



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

TÍTULO:

**“RENDIMIENTO DE LA ECUACIÓN MEJORADA DE SAMPSON-NIH PARA EL
COLESTEROL DE BAJA DENSIDAD Y MUY BAJA DENSIDAD EN UNA POBLACIÓN
MEXICANA CON HIPERLIPIDEMIA FAMILIAR COMBINADA”**

TESIS

QUÉ PARA OPTAR EL GRADO DE:
SUBESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:

DR. RAFAEL ZUBIRÁN SANABRIA

TUTOR:

DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS

MEDICINA INTERNA Y ENDOCRINOLOGÍA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNAM – Dirección General de
Bibliotecas Tesis Digitales
Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

TÍTULO:

**“RENDIMIENTO DE LA ECUACIÓN MEJORADA DE SAMPSON-NIH PARA EL
COLESTEROL DE BAJA DENSIDAD Y MUY BAJA DENSIDAD EN UNA POBLACIÓN
MEXICANA CON HIPERLIPIDEMIA FAMILIAR COMBINADA”**

PRESENTA:

DR. RAFAEL ZUBIRÁN SANABRIA

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. FRANCISCO JAVIER GÓMEZ PÉREZ

PROFESOR TITULAR DE LA SUBESPECIALIDAD DE ENDOCRINOLOGÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO DE LÍPIDOS

DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS
TUTOR DE TESIS
DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE NUTRICIÓN



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“DR. SALVADOR ZUBIRÁN”
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

Dedicatoria:

A mi padre Salvador Zubirán Villarreal:

Esta tesis te la dedico principalmente a ti. Fuiste la inspiración para volverme médico y mi inspiración en la vida. Siempre admiré el tacto tan humano que tenías con los pacientes y esa entrega al quehacer médico. Sin no sería nada de lo que soy el día de hoy si no fuera por ti. Tu recuerdo siempre vivirá en mi corazón y espero que estés orgulloso de todo lo que he logrado y de la persona en la que me he convertido.

Siempre te extrañaré.

A mi madre Margarita Sanabria y mi hermana Lorena:

Gracias por acompañarme siempre en mis locuras. Han sido el apoyo más grande de mi vida y siempre han estado ahí para apoyarme en todo lo que decidido hacer.

A Gretell Henriquez:

Has sido un pilar de mi vida que me ha apoyado en todas las buenas y las malas. Tu apoyo ha sido invaluable para mi ya que me ayudas a ser mejor persona.

A mi mentor Dr. Carlos A. Aguilar Salinas

Sin duda sin su apoyo nada de esto podría ser posible. Siempre me ha apoyado a lo largo de mi carrera. Ha apoyado a convertirme bajo sus exigencias a un mejor médico e investigador.

Resumen.....	3
Introducción.....	5
Justificación Pregunta de Investigación.....	7
Hipótesis.....	7
Objetivos.....	8
Material y métodos.....	8
Tipo de estudio.....	9

Diseño del estudio y población.....	9
Análisis estadístico.....	10
Resultados.....	11
Discusión.....	15
Conclusiones.....	18
Bibliografía.....	18

Resumen:

Introducción:

El colesterol de baja densidad (C-LDL) se ha estimado a través de la fórmula de Friedewald (LDL-F); Sin embargo, el método infraestima el LDL-C en pacientes con hipertrigliceridemia o con valores bajos de C-LDL. Las fórmulas de Martin (LDL-M) y Sampson (LDL-S) resuelven parcialmente dichas limitantes. Recientemente Sampson et al desarrollaron una nueva ecuación (LDL-eS) que incluye ApoB para estimar el C-LDL. Esto podría ser de utilidad en la hiperlipidemia familiar combinada (HLFC). Proponemos su aplicación en la hiperlipidemia familiar combinada (HLFC), la dislipidemia primaria más común que se caracteriza por predominio de las subclases más aterogénicas de las LDL.

Objetivo:

Evaluar el rendimiento de la fórmula LDL-eS para estimar C-LDL en comparación con las ecuaciones de LDL-F, LDL-M, LDL-S en pacientes con HLFC.

Material y métodos:

Recolectamos muestras de 336 pacientes con HLFC. Para comparar las proporciones y medianas se realizaron pruebas de chi-cuadrada y U de Mann Whitney. El patrón de oro fue la medición de las lipoproteínas de muy baja densidad (C-VLDL) por ultracentrifugación secuencial y se estimó el C-LDL restando colesterol no-HDL menos C-VLDL. Se realizaron correlaciones de Spearman para evaluar el grado de asociación lineal entre C-VLDL, VLDL-eS, VLDL-S, VLDL-M y VLDL-F. Para estimar el grado de ajuste lineal se utilizaron R², error

cuadrático medio (RMSE) y sesgo. Además, se evaluó la concordancia acorde a los umbrales de LDL-C (< 70 y < 100 mg/dL) y Apo B (< 80 y < 65 mg/dL) a través de coeficiente de kappa y área bajo la curva.

Resultados:

Se incluyeron 336 pacientes con HLFC confirmada con edad media de 47 años y 61.5% fueron mujeres. 19.5% tenía diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, 20.8% hipertensión y sólo 12.2% estaba en tratamiento con estatinas. Tanto LDL-S como LDL-eS tuvieron un desempeño similar ($R^2=0.85$, $RMSE=19.41\text{mg/dL}$ y $R^2=0.84$, $RMSE=17.62\text{mg/dL}$), pero superior a LDL-M y LDL-F ($R^2=0.80$, $RMSE=30.17\text{mg/dL}$ y $R^2=0.80$, $RMSE=45.06$, respectivamente). En el análisis de Bland-Altman, LDL-eS mostró el menor sesgo en comparación con las otras fórmulas (-0.51 95%IC $-1.69-0.66$). Al comparar el desempeño de las fórmulas en hipertrigliceridemia, LDL-eS tuvo el mejor rendimiento (LDL-eS: 0.87 95%CI 0.84-0.89, LDL-S: 0.75 95%CI 0.70-80, LDL-M: 0.73 95%CI 0.68-0.78, LDL-F: 0.64 95%CI 0.58-0.70). La fórmula de LDL-eS tuvo el mejor desempeño en la concordancia con las metas del tratamiento; C-LDL <100 mg/dL y <70mg/dL ($k= 0.80$ 95%CI 0.72-0.88 y $k= 0.61$ 95%CI 0.29-0.92, respectivamente).

Conclusiones:

Las ecuaciones de LDL-S y LDL-eS estiman la concentración del C-LDL con mayor precisión que otras fórmulas. La LDL-eS tuvo el mejor rendimiento para estimar el C-LDL con menor RMSE que el resto de las fórmulas convencionales.

Introducción:

Décadas de investigación básica y epidemiológica han evidenciado la relación causal entre los niveles elevados de colesterol, especialmente el colesterol de baja densidad (LDL-C), y la enfermedad cardiovascular (ECV). (1,2) El LDL-C se calcula habitualmente por la ecuación de Friedewald con los resultados del panel de lípidos estandar (Colesterol total [CT], colesterol de alta densidad [HDL-C] y triglicéridos [TG]), que se describió hace 50 años. (3) La principal fuente de error en esta ecuación es la suposición de que el contenido de TG en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C) corresponde a una relación fija de TG/5; ahora sabemos que los TG en las VLDL-C puede variar considerablemente dependiendo su tamaño. (4) Por esa razón se han hecho intentos para mejorar la predicción de LDL-C. Martin et al en 2013 desarrolló una nueva ecuación considerando una varianza de este ratio a través de un factor ajustable en función a los estratos de TG y No-HDL lo que se tradujo a una mejora de su estimación. (5) Aunque la ecuación de martin tiene un factor ajustable para dividir los TG, nunca ha sido validada para paciente con hipertrigliceridemia y otros métodos como el perfil automático vertical infraestima VLDL-C en estos casos.

La hiperlipidemia familiar combinada (HLFC) está caracterizada por fluctuaciones en los lípidos séricos y se pueden presentarse como hiperlipidemia mixta, hipocolesterolemia aislada, hipertrigliceridemia aislada o como un perfil de lípidos normal, todo esto con niveles anormalmente elevados de apolipoproteína B (ApoB). (6) A pesar de la evidencia acumulada algunas controversias han surgido alrededor del diagnóstico y etiología de la

HLFC, en especial en el entorno de diferentes causas de hipertrigliceridemia. En estos pacientes especialmente en el fenotipo de hipertrigliceridemia, incluso en aquellos con TG >800 mg/dL, la estimación adecuada del LDL-C es importante en las metas de tratamiento y la toma de decisiones. Como el LDL-C es uno de los factores más importantes para el desarrollo de ECV en HLFC resulta importante estimar adecuadamente su concentración.

