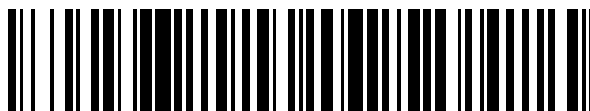


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 455 124**

51 Int. Cl.:

G01N 33/92

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2010** **E 10162066 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014** **EP 2385374**

54 Título: **Biomarcadores lipídicos para la aterosclerosis y afección cardíaca**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.04.2014

73 Titular/es:

ZORA BIOSCIENCES OY (100.0%)
Biologinkuja 1
02150 Espoo, FI

72 Inventor/es:

LAAKSONEN, REIJO;
EKROOS, KIM;
HURME, REINI;
JÄNIS, MINNA;
KATAINEN, RIIKKA y
TARASOV, KIRILL

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 455 124 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Biomarcadores lipídicos para la aterosclerosis y afección cardíaca

5 Campo de la Invención

Esta invención se refiere a métodos y usos que implican niveles lipídicos para el diagnóstico, predicción y/o tratamiento de la aterosclerosis o una afección cardíaca (CVD) y sus complicaciones mortales y no mortales que incluyen, por ejemplo, infarto agudo de miocardio y muerte. Los métodos incluyen analizar los niveles lipídicos de una muestra biológica y comparar los con un control.

Antecedentes de la Invención

En todo el mundo, las afecciones cardíacas están entre las causas principales de mortalidad y morbilidad con una prevalencia en constante aumento. El inicio temprano de medidas preventivas particulares sería de gran utilidad y puede proporcionar una gran oportunidad para reducir la mortalidad y la morbilidad. Con este fin, es esencial la identificación precisa de individuos que todavía son asintomáticos pero que tiene un riesgo elevado. Sin embargo, la determinación tradicional de riesgo falla al reconocer una proporción sustancial de pacientes con riesgo elevado mientras que una gran parte de individuos se clasifican por tener riesgo intermedio, habiendo un seguimiento del paciente incierto. Por lo tanto, existe todavía la gran necesidad de estrategias adicionales que refinen más la valoración de riesgo. Con este fin, los inventores han evaluado el papel de nuevos biomarcadores lipídicos como herramientas diagnósticas de aterosclerosis. Estos nuevos biomarcadores se pueden utilizar en la identificación de un individuo con un riesgo alto de un acontecimiento CVD, tal como una angina de pecho, infarto de miocardio, ictus (en inglés "stroke") y muerte cardiovascular.

Las concentraciones de colesterol total en suero o plasma, LDL-colesterol o HDL-colesterol se han usado como biomarcadores patrón de referencia para la predicción de riesgo a CVD/CAD. Sin embargo, existe un número de pacientes con enfermedad arterial coronaria (CAD) o infarto agudo de miocardio (AMI) que muestran niveles de LDL-C dentro del rango recomendado, sugiriendo la necesidad de medidas diagnósticas adicionales del riesgo residual. Es evidente de estudios anteriores realizados a gran escala entre la población, que estas medidas se asocian con el riesgo de CAD y extremos de CAD como AMI o muerte cardiovascular. Por lo tanto, las estrategias de tratamiento preventivo se han dirigido a disminuir las concentraciones de LDL-C (principalmente por tratamiento con estatina) y más recientemente también se han hecho intentos de incrementar HDL-C (por ejemplo mediante inhibidores CETP). Por otro lado, también se ha observado que una mitad de los pacientes con AMI tienen niveles de colesterol LDL normales y que existe un riesgo residual sustancial en pacientes tratados con estatina a pesar de disminuir LDL-C. Además, publicaciones recientes han demostrado que los niveles en plasma de apolipoproteína B (apoB), la proteína principal de superficie en partículas LDL, y LDL-C, la cantidad de colesterol en esas partículas están correlacionados y considerados como factores de riesgo positivo separados. Los niveles en plasma de apolipoproteína A₁, la principal proteína de superficie en partículas HDL, y HDL-C, la cantidad de colesterol en esas partículas, también están correlacionados entre ellos, y considerados como factores de riesgo negativo separados. De manera destacable, para una apoB habitual dada, se ha observado que niveles más bajos de LDL-C se asocian con un riesgo mayor de AMI, soportando la idea de que, en promedio, las partículas LDL con bajo contenido en colesterol por partícula (partículas LDL densas pequeñas) son particularmente peligrosas. De esta manera, parece posible que LDL-C se asocie directamente con las moléculas más peligrosas portadas por partícula LDL y que LDL-C es sólo una medición indirecta del riesgo. Por lo tanto, es de importancia buscar moléculas, por ejemplo especies lipídicas que jueguen un papel activo en el desarrollo de CAD.

El desequilibrio en metabolitos lipídicos es una causa probable de dislipidemia y de la consiguiente aterosclerosis que se manifiesta en su forma más grave como placa aterosclerótica vulnerable. Las placas ateroscleróticas son formaciones moleculares complejas que contienen numerosos lípidos. Sin embargo, existen otros factores además de las placas ricas en lípidos o el LDL-colesterol que hacen de los lípidos un grupo atractivo de moléculas para el estudio de CVD. Los lípidos están regulados estrechamente, lo que hace que los datos lipídicos sean robustos e informativos del estado actual del organismo estudiado. Adicionalmente, los lípidos son uno de los puntos de culminación de un sistema biológico, más como resultado que como predictor. La combinación de los datos lipídicos con el material clínico de biocontrol adecuado ofrece una buena oportunidad de desarrollar biomarcadores. Además, la lipídica se puede usar como indicador de eficacia y seguridad en el desarrollo de un fármaco y que evoluciona a teragnóstico. Los biomarcadores lipídicos son candidatos fundamentales para una auténtica guía diagnóstica en el área del CVD y ofrece también muchas oportunidades para la medicina traslacional mejorada.

Actualmente se pueden resolver mediante estudios lipídicos los bloques de construcción de placas y los componentes lipoproteicos que se creen que dirigen los lípidos al sitio de formación de la lesión, correlacionando la estructura del lípido y composición con la función y, así, la patogénesis de la enfermedad. Si bien el número de mediadores lipídicos en el cuerpo humano es aplastante, su identificación y cuantificación está favorecida por los avances en espectrometría de masas y bioquímica de lípidos, los cuales permiten en la actualidad la identificación

de alto rendimiento ("high throughput identification") y cuantificación simultáneas de cientos de especies lipídicas moleculares en diversas clases de lípidos (Ejsing CS, et al: Global analysis of the yeast lipidome by quantitative shotgun mass spectrometry. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009, 106:2136-2141; Stahlman M, et al: High-throughput shotgun lipidomics by quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2009 Hiukka A, et al: ApoCIII-enriched LDL in type 2 diabetes displays altered lipid composition, increased susceptibility for sphingomyelinase, and increased binding to biglycan. *Diabetes* 2009, 58:2018-2026; Linden D, et al: Liver-directed overexpression of mitochondrial glycerol-3-phosphate acyltransferase results in hepatic steatosis, increased triacylglycerol secretion and reduced fatty acid oxidation. *FASEB J* 2006, 20:434-443) colectivamente referidas como lipidoma. Los estudios lipidómicos identifican la distribución celular de los lípidos y describen sus mecanismos bioquímicos, interacciones y dinámicas. De manera destacable, la lipidómica cuantifica la composición química exacta de lipidomas (Han X, Gross RW: Global analyses of cellular lipidomes directly from crude extracts of biological samples by ESI mass spectrometry: a bridge to lipidomics. *JLipid Res* 2003,44:1071-1079).

Debido tanto a la elevada sensibilidad como selectividad de la lipidómica, incluso se pueden analizar en la actualidad las cantidades más pequeñas de muestra. En la actualidad, el volumen de datos sobre lípidos en el estado de la técnica presenta los lípidos en un formato de composición total, es decir, fosfatidilcolina (PC) 34:1 (Brugger B, et al: Quantitative analysis of biological membrane lipids at the low picomole level by nano-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94:2339-2344) en donde el lípido molecular y las colas de ácidos grasos enganchadas están sin identificar. La principal característica de la lipidómica avanzada es la identificación de las especies lipídicas moleculares, p.ej. PC 16:0/18:1 (Ekroos K, et al: Charting molecular composition of phosphatidylcholines by fatty acid scanning and ion trap MS3 fragmentation. *JLipid Res* 2003, 44:2181-2192), lo cual ofrece especies lipídicas moleculares altamente resueltas más que información resumida de ácidos grasos. Por ejemplo, se muestra la información de los tipos de ácidos grasos y sus posiciones de enganche al esqueleto de glicerol haciendo la molécula PC concreta. Existen técnicas convencionales tales como la cromatografía de capa fina combinada con la cromatografía de gas que no sólo requieren cantidades considerablemente elevadas y una preparación de la muestra tediosa, sino que tampoco proporcionan las especies lipídicas moleculares. A pesar de las múltiples técnicas de espectrometría de masas capaces de caracterizar entidades lipídicas, la mayoría de ellas todavía son incapaces de proporcionar datos cuantitativos de alta calidad fiables en términos de concentraciones absolutas o cercanas a las absolutas. En el contexto de la presente invención, la lipidómica basada en la espectrometría de masa de ionización por electroespray es la tecnología preferida y puede utilizarse tanto la lipidómica dirigida como la global (en inglés "*shotgun*") para el descifrado exhaustivo y la cuantificación precisa de lipidomas moleculares. La calidad y especificidad superiores de la lipidómica dirigida y la global cumplirá con patrones regulatorios estrictos, tales como los requisitos para las buenas prácticas de laboratorio (GLP), cuando se constituye en el entorno adecuado. Usando estas tecnologías es posible la cuantificación de hasta dos mil lípidos moleculares incluso en un formato de alto rendimiento.

