

Original

La dislipemia en nuestra sociedad: ¿Hay algo más allá del perfil lipídico?

Dyslipemia in Our Society: Is There Anything Beyond Lipid Profile?

Vicente Pallarés Carratalá^{1,2}, Fernando Velo Pastor³, Manuel Martí Bartolín³, Mercedes Rodríguez Alonso³, Nuria Amigó Grau⁴

1. Unidad de Vigilancia de la Salud. Unión de Mutuas. Castellón. España.
2. Departamento de Medicina. Universitat Jaume I. Castellón. España.
3. Departamento de Vigilancia de la Salud. Dirección Médica. Unimat Prevención S.L. España.
4. CEO Biosfer Teslab. España.

Recibido: 06-04-2018

Aceptado: 26-10-2018

Correspondencia

Dr. Vicente Pallarés Carratalá
Unidad de Vigilancia de la Salud. Unión de Mutuas
Avda. Lledó 67
12004-Castellón. España.
Teléfono: 964 238111
Correo electrónico: pallares.vic@gmail.com

Resumen

Dos aspectos relevantes de la medicina laboral son estudiar la salud del individuo en su ámbito de trabajo y promover entornos laborales saludables.

Actualmente, los factores de riesgo cardiovascular siguen liderando la morbi-mortalidad en nuestra sociedad. El entorno laboral es la oportunidad de conocer la situación real e iniciar estrategias de prevención precoz. Uno de los factores más prevalentes son las alteraciones de los lípidos, siendo el colesterol LDL el que define el riesgo del paciente, pero sabemos que no identifica a todos los pacientes en riesgo de padecer un evento, persistiendo un riesgo residual.

Determinar el número y tamaño de partículas de lipoproteínas mediante resonancia magnética nuclear, aporta valor añadido en la identificación de pacientes con riesgo lipídico. Esta revisión presenta una actualización de la situación del riesgo lipídico y muestra las características de un nuevo método para la caracterización de las lipoproteínas basada en espectroscopia de RMN de difusión 2D.

Med Segur Trab (Internet). 2018;64(253):345-53

Palabras clave: Medicina laboral, Riesgo Cardiovascular, Lípidos.



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Abstract

Two relevant aspects of occupational medicine are studying the health of the individual in their occupational environment and promoting healthy occupational environments.

Currently, cardiovascular risk factors continue to lead morbidity and mortality in our society. The occupational environment is the opportunity to know the real situation and initiate early prevention strategies. One of the most prevalent factors are the alterations of the lipids, being the LDL cholesterol (low-density lipoprotein) the one that defines the risk of the patient, but we know that it does not identify all patients at risk of suffering an event, persisting a residual risk.

Determining the number and size of lipoprotein particles by nuclear magnetic resonance provides added value in the identification of patients with lipid risk. This review presents an update of the status of lipid risk and shows the characteristics of a new method for the characterization of lipoproteins based on 2D diffusion NMR spectroscopy.

Med Segur Trab (Internet). 2018;64(253):345-53

Keywords: Occupational Medicine, Cardiovascular Risk, Lipids.

INTRODUCCIÓN

La medicina laboral es una especialidad médica que tiene entre otros objetivos el estudio de la salud del individuo y/o grupos de individuos en su relación con el medio laboral, además de la promoción de la salud en dicho ámbito. En nuestra sociedad observamos que la prevalencia de factores de riesgo vascular (FRCV) está aumentando, lo que condiciona una mayor presencia de la enfermedad cardiovascular (ECV). Lo anterior, obliga a poner en marcha programas preventivos para evitar la progresión o al menos frenar la epidemia de ECV^{1,2}. Todas las sociedades científicas están de acuerdo sobre la necesidad de iniciar la prevención de la arteriosclerosis en las etapas más tempranas posible³, especialmente en lo que se refiere al fomento de estilos de vida más saludables⁴. El entorno laboral es una oportunidad perfecta para ello. Los reconocimientos médicos laborales periódicos que se realizan en nuestro país a los trabajadores, constituyen la mejor opción de contribuir y favorecer una prevención cardiovascular precoz y eficiente. Los resultados del Estudio ICARIA⁵ avalan esta aseveración y confirma que la mejora del riesgo cardiovascular en la población laboral en España se acompaña de una disminución de la incapacidad temporal por ECV en el seguimiento a 1 año, lo que supone un ahorro muy importante de costes para empresas y la sociedad en general.