(7)

Las guías multisociedad más reciente avalan ahora la medición de lípidos sin ayuno por lo que los errores de estimación del LDL-C en personas con hipertrigliceridemia es un problema. (8) En 2020, Sampson et al desarrollaron otra fórmula para el LDL-C en la que se introdujeron tres términos 1) Una contribución lineal de los TG, que se relaciona con la composición lipídica media de las VLDL. 2) Un término de interacción para el enriquecimiento de colesterol de las VLDL-C por la CETP. 3) Por último, un factor de corrección que tiene en cuenta el bajo contenido de colesterol de los quilomicrones y las LDL nacientes. Esta ecuación tuvo una mayor precisión en la estimación del LDL-C con respecto al patrón de oro, la ultracentrifugación de lipoproteínas, que la fórmula de Friedewald o Martin, en particular pacientes con hipertrigliceridemia. También la estimación del LDL-C fue más precisa independientemente de los TG y el No HDL. Esta ecuación de Sampson-NIH, que se deriva únicamente de un panel estandar de lípidos, es más precisa que otras ecuaciones de LDL-C, independientemente de los TG y el No HDL.

Recientemente Samspon et al (9) mejoró su fórmula de VLDL-C añadiendo ApoB. Esta nueva fórmula utiliza los mismos términos que la ecuación original de Samspon-NIH para VLDL-C, pero añadiendo ApoB y un término de interacción entre ApoB y TG. Esta adición a la ecuación tuvo un rendimiento más preciso que todas las demás fórmulas. Esto podría ser de utilidad en los pacientes con HLFC por lo que en este estudio evaluamos el rendimiento de las diferentes fórmulas en la población Mexicana con HLFC.

Justificación

El LDL-C se ha estimado a través de la fórmula de Friedewald (F-LDL-C); Sin embargo, el método infraestima el LDL-C en pacientes con hipertrigliceridemia o con valores bajos de C-LDL. Las fórmulas de Martin (M-LDL-C) y Sampson (S-LDL-C) resuelven parcialmente dichas limitantes. Recientemente Sampson et al desarrollaron una nueva ecuación (eS-LDL-C) que incluye ApoB para estimar el C-LDL. Esto podría ser de utilidad en la hiperlipidemia familiar combinada (HLFC). Proponemos su aplicación en la hiperlipidemia familiar combinada (HLFC), la dislipidemia primaria más común que se caracteriza por predominio de las subclases más aterogénicas de las LDL.

Pregunta de investigación

¿Cuál es el rendimiento de la fórmula mejorada de Sampson en la estimación del LDL-C en población Mexicana con HLFC?

Hipótesis

La fórmula mejorada de Sampson es mejor en la estimación del LDL-C en comparación con las fórmulas de Friedewald, Martin y Sampson original.

Objetivos

1. Evaluar el rendimiento de la fórmula eS-LDL-C para estimar C-LDL en comparación con las ecuaciones de F-LDL-C, M-LDL-C, S-LDL-C en pacientes con HLFC.
2. Intentar mejorar la estimación del LDL-C en esta población a través de una fórmula con los datos obtenidos
3. Desarrollar un método sencillo para traducir los niveles de ApoB en equivalentes de unidades de LDL-C, así poder traducir las decisiones clínicas basadas en ApoB en metas de LDL-C

Material y métodos

1.1 Tipo de estudio

Estudio observacional, descriptivo de corte transversal.

1.2 Diseño del estudio y población

Se seleccionó a pacientes acudiendo a la clínica de lípidos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” con diagnóstico de HLFC. El diagnóstico de HLFC se realizó a través de los siguientes criterios: (6)

1. Apolipoproteína B por encima del percentil 90 para la población Mexicana (>108 mg/dL para hombres y >99mg/dL para mujeres)
2. Hipercolesterolemia (CT >200 mg/dL) y/o hipertrigliceridemia (TG >150 mg/dL)
3. Al menos 3 familiares con algún tipo de dislipidemia

Los criterios de exclusión fueron: (10)

1. Relación VLDL-C/TG (mmol/L) >0.69 y ApoB por debajo de la percentil 90 para la población Mexicana
2. Historia de una enfermedad aguda en las últimas 6 semanas
3. Embarazo
4. Presencia de alguna enfermedad o medicamento conocido que altere el perfil de lípidos

Descripción de fenotipos

1. Fenotipo 1 o Hipercolesterolemia aislada fue definida como CT >200mg/dL con Tg <150mg/dL
2. Fenotipo 2 o dislipidemia mixta fue definida como CT >200mg/dL con Tg >150mg/dL.

Los estudios de laboratorio fueron obtenidos después de un ayuno de 8-12 horas. Colesterol, triglicéridos, HDL-C y ApoB fueron medidos en suero a través de ensayos colorimétricos (Unicel DxC 600 Synchron Clinical System Beckman Coulter). Las VLDL fueron aisladas a través de ultracentrifugación secuencial (Optimal Beckman LE80-K) a 40,000 RPM a 4°C por 18h. Las alicuotas fueron centrifugadas a una densidad de fondo de 1.006 kg/L, tanto el VLDL-C y VLDL-Triglicéridos de la fracción inferior del ultracentrifugado fueron medidos a través de un ensayo colorimétrico (Unicel DxC 600 Synchron Clinical System Beckman Coulter). El LDL-C y VLDL-C fueron calculados usando la fórmula de Friedewald (F-LDL-C, F-VLDL-C), Martin (M-LDL-C, M-VLDL-C), Sampson-NIH (S-LDL-C, S-VLDL-C) y Sampson mejorada (eS-VLDL-C). El LDL-C de la fórmula mejorada de Sampson y del ultracentrifugado fueron estimados a través de la resta del eS-VLDL o VLDL-C y el HDL-C del CT.

Análisis estadístico

Para comparar las proporciones y medianas se realizaron pruebas de chi-cuadrada y U de Mann Whitney, se describen las variables en mediana y rango intercuartil. Se realizaron

correlaciones de Spearman para evaluar el grado de asociación lineal entre VLDL-C, eS-VLDL-C, S-VLDL-C, M-VLDL-C y F-VLDL-C. Para estimar el grado de ajuste lineal se utilizaron R², error cuadrático medio (RMSE) y sesgo. Además, se evaluó la concordancia acorde a los umbrales de LDL-C (< 70 y < 100 mg/dL) y Apo B (< 80 y < 65 mg/dL) a través de coeficiente de kappa y área bajo la curva (AUROC). Todo esto se realizó utilizando programa R y SPSS 24.

Para intentar predecir una mejor fórmula las variables dependientes (niveles de TG, ApoB y no-HDL-C) se convirtieron en términos multivariantes de mayor grado y complejidad utilizando Excel (Microsoft Corp) y se utilizaron para desarrollar ecuaciones para VLDL-C y LDL-C en JMP. Para su relación con ApoB se clasificó a las personas por rangos de concentración de LDL-C o de no-HDL-C de 15 mg/dL. La discordancia se definió como equivalentes de LDL-C apoB o equivalentes de no-HDL-C apoB que caían fuera de este rango. Los análisis estadísticos se realizaron con Microsoft Excel.

Resultados

Población de estudio

Un total de 336 pacientes con diagnóstico de HLFC confirmado, medición de ApoB y de VLDL-C a través de ultracentrifugación fueron incluidos. La edad media para la población fue de 47 (35-57) años con el 61.6% de los pacientes siendo mujeres. Un total de 19.5 y 20.8% de los pacientes con diagnósticos de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e hipertensión

respectivamente. Sólo 12.2% de ellos estaba en tratamiento con estatinas. De los fenotipos de HLFC un total de 136 pacientes (40.5%) y 200 (59.5%) pertenecieron a hipercolesterolemia aislada y dislipidemia mixta respectivamente. Cuando comparamos ambos fenotipos podemos observar que aquellos con dislipidemia mixta en general eran de mayor edad, en menor proporción eran mujeres y con una mayor prevalencia de DM2, hipertensión y de tratamiento con estatinas ($p < 0.05$). También tenían mayores niveles de ApoB, LDL-C, VLDL-C y no HDL-C ($p < 0.001$). Estos datos se presentan en la tabla 1.

