

Discordancia lipídica y ateromatosis subclínica carotídea en pacientes con síndrome metabólico

Lipid discordance and subclinical carotid atherosclerotic plaques in patients with metabolic syndrome

Dr. Walter Masson,^{1,2} Dr. Teo Epstein,¹ Dra. Melina Huerín,¹ Dr. Martín Lobo,^{1,2} Dra. Graciela Molinero,¹ Dra. Adriana Angel,¹ Dr. Gerardo Masson,¹ Dra. Diana Millan,¹ Dr. Salvador De Francesca,¹ Dra. Laura Vitagliano,¹ Dr. Alberto Cafferata^{1,2}

¹Consejo de Epidemiología y Prevención Cardiovascular, Sociedad Argentina de Cardiología, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

²Sociedad Argentina de Lípidos, Córdoba, Argentina.

Resumen

Introducción: Los pacientes con síndrome metabólico (SM) con discordancia lipídica podrían tener mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica. Los objetivos fueron: determinar la prevalencia de discordancia lipídica en una población de pacientes con SM en prevención primaria, e investigar la asociación entre la discordancia lipídica y la presencia de placa aterosclerótica carotídea (PAC).

Métodos: Se incluyeron sujetos mayores de 18 años con diagnóstico de SM (clasificación ATP-III), sin enfermedad cardiovascular, diabetes ni tratamiento hipoglucemiante/hipolipemiante, provenientes de seis centros de cardiología. Se definió discordancia lipídica cuando, independientemente del valor de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), el valor de colesterol no asociado con proteínas de alta densidad (colesterol no HDL) superaba 30 mg/dl el valor de LDLc. Se identificó la presencia de PAC por ultrasonido. Se realizaron análisis univariados y multivariados explorando la asociación entre la discordancia lipídica y la presencia de PAC.

Resultados: Se incluyeron 218 pacientes (61.5% hombres, media de edad: 52.7 años). La prevalencia de discordancia lipídica fue del 67%. El 29.4% de los pacientes mostró PAC. Esta proporción fue mayor en los sujetos con discordancia lipídica, en comparación con los pacientes sin este patrón lipídico (34.3% vs. 19.4%; $p = 0.02$). En el análisis univariado (OR: 2.16; IC 95%: 1.10 a 4.24; $p = 0.02$) y en el multivariado (OR: 2.35; IC 95%: 1.16 a 4.80; $p = 0.018$), la presencia de discordancia lipídica se asoció con mayor probabilidad de presentar PAC.

Conclusión: En pacientes con SM, la discordancia lipídica se asoció con mayor prevalencia de PAC. Evaluar dichos sujetos con esta estrategia podría identificar a los pacientes con mayor riesgo cardiovascular residual.

PALABRAS CLAVE: síndrome metabólico, discordancia lipídica, placa aterosclerótica carotídea

Abstract

Introduction: Patients with metabolic syndrome (MS) and a lipid discordance may have a greater prevalence of carotid atherosclerotic plaques (CAP). The objectives were: 1) To assess the prevalence of lipid discordance in a population of patients with MS undergoing primary prevention; 2) To investigate the association between lipid discordance and the presence of CAP.

Methods: Subjects > 18 years of age with a diagnosis of MS (ATP-III classification) without cardiovascular disease, diabetes, or hypoglycemic agents/lipid-lowering treatment from six cardiology centers were included. Lipid discordance was defined when, regardless of the LDLc level, the non-HDL cholesterol value exceeded the LDLc value by 30 mg/dl. Presence of CAP was identified by ultrasonography. Univariate and multivariate analyses were performed to explore the association between lipid discordance and presence of CAP.

Results: The study sample consisted of 218 patients (61.5% men; mean age, 52.7 years). Prevalence of lipid discordance was 67%. CAP was found in 21.4% of patients, but the proportion was higher in subjects with lipid discordance as compared to those without this lipid pattern (34.3% vs. 19.4%, $p = 0.02$). In both the univariate (OR: 2.16; 95% CI: 1.10-4.24; $p = 0.02$) and the multivariate analysis (OR: 2.35; 95% CI: 1.16-4.80; $p = 0.018$), presence of lipid discordance was associated to an increased probability of CAP.