LOS LÍPIDOS: DEL RIESGO A LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Tradicionalmente, el diagnóstico de la ECV se ha realizado basándose en el análisis de los FRCV clásicos como son el tabaquismo, el colesterol (total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad –c-LDL–) elevado y la hipertensión arterial, así como la obesidad, el sedentarismo o la diabetes tipo 2. Sin embargo, se ha demostrado que la medicina actual no es capaz de identificar de forma precisa a todos los individuos con riesgo de sufrir accidentes o complicaciones cardiovasculares. Hoy en día, sigue habiendo una elevada incidencia de eventos no esperados tanto en pacientes con arteriosclerosis conocida como sujetos clasificados como sanos, haciendo que los mecanismos preventivos y/o terapéuticos basados en la estratificación según escalas de riesgo, sean insuficientes para el mejor cuidado de la salud cardiovascular⁶. En relación a los FRCV, un elevado porcentaje de los pacientes que cumplen con los objetivos terapéuticos de c-LDL, presión arterial y glucemia presentan eventos cardiovasculares (CV). Uno de los estudios más relevantes que ejemplifica el fracaso del c-LDL como marcador de riesgo de ECV es el estudio de Sachdeva A et al.⁷, publicado en 2009 que incluye a casi 137.000 individuos tras ser hospitalizados por un Síndrome Coronario Agudo, mostrando que más del 50 % de los pacientes presentaban niveles óptimos de c-LDL, uno de los principales factores de riesgo para las ECV^{8,9,10}.

El colesterol LDL.- Pese a lo anterior, el control lipídico y especialmente el colesterol de lipoproteína de alta densidad (c-LDL) es uno de los pilares en la prevención primaria y, el pilar sobre el que pivota la prevención secundaria. Pero a pesar de la múltiple evidencia que demuestra la reducción del riesgo de nuevos eventos cardiovasculares cuanto menor sea la concentración de c-LDL, este sigue siendo el factor de riesgo que peor control se obtiene¹¹.

Actualmente, gracias a los tratamientos hipolipemiantes tradicionales (estatinas fundamentalmente) y tratamientos más novedosos (inhibidores de la proteína PCSK9), la reducción de eventos en prevención secundaria está siendo cada vez mayor, pero no ocurre lo mismo en prevención primaria. La evidencia parece indicar que es en la identificación de ciertos patrones de pacientes (fenotipos) donde debe estar la clave para identificar aquellos con potencial riesgo de desarrollar la placa de ateroma y el posterior evento si esta progresa.

El colesterol HDL.- Tradicionalmente, el colesterol de lipoproteína de alta densidad (c-HDL) se ha identificado como un factor protector en la ECV aterosclerótica, y siempre se ha pensado que la relación inversa entre c-HDL y enfermedad cardiovascular

aterosclerótica era lineal¹². Sin embargo, datos de varias cohortes^{13,14,15} muestran que existe curva en U para mortalidad cardiovascular en niveles de c-HDL entre 40-73 mg/dL para hombres y 40-93 mg/dL para mujeres. Elevaciones extremas del c-HDL representan directamente HDL disfuncional en algunos individuos, lo que a su vez puede promover el riesgo CV.

Todo lo anterior, está haciendo que el paradigma tradicionalmente aceptado de que el c-HDL cuanto más alto mejor se tambalee. Una de las líneas de investigación abiertas actualmente se centra en la comprensión y evaluación de la funcionalidad de las partículas HDL más allá de su carga lipídica; por un lado, ciertas mutaciones genéticas pueden explicar un riesgo elevado de ECV en individuos con niveles elevados de c-HDL; por otro lado, estudios recientes han demostrado que la caracterización de la composición y el tamaño de las partículas HDL, así como, el número de partículas, permiten una mejor comprensión del papel del metabolismo de las partículas HDL, siendo mejores predictores de ECV que el contenido de colesterol *per se*, evidenciando que la teoría de aumentar la concentración de c-HDL es demasiado simplista si no se tienen en cuenta la composición y la función de las partículas HDL^{16,17,18,19,20}.