Comparación de rendimiento de ecuaciones de VLDL-C

Para la VLDL-C medido por ultracentrifugación la estimación por la fórmula de Sampson fue la que tuvo mejor correlación ($\rho = 0.95$, 95%IC 0.94-0.96), seguido por la e-Sampson ($\rho = 0.94$, 95%IC 0.91-0.95) y por último Friedewald y Martin respectivamente ($\rho = 0.93$, 95%IC 0.91-0.95, $\rho = 0.93$, 95%IC 0.91-0.94, respectivamente)(Tabla 2). Para el fenotipo 1 (hipercolesterolemia aislada) la fórmula de Friedewald fue la de mejor correlación ($\rho = 0.82$, 95%IC 0.75-0.88), seguido por Sampson ($\rho = 0.80$, 95%IC 0.72-0.85), Martin ($\rho = 0.79$, 95%IC 0.72-0.85) y por último e-Sampson ($\rho = 0.75$, 95%IC 0.70-0.79). En el fenotipo 2 (dislipidemia mixta) la fórmula de Sampson fue la que presentó mejor correlación ($\rho = 0.88$, 95%IC 0.85-0.91), seguido por la e-Sampson ($\rho = 0.85$, 95%IC 0.82-0.88), Martin ($\rho = 0.83$, 95%IC 0.79-0.87) y por último Friedewald ($\rho = 0.82$, 95%IC 0.76-0.86). En cuanto al error cuadrático medio (RMSE) e-Sampson fue comparativamente menor que Sampson, Martin y Friedewald en ese orden y fueron menores en todas cuando analizamos a la población con Tg <800

mg/dL (Fig 1). El análisis de Bland-Altman demostró un sesgo menor en la fórmula de e-Sampson ($d = 1.39$, 95%CI -0.22,0.96) seguido por Sampson ($d = -1.49$, 95%CI -2.52,-3.56), Martin ($d = 3.19$, 95%CI 0.33,1.76) y Friedewald ($d = -4.80$, 95%CI -7.48,-6.14) comparados al VLDL-C medido por ultracentrifugación.

Comparación de rendimiento de ecuaciones de LDL-C

Para el LDL-C la fórmula e-Sampson fue la que tuvo mejor correlación en general (LDL-eS: $\rho = 0.92$, 95% CI 0.90–0.93; LDL-S: $\rho = 0.91$, 95% CI 0.90–0.94; LDL-F: $\rho = 0.90$, 95% CI 0.87–0.91; LDL-M: $\rho = 0.89$, 95% CI 0.87–0.91). Aunque la R2 fue mejor para la fórmula original de Sampson, e-Sampson demostró el menor RMSE y sesgo en el análisis de Bland-Altman (Tabla 2). Cuando comparamos según los fenotipos, en relación con el fenotipo 1 la e-Sampson fue la que tuvo mejor correlación ($\rho = 0.99$, 95% CI 0.98–0.99) seguido por Friedewald, Sampson y Martin, en particular la fórmula de Sampson fue la que tuvo mejor R2 y RMSE (Tabla 2). En el fenotipo 2 e-Sampson nuevamente fue la que tuvo mejor correlación ($\rho = 0.87$, 95% CI 0.84–0.89) seguido de Sampson, Martin y finalmente Friedewald ($\rho = 0.87$, 95% CI 0.84–0.90; $\rho = 0.85$, 95% CI 0.81–0.89; $\rho = 0.84$, 95% CI 0.80–0.89, respectivamente). Nuevamente la R2 en el fenotipo 2 fue mejor en Sampson y menor RMSE en e-Sampson.

Comparación de rendimiento de ecuaciones con ApoB

En la comparación de correlaciones entre ApoB y LDL-C estimado por las cuatro fórmulas, e-Sampson fue por mucho la que tuvo mejor correlación consistente a través de los

fenotipos (Tabla 2). Sin embargo, comparando la fuerza de correlación a través de los fenotipos Sampson tuvo una correlación superior en el fenotipo 1 (LDL-S: $\rho = 0.92$, 95%CI 0.86–0.91; LDL-eS: $\rho = 0.87$, 95%CI 0.84–0.89; LDL-M: $\rho = 0.88$, 95%CI 0.86–0.91; LDL-F: $\rho = 0.87$, 95%CI 0.84–0.90), pero en el fenotipo 2 la correlación fue francamente superior en e-Sampson que el resto de las fórmulas (LDL-eS: $\rho = 0.87$, 95%CI 0.84–0.89; LDL-S: $\rho = 0.75$, 95%CI 0.70–0.80; LDL-M: $\rho = 0.73$, 95%CI 0.68–0.78; LDL-F: $\rho = 0.64$, 95%CI 0.58–0.70).

Comparación de las fórmulas de LDL-C para las metas de LDL-C y ApoB.

Cuando evaluamos las metas de control de LDL-C <100mg/dL la concordancia y la AUROC más altas se observaron con la fórmula de e-Sampson (Tabla 3). Aunque en el fenotipo 1 la concordancia fue superior para Sampson, e-Sampson fue solo ligeramente inferior y todas las fórmulas tuvieron una AUROC similar. En el fenotipo 2 la fórmula de e-Sampson fue superior al resto de las fórmulas, pero la Sampson tuvo una ligera AUROC mejor. En un control de lípidos más estricto (LDL-C <70mg/dL) la fórmula de e-Sampson fue superior tanto en concordancia como en AUROC al resto de las fórmulas. Finalmente cuando evaluamos las fórmulas en concordancia y AUROC para las metas de ApoB (tanto <80 mg/dL y <65 mg/dL) la fórmula de e-Sampson tuvo un desempeño superior en general y a través de los fenotipos.

Discusión

El colesterol LDL, el colesterol no HDL y la ApoB son marcadores de riesgo de ECV. En la mayoría de las condiciones, los tres marcadores están altamente correlacionados; sin embargo, la masa de colesterol de las partículas que contienen ApoB es variable. (11) Esto se puede ver alterado en diferentes dislipidemias.

La Hiperlipidemia familiar combinada es una dislipidemia caracterizada por un fenotipo dual, por lo general estos pacientes tienen elevación del LDL-C y de Tg por encima del percentil 90° para su edad y sexo. (12, 13) En la gran mayoría de los laboratorios clínicos el LDL-C es calculado por la fórmula de Friedewald, que como mencionado anteriormente, en presencia de hipertrigliceridemia suele infraestimar los niveles LDL-C cuando lo comparamos con la medición directa, esto representa un problema en esta población. (3, 14, 15) La importancia en la estimación del LDL-C recae en poder evitar una clasificación errónea de las metas de tratamiento en el seguimiento de los pacientes con HLFC.

Nuestro grupo previamente había realizado una validación de la fórmula de Martin y Sampson. (16, 17) A pesar de demostrar que en nuestra población la fórmula de Sampson tiene mejor estimación de LDL-C aún queda espacio para mejorar. Esta nueva fórmula propuesta por el grupo del NIH logra mejorar un poco más la estimación de VLDL-C y de LDL-C especialmente en hipertrigliceridemia, lo cual es conveniente por las fluctuaciones que presentan en el perfil de lípidos en HLFC. Esto permite una estimación más correcta de

las metas de tratamiento y una mejor toma de decisión en la introducción de nuevos tratamientos hipolipemiantes, también es de relevancia clínica debido a los nuevos tratamientos que producen niveles de LDL-C muy bajos. (18)

Los resultados de este estudio demuestran que las ecuaciones de Sampson y e-Sampson estiman la concentración de LDL-C con mayor precisión que el resto de las fórmulas a través de los fenotipos. Es importante mencionar que la correlación de todas las fórmulas fue similar en el contexto de hipercolesterolemia aislada; Sin embargo, el beneficio se observa en la dislipidemia mixta. La fórmula de e-Sampson presentó el RMSE menor a través de todos los fenotipos además de poder clasificar a los pacientes de manera más correcta en todas metas de tratamiento, de esta manera evitando un tratamiento subóptimo en esta población.

Es importante considerar que para poder implementar esta nueva fórmula se debe de pedir de manera concomitante al perfil de lípidos una ApoB y esto podría tener implicaciones en aumentar el precio de los laboratorios. Las últimas guías multi sociedad aún no apoyan el uso rutinario de ApoB (8), aunque en diferentes estudios han demostrado que es un marcador de riesgo cardiovascular más exacto. (19-22) En individuos con hipertrigliceridemia leve-moderada y diabetes, obesidad y síndrome metabólico, la discordancia puede producirse como resultado del predominio de LDL pequeñas, densas y pobres en colesterol. Por lo que el colesterol LDL puede no reflejar con exactitud la concentración de partículas de LDL o su efecto en el riesgo CV. (23. 24) La discordancia

hace que el LDL-C subestime el verdadero riesgo de ECV, mientras que, en estas condiciones, la ApoB refleja con mayor precisión el efecto causal de las LDL sobre el riesgo CV. Una serie de estudios de análisis de discordancia que incluyen el Health Professionals Follow-up Study, el Woman's Health Study, el estudio INTERHEART y el Framingham Heart, todos apoyan el concepto de que el riesgo de ECV está más estrechamente relacionado con la concentración de partículas de lipoproteínas aterogénicas que con la masa de colesterol que transportan. (25-29) La implementación de la ApoB tanto para su valoración individual como para mejorar la estimación del LDL-C podría ser un paso inicial para la implementación de los valores de ApoB a la práctica clínica cotidiana.

Fortalezas y limitaciones:

En primer lugar, una de las fortalezas más importantes de este estudio es que utilizamos el patrón de oro para la medición del VLDL-C, el VLDL-C medido por ultracentrifugación, y evaluamos el rendimiento de estas ecuaciones en comparación con el VLDL-C y el LDL-C en una población mexicana con alta variabilidad en el perfil de lípidos. Entre las limitaciones es que se usó un método no directo para medir el LDL-C o los remanentes; disminuir este sesgo el LDL-C se calculó utilizando el VLDL-C medido por ultracentrifugación para aproximarse a un estándar de oro para las evaluaciones comparativas. Del mismo modo, el número limitado de participantes que justo es una de las mejoras que ofrece la nueva fórmula. Esta valoración es importante especialmente en el seguimiento de los pacientes. Sin embargo, la nueva fórmula de e-Sampson ofrece una pequeña mejoría en la estimación del LDL-C

además de una mejor concordancia con las metas de tratamiento para reducir de esta manera el riesgo cardiovascular.

