

# Utilidad del colesterol no lipoproteína de gran densidad frente a otras medidas de las lipoproteínas en la predicción de la aterosclerosis subclínica del adulto: el Bogalusa Heart Study

Maria G. Frontini, PhD<sup>a</sup>, Sathanur R. Srinivasan, PhD<sup>a</sup>, Jihua Xu, MD<sup>a</sup>, Rong Tang, MD, MSc<sup>b</sup>, M. Gene Bond, PhD<sup>a</sup>, y Gerald S. Berenson, MD<sup>a</sup>

**OBJETIVO:** Este estudio trató de examinar la utilidad en la infancia del colesterol no lipoproteína de gran densidad (HDL) frente al colesterol lipoproteína de baja densidad (LDL), el colesterol HDL, los triglicéridos, la apolipoproteína (apo) B, la apo A-I, la razón de colesterol total a colesterol HDL y la razón de apo B a apo A-I en la predicción del exceso del espesor de la íntima-media (EIM) de la carótida en el adulto, un indicador de la aterosclerosis subclínica.

**MÉTODOS:** Este estudio retrospectivo de cohorte constó de 437 sujetos de raza blanca o negra (70% de raza blanca, 40% varones) que participaron en el Bogalusa Heart Study cuando eran niños de 5 a 17 años de edad y al cabo de 16 a 19 años, cuando eran adultos.

**RESULTADOS:** En un análisis de regresión logística multivariada de cada medida de lipoproteína (cuartil mayor frente a los 3 menores específicos de edad, raza y sexo) como factor de riesgo para la predicción del exceso de EIM carotídeo (decil mayor frente a los 9 menores específicos de edad, raza y sexo) en la edad adulta, el colesterol no HDL, junto con el colesterol LDL, la razón de colesterol total a colesterol HDL, la apo B y la razón de apo B a apo A-I aparecieron como importantes factores de predicción, con razones de posibilidades (intervalos de confianza del 95%) respectivas de 2,60 (1,41-4,78), 2,95 (1,66-5,25), 1,78 (1,0-3,51), 1,44 (1,0-2,80) y 1,69 (1,0-3,30), tras ajustar, respecto al índice de masa corporal infantil, la tensión arterial sistólica y otras mediciones de lipoproteína y los años de seguimiento; las razones de probabilidades de colesterol HDL, triglicéridos y apo A-I no fueron significativas. Respecto al valor de distinción de las distintas mediciones infantiles de lipoproteínas para predecir el exceso de EIM carotí-

deo en la edad adulta, el análisis del área (valor de c) bajo la curva ROC de cada medición de lipoproteína, ajustado a las covariantes no lipoproteicas antes mencionadas, indicó que el valor de c de 0,65 para el colesterol no HDL tuvo una magnitud similar a la de otras mediciones de lipoproteína, con valores que oscilaron entre 0,62 y 0,66.

**CONCLUSIONES:** El colesterol no HDL infantil es tan bueno como las demás mediciones de lipoproteína en la predicción de la aterosclerosis subclínica en la edad adulta, lo que tiene consecuencias prácticas para la valoración del riesgo de AC y la intervención en la población pediátrica.

Es bien conocido que los valores adversos de los lípidos lipoproteína séricos son importantes factores de riesgo de arteriopatía coronaria<sup>1</sup> (AC). Aunque las manifestaciones clínicas de la AC no suelen aparecer hasta una edad mediana, el perfil adverso de lipoproteína se asocia con una aterosclerosis coronaria subclínica incluso entre los jóvenes<sup>2-4</sup>. Por consiguiente, se han ofrecido pautas para identificar y tratar la dislipemia tanto en los adultos como en los niños<sup>5,6</sup>.