Ekroos et al. describen la lipidómica como una posible herramienta para la identificación de biomarcadores basados en lípidos para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, incluyendo la aterosclerosis (Ekroos K et al., Julio 2010 (publicado en internet el 28 Abril 2010). "Lipidomics: a tool for studies of atherosclerosis." *Current Atherosclerosis Reports*. 12(4): 273-281). De manera similar, Laaksonen et al. Describen la lipidómica como una posible técnica para el estudio del papel de los lípidos en una enfermedad y potencialmente predecir y tratar mejor el CVD (Laaksonen R et al., 1 Abril 2010. "Lipidomics as a tool for atherosclerosis research." *New Biotechnology*. 27: S18-S19). Stahlman M et al. (15 Septiembre 2009, "High-throughput shotgun lipidomics by quadrupole time-of-flight mass spectrometry." *J. Chromatography*. 877(26):2664-2672) describen el uso de la lipidómica global automatizada para la caracterización y cuantificación de especies lipídicas en una escala de lipidoma global.

También se ha discutido el potencial de la metabolómica para comprender los mecanismos de la patología y como aproximación para el descubrimiento de biomarcadores en enfermedad cardiovascular (Waterman C et al., 1 Marzo 2010. "Metabolomic strategies to study lipotoxicity in cardiovascular disease." *Biochimica and Biophysica Acta. Mol. Cell Biology of Lipids*. 1801(3): 230-234). De manera similar, Hu et al. discuten métodos analíticos para la lipidómica y su aplicación en el descubrimiento de biomarcadores de enfermedades (Hu C et al., 15 Sept 2009. "Analytical strategies in lipidomic and applications in disease biomarker discovery." *J. Chromatography*. 877(26): 2836-2846). Adicionalmente, también ha sido descrito el potencial de la lipidómica en el establecimiento de nuevos biomarcadores sensibles para el seguimiento de la eficacia de un fármaco y la seguridad de las estatinas y otros fármacos que disminuyen el nivel de lípidos en el tratamiento de una enfermedad cardiovascular (Jänis M et al., Junio 2008. "Metabolomic strategies to identify tissue-specific effects of cardiovascular drugs." *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 4(6): 665-680).

CN 101 522 910 A describe un método diagnóstico para determinar una miopatía inducida por estatina, comparando el perfil lipidómico de una muestra biológica con marcadores lipidómicos de referencia. WO 2007/144467 A1 describe marcadores lipídicos identificados mediante comparación del perfil lipidómico de una muestra biológica y comparándolo con un perfil lipidómico de referencia establecido por combinación de un perfil de expresión de genes proinflamatorios con un perfil lipidómico asociado a un tratamiento con alta dosificación de estatina.

La lipidómica también se ha usado previamente para comparar perfiles lipídicos de agentes que responden de

manera fuerte o escasa a tratamiento con simvastatina (Kaddurah-Daouk R et al., Junio 2010 (publicado en internet el 1 Abril 2010). "Lipidomic analysis of variation in response to simvastatin in the Cholesterol and Pharmacogenetics Study." *Metabolomics*. 6(2): 191-201; US2009/197242 A1; WO2007/127192 A2). US 2009/029473 A1 describe biomarcadores basados en perfiles lipídicos y métodos para el uso de los biomarcadores en el diagnóstico y

detección de enfermedades neurodegenerativas y afecciones neurológicas. WO 2004/085610 A2 describe un método para la determinación del contenido en lípidos y/o la composición de especies lipídicas moleculares y su cantidad directamente a partir de extractos lipídicos de una muestra biológica y US 2004/143461 A1 describe métodos para generar, ensamblar, organizar, extraer, analizar y mostrar datos metabolómicos lipídicos (lipidómicos).

La lipidómica es una herramienta para diferenciar pacientes basada en sus perfiles lipídicos moleculares. La medicina y el diagnóstico personalizados que proporciona la lipidómica facilitarán la objetivo del derecho a recibir de manera individual el fármaco correcto, en el momento y dosis adecuados. Se han llevado a cabo varios estudios utilizando analitos que consisten en lípidos, proteínas y moléculas hidrofílicas, entre otras muchas, para satisfacer las necesidades de la medicina personalizada. Recientemente, se han usado los cribados metabolómicos dirigidos sin ninguna hipótesis, para identificar nuevos biomarcadores de CVD.

Por ejemplo, WO2004/038381 describe un método para facilitar de manera metabolómica el diagnóstico de un estadio de una enfermedad en un individuo, o para predecir si un individuo está predispuesto a tener un estadio de enfermedad, en donde se obtiene el perfil de moléculas pequeñas de un individuo y se compara con un perfil de moléculas pequeñas patrón.

Adicionalmente, Zhang et al. utilizaron una cromatografía líquida ultra-rápida acoplada a una espectrometría de masas IT-TOF (UFLC/MS-IT-TOF) para estudiar los perfiles metabólicos en plasma y orina de ratas ateroscleróticas (Zhang F, et al: *Metabonomics study of atherosclerosis rats by ultra fast liquid chromatography coupled with ion trap-time offlight mass spectrometry*. *Talanta* 2009, 79:836-844). Sus observaciones sugieren que el metabolismo anormal de fenilalanina, triptófano, ácidos biliares y aminoácidos puede estar relacionado con el desarrollo de aterosclerosis. Además, Zha et al. identificaron un huella metabólica de veintiún compuestos en hamsters que podían ser un marcador potencial para el desarrollo de aterosclerosis (Zha W, et al: *Metabonomic characterization of early atherosclerosis in hamsters with induced cholesterol*. *Biomarkers* 2009, 14:372-380).

Más específicamente, US2008/0085939 se refiere al uso de esfingolípidos específicos, especialmente fiteosfingosina, esfingosina y/o esfinganina en la prevención y/o tratamiento de procesos inflamatorios asociados a aterosclerosis. Esto se basa en la observación de que los esfingolípidos tienen un efecto anti-inflamatorio. De manera similar, WO2008/148857 describe un método para determinar el riesgo a una enfermedad cardiovascular (incluyendo aterosclerosis) en un paciente mediante aislamiento de la subfracción y fracción HDL de una muestra de sangre del paciente. Los componentes de la subfracción o fracción de HDL a ser medida fueron la esfingosina-1-fosfato (S1P), esfingomielina (SM) y apolipoproteína A-I (apoA-1).

WO2008/1194 además describe marcadores para detectar una enfermedad arterial coronaria que puede indicar a un paciente el riesgo de tener o desarrollar una enfermedad arterial coronaria. Estos incluyen las 15 moléculas de "primera elección" que son C 18:3 éster de colesterol, C32:1 fosfatidilcolina, alanina, lípido (principalmente VLDL), Lisina, ácido hexadecanoico, C36:2 fosfatidilcolina, Formato, C32:2 fosfatidilcolina, C18:2 (ácido linoleico), Colesterol, C 18:2 Liso-fosfatidilcolina, C36:3 fosfatidilcolina, C34:4 fosfatidilcolina y C34:3 fosfatidilcolina.

Además, US2007/0099242 describe un método para determinar si un sujeto tiene el riesgo de desarrollar, o está sufriendo, una enfermedad cardiovascular. El método implica determinar un cambio en la cantidad de un biomarcador en la muestra biológica o subfracción de HDL de la misma, comparada con una muestra control, en donde el biomarcador es al menos uno de Apolipoproteína C-IV ("ApoC-IV"), Paraoxonasa 1 ("PON-1"), Factor de complemento 3 ("C3"), Apolipoproteína A-IV ("ApoA-IV"), Apolipoproteína E ("ApoE"), Apolipoproteína LI ("ApoL1"), Factor C4 de complemento ("C4"), Factor de complemento C4B1 ("C4B1"), Histona H2A, Apolipoproteína C-II ("ApoC-II"), Apolipoproteína M ("ApoM"), Vitronectina, proteína relacionada con haptoglobina y Clusterina. El documento también describe un método para detectar la presencia de una o más lesiones ateroscleróticas, en donde se detecta un cambio en la cantidad de un biomarcador en la muestra biológica o subfracción HDL de la misma, comparado con una muestra control y en donde el biomarcador se selecciona de PON-1, C3, C4, ApoE, ApoM y C4B1. Todos los biomarcadores mencionados en este documento son proteínas son biomarcadores proteicos o lipoproteicos.

Del trabajo anterior no se puede extrapolar que el análisis de lípidos pueda proporcionar, por defecto, un biomarcador de CVD. Los intentos analíticos anteriores para encontrar biomarcadores específicos, que también han incluido algunos analitos lipídicos no generó el hallazgo de nuevos biomarcadores lipídicos de valor clínico. La presente invención identifica biomarcadores de CVD por cuantificación absoluta, o casi absoluta, de especies lipídicas moleculares definidas en lugar de perfilar analitos múltiples. De manera destacable, si bien muchos de los candidatos a biomarcador existentes son huellas de composite de factores múltiples, la aproximación lipidómica del presente documento muestra un valor casi a un nivel de especies sencillas o relaciones de las mismas. La presente invención del presente documento es la primera vez en la que se han medido y cuantificado las concentraciones de

biomarcadores lipídicos, añadiendo por lo tanto mayor precisión a los hallazgos y permitiendo un uso preciso del biomarcador de base lipídica. Los biomarcadores lipídicos del presente documento no se han asociado a predicción de riesgo a CVD en las publicaciones anteriores. Se alcanzó otro nivel de precisión a través de la selección cuidadosa del paciente ya que es importante tener en cuenta aquellos factores que pueden afectar las concentraciones de lípido medidas. Así, se excluyeron usuarios de la estatina, casos coincidentes y controles para niveles de apoB (partícula portadora principal de lípidos en sangre) y se incluyeron únicamente varones. A pesar de los esfuerzos previos descritos más arriba, nosotros usamos plataformas dirigidas específicas sobre una tecnología singular puesta a punto para analizar especies lipídicas en particular.