Conclusiones

En conclusión, la nueva fórmula de e-Sampson ofrece una mejoría en una estimación más precisa de LDL-C. Esta mejoría en la estimación resulta atractiva ya que correlaciona mejor con los niveles reales de LDL-C en los diferentes fenotipos que podemos encontrar. La evaluación en la hipercolesterolemia aislada es igual de equiparable entre todas las fórmulas. Sin embargo, en la dislipidemia mixta e-Sampson ofrece una mejoría tanto en la estimación de LDL-C además de mejorar la adecuada interpretación de las metas de tratamiento. La estimación del LDL-C a través de la nueva fórmula de e-Sampson ofrece una interpretación más exacta del LDL-C en un fenotipo prevalente en la HLFC, esto resalta la potencial aplicación de esta fórmula en conjunto de los niveles de ApoB para la adecuada evaluación del riesgo cardiovascular.

Bibliografía

1. Ference BA , Ginsberg HN , Graham I , Ray KK , Packard CJ , Bruckert E , et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European atherosclerosis society consensus panel. Eur Heart J 2017;38:2459–72.

2. Austin MA , Breslow JL , Hennekens CH , Buring JE , Willett WC , Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *Jama* 1988;260:1917–21
3. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502.
4. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, et al; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol: a consensus statement from EAS and EFLM.
5. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA.* 2013;310(19):2061-2068.
6. Bello-Chavolla OY, Kuri-García A, Ríos-Ríos M, et al. Familial combined hyperlipidemia: current knowledge, perspectives, and controversies. *Rev Investig Clin.* 2018;70:224–36.
7. Cruz-Bautista I, Mehta R, Cabiedes J, et al. Determinants of VLDL composition and apo B-containing particles in familial combined hyperlipidemia. *Clin Chim Acta.* 2015;438:160–5.
8. Grundy SM, et al. 2018
AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline

- on the Management of Blood Cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082–143.
9. Sampson M, Wolska A, Meeusen JW, Donato LJ, Jaffe AS and Remaley AT (2022) Identification of Dysbetalipoproteinemia by an Enhanced Sampson-NIH Equation for Very Low-Density LipoproteinCholesterol. *Front. Genet.* 13:935257.
 10. Boot CS, Luvai A, Neely RDG. The clinical and laboratory investigation of dysbetalipoproteinemia. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57:458–69.
 11. Sniderman AD, Lamarche B, Contois JH, et al. Discordance analysis and the Gordian Knot of LDL and non-HDL cholesterol versus apoB. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25: 461–7
 12. Lazarte J, Hegele RA. Pediatric dyslipidemia—beyond familial hypercholesterolemia. *Can J Cardiol* 2020; 36:1362–1371
 13. Naukkarinen J, Ehnholm C, Peltonen L. Genetics of familial combined hyperlipidemia. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17:285–290
 14. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 732–9
 15. Meeusen JW, Snozek CL, Baumann NA, et al. Reliability of calculated low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2015; 116: 538–40.

16. Mehta R, Reyes-Rodríguez E, Bello-Chavolla OY, et al. Performance of LDL-C calculated with Martin's formula compared to the Friedewald equation in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2018; 277:204–10.
17. Vargas-Vázquez, A., Bello-Chavolla, O.Y., Antonio-Villa, N.E. et al. Comparative assessment of LDL-C and VLDL-C estimation in familial combined hyperlipidemia using Sampson's, Martin's and Friedewald's equations. *Lipids Health Dis* 2021; 20, 46
18. Shapiro MD, Tavori H, Fazio S. PCSK9: from basic science discoveries to clinical trials. *Circ Res* 2018; 122: 1420–38.
19. Pencina MJ, D'Agostino RB, Zdrojewski T, et al. Apolipoprotein B improves risk assessment of future coronary heart disease in the Framingham heart study beyond LDL-C and non-HDL-C. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:1321–7.
20. Pei W, Sun Y, Lu B, et al. Apolipoprotein B is associated with metabolic syndrome in Chinese families with familial combined hyperlipidemia, familial hypertriglyceridemia and familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol*. 2007;116:194–200.
21. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, et al. Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease: a narrative review. *JAMA Cardiol*. 2019;4:1287–95.
22. Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, et al. Comparison of conventional lipoprotein tests and apolipoproteins in the prediction of cardiovascular disease. *Circulation*. 2019;140:542–52.

23. Cantey EP, Wilkins JT. Discordance between lipoprotein particle number and cholesterol content: an update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2018; 25: 130–6
24. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A Consensus Statement from EAS and EFLM. *Clin Chem* 2018; 64: 1006–33
25. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005; 112: 3375–83.
26. Mora S, Buring JE, Ridker PM. Discordance of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol with alternative LDL-related measures and future coronary events. *Circulation* 2014; 129: 553–61.
27. Lawler PR, Akinkuolie AO, Ridker PM, et al. Discordance between circulating atherogenic cholesterol mass and lipoprotein particle concentration in relation to future coronary events in women. *Clin Chem* 2017; 63: 870–9.
28. Sniderman AD, Islam S, Yusuf S, et al. Discordance analysis of apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol as markers of cardiovascular risk in the INTERHEART study. *Atherosclerosis* 2012; 225: 444–9.
29. Pencina MJ, D’Agostino RB, Zdrojewski T, et al. Apolipoprotein B improves risk assessment of future coronary heart disease in the Framingham Heart Study beyond LDL-C and non-HDL-C. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22: 1321–7.

Table 1 Biochemical and clinical characteristics of patients with FCHL in the overall population and stratified by FCHL dyslipidemia phenotype

Variable	Overall <i>n</i> = 336	Isolated hypercholesterolemia <i>n</i> = 136	Mixed dyslipidemia <i>n</i> = 200	<i>P</i>
Sex (female)	207 (61.6%)	101 (74.3%)	106 (53%)	<0.001
Age (years)	47 (35-57)	43 (32-56)	48 (37-58)	<0.010
Type 2 Diabetes (%)	65 (19.5%)	10 (7.4%)	55 (27.5%)	<0.001
Hypertension (%)	70 (20.8%)	21 (15.4%)	49 (24.5%)	<0.05
Total cholesterol (mg/dL)	209 (179.5-242.5)	179 (160-199)	226.5 (206-266.5)	<0.001
HDL cholesterol (mg/dL)	42 (35-48)	46.5 (41-54)	38 (33-44)	<0.001
Non-HDL cholesterol (mg/dL)	168 (133-198)	129.5 (112-154.5)	188 (168.5-227)	<0.001
Triglycerides (mg/dL)	184.5 (108-312)	99.5 (73-124)	271 (206-394.5)	<0.001
Apolipoprotein B (mg/dL)	116 (90-136)	87 (73.1-103.5)	128 (114-148)	<0.001
VLDL-Triglycerides (mg/dL)	120.8 (61.3-239.2)	14.7 (9.1-19.7)	49 (36.1-66.7)	<0.001
VLDL-Cholesterol (mg/dL)	32.4 (16.5-52.5)	14.74 (9.139 - 19.65)	49.03 (36.09 - 66.86)	<0.001
VLDL-Cholesterol Martin	32.9 (21.3-46)	19.69 (16.09 - 22.87)	43.48 (34.61 - 56.43)	<0.001

(mg/dL)				
VLDL-Cholesterol Sampson (mg/dL)	35.4 (18.7-54.7)	16.65 (12.1 - 21.15)	51.65 (37.9 - 69.55)	<0.001
VLDL-Cholesterol Enhanced Sampson (mg/dL)	30.8 (19.1-51.5)	17.65 (12.3 - 22.35)	46 (35.3 - 65.45)	<0.001
VLDL-Cholesterol Friedewald (mg/dL)	36.5 (21.5-61.9)	19.8 (14.6 - 24.3)	54.2 (41.2 - 78.9)	<0.001
LDL-Cholesterol (mg/dL) *	127.7 (106.4-151.5)	114.2 (98.36 - 136.7)	139.0 (119.5 - 161.6)	<0.001
LDL-cholesterol Martin (mg/dL)	130 (106.2-151.32)	109.4 (95.09 - 131.1)	142.8 (121.8 - 161.9)	<0.001
LDL-Cholesterol Sampson (mg/dL)	128 (101.3-146)	112.2 (95.75 - 133.9)	134.6 (110.9 - 157.2)	<0.001
LDL-Cholesterol Enhanced Sampson (mg/dL)	128.6 (104.3-152.7)	114 (96.95 - 133.6)	138.4 (116.5 - 161.3)	<0.001
LDL-Cholesterol Friedewald (mg/dL)	122.6 (97.2-146)	109.4 (94.6 - 130.6)	128.8 (102.3 - 153.4)	<0.001
Statin treatment (%)	41 (12.2%)	5 (3.7%)	36 (18%)	<0.001