EL RIESGO RESIDUAL Y DISLIPEMIA ATEROGÉNICA

El exceso de complicaciones cardiovasculares en los pacientes con un buen control del c-LDL se define como riesgo residual, y es inaceptablemente alto (60 %-70 % de riesgo relativo)²¹. Dentro de las posibles causas de riesgo residual de ECV se encuentra una condición como es la dislipemia aterogénica (DA), muy frecuente en los individuos que presentan trastornos del metabolismo como diabetes y sobrepeso/obesidad²². La DA se caracteriza por alteraciones en las fracciones lipídicas HDL y VLDL, con niveles de c-HDL bajo y TG altos; pero los niveles de c-LDL suelen ser normales o discretamente elevados²³. Sin embargo, el número de partículas que lo transportan, partículas de LDL (p-LDL), está claramente incrementado debido a la presencia de p-LDL más pequeñas, más capaces de cruzar las paredes arteriales acelerando el proceso ateroesclerótico subyacente a la ECV. En estos individuos, el número de p-LDL ha demostrado ser mejor marcador de ECV que el c-LDL²⁴.

Actualmente, una de las estrategias que algunas unidades especializadas de lípidos utilizan para determinar si existe un riesgo residual elevado debido a la presencia de p-LDL pequeñas, es la cuantificación de la apolipoproteína B (ApoB). La ApoB es la proteína primaria y constituyente de todas las lipoproteínas no-HDL (VLDL, IDL y LDL); con la particularidad de que sólo hay una molécula de ApoB por partícula. Esto hace que la concentración de ApoB esté altamente correlacionada con el número total de partículas no-HDL. Sin embargo, existen trabajos que demuestran que el número de p-LDL es un dato más preciso para estimar el riesgo de ECV que la concentración de ApoB, ya que en la cuantificación de esta última se incluye la proteína transportada por partículas como la VLDL y la IDL que son menos aterogénicas que las subclases de LDL²⁵.

En cuanto a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), estudios clínicos sugieren que la concentración de partículas HDL (p-HDL) puede aportar información sobre el estado cardiovascular de un individuo que es independiente del propio c-HDL^{26,27}. En el estudio MESA, teniendo en cuenta un total de 5.598 hombres y mujeres, la concentración de c-HDL no se asoció con la ECV ni el grosor de la íntima media una vez ajustada por c-LDL y p-LDL²⁸. En cambio, la concentración de p-HDL se mantuvo alta e independientemente asociada a la ECV. Además, en el estudio JUPITER, Mora et al. indican que la concentración de p-HDL en condiciones de tratamiento farmacológico es mejor marcador de riesgo residual de ECV que la concentración de c-HDL o la concentración de apolipoproteína AI (ApoA)²⁹.

VALOR DIAGNÓSTICO DE LA DETERMINACIÓN DE P-LDL, APOB Y COLESTEROL NO-HDL VS. DETERMINACIONES TRADICIONALES DE LÍPIDOS PLASMÁTICOS

La inclusión de la caracterización avanzada de lipoproteínas, así como de variables derivadas como son la concentración de proteína ApoB o la determinación del colesterol no-HDL, ha sido evaluada y aprobada por paneles de expertos internacionales. La guía americana de las sociedades American College of Cardiology y American Heart Association (ACC/AHA) de 2014³⁰ incluye la determinación de las p-LDL en la toma de decisiones terapéuticas. La National Lipid Association (NLA) en su Consenso anual de Lipidología Clínica de 2011 aconseja la determinación de p-LDL en varios perfiles de pacientes³¹, y sobre todo destaca que el consenso aprobado por la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAEC) para el tratamiento de la diabetes tipo 2 incluye el número de p-LDL como objetivo terapéutico desde el 2013³². Esta guía ha sido revisada y actualizada en 2017 manteniendo los mismos consensos³³. En este contexto, el test avanzado de lipoproteínas Liposcale®³⁴, diseñado para la caracterización exhaustiva del perfil lipoproteico, permite avanzar en la estimación del riesgo de ECV aportando parámetros complementarios a los lípidos tradicionales como son el número de p-LDL y p-HDL, entre otros, que reflejan mejor la salud cardiometabólica de los pacientes que los parámetros lipídicos tradicionales.