La tecnología y la manera en que fue aplicada en el contexto de la enseñanza inventiva presentada en el presente documento se distancian de los esfuerzos similares en el sector, entre otros, debido a los siguientes criterios. En la preparación de la muestra, las muestras se controlan estrictamente y se tratan de manera idéntica para evitar artefactos potenciales que pudieran aparecer por una incorrecta manipulación. En relación con la presente invención, las muestras se descongelaron cuidadosamente en hielo y se sometieron a continuación directamente a una extracción de lípidos automatizada hecho a medida que posee en la actualidad la precisión más elevada en la manipulación con líquidos, minimizando de esta manera errores potenciales. Además, los ciclos de descongelación de la muestra se controlaron estrictamente ya que esto puede afectar considerablemente a la estabilidad de los lípidos. La extracción de lípidos automatizada se basa en el método de Folch y colegas (Folch J, et al: A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. J Biol Chem 1957, 226(1):497-509) que usa cloroformo y metanol. Este método es preferido cuando se va a extraer un amplio rango de clases de lípidos, desde polares a no polares, con recuperaciones óptimas, previniendo de esta manera la pérdida de especies de lípidos. Los lípidos no endógenos específicos de la clase de lípidos se usaron, cuando fue posible, como patrón interno para conseguir una mayor precisión en la identificación (minimizando los falsos positivos) y la cuantificación de las especies lipídicas moleculares seguidas. De esta manera, se determinaron las cantidades absolutas o semi-absolutas de lípidos moleculares endógenos con la mayor precisión que se puede conseguir con las tecnologías de hoy en día. Los lípidos endógenos y sus respectivos patrones se siguieron a nivel de lípido molecular. De esta manera, no solo se minimizaron los falsos positivos, sino que los lípidos moleculares se pudieron determinar y cuantificar de manera precisa. La calidad del análisis se controló estrictamente usando un nuevo sistema de control de calidad. Esto se controló principalmente por patrones internos múltiples (IS), patrones externos (ES), relaciones IS/ES, y muestras de control de instrumental. Controlando de manera estricta estos componentes, los valores atípicos técnicos y biológicos se identificaron fácilmente y se rechazaron del análisis adicional. Para obtener una mayor precisión en sensibilidad, selectividad y cuantificación, se usó para cada lípido molecular diferentes plataformas dirigidas. Algunos lípidos son mejor analizados usando la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o una cromatografía líquida de ultra-rápida resolución (UHPLC) combinada con espectrometría de masas basada en la monitorización de reacción múltiple (MRM) mientras que otros se analizan mejor mediante infusión directa en combinación con la espectrometría de masas basada en técnicas de escaneo del ión precursor y pérdida neutral.

Descripción resumida de la Invención

La presente invención proporciona nuevos marcadores lipídicos para predecir el desarrollo de aterosclerosis o afección cardiovascular (CVD). Específicamente, se ha encontrado que las moléculas lipídicas, relaciones lípido-lípido y relaciones de concentración lípido-clínica proporcionados en el presente documento, cuando muestran un nivel incrementado o disminuido, según pueda ser el caso, en muestras de pacientes ateroscleróticos o con CVD, son marcadores lipídicos útiles en métodos y usos de acuerdo con la presente invención. Estos marcadores sensibles y específicos se estudiaron específicamente para determinar si mostraban un mayor valor diagnóstico y pronóstico en comparación con los marcadores clínicos que se usan actualmente para predecir aterosclerosis y CVD. La presente invención, por lo tanto, representa un avance significativo respecto a otros marcadores que actualmente se usan en el diagnóstico y/o predicción de aterosclerosis o CVD, estos marcadores incluyendo LDL-C, colesterol total en plasma/suero y apolipoproteína B y A1. Así, los marcadores lipídicos proporcionados en el presente documento permiten un mejor diagnóstico de o una mejor evaluación del riesgo a desarrollar aterosclerosis o CVD y/o complicaciones importantes de CVD, tal como AMI o muerte CVD.

De acuerdo con la presente invención, se describen en el presente documento métodos, entre otros, para determinar el riesgo de que un paciente desarrolle CVD, para determinar los primeros indicios de CVD en dicho paciente, para determinar o predecir la ocurrencia de aterosclerosis en un paciente; y/o predecir y/o diagnosticar CVD y/o complicaciones de CVD, incluyendo la muerte, infarto de miocardio (MI), angina de pecho, ataque transisquémico (TIA) e ictus.

Los métodos de la presente invención comprenden, en general, las etapas de: a) proporcionar una muestra biológica de un paciente antes o durante la aterosclerosis; b) determinar una concentración de lípido, una relación lípido-lípido, o una relación de concentración lípido-clínica o (a) correspondientes perfil(es) de dicha muestra (i.e., determinar información sobre un marcador lipídico de acuerdo con la invención); y (c) comparar dicha concentración determinada de lípido, relación lípido-lípido, o relación de concentración lípido-clínica o dicho(s) perfil(es) correspondientes con la concentración de lípido correspondiente, relación lípido-lípido, relación de

concentración lípido-clínica o el/los correspondientes perfiles en un control.

El control puede ser una muestra de un individuo sano. También puede ser una muestra que representa una combinación de muestras de una población generalizada de individuos sanos. Alternativamente, el control puede ser un conjunto de datos relativos a un marcador lipídico de acuerdo con la presente invención, p. ej., información sobre la concentración de un/unos lípido(s), relación(s) lípido-lípido, o relaciones de concentración lípido-clínica de acuerdo con la presente invención en una muestra que es tomada de un individuo sano, o en una combinación de muestras tomadas de una población generalizada de individuos sanos. Dicha información, y así el conjunto de datos correspondiente, se puede haber determinado, calculado o extrapolado anteriormente, o se puede determinar, calcular o extrapolar a partir de la literatura.

Como se ha indicado anteriormente, el marcador lipídico a ser comparado entre la muestra del sujeto y el control (o muestra control) puede ser una o más de concentración/concentraciones de lípido, relación(s) lípido-lípido, o relaciones de concentración lípido-clínica o combinaciones de las mismas, es decir, el/los correspondiente(s) perfil(es), según se describe y reivindica en el presente documento. En este sentido, el control o muestra control permite establecer una línea base o punto de partida para el marcador lipídico.

En relación con todos los aspectos y realizaciones de la invención descrita y reivindicada en el presente documento, la determinación de la(s) concentración/concentraciones de lípido, la(s) relación(es) lípido-lípido o la(s) relaciones de concentración lípido-clínica se lleva a cabo generalmente usando un ensayo. La recogida de información sobre un marcador lipídico (es decir, la(s) concentración/concentraciones de lípido, el/los relación(es) lípido-lípido o las relaciones de concentración lípido-clínica o combinaciones de las mismas, es decir, correspondiente(s) perfil(es)) a partir de la muestra de un paciente y, si es necesario, de una muestra control correspondiente, se puede llevar a cabo con varias técnicas analíticas de alta resolución y químicas. Técnicas analíticas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, espectrometría de masas y espectroscopia de resonancia nuclear. Cualquier técnica de alta resolución capaz de resolver lípidos individuales o clases de lípidos y proporcionar información estructural del mismo, se puede usar para recoger la información sobre el marcador lipídico en cuestión, por ejemplo, un perfil lipídico de la muestra biológica. La recogida de información sobre el marcador lipídico con espectrometría de masas (MS) es una de las realizaciones preferidas de la invención actual. El instrumento MS se puede acoplar directamente a un método de infusión de muestra directa, tal como un dispositivo de fuente de iones con nanoflujo robótico, o un método de separación de alta resolución, tal como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o la cromatografía líquida de ultra-resolución (UPLC).

Otra vez, de acuerdo con todos los aspectos y realizaciones descritos y reivindicados en el presente documento, tanto la muestra del sujeto como la muestra control son preferiblemente una muestra de sangre, más preferiblemente una muestra de plasma de sangre, o también preferiblemente una muestra de suero de sangre. Puede ser también una fracción de sangre, plasma sanguíneo o suero sanguíneo, p. ej. una fracción de lipoproteína. Se puede preparar una muestra de sangre, y el plasma o suero, o las fracciones de las mismas, se pueden separar de ahí usando técnicas bien conocidas para el experto en la materia. Alternativamente, tanto la muestra del sujeto como la muestra control pueden ser de una muestra de tejido, por ejemplo un tejido arterial, tal como tejido de arteria carótida, o material de placa arterial, tal como material de placa de arteria carótida.

Los marcadores lipídicos de la presente invención permiten la predicción temprana de la aterosclerosis o CVD o de complicaciones mortales o no mortales de CVD. Esto facilitará una intervención más temprana, el desarrollo y sufrimiento de menos síntomas y una mortalidad disminuida asociada con CVD. Así, los marcadores lipídicos descritos y reivindicados en el presente documento permiten adaptar individualmente la intervención con fármacos en pacientes que sufren o tienen riesgo de desarrollar aterosclerosis o CVD o sus complicaciones.

En otras palabras, la presente invención describe marcadores lipídicos diagnósticos y/o predictivos y relaciones lípido-lípido y/o de concentración lípido-clínica para su uso en el diagnóstico y predicción de aterosclerosis o CVD o sus complicaciones, tal como AMI o muerte por CVD. La invención usa la medición de las concentraciones de lípido, relaciones lípido-lípido y/o de concentración lípido-clínica para determinar el riesgo de que dicho sujeto desarrolle CVD; determinar señales de alarma tempranas de CVD en dicho sujeto; determinar o predecir aterosclerosis en un sujeto; y/o predecir y/o diagnosticar CVD. El sujeto puede haber sufrido con anterioridad una afección cardiovascular tal como angina de pecho, infarto de miocardio, ictus y muerte cardiovascular. El CVD puede ser o no el resultado de la aterosclerosis.