Conclusion: In patients with MS, lipid discordance was associated to a greater prevalence of CAP. Evaluation of these patients with this strategy could help to identify subjects with higher residual cardiovascular risk.

KEYWORDS: metabolic syndrome, lipid discordance, carotid atherosclerotic plaques

Recibido en julio de 2018 – Aceptado en agosto de 2018
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:

Dr. Walter Masson. E-mail: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de trastornos metabólicos que aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares.^{1,2} Niveles elevados de glucosa en sangre, cifras de presión arterial elevadas, triglicéridos altos, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein cholesterol*, HDLc) bajo y obesidad abdominal constituyen los componentes principales del SM.³ En las últimas dos décadas, diferentes definiciones de SM fueron propuestas por distintas sociedades científicas.⁴⁻⁶ Una de las definiciones más aceptadas es la propuesta por el tercer informe del comité de expertos del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) sobre detección, evaluación y tratamiento del colesterol sanguíneo elevado en adultos (*Adult Treatment Panel III* [ATP III]).⁵

Independientemente de la definición utilizada, el perfil lipídico en los pacientes con SM suele caracterizarse por un nivel elevado de triglicéridos, valores bajos de HDLc y mayor número de remanentes de colesterol y de partículas de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (*low density lipoprotein cholesterol*, LDLc) pequeñas y densas.⁷ Si bien el LDLc es considerado como el objetivo terapéutico primario, las guías recientes reconocen el colesterol no asociado con HDL (colesterol no HDL) como una meta lipídica relevante.⁸⁻¹⁰ Este marcador lipídico es fácil de obtener y estima con mayor precisión el total de las partículas aterogénicas. Por consenso, la meta de colesterol no HDL se ubica 30 mg/dl por encima de la meta de LDLc.

Existe evidencia de que la presencia o ausencia de una placa aterosclerótica carotídea (PAC) mejora la predicción de eventos cardiovasculares al ser incorporada esta información en un modelo conformado con los factores de riesgo tradicionales.¹¹

Teniendo en cuenta lo anterior, planteamos la posibilidad de que los pacientes con SM con niveles de colesterol no HDL 30 mg/dl por encima del valor de LDLc (discordancia lipídica) presenten mayor prevalencia de ateromatosis subclínica.

Los objetivos de nuestro trabajo fueron: determinar la prevalencia de discordancia lipídica en una población de pacientes adultos con SM sin enfermedad cardiovascular, diabetes ni tratamiento hipolipemiente/hipoglucemiante previo e investigar la asociación entre la discordancia lipídica y la presencia de PAC.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente es un estudio descriptivo, transversal, multicéntrico, de muestras consecutivas obtenidas en consultorios de prevención cardiovascular de seis centros de cardiología de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y del Gran Buenos Aires.

Se definió SM ante la presencia de al menos tres de los siguientes cinco criterios (definición del ATP III): circunferencia de cintura elevada (> 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres), triglicéridos elevados (> 150 mg/dl), HDLc bajo (< 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres), aumento de la presión arterial (sistólica > 130 mm Hg o diastólica > 85 mm Hg) y elevación de la glucemia en ayunas (> 110 mg/dl). Los criterios de exclusión fueron: antecedentes cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, revascularización coronaria, accidente cerebrovascular o enfermedad arterial periférica), diabetes mellitus, terapia hipolipemiente o hipoglucemiante concomitante.

El peso y la altura fueron registrados y expresados como índice de masa corporal (peso en kilogramos dividido por la altura en metros al cuadrado). La circunferencia de cintura se midió en el plano horizontal, a medio camino entre el margen inferior de las costillas y el borde superior de la cresta ilíaca.