CARACTERIZACIÓN DE LIPOPROTEÍNAS POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

Aunque la determinación de lipoproteínas por RMN se lleva haciendo hace varios años, tanto a nivel de investigación como, a través de pruebas comerciales, la mayoría de aproximaciones se limitan al análisis de lipoproteínas basado en resultados de modelos estadísticos desarrollados mediante la correlación entre el espectro crudo de RMN y medidas bioquímicas de laboratorio.

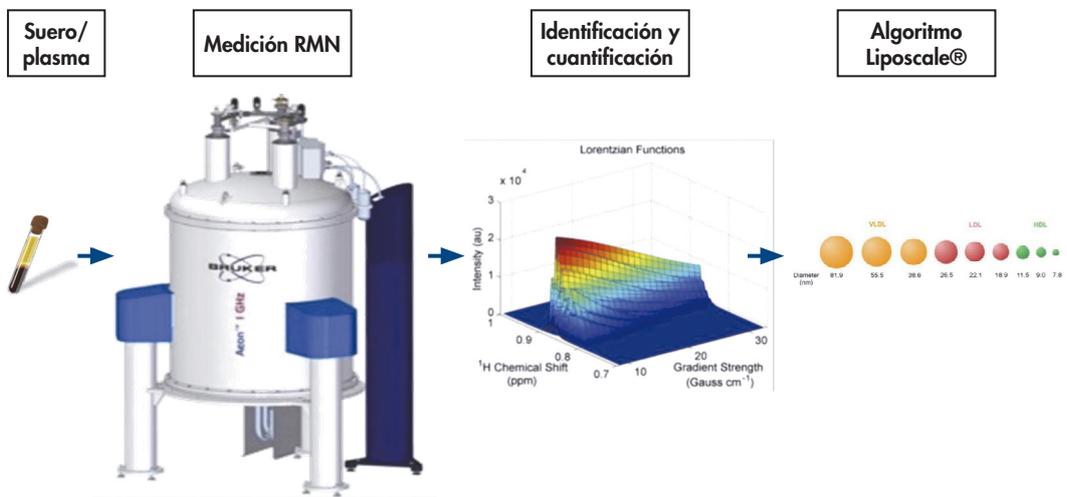
El análisis de lipoproteínas mediante la espectroscopia de RMN se basa en la siguiente propiedad física: los grupos metilo de los lípidos (colesterol y triglicéridos) que viajan dentro de las lipoproteínas, resuenan a frecuencias ligeramente diferentes en función del tamaño de la partícula que los transporta, partículas más pequeñas (como son las HDL) resuenan a frecuencias más bajas. Por tanto, las lipoproteínas pueden ser cuantificadas ya por descomposición de la señal de RMN del grupo metilo de los lípidos en señales individuales o mediante métodos estadísticos sobre la totalidad de la envolvente de RMN para estimar las concentraciones lipídicas, que son directamente proporcionales a la intensidad de señal. Estos métodos proporcionan la correcta concentración de partículas de las clases principales de lipoproteínas (es decir, VLDL, LDL y HDL), pero el número de partículas de las diferentes subclases, así como el tamaño, se determina de manera indirecta³⁵.

CARACTERIZACIÓN DE LIPOPROTEÍNAS POR RMN BASADA EN DOS DIMENSIONES (2D)

Como alternativa a los métodos actuales de RMN basados en los espectros 1D, Liposcale® aparece como un nuevo método para la caracterización de las lipoproteínas basada en espectroscopia de RMN de difusión 2D³⁴ del suero o plasma sanguíneo (figura 1).