De acuerdo con lo anterior, en un aspecto descrito o reivindicado en el presente documento, se proporciona un método para determinar si un sujeto está en riesgo de desarrollar o de sufrir aterosclerosis o una enfermedad cardiovascular (CVD) y/o una o más de sus complicaciones, tal como AMI o muerte CVD, dicho método comprendiendo determinar en una muestra de dicho paciente la(s) concentración/concentraciones de uno o más lípido(s), en donde un incremento o descenso de la(s) concentración/concentraciones en dicha muestra, cuando se compara con una muestra control, es indicativo de que dicho sujeto sufre de o tiene el riesgo de desarrollar aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones, tal como AMI o muerte por CVD, en donde uno o más lípido(s) cuyo incremento de concentración se compara con el control se selecciona(n) de: Cer(d18:0/22:0),

Cer(d18:0/24:0), Cer(d18:0/24:1), Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/20:0), Cer(d18:1/24:1), GlcCer(d18:1/16:0), GlcCer(d18:1/18:0), LacCer(d18:1/18:0), LacCer(d18:1/20:0), LacCer(d18:1/22:0), LacCer(d18:1/24:1), LacCer total, LacCer(d18:1/24:0), Cer total, GlcCer(d18:1/24:0), GlcCer total y LacCer(d18:1/16:0); y en donde el uno o más lípido(s) cuyo descenso de concentración se compara con el control se selecciona(n) de: CE 14:0, CE 16:0, CE 17:1, CE 20:3, PC 35:3 (PC O-34:3), Cer(d18:0/24:0), GD3-d18:1/16:0, PC 16:0/16:1, PC 37:5 (PC O-38:5), SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH), SM (d18:1/18:1), SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH), CE total, GD3 total, PC O total, PC total, PC 16:0/20:4, CE 18:0, Cer(d18:1/26:1), CE 15:0, SM (d18:1/15:0)(d18:1/14:1-OH), GM3-d18:1/18:0, PC 37:5 (PC O-36:5), GM3-d18:1/21:0, PC 16:0/18:2, PI total, SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH), Cer(d18:1/26:0), PC 18:0/20:5, PI 38:3, PC 40:5, GM2-d18:1/18:0, GM2 total, GD1-d18:1/16:0, PC 16:0/20:5, PC 16:0/22:5, PC 18:0/20:3, PC 16:0/22:6, PI 38:4, y PC 16:0/20:4 (ver Tablas 5, 8, 11 y 14).

En una realización preferida, el uno o más lípido(s) cuyo incremento de concentración se compara con el control se selecciona(n) de:

Cer(d18:0/22:0), Cer(d18:0/24:0), Cer(d18:0/24:1), Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:1), GlcCer(d18:1/16:0), GlcCer(d18:1/18:0), LacCer(d18:1/18:0), LacCer(d18:1/20:0), LacCer(d18:1/22:0), y LacCer(d18:1/24:1).

En otra realización preferida, el uno o más lípidos cuyo descenso de concentración se compara con el control se selecciona(n) de:

CE 16:0, CE 17:1, PC 35:3 (PC O-34:3), CE 14:0, CE 20:3, CE total, Cer(d18:0/24:0), GD3-d18:1/16:0, PC 16:0/16:1, PC 37:5 (PC O-38:5), SM (d18:1/18:1), SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH), SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH), GD3 total, y PC total (ver Tablas 17 y 18).

En una realización particularmente preferida, el uno o más lípidos cuyo incremento de concentración se compara con el control se selecciona(n) de:

Cer(d18:1/16:0), LacCer(d18:1/22:0), y LacCer(d18:1/24:1).

En otra realización particularmente preferida, el uno o más lípidos cuyo descenso de concentrado se compara con el control se selecciona(n) de:

CE 14:0 y CE 20:3 (ver Tabla 23).

En una realización alternativa descrita o reivindicada en el presente documento, se proporciona un método para determinar si un sujeto en riesgo de desarrollar, o que está sufriendo aterosclerosis o una afección cardiovascular (CVD) y/o una o más de sus complicaciones tal como AMI o muerte por CVD, que comprende determinar en una muestra de dicho sujeto una o más relaciones lípido-lípido, en donde un incremento o descenso de el/los relaciones lípido-lípido en dicha muestra, cuando se compara con una muestra control, es indicativo de que dicho sujeto sufre o tiene un riesgo incrementado de desarrollar aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones, tal como AMI o muerte por CVD, en donde la una o más relaciones lípido-lípido cuyo incremento se compara con el control se selecciona(n) de:

CE 19:1/LPC 20:4, Cer(d18:1/16:0)/LPC 16:0, Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1, Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:2, Cer(d18:1/16:0)/PC 16:0/20:4, Cer(d18:1/16:0)/PC 18:1/18:2, Cer(d18:1/16:0)/PC 33:2 (PC O-34:2), Cer(d18:1/16:0)/PC 35:3 (PC O-36:3), Cer(d18:1/16:0)/PC 35:4 (PC O-36:4), Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3, Cer(d18:1/16:0)/PC 36:4, Cer(d18:1/16:0)/PC 33:3 (PC O-34:3), Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/18:0), Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH), Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH), Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH), Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH), Cer(d18:1/16:0)/CE total, Cer(d18:1/16:0)/LPC total, Cer(d18:1/16:0)/Total PC, Cer(d18:1/20:0)/LPC 18:2, Cer(d18:1/22:0)/LPC 18:2, Cer(d18:1/22:0)/PC 33:3 (PC O-34:3), Cer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH), Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2, Cer(d18:1/24:1)/PC 33:3 (PC O-34:3), Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH), Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH), Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH), GlcCer(d18:1/16:0)/LPC 18:2, GlcCer(d18:1/18:0)/LPC 18:2, GlcCer(d18:1/26:1)/SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH), LacCer(d18:1/18:0)/PC 36:4, LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4, LacCer(d18:1/22:0)/PC 18:0/20:4, LacCer(d18:1/22:0)/PC 35:4 (PC O-36:4), LacCer(d18:1/22:0)/PC 36:4, LacCer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH), LacCer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH), LacCer(d18:1/22:0)/CE total, LacCer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4, LacCer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4, LacCer(d18:1/24:1)/PC 36:4, LacCer(d18:1/24:1)/CE total, PC 38:0/PC 38:5, Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/26:0), DAG 16:1/16:1/PC 32:1, DAG 16:1/16:1/PI 38:4, GM3-d18:1/24:1/SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH), GM3-d18:1/24:1/SM(d18:1/18:1), GlcCer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH), y SM (d18:1/16:0) (d18:1/15:1-OH)/SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH), PC 18:0/20:3/PC33:3(PC O-34:3), GlcCer(d18:1/26:1)/LPC 18:2, LacCer(d18:1/24:1)/CE total, Cer(d18:1/24:1)/CE total, LacCer(d18:1/22:0)/CE total, CE 22:2/LPC 20:4, Cer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/23:0)

(d18:1/22:1-OH), Cer(d18:1/22:0)/CE total, LacCer(d18:1/18:0)/PC 40:7, GlcCer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH),
 Cer(d18:1/24:1)/PC35:4(PC O-36:4), Cer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH),
 Cer(d18:1/20:0)/CE total, Cer(d18:1/16:0)/PC 3 6:2, Cer(d18:1/16:0)/PC 18:0/18:2, Cer(d18:1/22:0)/PC 40:7,
 5 Cer(d18:1/22:0)/PC 39:0 (PC O-40:0), GlcCer(d18:1/18:0)/LPC 18:1, CE 20:0/PC 40:4, GlcCer(d18:1/16:0)/PC 36:2,
 LacCer(d18:1/16:0)/PC 35:2 (PC O-36:2), PC 39:7 (PC O-40:7)/CE total, PC 38:0/CE total, PC 38:0/PC 35:6 (PC O-36:5),
 LacCer total/PC O total, SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)/SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH), LPC 18:1/PC 32:1,
 Cer(d18:1/24:1)/PC 32:1, GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH), GM3-d18:1/24:1/PC 32:1, DAG 16:1/16:1/PC 30:0,
 Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/18:1), GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/18:1), GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH),
 10 Cer(d18:1/16:0)/PC 32:1, LacCer(d18:1/16:0)/PC 40:6, Cer(d18:1/24:1)/PC 38:4, LPC 18:0/PC 32:1, Cer(d18:1/24:1)/PC 34:2,
 GM3-d18:1/24:2/SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH), GM3-d18:1/24:2/PC 32:1, GM3-d18:1/24:1/PC 34:2, GlcCer(d18:1/16:0)/PC 32:1,
 GM3-d18:1/24:1/PC 36:4, GM3-d18:1/16:0/SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH), GM3-d18:1/24:1/PC 34:1, Cer(d18:1/16:0)/PC 34:2, GlcCer(d18:1/16:0)/PC 34:2,
 GM3-d18:1/16:0/PC 32:1, Cer(d18:1/16:0)/PC 34:1, Cer(d18:1/24:1)/PC 34:3, GlcCer(d18:1/16:0)/PC 34:1, GM3-d18:1/18:0/PC 32:1,
 15 Cer(d18:1/16:0)/PC 34:3, GlcCer(d18:1/16:0)/PC 34:3, LPC 16:0/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH), GlcCer(d18:1/20:0)/PC 34:3 y GlcCer(d18:1/18:0)/PC 34:3;

y en donde la una o más relaciones lípido-lípido cuyo descenso se compara con el control se selecciona(n) de:

LPC 20:4/PC 35:1 (PC O-36:1), CE 20:4/GlcCer(d18:1/26:1), CE 16:1/ LacCer total, CE 22:6/LacCer(d18:1/22:0), CE 16:1/PC 37:2 (PC O-38:2),
 CE 16:0/GlcCer(d18:1/16:0), CE 22:6/Cer(d18:1/16:0), CE 14:0/PC 37:2 (PC O-38:2), CE 16:0/Total LacCer, CE 18:2/Cer(d18:1/16:0),
 CE 16:0/LacCer(d18:1/22:0), CE 20:4/GlcCer(d18:1/24:1), CE 18:1/GlcCer(d18:1/16:0), CE 20:4/GlcCer(d18:1/16:0),
 CE 18:0/Cer(d18:1/16:0), LPC 20:4/PC 37:2 (PC O-38:2), CE 16:0/Cer(d18:1/24:1), CE 17:1/LacCer(d18:1/22:0),
 CE 18:2/GlcCer(d18:1/16:0), CE 22:6/GlcCer(d18:1/16:0), CE total/LacCer total, CE 14:0/Cer(d18:1/24:1),
 CE 20:4/LacCer(d18:1/16:0), CE 22:6/LacCer total, CE 22:6/LacCer(d18:1/24:1), CE 18:1/Cer(d18:1/16:0),
 CE 16:1/Cer(d18:1/16:0), CE 16:1/LacCer(d18:1/22:0), CE 16:0/LacCer(d18:1/16:0), CE 16:1/CE22:2, CE 16:1/Cer(d18:1/24:1),
 CE 22:6/LacCer(d18:1/18:0), CE 22:6/LacCer(d18:1/20:0), CE 20:4/LacCer(d18:1/22:0), CE 20:4/Cer(d18:1/24:1), CE 16:1/CE 20:0, CE 20:4/Cer(d18:1/16:0),
 LPC 20:4/PC 37:2 (PC O-38:2), CE 20:4/GlcCer total, CE 20:4/LacCer total, CE 20:4/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH),
 LPC 20:4/PC 35:1 (PC O-36:1), CE 14:0/Cer(d18:1/16:0), CE 17:1/Cer(d18:1/16:0), CE 17:1/Cer(d18:1/24:1),
 CE 20:4/GlcCer(d18:1/18:0), CE 16:0/Cer(d18:1/16:0), CE 18:1/Cer(d18:1/24:1), CE 16:0/Cer(d18:1/24:1),
 CE 16:0/DAG 16:1/16:1, CE 16:1/CE 20:3, CE 16:1/DAG 16:1/16:1, CE 16:1/GM3-d18:1/24:1, CE 16:1/LPC 16:0, CE 18:2/Cer(d18:1/24:1),
 CE 18:2/DAG 16:1/16:1, CE 18:2/GlcCer(d18:1/24:1), CE 18:2/GM3-d18:1/24:1, CE 18:3/Cer(d18:1/24:1),
 CE 20:4/DAG 16:1/16:1, Cer(d18:0/22:0)/PE 36:2, Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:0/24:0)/DAG 16:1/16:1,
 Cer(d18:1/24:1), GD3-d18:1/16:0/GlcCer(d18:1/24:1), GlcCer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/26:1), GM3-d18:1/18:0/GlcCer(d18:1/24:1),
 GM3-d18:1/18:0/GM3-d18:1/24:1, GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/24:1, GM3-d18:1/21:0/GM3-d18:1/24:1, GM3-d18:1/22:1/GM3-d18:1/24:1,
 GM3-d18:1/23:0/GM3-d18:1/24:1, PC 16:0/18:2/PE 36:2, PC 32:1/PC 36:1, PC 34:1/PE 36:2, PC 34:2/PE 36:2, PC 34:3/PE 36:2,
 PC 36:2/PE 36:2, SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH)/SM (d18:1/24:1)(d18:1/23:2-OH), SM (d18:1/18:1)/SM (d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH),
 SM(d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)/SM (d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH), SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)/Cer total, CE 18:2/Cer(d18:1/22:0),
 PC 36:4/PC 38:0, CE 18:2/Cer total, CE 20:4/Cer(d18:1/22:0), CE 18:1/LacCer(d18:1/16:0), CE 18:1/GlcCer(d18:1/18:0), CE 18:1/LacCer(d18:1/22:0),
 CE total/LacCer total, CE 18:1/LacCer total, CE 18:1/LacCer(d18:1/24:1), CE 20:4/Cer(d18:1/24:1), LPC 18:2/LacCer(d18:1/22:0),
 CE 20:4/LacCer total, CE 17:1/LacCer(d18:1/20:0), CE 20:4/LacCer(d18:1/24:1), CE 16:1/GlcCer(d18:1/18:0), LPC 20:4/PC 38:0, GM3-d2 8:1/20:0/GM3-d18:1/22:0,
 GM3-d18:1/22:1/GM3-d18:1/24:1, Cer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/16:0), GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/24:1, CE 18:2/GlcCer(d18:1/26:1),
 CE 18:3/Cer(d18:1/16:0), CE 18:2/Cer(d18:1/24:1), GD3-d18:1/16:0/GM3-d18:1/24:1, Cer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/24:1),
 CE 16:1/LPC 16:0, CE 16:1/CE 20:3, CE 16:1/LPC 18:1, CE 16:1/DAG 16:1/16:1 y CE 16:1/LacCer(d18:1/16:0) (ver Tablas 6, 9, 12 y 15).

En una realización, la una o más relaciones cuyo incremento se compara con el control se selecciona(n) de:

CE 19:1/LPC 20:4, Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2, Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:2, PC 38:0/PC 38:5, LacCer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4,
 GlcCer(d18:1/26:1)/SM (d18:1/24:2-OH) (d18:1/25:1), Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH), Cer(d18:1/16:0)/PC 18:1/18:2,
 Cer(d18:1/16:0)/PC 35:3 (PC O-34:3), GlcCer(d18:1/16:0)/LPC 18:2, LacCer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH),
 LacCer(d18:1/22:0)/PC 35:4 (PC O-36:4), LacCer(d18:1/24:1)/CE total, Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3, Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1, LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4,
 Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/26:0), DAG 16:1/16:1/PC 32:1, GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH), y GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/18:1).

En otra realización preferida, la una o más relaciones lípido-lípido cuyo descenso se compara con el control se selecciona(n) de:

CE 16:0/Cer(d18:1/16:0), CE 18:2/Cer(d18:1/16:0), CE 20:4/GlcCer(d18:1/16:0), CE 18:1/Cer(d18:1/16:0), CE 22:6/Cer(d18:1/16:0),
 CE 16:1/PC 37:2 (PC O-38:2), CE 18:0/Cer(d18:1/16:0), CE 18:2/GlcCer(d18:1/16:0), CE

16:0/GlcCer(d18:1/16:0), LPC 20:4/PC 35:1 (PC O-36:1), CE total/LacCer total, CE 20:4/Cer(d18:1/24:1), CE 16:1/DAG 16:1/16:1, CE 18:2/Cer(d18:1/24:1), CE 18:2/Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/24:0)/Cer(d18:1/24:1), Cer(d18:0/24:0)/DAG 16:1/16:1, Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0), GD3-d18:1/16:0/GlcCer(d18:1/24:1), GlcCer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/26:1), GM3-d18:1/22:1/GM3-d18:1/24:1, GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/24:1, GM3-d18:1/18:0/GlcCer(d18:1/24:1), PC 16:0/18:2/PE 36:2, SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)/SM (d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH), CE 16:1/CE 20:3, CE 16:1/Cer(d18:1/16:0), y CE 16:1/LPC 16:0 (ver Tablas 19 y 20).

En una realización particularmente preferida, la una o más relaciones lípido-lípido cuyo incremento se compara con el control se selecciona(n) de:

Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1, LacCer(d18:1/24:1)/CE total, CE 19:1/LPC 20:4, y Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3;

y la relación lípido-lípido cuya expresión se compara con el control es: CE 20:4/Cer(18:1/24:1) (ver Tabla 23).

En todavía otra realización alternativa descrita o reivindicada en el presente documento, se proporciona un método para determinar si un sujeto está en riesgo de desarrollar, o está sufriendo, aterosclerosis o una afección cardiovascular (CVD) y/o una o más de sus complicaciones, tal como AMI o muerte CVD, que comprende determinar en una muestra de dicho sujeto una o más relaciones de concentración lípido-clínica, en donde un aumento o disminución de la(s) relación(es) de concentración lípido-clínica, al compararse con una muestra control, es indicativo de que dicho sujeto sufre o tiene un riesgo elevado de desarrollar aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones, tal como AMI o muerte por CVD, en donde la una o más relaciones de concentración lípido-clínica cuyo incremento se compara con el control se selecciona(n) de:

Cer(d18:0/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:0/22:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), Cer(d18:0/22:0)/HDL éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:0/24:1)/apolipoproteína A-II (mg/dL), Cer(d18:0/24:1)/éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:0/24:1)/HDL éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína B (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína E (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/índice de masa corporal (kg/m^2), Cer(d18:1/16:0)/éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/colesterol libre(mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/HDL colesterol (EDTA) (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/HDL éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/HDL fosfolípido (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/LDL fosfolípido (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/fosfolípido (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/colesterol total (EDTA) (mg/dL), Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-II (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/HDL éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/colesterol total (EDTA) (mg/dL), GlcCer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), GlcCer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), GlcCer(d18:1/16:0)/éster de colesterol (mg/dL), GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), GlcCer(d18:1/18:0)/éster de colesterol (mg/dL), GlcCer(d18:1/26:1)/apolipoproteína A-II (mg/dL), GlcCer(d18:1/26:1)/éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/HDL colesterol (EDTA) (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/HDL éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/LDL colesterol libre (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/colesterol total (EDTA) (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-II (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/HDL éster de colesterol (mg/dL), PC 18:0/20:3/VLDL apolipoproteína B (mg/dL), Cer total/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer total/apolipoproteína A-II (mg/dL), LacCer total/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer total/apolipoproteína A-II (mg/dL), DAG 16:1/16:1/HDL, GM3-d18:1/24:2/HDL, GlcCer(d18:1/26:1)/HDL, Cer(d18:1/24:1)/LDL, GM3-d18:1/16:0/HDL, Cer(d18:1/24:1)/Col, Cer(d18:1/16:0)/Col, Cer(d18:1/24:1)/HDL, GM3-d18:1/24:1/HDL, GlcCer(d18:1/24:1)/HDL, Cer(d18:1/16:0)/HDL, Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína E (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/HDL éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/HDL éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/24:0)/HDL éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/24:0)/apolipoproteína C-II (mg/dL), GlcCer(d18:1/16:0)/HDL éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer total/HDL éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/HDL colesterol (EDTA) (mg/dL), Cer(d18:1/20:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/24:0)/HDL colesterol (EDTA) (mg/dL), LacCer(d18:1/18:0)/LDL colesterol (EDTA) (mg/dL), Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/16:0)/HDL éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/éster de colesterol (mg/dL), LacCer total/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:1/20:0)/HDL fosfolípido (mg/dL), LacCer total/éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/LDL éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/colesterol total (EDTA) (mg/dL), GlcCer(d18:1/24:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/LDL colesterol (EDTA) (mg/dL), Cer(18:1/24:1)/LDL fosfolípido (mg/dL), GlcCer total/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/LDL colesterol libre (mg/dL), Cer(d18:1/22:0)/éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína B (mg/dL), Cer(d18:1/22:0)/LDL colesterol (EDTA) (mg/dL), Cer total/éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/16:0)/éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/22:0)/colesterol total (EDTA) (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/HDL colesterol libre(mg/dL), LacCer total/LDL éster de colesterol (mg/dL), LacCer total/LDL colesterol (EDTA) (mg/dL), Cer total/colesterol total (EDTA) (mg/dL), LacCer total/fosfolípido