Se analizaron variables clínicas y de laboratorio (perfil lipídico con 12 horas de ayuno que incluyó colesterol total, HDLc y triglicéridos). El LDLc se calculó a partir de la fórmula de Friedewald. Se eligió como marcador de resistencia a la insulina la relación triglicéridos/HDLc.

Independientemente del nivel de LDLc, se definió que el paciente tenía discordancia lipídica cuando el valor de colesterol no HDL superaba 30 mg/dl el valor de LDLc.

Se exploraron las arterias carótidas en forma no invasiva mediante imágenes ultrasónicas en modo bidimensional. Se definió PAC cuando se cumplían los siguientes requisitos: 1) espesor de la pared anormal (definida como un espesor mediointimal > 1.5 mm); 2) estructura anormal (protrusión hacia la luz, pérdida de alineación con la pared adyacente), y 3) ecogenicidad anormal de la pared.

Análisis estadístico

Los datos continuos entre dos grupos se analizaron con la prueba de la *t* de Student si la distribución de las variables era normal, o con la prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon si no lo era. El análisis de los datos categóricos se realizó con la prueba de *chi* al cuadrado. Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar (DE), mientras que las variables categóricas se expresaron como porcentajes. La correlación entre el LDLc y el colesterol no HDL se estimó con la prueba de Pearson. Se realizó un modelo de regresión logística múltiple para explorar la asociación entre el patrón de discordancia lipídica y la presencia de PAC, incluyendo si se encontrase, las variables no lipídicas con un valor de $p < 0.05$ en el análisis univariado y aquellas consideradas clínicamente relevantes (sexo y edad). Se expresó la fuerza de asociación como *odds ratio* (OR) con su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se definió como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Consideraciones éticas

El estudio se realizó siguiendo las recomendaciones en investigación médica sugeridas por la Declaración de Helsinki, las guías de buenas prácticas clínicas y las normativas éticas vigentes.

RESULTADOS

Se incluyeron 218 pacientes con SM. El 61.5% eran hombres, con una media de edad de 52.7 años. Los niveles (media \pm DE) de colesterol total, LDLc, HDLc, colesterol no HDL y triglicéridos fueron 220.1 ± 35.2 mg/dl; 139.5 ± 30.7 ; 41.3 ± 9.6 ; 178.7 ± 35.5 , y 193.9 ± 85.8 mg/dl, respectivamente. Las características de la población se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de la población.

n = 218	
Variables continuas, media (DE)	
Edad, años	52.7 (11.9)
Presión arterial sistólica, mm Hg	132.9 (13.3)
Presión arterial diastólica, mm Hg	82.5 (9.9)
Índice de masa corporal, kg/m ²	32.3 (5.2)
Circunferencia abdominal, cm	105.6 (12.3)
Colesterol total, mg/dl	220.1 (35.2)
LDLc, mg/dl	139.5 (30.7)
HDLc, mg/dl	41.3 (9.6)
Triglicéridos, mg/dl	193.9 (85.8)
Apolipoproteína B, mg/dl*	108.7 (16.1)
Colesterol no HDL, mg/dl	178.7 (35.5)
Ácido úrico, mg/dl	6.6 (4.5)
Glucemia, mg/dl	105.1 (13.3)
Creatinina, mg/dl	0.9 (0.2)
Variables categóricas, %	
Hombres	61.4
Hipertensión	60.6
Tabaquismo activo	17.9
Antecedente familiar de enfermedad coronaria precoz	17.9
Medicación	
Aspirina	9.6
Betabloqueantes	17.0
Bloqueantes cálcicos	15.6
IECA/ARA-2	45.4
Diuréticos	12.8
Placa carotídea	29.4

DE, desviación estándar; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-2, antagonistas de los receptores de angiotensina II.

*Dato presente en el 20% de la población.

