



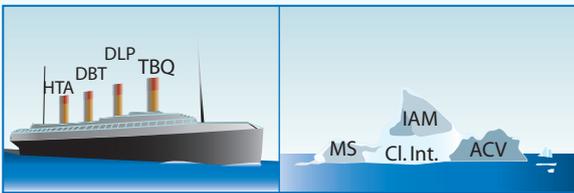
Dislipidemia

De los factores de riesgo a los episodios vasculares:

“Crónica de una tragedia anunciada”

La línea de tiempo que se plantea al organizar los conceptos relativos a las enfermedades cardiovasculares se ha construido clásicamente partiendo de los Factores de Riesgo hasta llegar a la aparición de los Grandes Síndromes Clínicos Cardiovasculares.

De los factores de Riesgo a los Episodios Vasculares “Crónica de una tragedia anunciada”



La racionalidad, que de este modo queda establecida, hace aparecer como evidente que los factores de riesgo son un conjunto de situaciones que anticipan la enfermedad. Un modo de pensar habilita un modo de percibir y, por lo tanto, impone sus coordenadas al reconocimiento clínico y a la jerarquía de las prácticas clínicas que de allí se derivan. La magnitud de la intervención se relaciona de modo directo con la importancia percibida respecto de la naturaleza y la gravedad del problema que se enfrenta. Las prácticas se derivan de las representaciones.

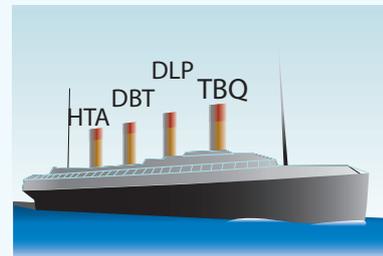
Esta clase de pensamiento orienta hacia el reconocimiento de la enfermedad únicamente cuando los síntomas clínicos (angina, claudicación, alteraciones motoras) se hacen presentes. La enfermedad, percibida como un hecho consumado, oscurece la percepción de una prolongada etapa silente donde pueden documentarse serios signos de enfermedad en etapa subclínica. Así, se pierde la oportunidad de realizar intervenciones más agresivas plenamente justificadas en muchos casos ante el alto riesgo pros-

pectivo que estos pacientes exhiben.

¿ Los factores de riesgo anticipan la enfermedad o son la enfermedad ?



¿ Una sutil diferencia ?



Pensar que muchas veces los factores de riesgo NO anticipan sino que SON la enfermedad destaca la gravedad de estos cuadros y refuerza la necesidad de adoptar medidas enérgicas orientadas a su tratamiento y control.

Es conveniente plantearse este cambio de actitud respecto de lo que en muchas ocasiones es la única oportunidad para hacer diagnóstico de enfermedad vascular en ausencia de síntomas específicos. La búsqueda meticulosa de las marcas estructurales del daño vascular en individuos con criterios de alto riesgo permite diferenciar situaciones claramente diversas. No resulta equivalente la presencia de HTA o de dislipidemia aisladas y sin evidencias de arteriopatía, que la misma alteración asociada a placas ATC carotídeas o microalbuminuria o alteraciones en el fondo de ojos o dilatación de la aorta abdominal o torácica.

Desde los conceptos anteriores, podríamos formularnos algunas preguntas clínicas:

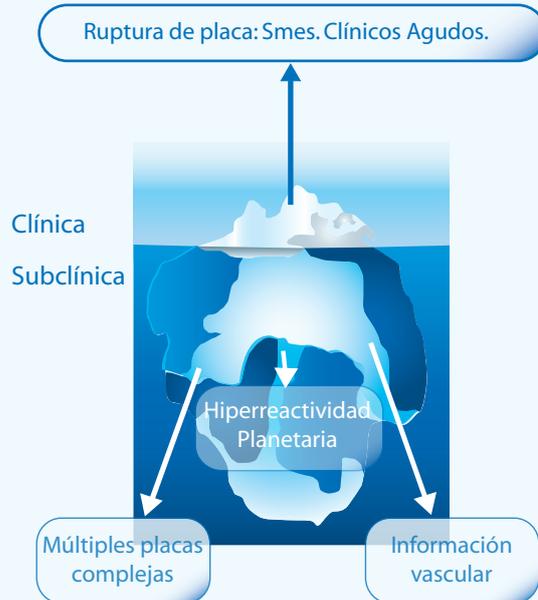


¿ Dónde comienza la enfermedad?
¿Dónde debería comenzar la intervención?



- Individuo con factores de riesgo clínicos con evidencias de enfermedad ATC sintomática en más de un territorio..
- Individuo con factores de riesgo clínico, con evidencias de enfermedad ATC sintomática .
- Individuo con factores de riesgo clínico, con evidencias de enfermedad ATC silente .
- Individuo con factores de riesgo clínico, sin evidencias de enfermedad ATC.
- Individuo sin factores de riesgo clínico que habita en una sociedad de riesgo.

Smes. Coronarios Agudos
La punta del "iceberg aterotrombótico"



¿Qué relación existe entre colesterol y enfermedad coronaria?