(mg/dL), GlcCer(d18:1/20:0)/ éster de colesterol (mg/dL), LacCer total/HDL colesterol libre (mg/dL), LacCer total/apolipoproteína B (mg/dL), LacCer(d18:1/16:0)/LDL éster de colesterol (mg/dL), LacCer total/LDL fosfolípido (mg/dL), LacCer(d18:1/16:0)/LDL colesterol (EDTA) (mg/dL), GlcCer(d18:1/24:1)/HDL, DAG 16:1/16:1/HDL, Cer(d18:1/24:1)/LDL, Cer(d18:1/24:1)/Col, y Cer(d18:1/16:0)/Col;

y en donde una o más relaciones de concentración lípido-clínica cuyo descenso se compara con el control se selecciona(n) de:

CE 14:0/ácidos grasos libres (mmol/L), CE 16:0/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 17:1/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 17:1/ácidos grasos libres (mmol/L), CE 17:1/glicerol libre (mg/dL), CE 18:0/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 18:1/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 18:2/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 20:3/ácidos grasos libres (mmol/L), CE 20:4/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 20:4/ácidos grasos libres (mmol/L), LPC 18:2/apolipoproteína C-III (mg/dL), PC 18:1/18:2/apolipoproteína C-III (mg/dL), PC 39:0 (PC O-40:0)/ácidos grasos libres (mmol/L), PC 40:7/ácidos grasos libres (mmol/L), SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)/apolipoproteína C-III (mg/dL), SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)/ácidos grasos libres (mmol/L), SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH)/ácidos grasos libres (mmol/L), CE total/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 14:0/TG, CE 16:0/TG, CE 16:1/Col, CE 16:1/TG, CE 18:0/TG, CE 18:2/TG, CE 18:3/TG, CE 20:4/TG, Cer(d18:0/22:0)/TG, Cer(d18:0/24:0)/TG, Cer(d18:0/24:1)/TG, Cer(d18:1/24:0)/TG, Cer(d18:1/26:0)/TG, DAG 18:1/18:2/TG, GD1-d18:1/16:0/TG, GD3-d18:1/16:0/TG, GM3-d18:1/18:0/TG, GM3-d18:1/21:0/TG, LacCer(d18:1/22:0)/TG, PC 16:0/16:1/TG, PC 16:0/18:1/TG, PC 16:0/18:2/TG, PC 16:0/20:4/TG, PC 16:0/22:5/TG, PC 16:0/22:6/TG, PC 18:0/18:2/TG, PC 18:0/20:3/TG, PC 18:2/18:2/TG, PC 30:0/TG, PC 32:1/TG, PC 34:1/TG, PC 34:2/TG, PC 34:3/TG, PC 35:2/TG, PC 36:2/TG, PC 36:4/TG, PC 38:3/TG, PC 38:4/TG, PC 40:6/TG, PC 35:2 (PC O-36:2)/TG, PI 36:2/TG, PI 38:3/TG, PI 38:4/TG, SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)/TG, SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH)/TG, SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)/TG, SM (d18:1/18:1)/TG, SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)/TG, SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)/TG, CE 20:4/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 14:0/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 20:4/ácidos grasos libres (mmol/L), LPC 20:4/ácidos grasos libres (mmol/L), PC O total/proteína C reactiva (mg/dL), Cer(d18:1/24:0)/Col, CE 18:0/LDL, CE 18:2/LDL, Cer(d18:1/26:0)/Col, CE 18:2/Col, CE 20:5/LDL, CE 18:3/Col, CE 20:5/Col, PE 38:5/TG, CE 17:0/TG, CE 16:1/Col, Cer(d18:1/22:0)/TG, PE 38:4/TG, Cer(d18:1/18:0)/TG, CE 22:6/TG, CE 15:0/TG, DAG 18:1/18:2/TG, PC 18:0/20:5/TG, PC 32:0/TG, CE 16:0/TG, Cer(d18:1/24:0)/TG, CE 20:5/TG, PC 40:6/TG, GM3-d18:1/21:0/TG; SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)/TG, PC 35:2 (PC O-36:2)/TG, CE 18:3/TG, PC 35:2 (PC O-34:2)/TG, PC 16:0/20:5/TG, CE 18:2/TG, CE 18:0/TG, PC 16:0/18:2/TG, PC 16:0/22:6/TG, CE 14:0/TG, PC 34:1/TG, SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)/TG, PC 36:5/TG, PC 38:3/TG, PC 18:0/20:3/TG, SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)/TG, PC 34:2/TG, SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)/TG, CE 16:1/TG, PC 18:2/18:2/TG y PC 32:1/TG. (ver Tablas 7, 10, 13 y 16).

En una realización preferida, la una o más relaciones de concentración lípido-clínica cuyo incremento se compara con el control se selecciona(n) de:

Cer(d18:0/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:0/24:1)/ éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dL), GlcCer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/HDL éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/HDL éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/colesterol total (EDTA) (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/HDL, Cer(d18:1/24:1)/HDL, DAG 16:1/16:1/HDL, GlcCer(d18:1/24:1)/HDL, GlcCer(d18:1/26:1)/HDL, GM3-d18:1/16:0/HDL, GM3-d18:1/24:1/HDL, Cer(d18:1/24:1)/Col, y GM3-d18:1/24:2/HDL.

En otra realización preferida, el uno o más relaciones de concentración lípido-clínica cuyo descenso se compara con el control se selecciona(n) de:

LPC 18:2/apolipoproteína C-III (mg/dL), SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH)/ácidos grasos libres (mmol/L), CE 18:2/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 20:4/apolipoproteína C-III (mg/dL), Cer(d18:0/24:0)/TG, DAG 18:1/18:2/TG, PC 18:0/20:3/TG, CE 18:2/TG, SM (d18:1/18:1)/TG, Cer(d18:1/24:0)/TG, PI 38:3/TG, GD3-d18:1/16:0/TG, LacCer(d18:1/22:0)/TG, GM3-d18:1/21:0/TG, GD1-d18:1/16:0/TG, GM3-d18:1/18:0/TG, PC 16:0/18:2/TG, CE 16:1/TG, SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)/TG, SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)/TG, PC 18:2/18:2/TG, y CE 16:1/Col. (ver Tablas 21 y 22).

En una realización particularmente preferida, la relación de concentración lípido-clínica cuyo incremento se compara con el control es: GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL) (ver Tabla 23).

En otro aspecto descrito o reivindicado del presente documento se proporciona un método para evaluar la eficacia de un tratamiento de la aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones, tal como AMI o muerte por CVD, en un sujeto, que comprende determinar en una muestra de dicho sujeto la(s) concentración/concentraciones de uno o más lípidos en dicha muestra, en donde un incremento o descenso de la concentración/concentraciones en dicha muestra, cuando se compara con una muestra control, es indicativo de la eficacia de dicho tratamiento, en donde el

uno o más lípidos cuyo incremento de concentración se compara con el control se selecciona(n) de:

5 Cer(d18:0/22:0), Cer(d18:0/24:0), Cer(d18:0/24:1), Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/20:0),
Cer(d18:1/24:1), GlcCer(d18:1/16:0), GlcCer(d18:1/18:0), LacCer(d18:1/18:0), LacCer(d18:1/20:0),
LacCer(d18:1/22:0), LacCer(d18:1/24:1), LacCer total; LacCer(d18:1/24:0), Cer total, GlcCer(d18:1/24:0), GlcCer
total y LacCer(d18:1/16:0);

y en donde el uno o más lípidos cuyo descenso de concentración se compara con el control se selecciona(n) de:

10 CE 14:0, CE 16:0, CE 17:1, CE 20:3, PC 35:3 (PC O-34:3), Cer(d18:0/24:0), GD3-d18:1/16:0, PC 16:0/16:1, PC 37:5
(PC O-38:5), SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH), SM (d18:1/18:1), SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH), CE total, GD3
total, PC O total, PC total, PC 16:0/20:4, CE 18:0, Cer(d18:1/26:1), CE 15:0, SM (d18:1/15:0)(d18:1/14:1-OH), GM3-
d18:1/18:0, PC 37:5 (PC O-36:5), GM3-d18:1/21:0, PC 16:0/18:2, PI total, SM(d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH),
15 Cer(d18:1/26:0), PC 18:0/20:5, PI 38:3, PC 40:5, GM2-d18:1/18:0, GM2 total, GD1-d18:1/16:0, PC 16:0/20:5, PC
16:0/22:5, PC 18:0/20:3, PC 16:0/22:6, PI 38:4, y PC 16:0/20:4 (ver Tablas 5 y 8, 11 y 14).

En una realización preferida, el uno o más lípidos cuyo incremento de concentración se compara con el control se selecciona(n) de:

20 Cer(d18:0/22:0), Cer(d18:0/24:0), Cer(d18:0/24:1), Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:1),
GlcCer(d18:1/16:0), GlcCer(d18:1/18:0), LacCer(d18:1/18:0), LacCer(d18:1/20:0), LacCer(d18:1/22:0), y
LacCer(d18:1/24:1).