Las mediciones de colesterol total, colesterol lipoproteína de baja densidad (LDL) y colesterol lipoproteína de gran densidad (HDL) están claramente recomendadas para la valoración del riesgo de AC. Sin embargo, los estudios en los adultos han demostrado el superior valor pronóstico de la apolipoproteína (apo) B y la apo A-I<sup>7-9</sup> y de los cocientes específicos de las variables de lipoproteína como la razón de colesterol local a colesterol HDL y de apo B a apo A-I<sup>10-12</sup>. Además, cada vez es más conocido que el colesterol no HDL, calculado como el colesterol total menos el colesterol HDL para incluir a todas las lipoproteínas aterogénicas que contienen apo B, es una herramienta mejor y más sencilla de detección sistemática para la valoración del riesgo de AC en los adultos<sup>12-15</sup>. Como los factores de riesgo de la AC, incluyendo las variables de lipoproteína, persisten desde la infancia a la edad adulta<sup>16-18</sup>, es obligatorio examinar simultáneamente la utilidad del colesterol no HDL infantil frente a las antes mencionadas mediciones de lipoproteínas en la predicción de la aterosclerosis subclínica en la edad adulta. Este estudio examina este

<sup>a</sup>Tulane Center for Cardiovascular Health, Department of Epidemiology, Tulane University Health Sciences Center, Nueva Orleans, Luisiana, Estados Unidos; <sup>b</sup>Division of Vascular Ultrasound Research, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina, Estados Unidos.

Correspondencia: Gerald S. Berenson, MD, Tulane Center for Cardiovascular Health, 1440 Canal St, Suite 1829, Nueva Orleans, LA 70112, Estados Unidos.

Correo electrónico: berenson@tulane.edu

TABLA 1. Valores de las variables como factor de riesgo infantil y el grosor de la íntima/media carotídea en la edad adulta en la cohorte de estudio por raza y sexo. El Bogalusa Heart Study

Variable	Varones de raza blanca (n = 131)	Mujeres de raza blanca (n = 174)	Varones de raza negra (n = 43)	Mujeres de raza negra (n = 89)	Comparación* (valor de p)	
					Raza	Sexo
Edad, media ± DE (años)	14 ± 2	14 ± 2	14 ± 3	14 ± 3	n.s.	n.s.
IMC, media ± DE (kg/m <sup>2</sup> )	21 ± 4	21 ± 5	20 ± 4	21 ± 5	n.s.	n.s.
Tensión arterial sistólica, media ± DE (mm Hg)	111 ± 10	108 ± 9	110 ± 11	107 ± 9	n.s.	0,03
Colesterol no HDL, media ± DE (mg/dl)	102 ± 31	101 ± 33	104 ± 34	101 ± 25	n.s.	n.s.
Colesterol LDL, media DE (mg/dl)	85 ± 27	87 ± 28	92 ± 32	88 ± 23	n.s.	n.s.
Colesterol HDL, media ± DE (mg/dl)	56 ± 20	59 ± 19	66 ± 22	65 ± 17	0,008	n.s.
Triglicéridos, media ± DE (mg/dl)	76 ± 36	76 ± 37	63 ± 29	66 ± 28	0,02	n.s.
Apo A-I, media ± DE (mg/dl)	134 ± 21	140 ± 21	140 ± 18	144 ± 25	0,04 <sup>b</sup>	0,02 <sup>c</sup>
Apo B, media ± DE (mg/dl)	90 ± 25	90 ± 24	93 ± 28	95 ± 22	n.s.	n.s.
Razón colesterol total/colecosterol HDL, media ± DE	3,3 ± 1,9	3,1 ± 1,8	3,3 ± 1,3	2,7 ± 0,7	n.s.	n.s.
Razón apo B/apo A-I	0,7 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	n.s.	0,02 <sup>c</sup>
EIM carotídeo, media ± DE (mm)	0,80 ± 0,15	0,73 ± 0,11	0,84 ± 0,12	0,75 ± 0,10	0,04 <sup>b</sup>	0,0001

\*Análisis de la covarianza ajustado a la edad; <sup>b</sup>sólo en los varones; <sup>c</sup>sólo en los de raza blanca.