Colesterol y riesgo cardiovascular:

Nadie podría actualmente discutir la relación entre valores de colesterol plasmático y aterogénesis. Pero, en cambio, tal vez podamos discutir cuál es el abordaje más apropiado de esta variable en el contexto de la prevención cardiovascular.

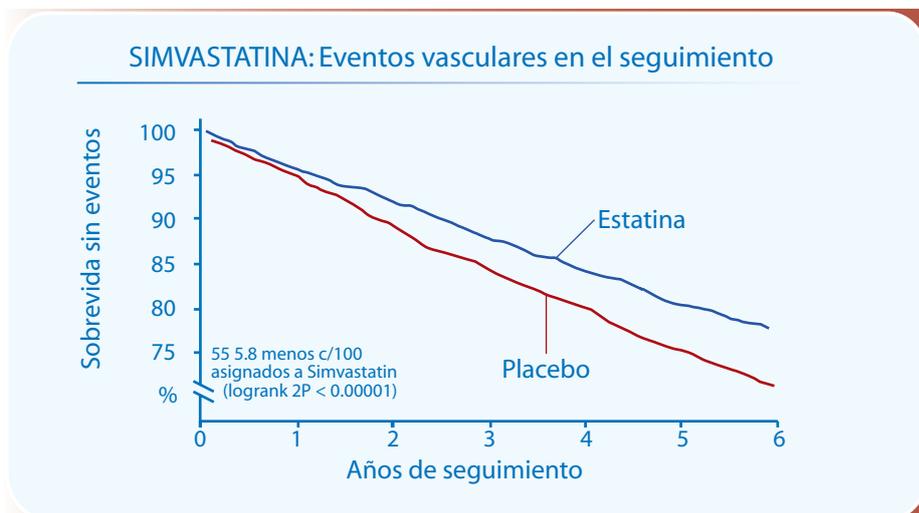
Las fracciones de colesterol unidas a lipoproteínas cumplen funciones distintas, en un caso generando los procesos que dan origen a la aterosclerosis en los endotelios (LDL) y, en otro, removiendo partículas aterogénicas desde esos tejidos (HDL).

Recordemos que los valores de colesterol LDL constituyen un

objetivo primario en prevención CV primaria y secundaria de acuerdo con los consensos internacionales vigentes. Las metas propuestas para cada caso actualmente son, para el ATP III:

- ❖ LDL en prevención primaria: 130 mg/dl
- ❖ LDL en prevención secundaria: 100 mg/dl

Una gran cantidad de estudios ha puesto de manifiesto los beneficios que se obtienen al lograr bajar los valores del colesterol plasmático. Ejemplificamos esto con uno de ellos, con el objetivo de no sobrecargar de datos redundantes sobre lo que hoy resulta una evidencia indiscutida. El estudio HPS encontró diferencias de gran significación estadística en la supervivencia a más de 5 años de seguimiento entre quienes recibieron tratamiento con agentes hipolipemiantes y quienes recibieron placebo.



¿Qué recomienda el ATP III?

El Tercer Reporte del Panel de Expertos del National Cholesterol Education Program (NCEP) sobre la Detección, Evaluación

y Tratamiento del Colesterol Sanguíneo Elevado en Adultos (ATP III – Adult Treatment Panel III) publicado en el año 2001 determina la nueva clasificación de los niveles séricos deseables para la población adulta, que se detalla a continuación:

Tipo de lípido	Nivel sérico (mg/dl)	
Colesterol Total	< 200	Deseable
	200 - 239	Limítrofe
	> 240	Alto
Colesterol LDL	< 100	Óptimo
	100 - 129	Limítrofe bajo
	130 - 159	Limítrofe alto
	160 - 189	Alto
	> 190	Muy Alto
Colesterol HDL	< 40	Bajo
	> 60	Alto
Triglicéridos	< 150	Normal
	150 - 199	Levemente
	200 - 499	Elevados
	> 500	Muy Elevados

Reporte completo original del ATP III en la siguiente página web:

<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/>

Algunas actualizaciones del ATP III:

Varios estudios recientes han motivado revisiones del ATP III, particularmente en lo relativo a las categorías de riesgo.

En la actualidad se distinguen 5 categorías diferentes de riesgo de enfermedad coronaria:

1. Muy alto riesgo: Definida por la presencia de enfermedad coronaria más alguno de los siguientes:

- ❖ Múltiples (+ de 3) factores de riesgo mayores, especialmente diabetes.
- ❖ Factores de riesgo severos y mal controlados, especialmente persistencia del tabaquismo.
- ❖ Síndrome Metabólico.
- ❖ Síndrome coronario agudo.

Para los pacientes que se encuentran dentro de estas categorías, la meta de LDL colesterol es menor a 100 mg/dl, con un objetivo adicional de menos de 70 mg/dl.

2. Alto riesgo: Definido por la presencia de enfermedad coronaria o equivalentes*, dos o más factores de riesgo y riesgo a 10 años mayor a 20%.

Para los pacientes que se encuentran en esta categoría, la meta de LDL colesterol es de 100 mg/dl.

Equivalentes de enfermedad coronaria:

- ❖ Manifestaciones no coronarias de aterosclerosis.

