Breuer HW. Hypertriglyceridemia: A review of clinical relevance and treatment options: Focus on cerivastatin. *Curr Med Res Opin* 2001;17:60-73.
 35. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1998;81:66B-69B.
 36. Koba S. Statin therapy for atherogenic hypertriglyceridemia. *Nihon Rinsho* 2013;71:1655-60.
 37. Elshourbagy NA, Meyers HV, Abdel-Meguid SS. Cholesterol: The good, the bad, and the ugly- Therapeutic targets for the treatment of dyslipidemia. *Med Princ Pract* 2014;23:99-111.
 38. Feig JE, Hewing B, Smith JD, Hazen SL, Fisher EA. High-density lipoprotein and atherosclerosis regression: evidence from preclinical and clinical studies. *Circ Res* 2014;114:205-13.
 39. Ginter E, Simko V. New promising potential in fighting atherosclerosis: HDL and reverse cholesterol transport. *Bratisl Lek Listy* 2013;114:172-6.
 40. Martin SS, Blumenthal RS, Miller M. LDL cholesterol: the lower the better. *Med Clin North Am* 2012;96:13-26.
 41. Ference BA, Mahajan N. The role of early LDL lowering to prevent the onset of atherosclerotic disease. *Curr Atheroscler Rep* 2013;15:312.
 42. Chan DC, Ng TW, Watts GF. Apolipoprotein A-II: Evaluating its significance in dyslipidaemia, insulin resistance, and atherosclerosis. *Ann Med* 2012;44:313-24.
 43. Imes CC, Austin MA. Low-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, and risk of coronary heart disease: from familial hyperlipidemia to genomics. *Biol Res Nurs* 2013;15:292-308.
 44. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart Lung Circ* 2013;22:399-411.
 45. Rosen BD, Litwin SE. The expanding role of computed tomography in the assessment of coronary artery disease and cardiac anatomy. *Trends Cardiovasc Med* 2011;21:193-9.
 46. Makowski MR, Henningson M, Spuentrup E, Kim WY, Maintz D, Manning WJ, Botnar RM. Characterization of coronary atherosclerosis by magnetic resonance imaging. *Circulation* 2013;128:1244-55.
 47. Tobis JM, Nalcioglu O, Henry WL. Digital subtraction angiography. *Chest Journal* 1983; 84:68-75.
 48. Weinstein PR. Digital subtraction angiography. *Clinical Neurosurgery* 1982;31:90-106.
 49. Harrington DP, Boxt LM, Murray PD. Digital subtraction angiography:

- Overview of technical principles. *Am J Roentgenol* 1982;139:781-6.
50. Neeley JP 3rd, Vannier MW, Gutiérrez FR, Spadaro JJ Jr. Digital subtraction angiography of the coronary arteries. *Crit Rev Diagn Imaging* 1985;25:23-60.
51. Lu M, Wang J, Li CM, Chen W, Li HC, Zhang L. Evaluation of intracranial aneurysms using dual-source computed tomographic angiography and digital subtraction angiography. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2010; 32:615-8.
52. Bharath RD, Vasudev MK, Jayakumar PN, Goel G, Kovoov JM, Ravishankar S, Thennarasu K. Comparative study evaluating the *in vivo* characteristics of ruptured and unruptured aneurysms using serial Digital Subtraction Angiography. *Neuroradiol J* 2009; 22:581-7.
53. Allain CC, Poon LS, Chan CS, Richmond WFPC, Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974;20:470-5.
54. Nagele U, Hagele EO, Sauer G, Wiedemann E, Lehmann P, Wahlefeld AW, Gruber W. Reagent for the enzymatic determination of serum total triglycerides with improved lipolytic efficiency. *J Clin Chem Clin Biochem* 1984;22:165-74.
55. Assmann G, Schriewer H, Schmitz G, Hägele EO. Quantification of high-density-lipoprotein cholesterol by precipitation with phosphotungstic acid/MgCl₂. *Clin Chem* 1983;29: 2026-30.
56. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18: 499-502.
57. Coniglio RI. Determinación de apolipoproteína B por electro-inmunodifusión en pacientes normo- e hiper-colesterolémicos. *Acta Bioquím Clin Lat* 1983;17:401-8.
58. López J, Hilerita J, Díaz N. Estudio comparativo de los diferentes métodos inmunoquímicos para la cuantificación de apolipoproteínas B. Posibilidades de introducción en nuestro sistema de salud. *Rev Cubana Med* 1987;29:1060-8.