Apo: apolipoproteína; DE: desviación estándar; EIM: espesor de la íntima/media; HDL: lipoproteína de gran densidad; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteína de baja densidad; n.s.: no significativo.

aspecto, utilizando el espesor de la íntima/media (EIM) de la carótida adulta como indicador de aterosclerosis subclínica y del futuro riesgo de AC<sup>19-22</sup>, en la cohorte del Bogalusa Heart Study.

## MÉTODOS

### Grupo de estudio

El Bogalusa Heart Study es una investigación a largo plazo de la historia natural de la enfermedad cardiovascular que comienza en la infancia en la comunidad birracial (65% de raza blanca, 35% de raza negra) de Bogalusa, LA<sup>23</sup>. El estudio actual se basa en 1.061 sujetos (71% de raza blanca, 43% varones) de 24 a 43 años de edad (media: 31,9; DE: 2,9), que fueron examinados durante 2000-2001 en una revisión de seguimiento a largo plazo y tenían mediciones bilaterales del EIM carotídeo de la pared más alejada en los tres segmentos carotídeos. De ellos, 437 sujetos adultos (edad media y DE: 31,9 y 3,0 años; 70% de raza blanca, 40% varones) que participaron de 16 a 19 años antes, cuando eran niños de 5 a 17 años de edad en las revisiones de 1981-1982 (edad media y DE: 10,8 y 3,4 años) o en 1984-1985 (edad media y DE: 12,4 y 2,5 años) y tenían datos sobre apo A-I y apo B, además de la medición rutinaria de las lipoproteínas y otros factores de riesgo seleccionados para este estudio. En la infancia, los sujetos seleccionados estuvieron en ayunas durante 12 h antes del estudio sistemático.

### Exploración general

Exploradores entrenados utilizaron protocolos normalizados. La talla y el peso se midieron dos veces y se utilizaron los valores medios para calcular el índice de masa corporal (IMC = kg/m<sup>2</sup>) como medida de la adiposidad global. La tensión arterial se midió por triplicado utilizando esfigmomanómetros de mercurio por dos enfermeras, mientras que los sujetos estaban sentados y relajados; se utilizó la media de 6 lecturas repetidas.

### Análisis de laboratorio

Los valores de colesterol y de triglicéridos se midieron con un Technicon AutoAnalyzer II (Technicon Instrument Corp., Tarrytown, NY) según el manual de laboratorio del Lipid Research Clinics Program<sup>24</sup>. El colesterol HDL sérico se analizó con el procedimiento de precipitación de la heparina cálcica<sup>25</sup>; el colesterol LDL fue estimado según la ecuación de Friedewald<sup>26</sup>, y el colesterol no HDL se obtuvo restando el colesterol HDL del colesterol total. El Lipid Standardization Program de los Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, GA) controla la precisión y la exactitud del laboratorio. La apo A-I y la apo B séricas se determinaron con el procedimiento de electroinmune de

Laurell<sup>27</sup>, descrito previamente<sup>28</sup>. La reproducibilidad de las variables de lipoproteína medidas directamente se evaluó en el 10% de parejas asignadas al azar de análisis duplicados con ocultación; los coeficientes de correlación en cada clase fueron 0,96 para el colesterol total, 0,99 para los triglicéridos, 0,94 para el colesterol HDL, 0,96 para la apo B y 0,84 para la apo A-I.

### Ecografía carotídea

Como hemos descrito anteriormente<sup>29</sup>, se registraron imágenes de los segmentos de la carótida común, el bulbo y la carótida interna con Toshiba Sonolayer SSH160A (Toshiba Medical, Tokio, Japón) y un transductor lineal de 7,5 MHz según el protocolo desarrollado por el Atherosclerosis Risk in Communities Study<sup>30</sup>. Las lecturas del EIM máximo de 3 paredes lejanas de-rechas y 3 izquierdas de los segmentos de la carótida común, el bulbo y la carótida interna se promediaron para obtener el valor global del engrosamiento de la íntima/media. Respecto a la reproducibilidad, el valor absoluto de la diferencia media entre las mediciones iniciales y las repetidas realizadas al cabo de 10 a 12 días fue de 0,05 mm (n = 75; desviación estándar = 0,03 mm) para la media del EIM carotídeo en todos los segmentos, lo que es comparable a lo observado anteriormente<sup>31</sup>.