El 67% de la muestra tuvo discordancia lipídica (en los hombres: 71.6%; en las mujeres: 59.5%). No se encontraron diferencias significativas entre las variables no lipídicas evaluadas al comparar los pacientes con los distintos patrones lipídicos (Tabla 2). La relación triglicéridos/HDLc fue significativamente más elevada en el grupo de pacientes con discordancia lipídica, en comparación con los otros sujetos (6.2 ± 2.9 vs. 2.9 ± 1.3 ; $p < 0.001$).

Tabla 2. Características de la población según el patrón lipídico.

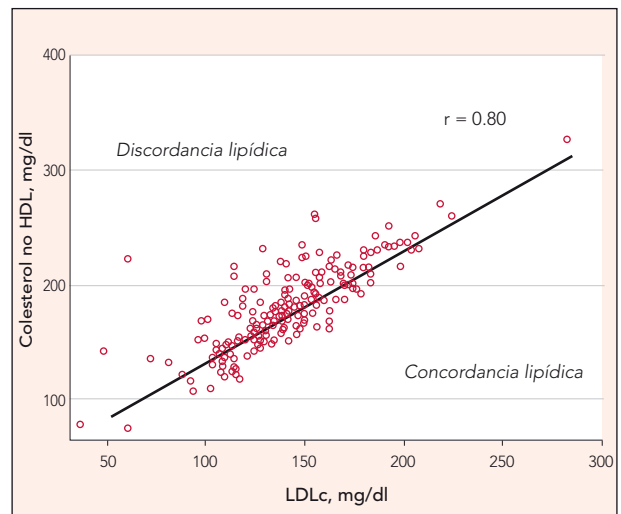
	Patrón discordante n = 146	Patrón concordante n = 72	p
VARIABLES CONTINUAS, MEDIA (DE)			
Edad, años	52.3 (12.1)	53.4 (11.6)	0.53
Presión arterial sistólica, mm Hg	132.3 (13.0)	134.1 (13.9)	0.35
Presión arterial diastólica, mm Hg	82.4 (9.6)	82.6 (10.5)	0.89
Índice de masa corporal, kg/m ²	32.5 (4.7)	31.8 (6.0)	0.35
Circunferencia abdominal, cm	105.3 (12.5)	106.1 (12.1)	0.68
Colesterol total, mg/dl	227.7 (34.6)	204.3 (31.1)	< 0.001
LDLc, mg/dl	140.1 (32.2)	138.5 (27.8)	0.75
HDLc, mg/dl	39.1 (7.9)	45.8 (11.0)	< 0.001
Triglicéridos, mg/dl	229.2 (79.7)	122.2 (41.8)	< 0.001
Apolipoproteína B, mg/dl	112.7 (15.7)	100.8 (14.5)	0.01
Colesterol no HDL, mg/dl	178.7 (35.5)		
Ácido úrico, mg/dl	6.3 (1.4)	7.1 (7.5)	0.33
Glucemia, mg/dl	105.1 (14.8)	104.8 (9.6)	0.84
Creatinina, mg/dl	0.9 (0.2)	0.8 (0.2)	0.25
VARIABLES CATEGÓRICAS, %			
Hombres	65.7	52.8	0.06
Hipertensión	55.5	61.8	0.13
Tabaquismo activo	21.2	11.1	0.16
Antecedente familiar de enfermedad coronaria precoz	20.6	12.5	0.15
Medicación			
Aspirina	8.9	11.1	0.60
Betabloqueantes	12.3	19.4	0.09
Bloqueantes cálcicos	13.1	20.8	0.13
IECA/ARA-2	43.2	50.0	0.33
Diuréticos	11.6	15.3	0.45
Placa carotídea	34.2	19.4	0.02

DE, desviación estándar; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-2, antagonistas de los receptores de angiotensina II.

La correlación entre el LDLc y el colesterol no HDL fue buena ($r = 0.804$). La distribución del LDLc y el colesterol no HDL en el total de la población, así como la conformación de las categorías de discordancia o concordancia lipídica se muestran en la Figura 1.