- ❖ Diabetes Mellitus.
- ❖ Más de 2 factores de riesgo con riesgo a 10 años mayor a 20%

3. Riesgo moderado/alto: Con dos o más factores de riesgo y riesgo a 10 años del 10 al 20%.

Para los pacientes que se encuentran en esta categoría, la meta de LDL colesterol es: 130 mg/dl con una meta adicional de 100 mg/dl.

4. Riesgo moderado: Definido por dos o más factores de riesgo y riesgo a 10 años menor a 10%.

Para los pacientes que se encuentran en esta categoría, la meta de LDL colesterol es: 130 mg/dl.

5. Bajo riesgo: Con 0 a 1 factor de riesgo.

Para los pacientes que se encuentran en esta categoría, la meta de LDL colesterol es: 160 mg/dl.

¿Es todo el colesterol LDL igual?

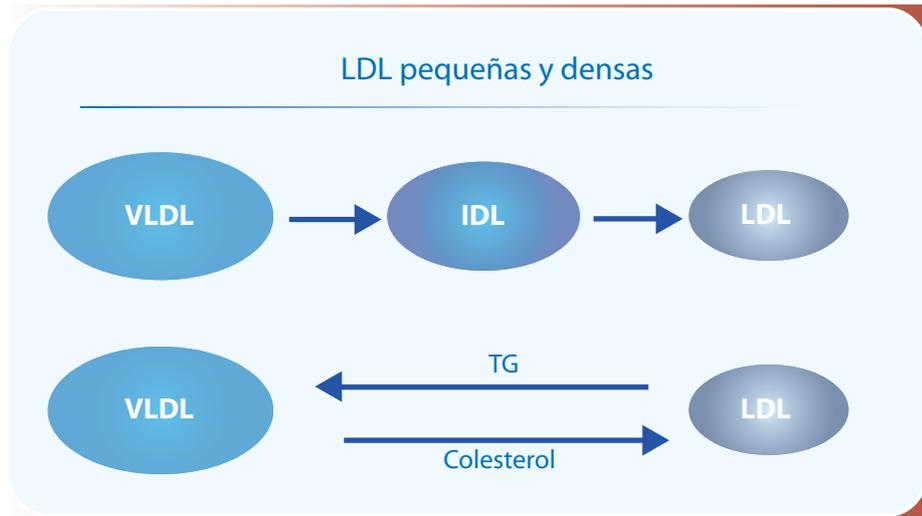
El colesterol LDL **no** exhibe una capacidad homogénea de infiltrar los tejidos. Por el contrario, esta heterogeneidad es muy notable y se vincula de manera directa al **tamaño** y la **densidad** de estas moléculas que lo componen. Se describe un espectro de aterogenicidad que va de menor a mayor, a medida que el tamaño disminuye.

Esta modificación de las dimensiones moleculares se produce



como consecuencia de que las más grandes (VLDL) se van degradando de su contenido de triglicéridos y, así, ven reducido

su tamaño progresivamente (IDL / LDL / SDLDL).



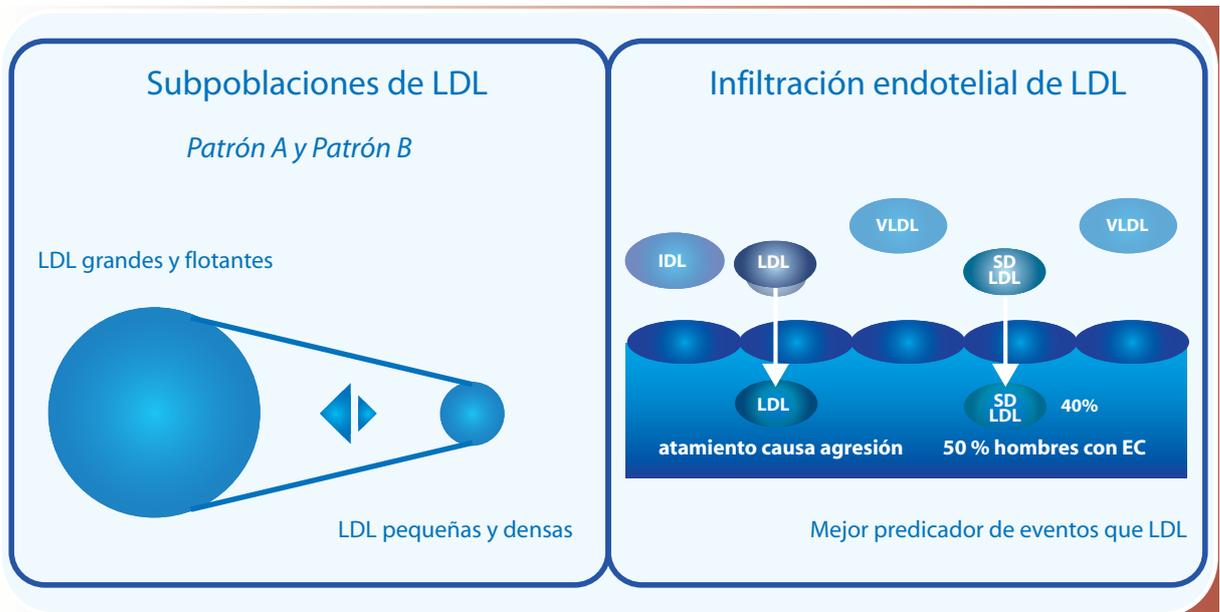
Las moléculas remanentes (luego de perder parte de su contenido en TGD) circulan en la sangre y entran en contacto con los tejidos. En el hígado, donde deberían unirse a los receptores hepáticos para ingresar en el circuito biliar de eliminación, no son captadas, a causa de su tamaño, por los receptores específicos. De este modo, su concentración plasmática se sostiene o incrementa.