59. Rifai N, King ME. Immunoturbidimetric assays of apolipoproteins A, AI, AII, and B in serum. *Clin Chem* 1986;32:957-61.
60. Santana Porbén S, Martínez Canalejo H. Manual de Procedimientos Bioestadísticos. Segunda Edición. EAE Editorial Académica Española. ISBN-13: 9783659059629. ISBN-10: 3659059625. Madrid: 2012.
61. Nicholls SJ, Andrews J, Puri R, Uno K, Kataoka Y. Imaging progression of coronary atherosclerosis. *Circ J* 2013; 77:3-10.
62. Skrede S, Kvarstein B. Hyperlipidemia in peripheral atherosclerotic arterial disease. *Acta Chir Scand* 1975;141: 333-40.
63. Trianti M, Xanthos T, Iacovidou N, Dagres N, Lekakis JP, Kyriakou F, Kremastinos DT. Relationship between individual cardiovascular risk factors and localization of coronary atherosclerotic lesions. *Heart Lung* 2011;40:201-7.
64. Rössner S, Kjellin KG, Mettinger KL, Sidén A, Söderström CE. Dyslipoproteinemia in patients with ischemic cerebro-vascular disease: a study of stroke before the age of 55. *Atherosclerosis* 1978;30:199-209.
65. Gopal FA, Mehta JL. Management of dyslipidemia in the elderly population *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2010;4: 375-83.
66. Walsh JM. Lipids in women: Screening and treatment. *J Am Med Womens Assoc* 2003; 58:240-7.

67. Preobrazhenskiĭ DV, Sidorenko BA, Pataraiia SA, Vyshinskaia ID, Borisenko OV. Hypercholesterolemia in men and women of various ages. Part I. Clinical and prognostic significance. *Kardiologiia* 2007;47:84-9.
68. Crandall CJ, Barrett-Connor E. Endogenous sex steroid levels and cardiovascular disease in relation to the menopause: A systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42:227-53.
69. Herrera Gómez V, Rodríguez Domínguez L, González O'Farrill S, La O Herrera I, Mas Gómez M, Valdés Almaral O, *et al.* La Gran Crisis Aterosclerótica en mujeres perimenopausicas de un área primaria de salud de La Habana. Frecuencia y factores de riesgo. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2009;19:26-37.
70. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R, for the Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: A meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370(9602):1829-39.
71. Fuchs FD, Fuchs SC, Moreira LB, Gus M. Proof of concept in cardiovascular risk: the paradoxical findings in blood pressure and lipid abnormalities. *Vasc Health Risk Manag* 2012;8:437-42.
72. Krumholz HM, Seeman TE, Merrill SS, Mendes de Leon F, Vaccarino V, Silverman DI, Tsukahara R, Ostfeld AM, Berkman LF. Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years. *JAMA* 1994;272:1335-40.
73. Brescianini S, Maggi S, Farchi G, Mariotti S, Di Carlo A, Baldereschi M, Inzitari D, for the ILSA Group. Low total cholesterol and increased risk of dying: are low levels clinical warning signs in the elderly? Results from the Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:991-6.
74. Ranieri R, Rozzini S, Franzoni P, Barbisoni M, Trabucchi P. Serum cholesterol levels as a measure of frailty in elderly patients. *Exp Aging Res* 1998;24:169-79.
75. Barreto Penie J, Santana Porbén S, Consuegra Silverio D. Intervalos de referencia locales para la excreción urinaria de creatinina en una población adulta. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2003;18:65-75.
76. Pakkal M, Raj V, McCann GP. Non-invasive imaging in coronary artery disease including anatomical and functional evaluation of ischaemia and viability assessment. *Br J Radiol* 2011;84(Spec No 3):S280-95.
77. Rosen BD, Litwin SE. The expanding role of computed tomography in the assessment of coronary artery disease and cardiac anatomy. *Trends Cardiovasc Med* 2011;21:193-9.
78. Makowski MR, Botnar RM. MR imaging of the arterial vessel wall: Molecular imaging from bench to bedside. *Radiology* 2013;269:34-51.
79. Makowski MR, Henningson M, Spuentrup E, Kim WY, Maintz D, Manning WJ, Botnar RM. Characterization of coronary atherosclerosis by magnetic resonance imaging. *Circulation* 2013;128:1244-55.
80. Kaneda H, Terashima M, Yamaguchi H. The role of intravascular ultrasound in the determination of progression and regression of coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep* 2012;14:175-85.