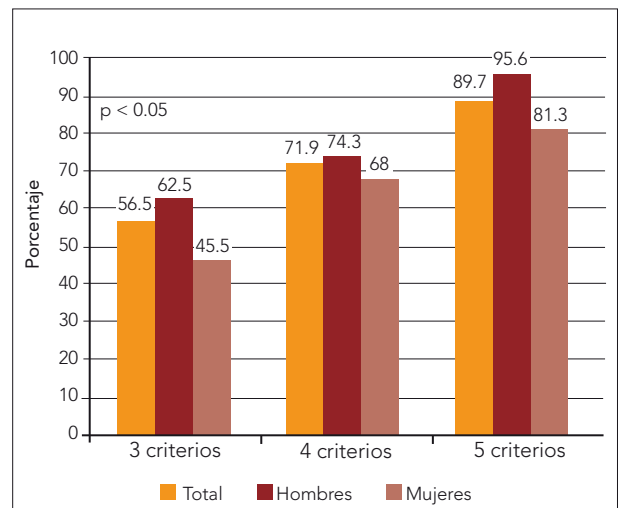
La proporción de pacientes con discordancia lipídica fue significativamente mayor en los sujetos

Figura 1. Correlación entre el LDLc y el colesterol no HDL en la población. Los pacientes con un valor de colesterol no HDL de 30 mg/dl por arriba del valor de LDLc fueron considerados discordantes.



con cinco criterios de SM, en comparación con los pacientes con tres criterios de SM (89.7% vs. 56.5%; $p < 0.001$). Del mismo modo, la proporción de discordancia lipídica fue significativamente mayor al constatare más criterios de SM en el análisis según el sexo (Figura 2).

Figura 2. Proporción de sujetos con discordancia lipídica según el número de criterios de síndrome metabólico.



Mostró PAC el 29.4% de los pacientes (hombres: 31.3%; mujeres: 26.2%). Esta proporción fue mayor en los sujetos con discordancia lipídica, en comparación con los pacientes sin este patrón

lipídico (34.3% vs. 19.4%; $p = 0.02$). El porcentaje de sujetos con PAC fue mayor cuanto más criterios de SM se observaron (tres criterios: 19.1%, cuatro criterios: 32.8%; cinco criterios: 53.9%; $p < 0.001$).

En el análisis univariado, los pacientes con SM con discordancia lipídica duplicaron la probabilidad de mostrar PAC en el estudio por ultrasonido, en comparación con los sujetos sin discordancia lipídica (OR: 2.16; IC 95%: 1.10 a 4.24; $p = 0.02$). Al realizar el mismo análisis, pero ajustando por la edad y el sexo, los resultados fueron similares (OR: 2.35; IC 95%: 1.16 a 4.80; $p = 0.018$).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio demostró que, en pacientes con SM en prevención primaria, sin diabetes ni tratamiento hipolipemiente/hipoglucemiante, la presencia de discordancia lipídica se asoció con mayor probabilidad de presentar PAC.

El análisis de discordancia es una técnica analítica en la que las variables biológicamente vinculadas son analizadas por grupos de concordancia o discordancia entre sus distribuciones relativas.¹² En nuestra investigación, hemos definido discordancia lipídica arbitrariamente, pero de una manera original. Para cada paciente, clasificamos el patrón lipídico como discordante si el nivel de colesterol no HDL excedía 30 mg/dl el valor de LDLc, independientemente del valor de LDLc. Por lo tanto, el valor clínico de este análisis está más estrechamente relacionado con el número de partículas aterogénicas que con la masa total de colesterol. Nuestro grupo de trabajo demostró previamente en pacientes en prevención primaria y en sujetos obesos la asociación entre la discordancia lipídica y los remanentes de colesterol con la presencia de PAC.^{13,14} En esta oportunidad, exploramos específicamente un grupo de pacientes con SM, excluyendo los individuos con diabetes y aquellos con tratamiento hipolipemiente.