Las moléculas más pequeñas y más densas son aquellas con mayor capacidad de infiltrar los endotelios y dar lugar al complejo proceso aterogénico. Estas moléculas pueden mostrar una capacidad hasta un 40% mayor de ingresar al subendo-

telio, lo que las convierte en una subfracción particularmente peligrosa y con alta capacidad patogénica.

Resulta de este concepto bastante claro que la concentración de LDL no indica por sí misma el riesgo aterogénico, ya que el espectro varía notablemente en función del tamaño de las moléculas que lo componen.

En función de las características del LDL, se describe un patrón denominado "A" con predominio de moléculas grandes y flotantes y otro denominado "B" a expensas de moléculas pequeñas y densas.



Cuanto mayor resulte el porcentaje relativo de partículas de LDL pequeñas y densas mayor será la capacidad aterogénica. A igual valor de la concentración de LDL, un paciente con patrón tipo "B" estará en mayor peligro que uno con patrón "A".

Si recordamos que, en general, los laboratorios bioquímicos

no miden, sino que calculan el valor de LDL a partir de la fórmula de Friedwald y, por lo tanto, no nos informan acerca del tamaño y la densidad de las moléculas, podremos comprender que: Un mismo valor numérico en mg/dl puede encerrar situaciones con riesgo diferente.



Fórmula de Friedwald:

$$\text{Colesterol LDL: Col. Total} - \frac{(\text{TGD} + \text{HDL})}{5}$$

El abordaje del riesgo relacionado con el colesterol LDL adquiere, por esta vía, un costado cualitativo. Ahora no sólo nos interesa conocer cuánto LDL tiene nuestro paciente, también estamos interesados en conocer cómo es el colesterol LDL.

Una vez conocido este dato, habremos superado la primera evaluación del riesgo asociado al colesterol (cuantitativa) y estaremos un paso más adelante en la evaluación específica (cualitativa) del riesgo individual.

Es conveniente conocer algunos recursos que nos permiten orientarnos acerca de las características del LDL en cada caso. Muchas de ellas requieren de complejas determinaciones bioquímicas, pero otras resultan más sencillas, clínicas y de fácil implementación en la práctica del consultorio de prevención cardiovascular.

Repasaremos brevemente algunas estrategias de orientación que pueden incorporarse rápidamente a la práctica asistencial

haciendo un uso racional de los recursos de los que habitualmente ya disponemos.

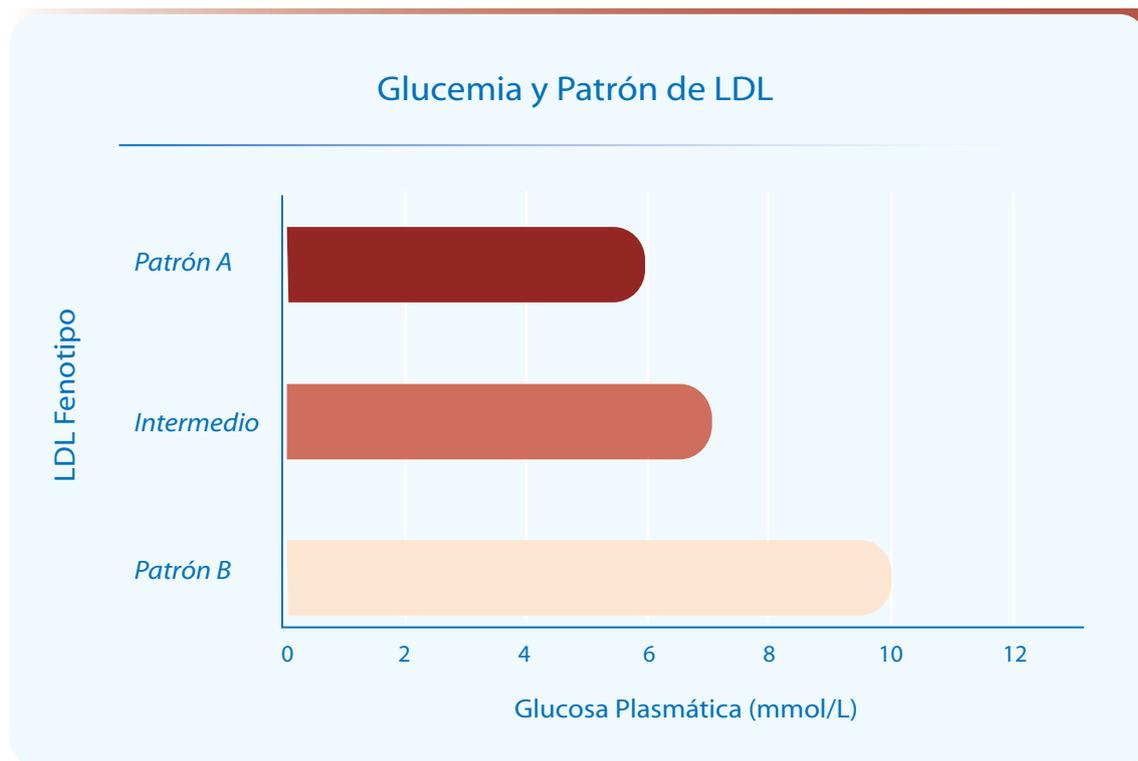
El problema de tratar “números”: cuando lo “igual” resulta “distinto”