Table 2: Performance metrics for all four formulas compared to LDL-C estimated using VLDL-C measured by ultracentrifugation in the overall population and stratified by FCHL dyslipidemia phenotype

Metric	LDL-F	LDL-M	LDL-S	LDL-eS	Isolated Hypercholesterolemia				Mixed dyslipidemia			
					LDL-F	LDL-M	LDL-S	LDL-eS	LDL-F	LDL-M	LDL-S	LDL-eS
ρ (95%CI)	0.90 (0.87-0.91)	0.89 (0.87-0.91)	0.91 (0.90-0.94)	0.92 (0.90-0.93)	0.98 (0.98-0.99)	0.98 (0.98-0.99)	0.98 (0.98-0.99)	0.99 (0.98-0.99)	0.84 (0.80-0.89)	0.85 (0.81-0.89)	0.87 (0.84-0.90)	0.87 (0.84-0.89)
ρ with ApoB (95%CI)	0.66 (0.60-0.72)	0.80 (0.77-0.84)	0.79 (0.75-0.83)	0.87 (0.84-0.89)	0.87 (0.84-0.90)	0.88 (0.86-0.91)	0.92 (0.90-0.94)	0.87 (0.84-0.89)	0.64 (0.58-0.70)	0.73 (0.68-0.78)	0.75 (0.70-0.80)	0.87 (0.84-0.89)
R2	0.80	0.80	0.85	0.84	0.97	0.97	0.98	0.97	0.71	0.72	0.77	0.76
RMSE	45.06	30.17	19.41	17.62	6.31	6.78	5.14	5.57	44.89	29.87	19.14	16.32
Bias (95%CI)	6.91 (5.67-8.15)	-0.99 (-2.39-0.40)	2.42 (1.37-3.46)	-0.22 (-1.40-0.96)	4.92 (4.24-5.60)	5.19 (4.44-5.93)	3.27 (2.59-3.95)	2.61 (1.79-3.47)	18.5 (10.9-26.1)	-0.1 (-5.5-5.2)	6 (2.7-9.3)	0.89 (-2.0-3.8)

Table 3: Comparison of lipid targets for all four formulas compared to LDL-C estimated using VLDL-C measured by ultracentrifugation in the overall population and stratified by FCHL dyslipidemia phenotype

						Isolated Hypercholesterolemia				Mixed Dyslipidemia			
Metric		LDL-F	LDL-M	LDL-S	LDL-eS	LDL-F	LDL-M	LDL-S	LDL-eS	LDL-F	LDL-M	LDL-S	LDL-eS
LDL-C goal < 100 mg/dL	κ (95%CI)	0.70 (0.62-0.79)	0.73 (0.64-0.82)	0.80 (0.72-0.88)	0.82 (0.75-0.90)	0.78 (0.63-0.86)	0.78 (0.67-0.89)	0.81 (0.70-0.91)	0.80 (0.69-0.91)	0.65 (0.51-0.78)	0.63 (0.47-0.80)	0.78 (0.66-0.91)	0.83 (0.72-0.95)
	AUC (95%CI)	0.96 (0.94-0.98)	0.95 (0.93-0.98)	0.97 (0.96-0.99)	0.97 (0.95-0.99)	0.99 (0.97-1)	0.99 (0.98-1)	0.99 (0.98-1)	0.99 (0.98-1)	0.96 (0.93-0.99)	0.95 (0.93-0.98)	0.97 (0.94-0.99)	0.96 (0.93-0.99)
LDL-C goal < 70 mg/dL	κ (95%CI)	0.32 (0.11-0.55)	0.51 (0.24-0.79)	0.46 (0.20-0.73)	0.70 (0.44-0.98)	0.80 (0.41-1.0)	0.56 (0.12-1)	0.80 (0.41-1)	1 (1-1)	0.22 (0.00-0.45)	0.49 (0.14-0.84)	0.36 (0.05-0.66)	0.59 (0.23-0.96)
	AUC (95%CI)	0.95 (0.89-1)	0.91 (0.76-1)	0.94 (0.86-1)	0.95 (0.85-1)	0.99 (0.99-1)	1.00 (1-1)	1.00 (1-1)	1.00 (1-1)	0.94 (0.85-1)	0.91 (0.77-1)	0.94 (0.85-1)	0.95 (0.86-1)
ApoB goal < 65 mg/dL	κ (95%CI)	0.86 (0.07-0.49)	0.28 (0.07-0.49)	0.13 (-0.05-0.31)	0.20 (-0.02-0.40)	0.16 (-0.05-0.37)	0.30 (0.06-0.55)	0.16 (-0.05-0.37)	0.18 (-0.04-0.39)	0.09 (-0.07-0.25)	0.22 (-0.15-0.57)	0.15 (-0.11-0.40)	0.28 (-0.15-0.71)
	AUROC (95%CI)	0.89 (0.95-0.93)	0.94 (0.91-0.97)	0.92 (0.89-0.96)	0.96 (0.93-0.98)	0.93 (0.88-0.98)	0.93 (0.89-0.98)	0.93 (0.89-0.98)	0.97 (0.94-0.99)	0.95 (0.95-0.98)	0.98 (0.96-0.99)	0.98 (0.97-1.0)	0.99 (0.98-1.0)

ApoB goal < 80 mg/dL	κ (95%CI)	0.46 (0.35-0. .56)	0.58 (0.47-0. 69)	0.47 (0.35-0. .59)	0.54 (0.43-0. 65)	0.69 (0.54-0. 80)	0.67 (0.54-0. 80)	0.60 (0.46-0. 74)	0.70 (0.57-0. 82)	0.34 (-0.03-0. 10)	0.07 (-0.06-0. 20)	0.05 (-0.04-0. 14)	0.06 (0.05-0. 16)
	AUROC (95%CI)	0.83 (0.79-0. .88)	0.91 (0.88-0. 94)	0.87 (0.84-0. .91)	0.91 (0.88-0. 94)	0.91 (0.86-0. 96)	0.92 (0.87-0. 96)	0.91 (0.87-0. 96)	0.95 (0.92-0. 98)	0.95 (0.92-0. 98)	0.98 (0.96-0. 99)	0.99 (0.97-1. 0)	0.99 (0.98-1. 0)