La aproximación que utiliza Liposcale® es novedosa porque mediante la utilización de experimentos de RMN basados en 2D, la señal es modulada por la difusión de las partículas en la mezcla (Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear Ordenada por Difusión, DOSY-NMR) y permite conocer las propiedades hidrodinámicas de las moléculas, como es el caso del coeficiente de difusión asociado a cada subclase de lipoproteína. A partir de la medida de los coeficientes de difusión se calcula directamente el tamaño de las diferentes subclases de lipoproteínas a través de la ecuación de Stokes-Einstein³⁶.

Figura 1. Procedimiento Liposcale®. Cuando se analiza una muestra de suero o plasma, se obtiene el espectro de resonancia (contiene las resonancias de cada una de las partes de cada una de las moléculas que contiene la muestra) que permite identificar y cuantificar la concentración de moléculas, pues la concentración de una determinada molécula es directamente proporcional al número de grupos que resuenan a una determinada frecuencia. La señal más utilizada para cuantificar lipoproteínas es la señal asociada a los grupos metilo debido a una particularidad de la respuesta de estos grupos de los lípidos cuando viajan dentro de las lipoproteínas³⁴⁻³⁶.



El análisis del plasma mediante DOSY-RMN³⁷ genera un espectro de resonancia complejo del que se puede obtener un grado de información superior al que se obtiene en los ensayos tradicionales.

Cabe destacar que la medida directa del tamaño de las lipoproteínas es de particular importancia ya que se utiliza para calcular el número de partículas de lipoproteínas. Por lo tanto, Liposcale®, un método basado en RMN 2D, permite calcular directamente el tamaño de las lipoproteínas resulta en determinaciones más precisas de las concentraciones de partículas lipoproteicas que los métodos basados en RMN en 1D.

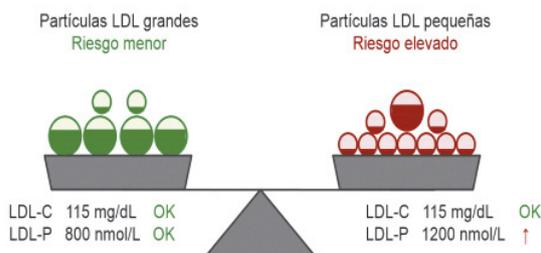
¿APLICABILIDAD EN CLÍNICA ASISTENCIAL?

En clínica asistencial y, en concreto en el ámbito de la prevención, es esencial identificar aquellos individuos con un riesgo cardiometabólico (RCM) adicional, que pasarían inadvertidos por las escalas de riesgo tradicionales. La caracterización avanzada de lipoproteínas por RMN permite detectar patrones lipoproteicos alterados más allá que el panel de lípidos estándar, como un perfil discordante entre la concentración de c-LDL y de p-LDL, tamaños particularmente pequeños de p-HDL, grandes partículas VLDL, y/o una combinación de parámetros lipoproteicos que favorecen la aparición de arteriosclerosis.

Liposcale®, es un test avanzado de lipoproteínas basado en RMN en 2D, rápido, de alto rendimiento y más robusto y preciso que los otros métodos basados en RMN unidimensional³⁴. Por tanto, Liposcale® es potencialmente una herramienta más potente en aras a estratificar, evaluar y manejar el RCM que el perfil de lípidos estándar que, conjuntamente con los FRCV tradicionales, están incluidos en las funciones que se usan actualmente para evaluar el riesgo de ECV³⁷.

Esto convierte sumamente interesante la posibilidad de usar Liposcale® para el perfilado exhaustivo de lipoproteínas en una población joven y aparentemente sana apar reconocer individuos con alto RCM que con anomalías en el tamaño de las p-LDL y HDL, así como, niveles discordantes de c-LDL y p-LDL, que pasarían inadvertidos con las determinaciones plasmáticas y las funciones de riesgo cardiovascular actuales (Figura 2)^{24,34,38}.

Figura 2. Perfil de lipoproteínas LDL asociado a diferente riesgo cardiometabólico según el tamaño de las partículas LDL con el mismo contenido de colesterol LDL²⁷.