¿En qué situaciones puedo sospechar que el LDL de mi paciente es patrón “B”?

Existe una serie de circunstancias clínicas que permiten sospechar con un alto grado de probabilidad que el valor LDL encontrado es a expensas de moléculas pequeñas y densas.

Situación 1: LDL y Diabetes Mellitus.

Los pacientes diabéticos presentan una muy alta prevalencia del patrón “B” de LDL. Esto muestra una correlación bastante rigurosa con las cifras de glucemia o hemoglobina glicosilada, lo que ha sido demostrado en múltiples investigaciones.



Reaven G.M et al. *J. Clin. Investigation* 1993; 92: 142-146

Tomando en cuenta esta relación, es conveniente advertir que en un paciente diabético, cifras “normales” de colesterol LDL pueden resultar engañosas, ya que este LDL frecuentemente es a expensas de moléculas altamente aterogénicas.

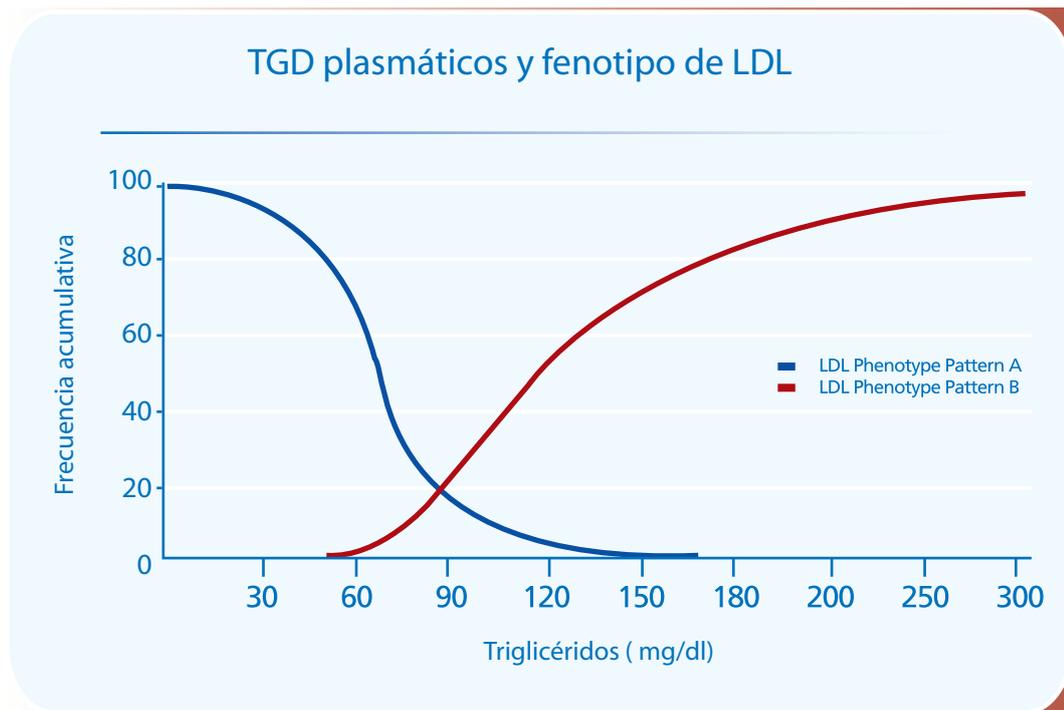
Los pacientes diabéticos requieren metas más rigurosas y tener presente que la asociación entre glucemia y patrón LDL pequeño y denso refuerza la necesidad de un tratamiento efectivo de su desorden metabólico y de las anomalías de

los lípidos que frecuentemente los acompañan.

Situación 2: Tipo de LDL y concentración de triglicéridos.

Existe una asociación entre las concentraciones plasmáticas de TGD y el tipo de moléculas de LDL colesterol. A mayor valor de TGD menor tamaño de las moléculas de LDL, es decir que a medida que los TGD se incrementan el patrón de LDL se convierte en tipo “B”.





Austin M, et al. *Circulation* 1990; 82: 495-506

Situación 3: LDL colesterol y síndrome plurimetabólico.