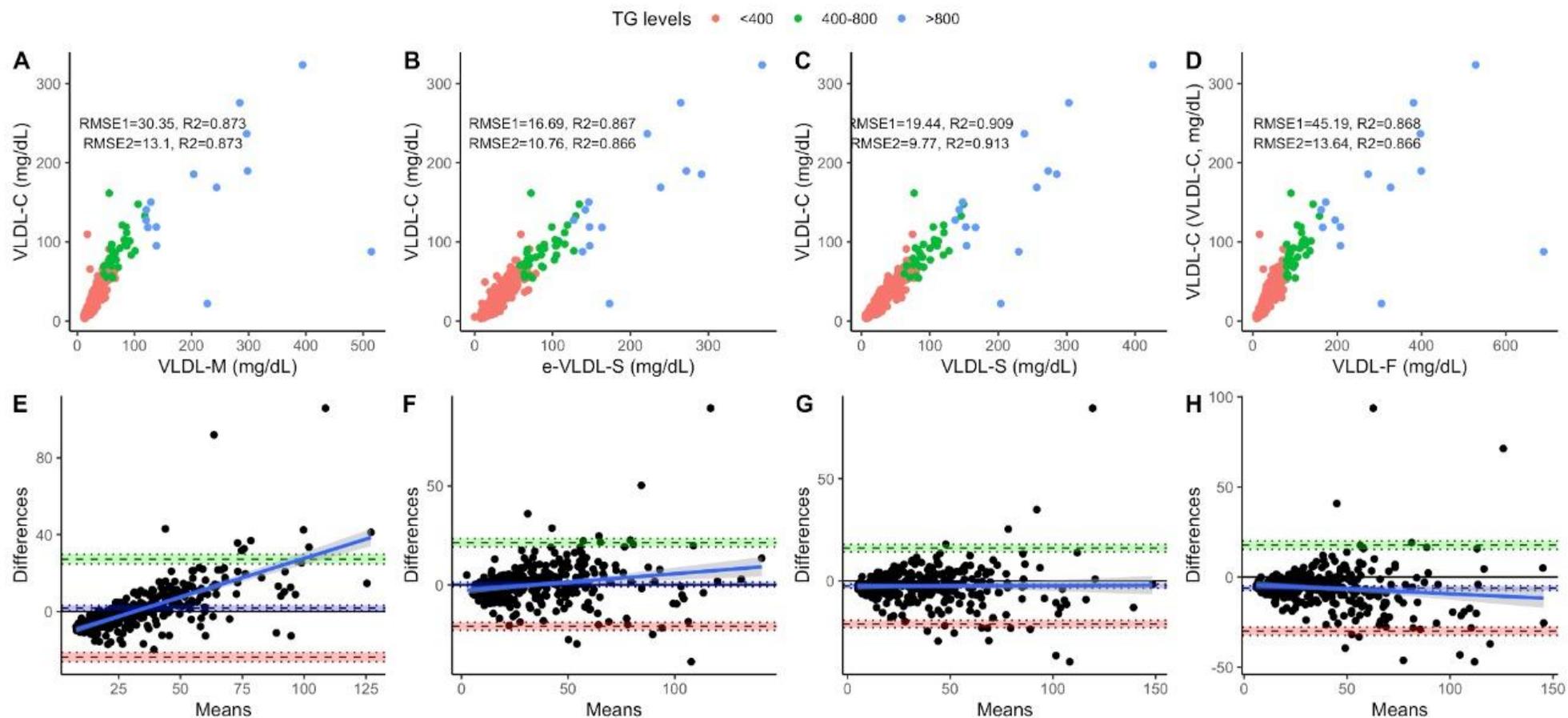


Fig 1. Performance metrics for all three formulas compared to VLDL-C measured by ultracentrifugation in the overall population, showing RMSE for the overall population (RMSE1, $n = 336$) and for subjects with triglycerides < 800 mg/dL (RMSE2) comparing VLDL-C measured by Martin's (a), Enhanced Sampson's (b) Original Sampson's (c) and the Friedewald's equation (d). The figure also shows Bland-Altman plots showing bias and limits of agreement for VLDL-C estimated using Martin's (e), Enhanced Sampson's (f), Original Sampson's (g) and Friedewald's equation (h). Abbreviations = RMSE: Root of Mean Squared Error; 95%CI:

95% Confidence Interval; LDL-F: LDL-C estimated by the Friedewald's equation; LDL-M: LDL-C estimated by Martin's formula; LDL-S: LDL-C estimated by Sampson's formula, e-LDL-C: LDL-C estimated by enhanced Sampson's formula

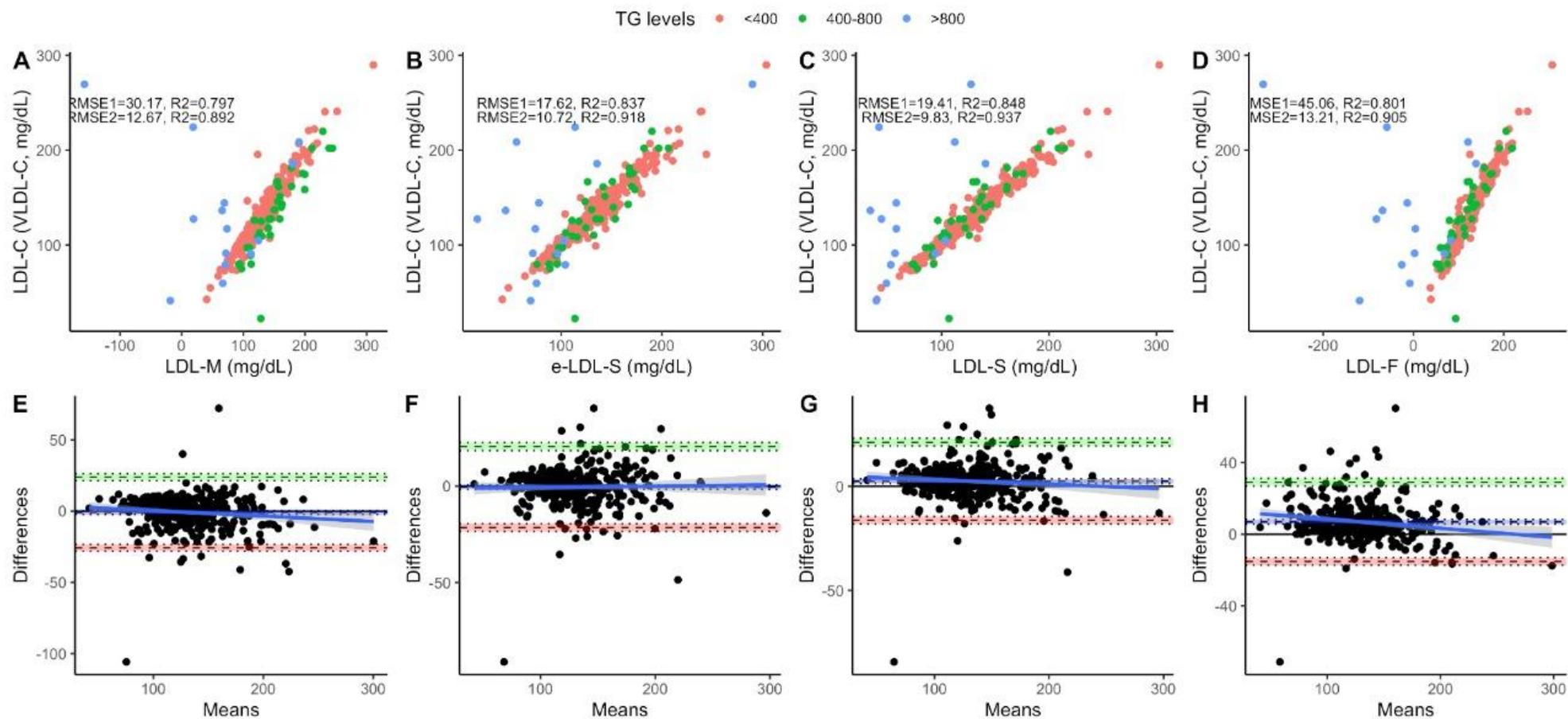
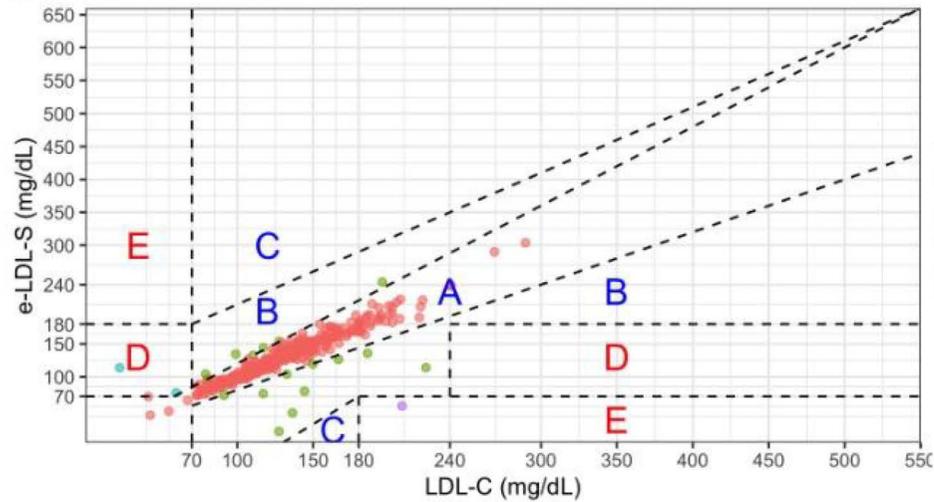


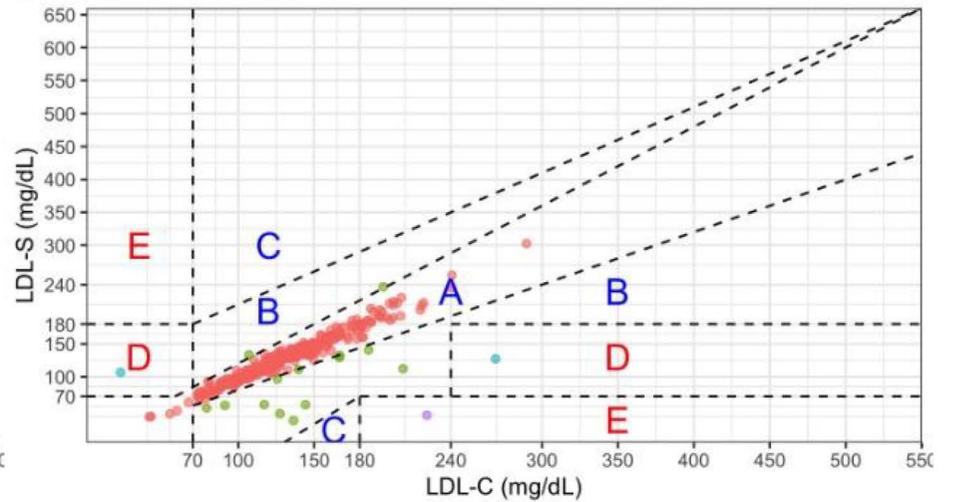
Fig 2. Performance metrics for all three formulas compared to LDL-C estimated using VLDL-C measured by ultracentrifugation in the overall population, showing RMSE for the overall population (RMSE1, $n = 336$) and for subjects with triglycerides < 800 mg/dL (RMSE2) comparing VLDL-C measured by Martin's (a), Enhanced Sampson's (b) Original Sampson's (c) and the Friedewald's equation (d). The figure also shows Bland-Altman plots showing bias and limits of agreement for VLDL-C estimated using Martin's (e), Enhanced Sampson's (f), Original Sampson's (g) and Friedewald's equation (h). Abbreviations = RMSE: Root of Mean Squared Error; 95%CI: 95% Confidence Interval; LDL-F: LDL-C estimated by the Friedewald's equation; LDL-M: LDL-C estimated by Martin's formula; LDL-S: LDL-C estimated by Sampson's formula, e-LDL-C: LDL-C estimated by enhanced Sampson's formula