En otra realización preferida, el uno o más lípidos cuyo descenso de concentración se compara con el control se selecciona(n) de:

25 CE 16:0, CE 17:1, PC 35:3 (PC O-34:3), CE 14:0, CE 20:3, CE total, Cer(d18:0/24:0), GD3-d18:1/16:0, PC 16:0/16:1,
PC 37:5 (PC O-38:5), SM (d18:1/18:1), SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH), SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH), GD3
total, y PC total (ver Tablas 17 y 18).

30 En una realización particularmente preferida, el uno o más lípidos cuyo incremento de concentración se compara
con el control se selecciona de:

35 Cer(d18:1/16:0), LacCer(d18:1/22:0), y LacCer(d18:1/24:1);

Y el uno o más lípidos cuyo descenso de concentración es comparado con el control se selecciona(n) de:

CE 14:0 y CE 20:3 (ver Tabla 23).

40 En otra realización alternativa descrita o reivindicada en el presente documento se proporciona un método para
determinar la eficacia de un tratamiento de la aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones, tal como
AMI o muerte por CVD, en un sujeto, que comprende determinar en una muestra de dicho sujeto una o más
relaciones lípido-lípido, en donde un incremento o descenso de la(s) relación(es) en dicha muestra, cuando se
45 compara con una muestra control, es indicativo de la eficacia de dicho tratamiento, en donde la una o más
relaciones lípido-lípido cuyo incremento se compara con el control se selecciona(n) de:

50 CE 19:1/LPC 20:4, Cer(d18:1/16:0)/LPC 16:0, Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1, Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:2,
Cer(d18:1/16:0)/PC 16:0/20:4, Cer(d18:1/16:0)/PC 18:1/18:2, Cer(d18:1/16:0)/PC 33:2 (PC O-34:2),
Cer(d18:1/16:0)/PC 35:3 (PC O-36:3), Cer(d18:1/16:0)/PC 35:4 (PC O-36:4), Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3,
Cer(d18:1/16:0)/PC 36:4, Cer(d18:1/16:0)/PC 33:3 (PC O-34:3), Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/18:0),
Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH), Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH),
Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH), Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH),
Cer(d18:1/16:0)/CE total, Cer(d18:1/16:0)/LPC total, Cer(d18:1/16:0)/PC total, Cer(d18:1/20:0)/LPC 18:2,
Cer(d18:1/22:0)/LPC 18:2, Cer(d18:1/22:0)/PC 33:3 (PC O-34:3), Cer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH),
55 Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2, Cer(d18:1/24:1)/PC 33:3 (PC O-34:3), Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH),
Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH), Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH),
GlcCer(d18:1/16:0)/LPC 18:2, GlcCer(d18:1/18:0)/LPC 18:2, GlcCer(d18:1/26:1)/SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH),
LacCer(d18:1/18:0)/PC 36:4, LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4, LacCer(d18:1/22:0)/PC 18:0/20:4,
LacCer(d18:1/22:0)/PC 35:4 (PC O-36:4), LacCer(d18:1/22:0)/PC 36:4, LacCer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/24:0)
60 (d18:1/23:1-OH), LacCer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH), LacCer(d18:1/22:0)/CE total,
LacCer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4, LacCer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4, LacCer(d18:1/24:1)/PC 36:4,
LacCer(d18:1/24:1)/CE total, PC 38:0/PC 38:5, Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/26:0), DAG 16:1/16:1/PC 32:1, DAG
16:1/16:1/PI 38:4, GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH), GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/18:1),
GlcCer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH), SM (d18:1/16:0) (d18:1/15:1-OH)/SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-
65 OH); PC 18:0/20:3/PC33:3(PC O-34:3),GlcCer(d18:1/26:1)/LPC 18:2, LacCer(d18:1/24:1)/CE total,

Cer(d18:1/24:1)/CE total, LacCer(d18:1/22:0)/CE total, CE 22:2/LPC 20:4, Cer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH), Cer(d18:1/22:0)/CE total, LacCer(d18:1/18:0)/PC 40:7, GlcCer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH), Cer(d18:1/24:1)/PC35:4(PC O-36:4), Cer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH), Cer(d18:1/20:0)/CE total, Cer(d18:1/16:0)/PC 36:2, Cer(d18:1/16:0)/PC 18:0/18:2, Cer(d18:1/22:0)/PC 40:7, Cer(d18:1/22:0)/PC 39:0 (PC O-40:0), GlcCer(d18:1/18:0)/LPC 18:1, CE 20:0/PC 40:4, GlcCer(d18:1/16:0)/PC 36:2, LacCer(d18:1/16:0)/PC 35:2 (PC O-36:2), PC 39:7 (PC O-40:7)/CE total, PC 38:0/CE total, PC 38:0/PC 35:6 (PC O-36:5), LacCer total/PC O total, SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)/SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH), LPC 18:1/PC 32:1, Cer(d18:1/24:1)/PC 32:1, GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH), GM3-d18:1/24:1/PC 32:1, DAG 16:1/16:1/PC 30:0, Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/18:1), GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/18:1), GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH), Cer(d18:1/16:0)/PC 32:1, LacCer(d18:1/16:0)/PC 40:6, Cer(d18:1/24:1)/PC 38:4, LPC 18:0/PC 32:1, Cer(d18:1/24:1)/PC 34:2, GM3-d18:1/24:2/SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH), GM3-d18:1/24:2/PC 32:1, GM3-d18:1/24:1/PC 34:2, GlcCer(d18:1/16:0)/PC 32:1, GM3-d18:1/24:1/PC 36:4, GM3-d18:1/16:0/SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH), GM3-d18:1/24:1/PC 34:1, Cer(d18:1/16:0)/PC 34:2, GlcCer(d18:1/16:0)/PC 34:2, GM3-d18:1/16:0/PC 32:1, Cer(d18:1/16:0)/PC 34:1, Cer(d18:1/24:1)/PC 34:3, GlcCer(d18:1/16:0)/PC 34:1, GM3-d18:1/18:0/PC 32:1, Cer(d18:1/16:0)/PC 34:3, GlcCer(d18:1/16:0)/PC 34:3, LPC 16:0/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH), GlcCer(d18:1/20:0)/PC 34:3 y GlcCer(d18:1/18:0)/PC 34:3;

y en donde una o más relaciones lípido-lípido cuyo descenso se compara con el control se selecciona(n) de:

LPC 20:4/PC 35:1 (PC O-36:1), CE 20:4/GlcCer(d18:1/26:1), CE 16:1/LacCer total, CE 22:6/LacCer(d18:1/22:0), CE 16:1/PC 37:2 (PC O-38:2), CE 16:0/GlcCer(d18:1/16:0), CE 22:6/Cer(d18:1/16:0), CE 14:0/PC 37:2 (PC O-38:2), CE 16:0/LacCer total, CE 18:2/Cer(d18:1/16:0), CE 16:0/LacCer(d18:1/22:0), CE 20:4/GlcCer(d18:1/24:1), CE 18:1/GlcCer(d18:1/16:0), CE 20:4/GlcCer(d18:1/16:0), CE 18:0/Cer(d18:1/16:0), LPC 20:4/PC 37:2 (PC O-38:2), CE 16:0/Cer(d18:1/24:1), CE 17:1/LacCer(d18:1/22:0), CE 18:2/GlcCer(d18:1/16:0), CE 22:6/GlcCer(d18:1/16:0), CE total/LacCer total, CE 14:0/Cer(d18:1/24:1), CE 20:4/LacCer(d18:1/16:0), CE 22:6/LacCer total, CE 22:6/LacCer(d18:1/24:1), CE 18:1/Cer(d18:1/16:0), CE 16:1/Cer(d18:1/16:0), CE 16:1/LacCer(d18:1/22:0), CE 16:0/LacCer(d18:1/16:0), CE 16:1/CE 22:2, CE 16:1/Cer(d18:1/24:1), CE 22:6/LacCer(d18:1/18:0), CE 22:6/LacCer(d18:1/20:0), CE 20:4/LacCer(d18:1/22:0), CE 20:4/Cer(d18:1/24:1), CE 16:1/CE 20:0, CE 20:4/Cer(d18:1/16:0), LPC 20:4/PC 37:2 (PC O-38:2), CE 20:4/GlcCer total, CE 20:4/LacCer total, CE 20:4/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH), LPC 20:4/PC 35:1 (PC O-36:1), CE 14:0/Cer(d18:1/16:0), CE 17:1/Cer(d18:1/16:0), CE 17:1/Cer(d18:1/24:1), CE 20:4/GlcCer(d18:1/18:0), CE 16:0/Cer(d18:1/16:0), CE 18:1/Cer(d18:1/24:1), CE 16:0/Cer(d18:1/24:1), CE 16:0/DAG 16:1/16:1, CE 16:1/CE 20:3, CE 16:1/DAG 16:1/16:1, CE 16:1/GM3-d18:1/24:1, CE 16:1/LPC 16:0, CE 18:2/Cer(d18:1/24:1), CE 18:2/DAG 16:1/16:1, CE 18:2/GlcCer(d18:1/24:1), CE 18:2/GM3-d18:1/24:1, CE 18:3/Cer(d18:1/24:1), CE 20:4/DAG 16:1/16:1, Cer(d18:0/22:0)/PE 36:2, Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:0/24:0)/DAG 16:1/16:1, Cer(d18:1/24:0)/Cer(d18:1/24:1), GD3-d18:1/16:0/GlcCer(d18:1/24:1), GlcCer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/26:1), GM3-d18:1/18:0/GlcCer(d18:1/24:1), GM3-d18:1/18:0/GM3-d18:1/24:1, GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/24:1, GM3-d18:1/21:0/GM3-d18:1/24:1, GM3-d18:1/22:1/GM3-d18:1/24:1, GM3-d18:1/23:0/GM3-d18:1/24:1, PC 16:0/18:2/PE 36:2, PC 32:1/PC 36:1, PC 34:1/PE 36:2, PC 34:2/PE 36:2, PC 34:3/PE 36:2, PC 36:2/PE 36:2, SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH)/SM (d18:1/24:1)(d18:1/23:2-OH), SM (d18:1/18:1)/SM (d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH), SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)/SM (d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH), SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)/Cer total, CE 18:2/Cer(d18:1/22:0), PC 36:4/PC 38:0, CE 18:2/Cer total, CE 20:4/Cer(d18:1/22:0), CE 18:1/LacCer(d18:1/16:0), CE 18:1/GlcCer(d18:1/18:0), CE 18:1/LacCer(d18:1/22:0), CE total/LacCer total, CE 18:1/LacCer total, CE 18:1LacCer(d18:24:1), CE 20:4/Cer(d18:1/24:1), LPC 18:2/LacCer(d18:1/22:0), CE 20:4/ LacCer total, CE 17:1/LacCer(d18:1/20:0), CE 20:4/LacCer(d18:1/24:1), CE 16:1GlcCer(d18:1/18:0), LPC 20:4/PC 38:0, GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/22:0, GM3-d18:1/22:1GM3-d18:1/24:1, Cer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/16:0), GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/24:1, CE 18:2/GlcCer(d18:1/26:1), CE 18:3/Cer(d18:1/16:0), CE 18:2/Cer(d18:1/24:1), GD3-d18:1/16:0/GM3-d1:1/24:1, Cer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/24:1), CE 16:1/LPC 16:0, CE 16:1/CE 20:3, CE 16:1/LPC 18:1, CE 16:1/DAG 16:1/16:1 y CE 16:1/LacCer(d18:1/16:0) (ver Tablas 6 y 9).