### Análisis estadísticos

Los análisis estadísticos se realizaron con SAS versión 9.1 (SAS Inc., Carey, NC). Los valores de colesterol no HDL, triglicéridos, colesterol HDL, apo A-I, apo B, razón de colesterol total a colesterol HDL y EIM carotídeo sufrieron una transformación logarítmica para acercarse a la normalidad. Para estudiar las diferencias de raza y sexo en las variables del estudio se utilizó el análisis de la covarianza, con control respecto a la edad.

Se optó por el decil máximo específico de edad, raza y sexo (frente a los 9 deciles menores) para calificar a los individuos con exceso de EIM carotídeo en la edad adulta. Se ha demostrado que el EIM promedio de todos los segmentos carotídeos  $\geq 1,0$  mm estuvo asociado prospectivamente al aumento del riesgo de AC<sup>19</sup>; este límite se corresponde, aproximadamente, a la distribución del 90º percentil observada anteriormente en la cohorte de adultos más jóvenes de Bogalusa<sup>29</sup>. Respecto a las mediciones de lipoproteína infantiles, se utilizó como límite el cuartil máximo específico de edad, raza y sexo (frente a los 3 cuartiles menores) para detectar a los niños en riesgo considerablemente mayor de AC<sup>32</sup>.

Se utilizaron los modelos de regresión logística para estimar la razón de posibilidades y el intervalo de confianza del 95% (OR, IC 95%) de cada medida infantil de lipoproteína como factor de riesgo de un exceso de EIM carotídeo en la edad adulta. El modelo 1 midió el efecto de cada determinación infantil de lipoproteína como principal factor de riesgo, ajustando res-

pecto a las covariantes distintas a la lipoproteína (años de seguimiento, IMC infantil y tensión arterial sistólica infantil); el modelo 2 midió el efecto de cada determinación infantil de lipoproteína, ajustando respecto a las covariantes no lipoproteicas y otras 7 mediciones infantiles de lipoproteínas.

El valor discriminante de cada medición de lipoproteína en la predicción del exceso de EIM carotídeo se evaluó mediante el estadístico c multivariado, que representa el área bajo la curva (AUC). Cada modelo contuvo una medida infantil de lipoproteína como factor de predicción, ajustando respecto a las covariantes no lipoproteicas antes mencionadas. Las AUC (valores de c) fueron estudiadas respecto a la igualdad, seguido de la comparación apareada de cada modelo con el resto. Los valores de AUC > 0,5 indican un aumento de la capacidad de predicción (hipótesis nula: área real = 0,5).

## RESULTADOS

La tabla 1 muestra los valores medios de la edad, el IMC, la tensión arterial sistólica y las medidas de lipoproteína durante la infancia, así como el EIM carotídeo adulto en la cohorte de estudio. Respecto a los participantes de raza blanca, los de raza negra tuvieron un colesterol HDL, una apo A-I (sólo los varones) y un EIM carotídeo (sólo varones) significativamente mayor y unos triglicéridos menores. Respecto a las mujeres, los varones mostraron una tensión arterial sistólica, una razón apo B a apo A-I (sólo en los de raza blanca) y un EIM carotídeo significativamente mayor, y una apo A-I menor (sólo en los de raza blanca).

La figura 1 presenta los valores medios del EIM carotídeo adulto por cuartiles de mediciones de lipoproteína infantil en la cohorte. El EIM carotídeo adulto mostró una significativa tendencia al aumento en los cuartiles infantiles de colesterol no HDL ( $p = 0,02$ ), colesterol LDL ( $p = 0,03$ ), apo B ( $p = 0,01$ ), razón apo B a apo A-I ( $p = 0,01$ ) y razón colesterol total a colesterol HDL ( $p = 0,02$ ).