Entre las variadas alteraciones lipídicas características de este síndrome, las moléculas de LDL predominantes son las del tipo "B", lo que les otorga un riesgo vascular más elevado en ese contexto clínico.

Situación 4: Disponemos de la determinación de apolipoproteína B.

En el caso de disponer de un laboratorio con la complejidad suficiente para realizar determinaciones de **apolipoproteína B** plasmática es conveniente recordar la relación existente entre esta y el LDL colesterol.

Para cada molécula de LDL existe una de apolipoproteína B, lo que permite deducir que, en el caso de LDL pequeño y denso, el número de moléculas será mayor y, por lo tanto, mayor la cantidad de apolipoproteína B.

Para una cifra similar de LDL habrá entonces mayor concentración de apo B si predomina el patrón "B" de LDL que si predomina el tipo "A".

Hemos repasado algunas situaciones que nos permiten orientarnos acerca de qué tipo de colesterol LDL tiene nuestro paciente y, sobre la base de a este dato, estimar con mayor precisión cuál es el riesgo prospectivo que presenta.

Es preciso recordar una vez más que un abordaje especializado en prevención cardiovascular deberá contextualizar los valores de laboratorio y promover, para cada caso individual, un abordaje específico.

Desde ahora, sería deseable que la pregunta no se limite a: **¿Cuánto LDL tiene mi paciente?**. Es necesario interrogarse acerca de **¿Qué patrón de LDL tiene mi paciente?**

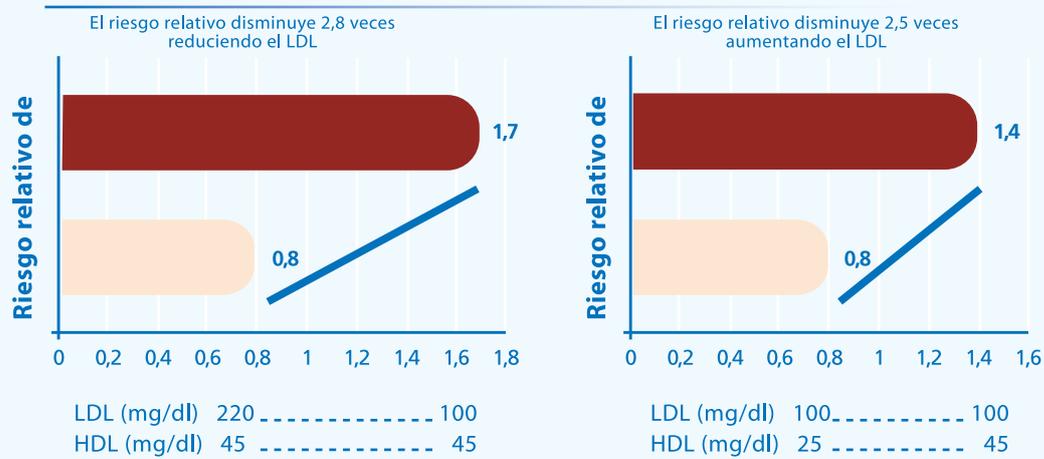
Las metas en colesterol no se agotan en el LDL colesterol:

Las estrategias preventivas son múltiples, ya que las variables de riesgo también lo son. El colesterol LDL es una meta primaria, pero cada día existen mayores evidencias acerca de la necesidad de extender esa preocupación hacia la obtención de los valores deseados de colesterol **HDL**. Sus efectos protectores respecto de la aterosclerosis ya han sido suficientemente demostrados en ensayos clínicos.

Respecto del riesgo comparativo de ambas estrategias, el siguiente cuadro pone de manifiesto el alto valor de contemplar el HDL como una variable que ha de tomarse en cuenta.



El riesgo de enfermedad arterial coronaria con bajo HDL es casi igual que el alto LDL



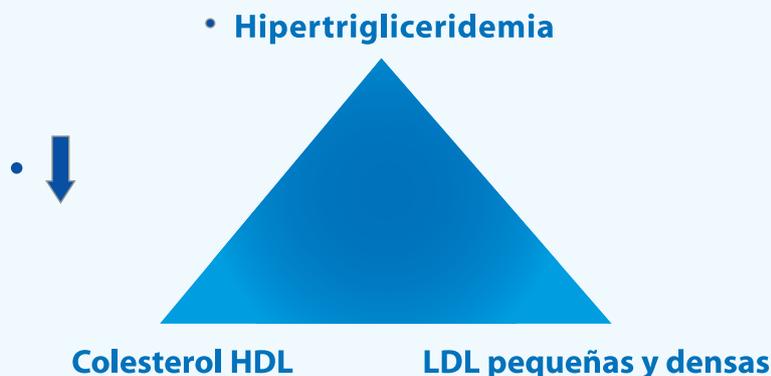
Framingham Heart Study

Existen evidencias que indican que, en grupos de enfermos con metas de LDL cumplidas, todas las acciones orientadas al incremento del valor de HDL se asocian a reducciones importantes de mortalidad y eventos. En promedio, se ha aceptado que por cada 1 mg de incremento del HDL plasmático, se registra un 2% de reducción del riesgo relativo.