El SM presenta frecuentemente dislipidemia aterogénica, caracterizada fundamentalmente por un incremento de los niveles plasmáticos de triglicéridos y disminución de los niveles de HDLc. Asimismo, encontramos un aumento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y portadoras

de apolipoproteína B (apoB), y habitualmente un aumento moderado, en ocasiones con valores cercanos a la normalidad, de las concentraciones de LDLc, con predominio de partículas LDL pequeñas y densas.¹⁵ El colesterol no HDL representa esencialmente la suma del colesterol de las lipoproteínas que contienen apoB, es decir, las lipoproteínas aterogénicas. Por ello, en los pacientes con SM se ha recomendado que el objetivo terapéutico más adecuado sea el colesterol no HDL o la apoB, ya que ambos parámetros se correlacionan mejor con el riesgo cardiovascular que el propio LDLc.¹⁶ Asimismo, los sujetos que alcanzan los objetivos terapéuticos de LDLc, pero no de colesterol no HDL, tienen un incremento del riesgo en comparación con aquellos que consiguen ambos objetivos.¹⁷

Nuestro trabajo mostró que aproximadamente un tercio de los pacientes con SM tenían PAC. La asociación entre dicho síndrome y la presencia de ateromatosis subclínica carotídea fue informada previamente en otras partes del mundo.¹⁸⁻²⁰

En nuestra investigación, la presencia de más componentes del SM se asoció con mayor proporción de sujetos con discordancia lipídica y, consecuentemente, con la presencia de PAC. Coincidiendo con nuestros hallazgos, otras investigaciones han demostrado una asociación entre el número de componentes del SM y un espesor íntima-media aumentado o la presencia de placas ateroscleróticas en las arterias carótidas o femorales.^{21,22}

Dado que la presencia de PAC constituye un subrogante de enfermedad cardiovascular y su presencia se asocia con mayor riesgo,²³ la novedosa y simplificada forma de identificar el patrón aterogénico de la dislipidemia en nuestro trabajo se corresponde perfectamente con los hallazgos previamente publicados.

Es claro que, al menos en parte, el mayor riesgo cardiovascular observado en los pacientes con SM se debe a su patrón lipídico característico.^{24,25} Esto último resalta la importancia de medir el colesterol no HDL más allá del valor de LDLc, fundamentalmente en ciertas poblaciones como en los sujetos con SM. En la práctica habitual, muchos

pacientes de alto riesgo cardiovascular persisten con un patrón de dislipidemia aterogénica a pesar de haber alcanzado la meta de LDLc recomendada. Esto último es clínicamente relevante, ya que no detectar estos pacientes implica no actuar sobre el riesgo cardiovascular residual.²⁶

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, dado su diseño, no puede excluirse la posibilidad de sesgos. La población de pacientes con SM que concurren a los consultorios de prevención cardiovascular no necesariamente representa a la población general. En segundo lugar, en nuestro trabajo utilizamos la fórmula de Friedewald para calcular el LDLc. Dicho cálculo presenta limitaciones cuando los triglicéridos superan los 400 mg/dl. Sin embargo, en nuestra población, solo el 3.2% de los sujetos con SM mostraron un valor de triglicéridos superior a dicho umbral. En tercer lugar, se eligió como parámetro de resistencia a la insulina la relación triglicéridos/HDLc, sin contar con la determinación de insulinemia en todos los casos. Finalmente, no se analizó la concordancia/discordancia con los niveles de apoB por contar con su determinación solo en el 20% de los casos.