zones ● A ● B ● D ● E

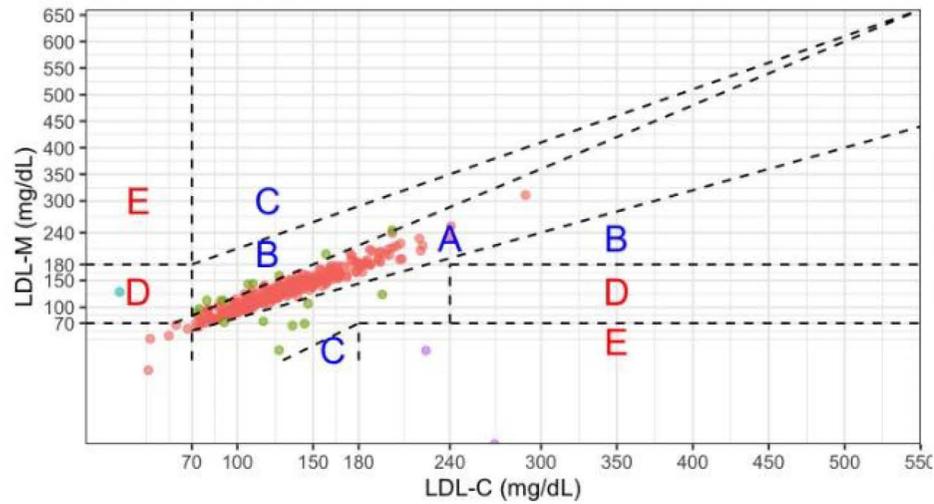
A Clarke Error Grid



B Clarke Error Grid



C Clarke Error Grid



D Clarke Error Grid

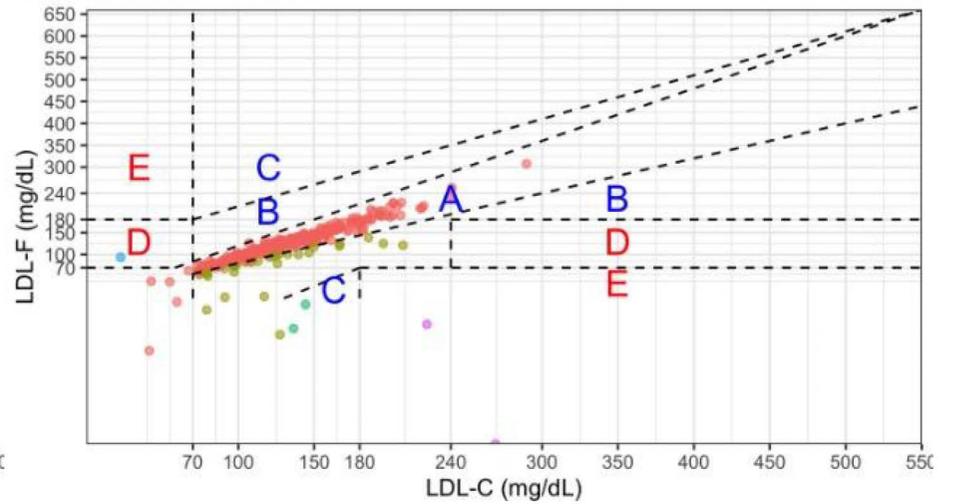
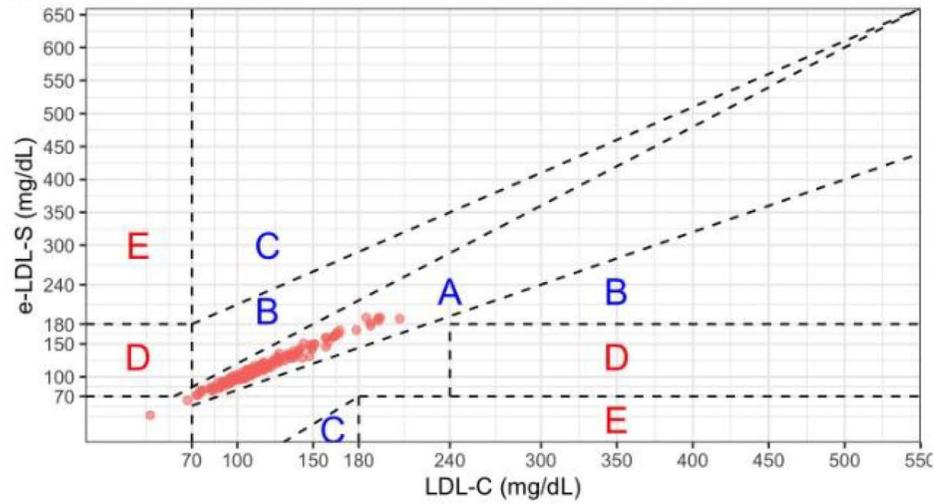


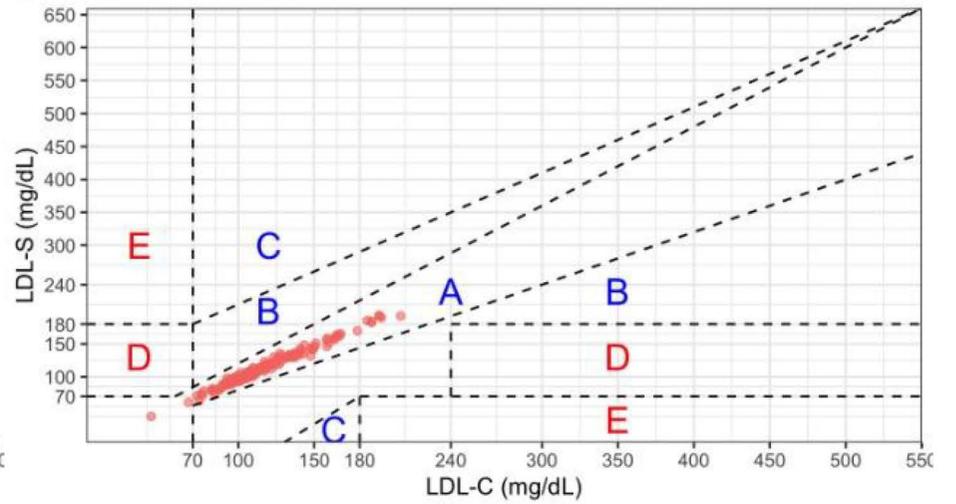
Fig 3. Clarke's Error Grid for all FCLH patients. Abbreviations = LDL-F: LDL-C estimated by the Friedewald's equation; LDL-M: LDL-C estimated by Martin's formula; LDL-S: LDL-C estimated by Sampson's formula, e-LDL-C: LDL-C estimated by enhanced Sampson's formula