Las opciones de tratamiento son principalmente las dietéticas y el ejercicio, aunque actualmente también se dispone de recursos farmacológicos bastante eficaces como niacina y fibratos.

Las formas de presentación clínica de los trastornos lipídicos son muy variadas. Si bien ocurre que algunos pacientes tienen una alteración particular y única -como en ciertos casos de dislipemia genética o familiar- el actual momento epidemiológico con alto predominio de síndrome metabólico la llamada "Tríada aterogénica" resulta una de las formas más frecuentes de presentación. Esta asociación, sin valores individuales particularmente elevados, constituye una constelación lipídica del más alto riesgo vascular, conocida como "tríada aterogénica".

Tríada Lipídica Aterogénica



Algunas investigaciones recientes sobre la hipercolesterolemia:

Dos nuevos estudios publicados en abril de 2006 en la revista *The American Journal of Cardiology* evaluaron la información sobre las dimensiones de las partículas de LDL colesterol y los niveles de apolipoproteína B pueden aportar valor predictivo en la evaluación del riesgo de una IAM fatal y de enfermedad coronaria.

En el estudio de la Universidad de Laval (Quebec, Canadá), se investigó de qué manera la ApoB agrega información pronóstica en el riesgo a largo plazo de enfermedad coronaria en hombres. Emplearon datos del Québec, Cardiovascular Study, lo que les permitió concluir que los valores de ApoB si incrementan la capacidad predictiva en pacientes con LDL elevado.

“El LDL es un factor de riesgo muy importante, pero no es perfecto” afirmaron los investigadores. Existe una gran cantidad de personas con enfermedad coronaria y sin valores elevados de LDL. Entre quienes tienen valores realmente elevados de LDL no todos desarrollan enfermedad coronaria.

Estas situaciones hacen necesario que intentemos refinar nuestras habilidades para discriminar individuos con alto riesgo.

Los investigadores analizaron una cohorte de 2072 pacientes varones de entre 35 y 65 años de edad sin enfermedad coronaria en el momento del ingreso al estudio, pero con factores de riesgo metabólicos. Se les hizo un seguimiento durante más de 13 años. Durante ese período, 173 sujetos sufrieron un IAM no fatal y 57 un infarto fatal.

Se pudo determinar que quienes tenían valores más elevados de ApoB tenían un 90% más de riesgo coronario comparados con aquellos con bajos niveles de ApoB. El colesterol LDL elevado también se asoció a un incremento de dos veces el riesgo cardíaco.

Al estudiar la combinación de ApoB y LDL, observaron que los valores de ApoB modulan el riesgo CV asociado con las variaciones del LDL. Entre los hombres con LDL elevado (166 mg/dl), quienes tenían ApoB menor a 128 mg/dl no tenían un incremento del riesgo coronario. Sin embargo, entre quienes tenían LDL elevado asociado a altos valores de ApoB (mayor a 128 mg/dl) existió un incremento significativo del riesgo coronario más allá del conferido por las cifras de LDL elevado únicamente.

Estos hallazgos muestran que el riesgo de enfermedad cardíaca no resulta homogéneo entre la totalidad de la cohorte de individuos con LDL alto. Entre ellos, los pacientes con ApoB elevado tienen mayor riesgo coronario. Esta información aporta a los clínicos un dato relevante para identificar más precisamente a los individuos de mayor riesgo.

Quedan por evaluar los aspectos económicos derivados de la

adopción de la conducta de determinar ApoB en gran cantidad de enfermos. Se menciona que, a medida que los costos de la determinación bajen y los procedimientos se estandaricen, se hará menos complejo utilizar esta herramienta de manera masiva.

Cuando los pacientes son añosos y tienen LDL elevado, parece razonable determinar ApoB, como único factor de riesgo, así como cuando presentan triglicéridos por encima de 130 mg/dl, ya que en estos valores el cálculo de LDL no resulta confiable.

Un estudio de origen sueco realizado en el Instituto Karolinka de Estocolmo incluyó 125 000 hombres y mujeres a los que se les hizo un seguimiento durante 10 años (AMORIS). En el ingreso, se determinaron ApoA y ApoB, y la relación o cociente entre ambos. Estos valores resultaron predictivos respecto del riesgo cardiovascular futuro más allá de los factores convencionales.

Un trabajo más reciente del mismo grupo analizó de qué modo el tamaño de las partículas de LDL influye en el riesgo de IAM fatal y hasta qué punto es independiente del número de partículas aterogénicas medido a través de ApoB o la relación ApoB/ApoA-1.

Muchos estudios in vitro han demostrado que las partículas más pequeñas de LDL tienen mayor capacidad aterogénica que las partículas grandes y flotantes. En algunos de esos estudios, estas partículas no pudieron demostrar su capacidad predictiva del riesgo CV futuro. Esto se atribuyó especialmente a su asociación con hipertrigliceridemia y bajo HDL.

Cuando la relación LDL/ApoB se empleó como surrogante del tamaño de las partículas de LDL, se registró una relación inversa entre el riesgo de IAM fatal y LDL/ApoB luego de ajustar por otros factores asociados. Pero cuando se ajustó la relación con los valores de triglicéridos, se tornó no significativa.