La caracterización exhaustiva de lipoproteínas podría ayudar a los médicos a reconocer patrones pro-aterogénicos que promueven una aparición acelerada de aterosclerosis con los eventos cardiovasculares posteriores y poder realizar acciones preventivas de forma muy precoz a lo que sería habitual en la práctica clínica asistencial. Es por ello que, la evaluación del test Liposcale® como herramienta complementaria clínica mejora la estratificación y evaluación en relación al riesgo cardiovascular, y así conseguir una mejor predicción de riesgo cardiovascular a medio plazo.

CONCLUSIÓN

La caracterización avanzada de lipoproteínas mediante la prueba Liposcale® aporta un gran valor en aquellos individuos con alteraciones metabólicas o antecedentes familiares de riesgo de ECV como son aquellos con triglicéridos elevados, bajos niveles de c-HDL, síndrome metabólico o diabetes entre otros, y puede ayudar al personal sanitario a tomar mejores decisiones preventivas y terapéuticas, personalizadas en la estimación y el abordaje del riesgo de ECV futuro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, de Mata Donado Campos J, Rodríguez Artalejo F. Informe de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA): Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Madrid: Ergón; 2003. p. 11-133.
- Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Estrategia en Cardiopatía Isquémica del Sistema Nacional de Salud. Actualización aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 22 de octubre de 2009. Disponible en: http://www.mschs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/cardiopatia_isquemica/Estrategia_Cardiopatia_Isquemica.pdf
- Mc Gill HC Jr, McMahan CA. Starting earlier to prevent heart disease. *JAMA*. 2003;290:2320-2.
- Kromhout D, Menotti A, Kesteloot H, Sans S. Prevention of coronary heart disease by diet and lifestyle. Evidence from prospective cross-cultural, cohort, and intervention studies. *Circulation*. 2002;105:893-8.
- Eva Calvo-Bonacho, Carlos Catalina-Romero, Martha Cabrera, Carlos Fernández-Labandera, Miguel Ángel Sánchez Chaparro, Carlos Brotons, Luis Miguel Ruilope. Asociación entre la mejora en el perfil de riesgo cardiovascular y los cambios en la incapacidad temporal: resultados del estudio ICARIA. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:941-51.
- Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, Oliva B, García-Ruiz JM, Mendiguren J, Bueno H, Pocock S, Ibáñez B, Fernández-Ortiz A, Sanz J. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *JACC* 2017;70:2979-2991
- Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: An analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J*. 2009;157(1):111-117.e2.
- Otvos JD, Jeyarajah EJ, Cromwell WC. Measurement issues related to lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol*. 2002;90(8):22-29.
- Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat Transport in Lipoproteins – An Integrated Approach to Mechanisms and Disorders. *N Engl J Med*. 1967;276(4):215-225.