zones • A

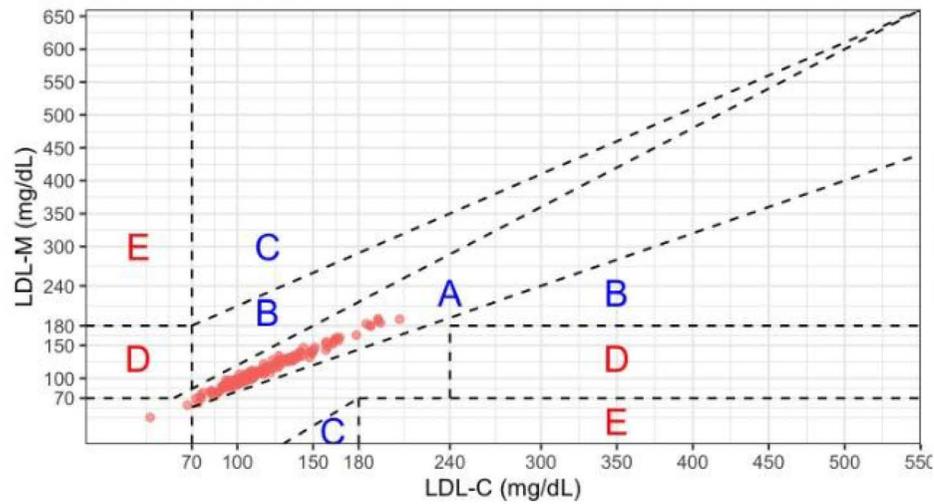
A Clarke Error Grid



B Clarke Error Grid



C Clarke Error Grid



D Clarke Error Grid

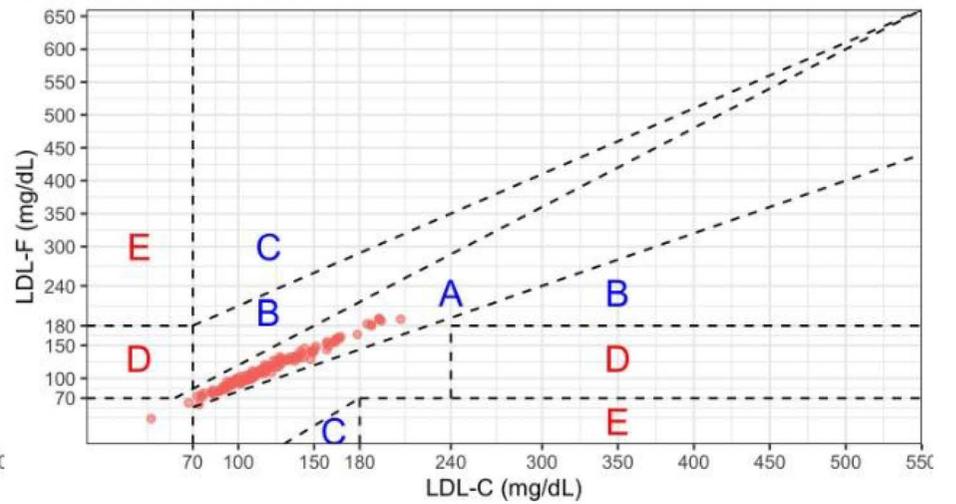
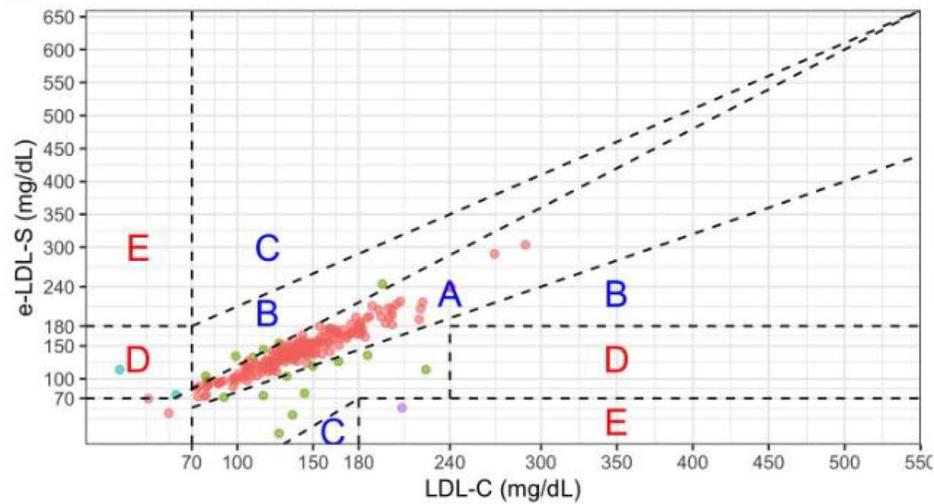


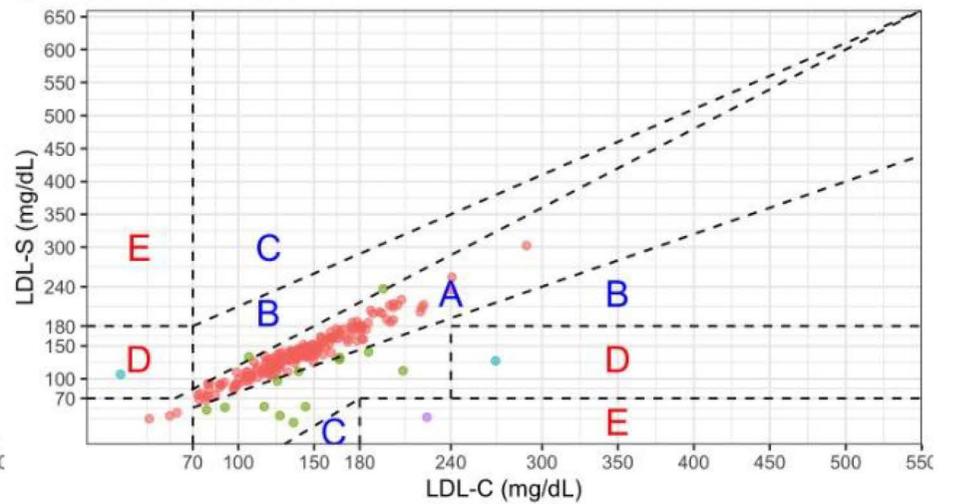
Fig. 4 Clarke's Error Grid in patients with isolated hypercholesterolemia phenotype. Abbreviations = LDL-F: LDL-C estimated by the Friedewald's equation; LDL-M: LDL-C estimated by Martin's formula; LDL-S: LDL-C estimated by Sampson's formula, e-LDL-C: LDL-C estimated by enhanced Sampson's formula

zones ● A ● B ● D ● E

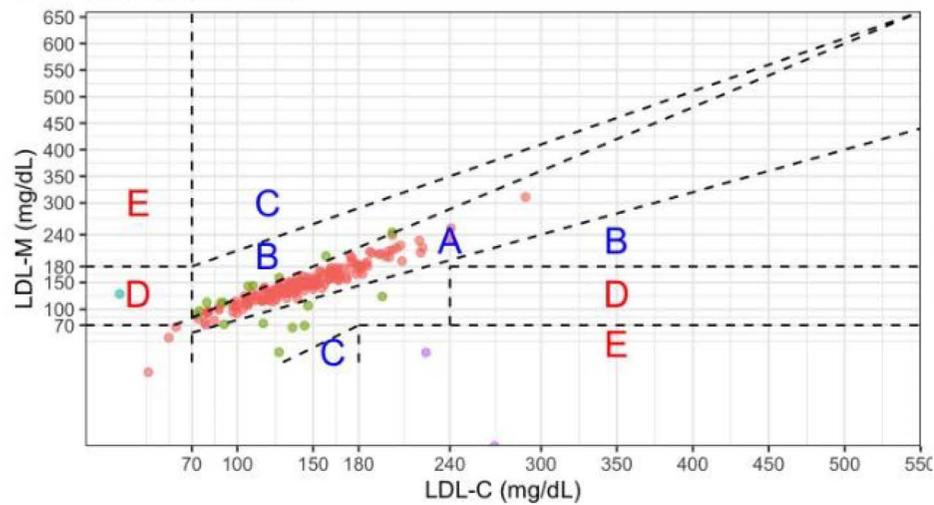
A Clarke Error Grid



B Clarke Error Grid



C Clarke Error Grid



D Clarke Error Grid

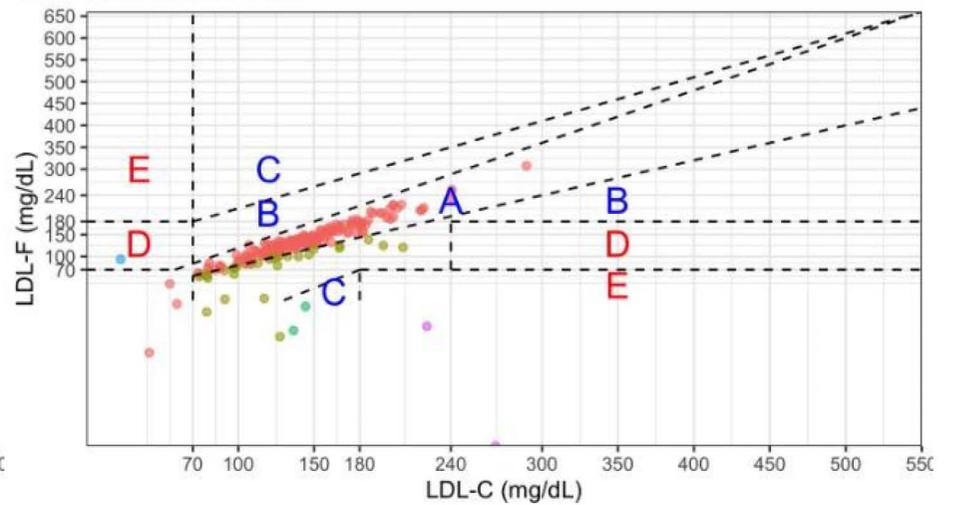


Fig 5. Clarke's Error Grid in patients with mixed dyslipidemia phenotype. Abbreviations = LDL-F: LDL-C estimated by the Friedewald's equation; LDL-M: LDL-C estimated by Martin's formula; LDL-S: LDL-C estimated by Sampson's formula, e-LDL-C: LDL-C estimated by enhanced Sampson's formula