La figura 2 muestra los resultados del análisis de regresión logística multivariado de cada una de las mediciones infantiles de lipoproteína (cuartil mayor frente a los 3 menores) como factor de riesgo en la predicción de un exceso de EIM (decil mayor frente a los 9 deciles inferiores) en la edad adulta. Al ajustar cada medida de lipoproteína sólo a las covariantes no lipoproteicas (mo-

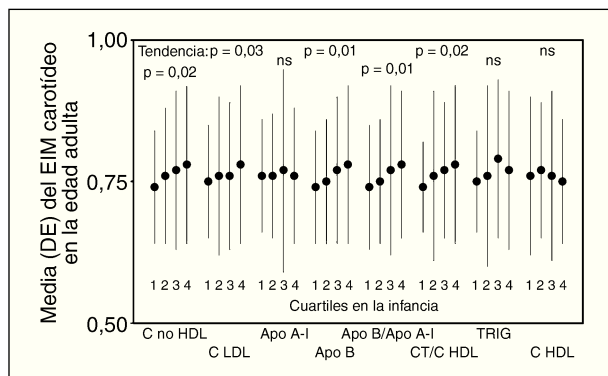


Fig. 1. Valores medios del espesor de la íntima/media carotídea adulta por cuartil de mediciones de la lipoproteína infantil en la cohorte del estudio Bogalusa Heart Study. Apo: apolipoproteína; DE: desviación estándar; EIM: espesor de la íntima-media; n.s.: no significativo; HDL: lipoproteína de gran densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; TRIG: triglicéridos.

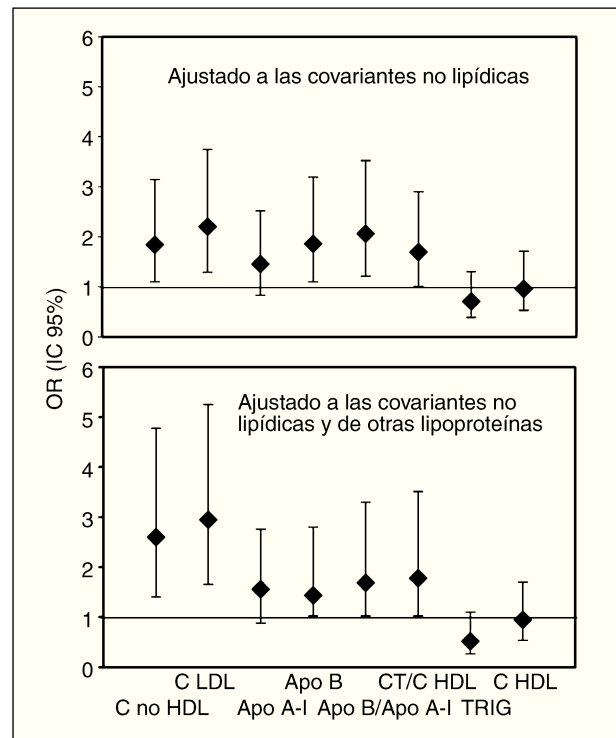


Fig. 2. Razones de posibilidades e IC 95% de tener un exceso de espesor de la íntima/media carotídea en la edad adulta (decil mayor frente a los 9 menores) por mediciones de lipoproteínas en la infancia (cuartil mayor frente a los 3 menores) en la cohorte del estudio Bogalusa Heart Study. Apo: apolipoproteína; HDL: lipoproteína de gran densidad; IC: intervalo de confianza; LDL: lipoproteína de baja densidad; OR: razón de posibilidades; TRIG: triglicéridos.

delo 1, cuadro superior) o a las covariantes colesterol no HDL y otras 7 medidas de lipoproteína (modelo 2, cuadro inferior), el colesterol no HDL, junto con el colesterol LDL, la razón colesterol total a colesterol HDL, la apo B y la razón apo B a apo A-I resultaron ser factores significativos de riesgo en ambos modelos con una OR respectiva (IC 95%) de 1,84 (1,10-3,14), 2,20 (1,29-3,74), 1,69 (1,0-2,90), 1,86 (1,1-3,19) y 2,06 (1,21-3,52) en el modelo 1, y de 2,60 (1,41-4,78), 2,95 (1,66-5,25), 1,78 (1,0-3,51), 1,44 (1,0-2,80) y 1,69 (1,0-3,3) en el modelo 2. La OR de las demás medidas de lipoproteína no fue significativa en ninguno de los modelos.