El incremento del riesgo observado entre quienes tenían más ApoB pareció relacionarse con los niveles de ApoA-1 más que con el tamaño de las partículas de LDL colesterol.

El riesgo de IAM, de acuerdo con valores elevados de ApoB, fue un 34% mayor, pero cuando se empleó la relación ApoB/ApoA-1, este resultó un 41% más elevado.

Ensayos hacia un futuro cercano:

Más allá del tema de la predicción del riesgo CV, un trabajo publicado en *Nature* analiza la posibilidad de crear una clase de drogas que actúen específicamente sobre la ApoB. Empleando la interferencia del ARN para “silenciar” el gen de ApoB en el hígado, se altera la proteína que desempeña un papel crítico en la síntesis y la secreción de vLDL y LDL.

Experiencias realizadas en monos mediante esta tecnología permitieron obtener interesantes resultados. Entre ellos: 75%



de reducción en los niveles de ApoB y 60% de disminución del colesterol con un 80% de reducción de la fracción LDL.

Estos resultados se observaron a las 24 hs. de comenzado el tratamiento y se sostuvieron durante 11 días luego de una única inyección.

No hubo alteraciones importantes, excepto un incremento transitorio de las enzimas hepáticas entre los monos que recibieron las dosis más elevadas.

Estos ensayos despiertan interés en la técnica de “silenciamiento” genético mediante interferencia del ARN en humanos y su potencial como una nueva estrategia en la terapéutica clínica.

Guía de lectura y ejercicios de aplicación:

1. ¿Cuáles son las metas de colesterol LDL propuestas por el ATP III?
2. ¿Cuál es el valor de conocer la distribución de patrón “A” o “B” de LDL?
3. Enumere el motivo por el que la disminución del tamaño de LDL implica un riesgo aterogénico mayor.
4. Enumere al menos tres situaciones que permitan identificar el patrón “B” de LDL.
5. ¿Cuál es la asociación más frecuente de alteraciones lipídicas en el Síndrome metabólico?

Caso clínico:

- ❖ Paciente de 62 años con antecedentes de DBT tipo II desde hace 10 años.

Su perfil lipídico es:

- Colesterol total: 236 mg/dl
- HGL: 32 mg/dl
- Triglicéridos: 238 mg/dl.
- Glucemia: 136 mg
- Hb A1C: 7,2

- ❖ Calcule el valor de LDL colesterol según fórmula de Friedwald.
- ❖ Defina la probabilidad de encontrar patrón “A” o “B” de LDL y justifique la elección.



Referencias bibliográficas:

Austin MA, Edwards KL *Curr Opin Lipidol* 1996; 7:167-171;
Austin MA y cols. *JAMA* 1988; 260:1917-1921.

Sniderman AD et al *Diabetes Care* 2002; 25:579-582.

Reaven GM, et al. *J Clin Invest.* 1993; 92:141-146.
Ebri Torne B, Ebri Verde MI, Portoles Suso A, Fuentes Solsona F, Perez Conesa M, Cuende Melero JI, Grupo de Estudio Cifarc Grupo de Riesgo Vascular de la Semi.

[Differences in variables representative of cardiovascular disease or repercussion between subjects with high cardiovascular risk with and without any family history of early cardiovascular events.] *An. Med Interna.* 2006 Jan; 23(1):11-8. PMID: 16542116 [PubMed - in process].

Rizzo M, Berneis K, Corrado E, Novo S. The significance of low-density-lipoproteins size in vascular diseases. *Int Angiol.* 2006 Mar; 25(1):4-9. PMID: 16520717 [PubMed - in process].

Todd J, Farmer JA. Optimal low-density lipoprotein levels: Evidence from epidemiology and clinical trials. *Curr Atheroscler Rep.* 2006 Mar; 8(2):157-62. PMID: 16510050 [PubMed - in process].

Rizzo M, Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular prevention. *Eur J. Intern Med.* 2006 Mar; 17(2):77-80. PMID: 16490681 [PubMed - in process].

NCEP REPORT: Scott M. Grundy, James I. Cleeman, C. Noel Bairey Merz, H. Bryan Brewer, Jr, Luther T. Clark, Donald B. Hunninghake, Richard C. Pasternak, Sidney C. Smith, Jr, Neil J. Stone, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines *Circulation*, Jul 2004; 110:227-239.

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; and American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004; 110:227-239.

St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, et al. Apolipoprotein-B, low-density lipoprotein cholesterol, and the long-term risk of coronary heart disease in men. *Am J Cardiol* 2006; 97:997-1001.

Jungner I, Sniderman AD, Furberg C, et al. Does low-density lipoprotein size add to atherogenic particle number in predic-

ting the risk of fatal myocardial infarction. *Am J. Cardiol* 2006; 97:943-946.

Walldius G, Jungner I, Holme I, et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): A prospective study. *Lancet* 2001; 358:2026-33.

Zimmermann TS, Lee AC, Akinc A. RNAi-mediated gene silencing in nonhuman primates. *Nature* 2006; DOI: 10.1038/nature 04688. Available at: <http://www.nature.com>.