10. Kannel WB. Range of serum cholesterol values in the population developing coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1995;76(9):69C-77C.
11. Cosín J, Dalmau R, Anguita M. Avances en el control lipídico, de la teoría a la práctica. El reto de la medicina traslacional. *Rev Esp Cardiol* 2017; 17 (supl A):24-31.
12. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993-2000.
13. Wilkins JT, Ning H, Stone NJ, et al. Coronary heart disease risks associated with high levels of HDL cholesterol. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000519.
14. Mackey RH, Greenland P, Goff DC, et al. High-density lipoprotein cholesterol and particle concentrations, carotid atherosclerosis, and coronary events: MESA (multi-ethnic study of atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:508-16.
15. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J* 2017;38:2478-86.
16. Smith JD. Dysfunctional HDL as a Diagnostic and Therapeutic Target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:151-5.
17. van der Steeg WA, Holme I, Boekholdt SM, et al. High-Density Lipoprotein Cholesterol, High-Density Lipoprotein Particle Size, and Apolipoprotein A-I: Significance for Cardiovascular Risk: The IDEAL and EPIC-Norfolk Studies. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:634-42.
18. El Harchaoui K, Arsenault BJ, Franssen R, et al. High-density lipoprotein particle size and concentration and coronary risk. *Ann Intern Med* 2009;150:84-93.
19. Chandra A, Neeland IJ, Das SR, et al. Relation of Black Race Between High Density Lipoprotein Cholesterol Content, High Density Lipoprotein Particles and Coronary Events (from the Dallas Heart Study). *Am J Cardiol* 2015;115:890-4.
20. Mackey RH, Greenland P, Goff DC, Jr, et al. High-density lipoprotein cholesterol and particle concentrations, carotid atherosclerosis, and coronary events: MESA (multi-ethnic study of atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:508-16.
21. Banach M, Stulc T, Dent R, Toth PP. Statin non-adherence and residual cardiovascular risk: There is need for substantial improvement. *Int J Cardiol*. 2016;225:184-196
22. Xiao C, Dash S, Morgantini C, Hegele RA, Lewis GF. Pharmacological Targeting of the Atherogenic Dyslipidemia Complex: The Next Frontier in CVD Prevention Beyond Lowering LDL Cholesterol. *Diabetes* 2016;65:1767-78.
23. Lawler PR, Akinkuolie AO, Harada P, Glynn RJ, Chasman DI, Ridker PM, Mora S. Residual Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Events in Relation to Reductions in Very-Low-Density Lipoproteins. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12). pii: e007402.
24. Otvos JD, Mora S, Shalaurova I, Greenland P, Mackey RH, Goff DCJ. Clinical Implications of Discordance Between LDL Cholesterol and LDL Particle Number. *J Clin Lipidol*. 2011;5:105-113.
25. Cole TG, Contois JH, Csako G, et al. Association of Apolipoprotein B and Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy-Derived LDL Particle Number with Outcomes in 25 Clinical Studies: Assessment by the AACC Lipoprotein and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clin Chem*. 2013;59(5):752-770.
26. Heinecke J. The not-so-simple HDL story: A new era for quantifying HDL and cardiovascular risk?. *Nat Med*. 2012;18:1346-1347.
27. deGoma EM, deGoma RL, Rader DJ. Beyond high-density lipoprotein cholesterol levels evaluating high-density lipoprotein function as influenced by novel therapeutic approaches. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(23):2199-2211.
28. MacKey RH, Greenland P, Goff DC, Lloyd-Jones D, Sibley CT, Mora S. High-density lipoprotein cholesterol and particle concentrations, carotid atherosclerosis, and coronary events: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:508-516.
29. Mora S, Glynn RJ, Ridker PM. High-Density Lipoprotein Cholesterol, Size, Particle Number, and Residual Vascular Risk After Potent Statin Therapy. *Circulation*. 2013;128:1189-1197.
30. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;129(25): S49-S73
31. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5(3 suppl):S1-8.

32. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack S, Davidson MB, Einhorn D, Garvey WT, Grunberger G, Handelsman Y, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Rosenblit PD, Umpierrez G, Davidson MH; American Association of Clinical Endocrinologists. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocr Pract.* 2013 Mar-Apr;19(2):327-36
 33. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Guerin CK, Bell DSH, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Wyne K, Smith D, Brinton EA, Fazio S, Davidson M. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract.* 2017;23(Suppl 2):1-87.
 34. Mallol R, Amigó N, Rodríguez MA, Heras M, Vinaixa M, Plana N, et al. Liposcale: a novel advanced lipoprotein test based on 2D diffusion-ordered 1H NMR spectroscopy. *J Lipid Res* 2015;56:737-746.
 35. Jeyarajah EJ, Cromwell WC, Otvos JD, et al. Lipoprotein particle analysis by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Clin Lab Med.* 2006;26(4):847-870. doi:10.1016/j.cll.2006.07.006.
 36. Johnson C. Diffusion ordered nuclear magnetic resonance spectroscopy: principles and applications. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc.* 1999;34(3):203-256.
 37. Mora S. Advanced lipoprotein testing and subfractionation are not (yet) ready for routine clinical use. *Circulation.* 2009;119:2396-2403.
 38. Toth PP, Grabner M, Punekar RS, Quimbo RA, Cziraky MJ, Jacobson TA. Cardiovascular risk in patients achieving low-density lipoprotein cholesterol and particle targets. *Atherosclerosis.* 2014;235:585-91.
-