Respecto al valor discriminante de las distintas medidas de lipoproteína evaluadas con el estadístico c, ofrecidas en la tabla 2, ninguna de las demás medidas de lipoproteína fue significativamente mejor que el colesterol no HDL en la predicción del exceso de EIM en la edad adulta. Los modelos de predicción produjeron valores de c entre 0,62 y 0,66 para estas medidas de lipoproteína, con magnitudes similares entre sí.

## ANÁLISIS

Este estudio longitudinal comunitario de cohorte ofrece datos comparativos directos de la utilidad del colesterol no HDL infantil, frente a otras medidas de lipoproteína, en la predicción de la aterosclerosis subclínica

**TABLA 2. Valor discriminante de distintas mediciones de lipoproteína en la infancia (cuartil mayor frente a los 3 menores) en la predicción del exceso de espesor de la íntima/media carotídea (decil mayor frente a los 9 menores) en la edad adulta. El Bogalusa Heart Study**

Variables	Valor de c* (IC 95%)
Colesterol no lipoproteína gran densidad	0,65 (0,56-0,70)
Colesterol lipoproteínas de baja densidad	0,66 (0,59-0,73)
Apolipoproteína A-I	0,63 (0,54-0,68)
Apolipoproteína B	0,65 (0,57-0,72)
Razón apolipoproteína B/apolipoproteína A-I	0,65 (0,58-0,72)
Razón colesterol total/colesterol lipoproteína de gran densidad	0,63 (0,54-0,68)
Triglicéridos	0,64 (0,57-0,70)
Colesterol lipoproteína de gran densidad	0,62 (0,55-0,69)

IC: intervalo de confianza.

\*Área bajo la curva ROC ajustada a las covariantes no lipídicas.

medida como EIM carotídeo en el adulto al cabo de 16 a 19 años. En esta cohorte, el colesterol no HDL infantil, junto con el colesterol LDL, la razón colesterol total a colesterol HDL, la apo B y la razón apo B a apo A-I fueron factores significativos de predicción del exceso de EIM carotídeo en la edad adulta. Es notable que ninguna de las mediciones de lipoproteína en la edad adulta fuera superior al colesterol no HDL en este sentido.

Los estudios anteriores, incluyendo los nuestros, han demostrado una asociación independiente entre el EIM carotídeo de los adultos jóvenes y su colesterol LDL y total en la infancia<sup>33-35</sup>. Respecto a la aterosclerosis coronaria subclínica temprana, es importante destacar que los estudios necrópsicos en niños y adultos jóvenes demostraron una significativa y constante asociación de valores adversos de colesterol LDL y colesterol no HDL con la extensión de las lesiones de las arterias coronarias<sup>2,3</sup>. Los hallazgos actuales respecto a los valores de colesterol no HDL y de colesterol LDL en la infancia son compatibles con estos primeros informes. Sin embargo, que sepamos, la bibliografía carece de datos prospectivos correspondientes acerca de otras medidas de lipoproteína en la infancia para realizar comparaciones.

El colesterol no HDL tiene ciertas ventajas como medida de lipoproteína en la infancia para la evaluación del riesgo de AC. Es una medición compuesta de LDL, Lp(a), lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), residuos de VLDL y lipoproteínas de densidad intermedia<sup>36,37</sup>; y, por consiguiente, una potente medición sustituta y relacionada de apo B<sup>13</sup>. Se ha sugerido que el colesterol no HDL también podría ser un marcador de determinados factores no lipídicos de riesgo de síndrome metabólico<sup>38</sup>. Anteriormente observamos que los valores elevados de colesterol no HDL, como los de colesterol LDL, en la infancia no sólo persistieron razonablemente en un nivel durante un período de 27 años hasta la edad adulta y predijeron la dislipemia adulta, sino que, al contrario que el colesterol LDL, se asociaron con los factores no lipídicos de riesgo característicos del síndrome metabólico<sup>39</sup>.