CONCLUSIÓN

En nuestra población de pacientes con SM, la prevalencia de discordancia lipídica fue considerable. Dicha forma sencilla de estimar la dislipidemia aterogénica se asoció con mayor prevalencia de PAC. Dado que detectar PAC implica mayor riesgo cardiovascular, caracterizar de esta forma los pacientes con SM desde el punto de vista lipídico podría identificar los sujetos con mayor riesgo cardiovascular residual.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Simone G, Devereux RB, Chinali M, Strong Heart Study Investigators. Prognostic impact of metabolic syndrome by different definitions in a population with high prevalence of obesity and diabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2007; 30:1851-6.
2. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1113-32.
3. Papakonstantinou E, Lambadiaria V, Dimitriadisa G, Zampelas A. Metabolic syndrome and cardiometabolic risk factors. *Curr Vas Pharmacol* 2013; 11:858-79.
4. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640-5.
5. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-421.
6. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005; 28:2745-9.
7. Bosomworth NJ. Approach to identifying and managing atherogenic dyslipidemia: A metabolic consequence of obesity and diabetes. *Can Fam Physician* 2013; 59:1169-80.
8. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al., American Diabetes Association, American College of Cardiology Foundation. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: Consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2008; 31:811-22.
9. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the

special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37:2999-3058.

10. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-executive summary. *J Clin Lipidol* 2014; 8:473-88.

11. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1600-7.

12. Sniderman AD, Lamarche B, Contois JH, de Graaf J. Discordance analysis and the Gordian knot of LDL and non-HDL cholesterol versus apoB. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25:461-7.

13. Masson W, Lobo M, Molinero G, Siniawski D. Discordant lipid pattern and carotid atherosclerotic plaque. Importance of remnant cholesterol. *Arq Bras Cardiol* 2017; 108:526-32.

14. Masson W, Siniawski D, Lobo M, Molinero G. Lipid discordance and carotid plaque in obese patients in primary prevention. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018; 65:39-44.

15. Ascaso J, González Santos P, Hernández Mijares A, Mangas Rojas A, Masana L, Millán J, et al. Management of dyslipidemia in the metabolic syndrome: Recommendations of the Spanish HDL Forum. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7:39-58.

16. Ascaso JF, Carmena R. Importancia de la dislipemia en la enfermedad cardiovascular: un punto de vista. *Clin Investig Arterioscler* 2015; 27:301-8.

17. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: A meta-analysis. *JAMA* 2012; 307:1302-9.

18. Yan Z, Liang Y, Jiang H, Cai C, Sun B, Qiu C. Metabolic syndrome and subclinical carotid atherosclerosis among Chinese elderly people

living in a rural community. *Metab Syndr Relat Disord* 2014; 12:269-76.

19. Abi-Ayad M, Abbou A, Abi-Ayad FZ, Behadada O, Benyoucef M. HDL-C, ApoA1 and VLDL-TG as biomarkers for the carotid plaque presence in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr* 2018; 12:175-79.

20. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G. Association of metabolic syndrome with carotid thickening and plaque in the general population: A meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018; 20:4-10.

21. Leng XY, Chen XY, Chook P, Xiong L, Lin WH, Liu JY, et al. Association between metabolic syndrome and carotid atherosclerosis: a community-based study in Hong Kong. *Metab Syndr Relat Disord* 2013; 11:109-14.

22. Panayiotou AG, Griffin M, Kouis P, Tyllis T, Georgiou N, Bond D, et al. Association between presence of the metabolic syndrome and its components with carotid intima-media thickness and carotid and femoral plaque area: a population study. *Diabetol Metab Syndr* 2013; 5:44.

23. Lee YH, Cui LH, Shin MH, Kweon SS, Park KS, Jeong SK, et al. Associations between carotid intima-media thickness, plaque and cardiovascular risk factors. *J Prev Med Public Health* 2006; 39:477-84.

24. Ceska R. Clinical implications of the metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4 Suppl3:S2-4.

25. Ginsberg HN, Mac Callum PR. The obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: Part I. Increased cardiovascular disease risk and the importance of atherogenic dyslipidemia in persons with the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *J Cardiometab Syndr* 2009; 4:113-9.

26. Plana N, Ibarretxe D, Cabré A, Ruiz E, Masana L. Prevalence of atherogenic dyslipidemia in primary care patients at moderate-very high risk of cardiovascular disease. Cardiovascular risk perception. *Clin Investig Arterioscler* 2014; 26:274-84.