Una limitación de este estudio fue que no comparó el valor discriminatorio del colesterol no HDL con respecto a las clases de lipoproteína establecidas por tamaño de partícula, densidad o composición de la apolipoproteína<sup>40-42</sup>. Se debe mencionar que estos procedimientos espe-

cializados de estudio de la lipoproteína son caros y no suelen estar disponibles para la detección sistemática de rutina.

## CONCLUSIONES

Estos hallazgos indican el valor pronóstico del colesterol no HDL en la infancia para la predicción del riesgo de AC adulta, valorado en términos de EIM carotídeo. Como no es necesario el ayuno nocturno para las determinaciones de colesterol total y colesterol HDL de las que se calcula el colesterol no HDL, y estas variables están bien normalizadas, se analizan rutinariamente, y son más baratas, la medición de esta lipoproteína puede ser especialmente ventajosa para la evaluación del riesgo de AC en la población pediátrica. Además, disponemos<sup>43</sup> de la distribución de la frecuencia en la población pediátrica y los valores clínicamente útiles (aunque todavía no validados) equivalentes a los límites seleccionados de colesterol LDL recomendados por el grupo pediátrico del National Cholesterol Education Program<sup>6</sup>. Es evidente la necesidad de estudios adicionales en esta dirección.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado por la beca AG 16592 del National Institute of Aging, la beca HL 38855 del National Heart Lung and Blood Institute y la beca HD 043820 del National Institute of Child Health and Human Development.

El Bogalusa Heart Study es un esfuerzo conjunto de muchos investigadores y miembros del personal cuyas contribuciones agradecemos profundamente. Damos especialmente las gracias a los participantes en el estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: new perspective based on the Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1979;90(1):85-91.
2. Rainwater DL, McMahan CA, Malcom GT, et al. Lipid and apolipoprotein predictors of atherosclerosis in youth: apolipoprotein concentrations do not materially improve prediction of arterial lesions in PDAY subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(3):753-61.
3. Berenson GS, Srinivasan ST, Bao W, Newman WP III, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1650-6.
4. Mahoney LT, Burns TL, Stanford W. Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults: the Muscatine Study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(2):277-84.
5. 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(19):2486-97.
6. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1992;89(3):525-84.
7. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, et al. Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five year follow-up of men in the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation*. 1996;94(3):273-8.
8. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and targets for statin treatment. *Lancet*. 2003;361(9359):777-80.
9. Kwiterovich PO Jr, Coresh J, Smith HH, Bachonle PS, Derby CA, Pearson TA. Comparison of the plasma level of apolipoprotein B and A-I, and other risk factors in men and

- women with premature coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1992;69(12):1015-21.
10. Castelli WP, Abbott RD, McNamara PM. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. *Circulation.* 1983;67(4):730-4.
11. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1991;325(6):373-81.
12. 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):326-33.
13. Xydakis AM, Ballantyne CM. Role of non-high-density lipoprotein cholesterol in prevention of cardiovascular disease: update evidence from clinical trials. *Curr Opin Cardiol.* 2003;18(6):503-9.
14. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med.* 2001;161(11):1413-9.
15. Bittner V, Hardison R, Kelsey SF, Weiner BH, Jacobs AK, Superko G. Non-high-density lipoprotein cholesterol levels predict five year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation.* 2002;106(20):2537-42.
16. Lauer RM, Lee J, Clarke WR. Factors affecting the relationship between childhood and adult cholesterol levels: the Muscatine Study. *Pediatrics.* 1988;82(3):309-18.
17. Bao W, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. Usefulness of childhood low-density lipoprotein cholesterol levels in predicting adult dyslipidemia and other cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med.* 1996;156(12):1315-20.
18. Porkka KV, Viikari JS, Akerblom HK. Short-term intraindividual variation and long-term tracking of serum lipid levels in children: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis.* 1994;105(1):63-9.
19. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Clegg X. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997;146(6):483-94.
20. O'Leary D, Polak J, Kronmal R, Manolio T, Burke G, Wolfson S Jr. Carotid-artery intima media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study. *N Engl J Med.* 1999;340(1):14-22.
21. Hulthe J, Wikstrand J, Emanuelsson H, Wiklund O, de Feyter PJ, Wendelhag I. Atherosclerosis changes in the carotid artery bulb as measured by B-mode ultrasound are associated with extent of coronary atherosclerosis. *Stroke.* 1997;28(6):1189-94.
22. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med.* 1998;128(4):262-9.
23. The Bogalusa Heart Study 20th Anniversary Symposium. *Am J Med Sci.* 1995;310(suppl 1):S1-138.
24. Lipid Research Clinics Program. Manual of laboratory operations, vol 1, lipid and lipoprotein analysis. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1974. Department of Health, Education, and Welfare publication NIH 75-628.
25. Srinivasan SR, Berenson GS. Serum lipoprotein in children and methods for study. En: Lewis LA, editor. *CRC handbook of electrophoresis*, vol iii, lipoprotein methodology and human studies. Boca Raton, FL: CRC Press; 1983. p. 185-204.
26. Friedewald W, Levy R, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, with the use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502.
27. Laurell CB. Electroimmunoassay. *Scand J Clin Lab Invest.* 1972;2(Suppl 124):21-37.
28. Srinivasan SR, Freedman DS, Sharma C, Webber LS, Berenson GS. Serum apolipoproteins A-I and B in 2,854 children from a biracial community: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 1986;78(2):189-200.
29. Urbina EM, Srinivasan SR, Tang R, Bond G, Kietlyka L, Berenson GS. Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol.* 2002;90(9):953-8.
30. ARIC Study Group. High resolution B-mode ultrasound reading methods in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *J Neuroimaging.* 1991;1(2):68-73, 168-72.
31. Riley WA, Barnes RW, Evans GW, Burke GL. Ultrasonic measurement of the elastic modulus of the common carotid artery: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke.* 1992;23(8):1062-8.
32. Rifkind BM, Segal P. Lipid Research Clinics Program reference values for hyperlipidemia and hypolipidemia. *JAMA.* 1983;250(14):1869-72.
33. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intima-media thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: the Muscatine Study. *Circulation.* 2001;104(23):2815-9.
34. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular risk changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA.* 2003;290(17):2271-6.
35. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA.* 2003;290(17):2277-83.
36. Frost PH, Havel RJ. Rationale for use of non-high-density lipoprotein cholesterol rather than low-density lipoprotein cholesterol as a tool for lipoprotein cholesterol screening and assessment of risk and therapy. *Am J Cardiol.* 1998;81(4A):26B-31B.
37. Grundy SM. Low-density lipoprotein, non-high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid lowering therapy. *Circulation.* 2002;106(20):2526-9.
38. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 1998;81(4A):18B-25B.
39. Srinivasan SR, Frontini MG, Xu J, Berenson GS. Utility of childhood non-high-density lipoprotein cholesterol levels in predicting adult dyslipidemia and other cardiovascular risks: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 2006;118(1):201-6.
40. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA.* 1996;276(11):875-81.
41. Freedman DS, Otvos JD, Jeyarajah EJ, Barboriak JJ, Anderson AJ, Walker JA. Relation of lipoprotein subclasses as measured by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy to coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18(7):1046-53.
42. Genest JJ Jr, Bard JM, Fruchart JC, Ordovas JM, Wilson PF, Schaefer EJ. Plasma apolipoprotein A-I, A-II, B, E and C-III containing particles in men with premature coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 1991;90(2-3):149-57.
43. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Distribution and correlates of non-high-density lipoprotein cholesterol in children: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 2002;110(3). Disponible en: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/3/e29](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/3/e29)