En una realización preferida, la una o más relaciones de lípido-lípido cuyo incremento se compara con el control se selecciona(n) de:

CE 19:1/LPC 20:4, Cer(d1:124:1)/LPC 18:2, Cer(d1:116:0)/LPC 18:2, PC 38:0/PC 38:5, LacCer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4, GlcCer(d18:1/26:1)/SM (d18:1/24:2-OH) (d18:1/25:1), Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH), Cer(d18:1/16:0)/PC 18:1/18:2, Cer(d18:1/16:0)/PC 35:3 (PC O-34:3), GlcCer(d18:1/16:0)/LPC 18:2, LacCer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH), LacCer(d18:1/22:0)/PC 35:4 (PC O-36:4), LacCer(d18:1/24:1)/CE total, Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3, Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1, LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4, Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/26:0), DAG 16:1/16:1/PC 32:1, GM3-d18:1/24:1/SM(d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH), y GM3-d18:1/24:1/SM(d18:1/18:1).

En otra realización preferida, la una o más relaciones lípido-lípido cuyo descenso se compara con el control se selecciona(n) de:

CE 16:0/Cer(d18:1/16:0), CE 18:2/Cer(d18:1/16:0), CE 20:4/GlcCer(d18:1/16:0), CE 18:1/Cer(d18:1/16:0), CE

22:6/Cer(d18:1/16:0), CE 16:1/PC 37:2 (PC O-38:2), CE 18:0/Cer(d18:1/16:0), CE 18:2/GlcCer(d18:1/16:0), CE 16:0/GlcCer(d18:1/16:0), LPC 20:4/PC 35:1 (PC O-36:1), CE total/LacCer total, CE 20:4/Cer(d18:1/24:1), CE 16:1/DAG 16:1/16:1, CE 18:2/Cer(d18:1/24:1), CE 18:2/Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/24:0)/Cer(d18:1/24:1), Cer(d18:0/24:0)/DAG 16:1/16:1, Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0), GD3-d18:1/16:0/GlcCer(d18:1/24:1), GlcCer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/26:1), GM3-d18:1/22:1/GM3-d18:1/24:1, GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/24:1, GM3-d18:1/18:0/GlcCer(d18:1/24:1), PC 16:0/18:2/PE 36:2, SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)/SM (d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH), CE 16:1/CE 20:3, CE 16:1/Cer(d18:1/16:0), y CE 16:1/LPC 16:0 (ver Tablas 19 y 20).

En una realización particularmente preferida, la una o más relaciones cuya expresión se compara con el control se selecciona(n) de:

Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1, LacCer(d18:1/24:1)/CE total, CE 19:1/LPC 20:4, y Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3; y la relación lípido-lípido cuyo descenso se compara con el control es: CE 20:4/Cer(18:1/24:1) (ver Tabla 23).

En todavía otra realización alternativa descrita o reivindicada en el presente documento, se proporciona un método para evaluar la eficacia de un tratamiento de la aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones, tal como AMI o muerte por CVD, en un sujeto, que comprende determinar en una muestra de dicho sujeto una o más relaciones de concentración lípido-clínica, en donde un incremento o descenso de la relación o relaciones de concentración lípido-clínica en dicha muestra, cuando se compara con una muestra control, es indicativo de la eficacia de dicho tratamiento, en donde la una o más relaciones de concentración lípido-clínica cuyo incremento se compara con el control se selecciona(n) de:

Cer(d18:0/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:0/22:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), Cer(d18:0/22:0)/HDL éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:0/24:1)/apolipoproteína A-II (mg/dL), Cer(d18:0/24:1)/éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:0/24:1)/HDL éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína B (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína E (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/índice de masa corporal (kg/m^2), Cer(d18:1/16:0)/éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/colesterol libre (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/HDL colesterol (EDTA) (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/HDL éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/HDL fosfolípido (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/LDL fosfolípido (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/fosfolípido (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/colesterol total (EDTA) (mg/dL), Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-II (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/HDL éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/colesterol total (EDTA) (mg/dL), GlcCer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), GlcCer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), GlcCer(d18:1/16:0)/éster de colesterol (mg/dL), GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), GlcCer(d18:1/18:0)/éster de colesterol (mg/dL), GlcCer(d18:1/26:1)/apolipoproteína A-II (mg/dL), GlcCer(d18:1/26:1)/éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/HDL colesterol (EDTA) (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/HDL éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/LDL colesterol libre (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/colesterol total (EDTA) (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-II (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/éster de colesterol (mg/dL), PC 18:0/20:3/VLDL apolipoproteína B (mg/dL), Cer total/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer total/apolipoproteína A-II (mg/dL), LacCer total/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer total/apolipoproteína A-II (mg/dL), DAG 16:1/16:1/HDL, GM3-d18:1/24:2/HDL, GlcCer(d18:1/26:1)/HDL, Cer(d18:1/24:1)/LDL, GM3-d18:1/16:0/HDL, Cer(d18:1/24:1)/Col, Cer(d18:1/16:0)/Col, Cer(d18:1/24:1)/HDL, GM3-d18:1/24:1/HDL, GlcCer(d18:1/24:1)/HDL, Cer(d18:1/16:0)/HDL; Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína E (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/HDL éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/HDL éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/24:0)/HDL éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/24:0)/apolipoproteína C-II (mg/dL), GlcCer(d18:1/16:0)/HDL éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer total/HDL éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/HDL colesterol (EDTA) (mg/dL), Cer(d18:1/20:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/24:0)/HDL colesterol (EDTA) (mg/dL), LacCer(d18:1/18:0)/LDL colesterol (EDTA) (mg/dL), Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/16:0)/HDL éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/éster de colesterol (mg/dL), LacCer total/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:1/20:0)/HDL fosfolípido (mg/dL), LacCer total/éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/LDL éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/colesterol total (EDTA) (mg/dL), GlcCer(d18:1/24:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/LDL colesterol (EDTA) (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/LDL fosfolípido (mg/dL), GlcCer total/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/LDL colesterol libre (mg/dL), Cer(d18:1/22:0)/éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína B (mg/dL), Cer(d18:1/22:0)/LDL colesterol (EDTA) (mg/dL), Cer total/éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/16:0)/éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/22:0)/colesterol total (EDTA) (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/HDL colesterol libre (mg/dL), LacCer total/LDL éster de colesterol (mg/dL), LacCer total/LDL colesterol (EDTA) (mg/dL), Cer total/colesterol total (EDTA) (mg/dL), LacCer total/fosfolípido (mg/dL), GlcCer(d18:1/20:0)/éster de colesterol (mg/dL), LacCer total/HDL colesterol libre (mg/dL), LacCer

total/apolipoproteína B (mg/dL), LacCer(d18:1/16:0)/LDL éster de colesterol (mg/dL), LacCer total/LDL fosfolípido (mg/dL), LacCer(d18:1/16:0)/LDL colesterol (EDTA) (mg/dL), GlcCer(d18:1/24:1)/HDL, DAG 16:1/16:1/HDL, Cer(d18:1/24:1)/LDL, Cer(d18:1/24:1)/Col, y Cer(d18:1/16:0)/Col; y en donde la una o más relaciones de concentración lípido-clínica cuyo descenso se compara con el control se selecciona(n) de:

CE 14:0/ácidos grasos libres (mmol/L), CE 16:0/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 17:1/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 17:1/ácidos grasos libres (mmol/L), CE 17:1/glicerol libre (mg/dL), CE 18:0/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 18:1/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 18:2/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 20:3/ácidos grasos libres (mmol/L), CE 20:4/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 20:4/ácidos grasos libres (mmol/L), LPC 18:2/apolipoproteína C-III (mg/dL), PC 18:1/18:2/apolipoproteína C-III (mg/dL), PC 39:0 (PC O-40:0)/ácidos grasos libres (mmol/L), PC 40:7/ácidos grasos libres (mmol/L), SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)/apolipoproteína C-III (mg/dL), SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)/ácidos grasos libres (mmol/L), SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH)/ácidos grasos libres (mmol/L), CE total/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 14:0/TG, CE 16:0/TG, CE 16:1/Col, CE 16:1/TG, CE 18:0/TG, CE 18:2/TG, CE 18:3/TG, CE 20:4/TG, Cer(d18:0/22:0)/TG, Cer(d18:0/24:0)/TG, Cer(d18:0/24:1)/TG, Cer(d18:1/24:0)/TG, Cer(d18:1/26:0)/TG, DAG 18:1/18:2/TG, GD1-d18:1/16:0/TG, GD3-d18:1/16:0/TG, GM3-d18:1/18:0/TG, GM3-d18:1/21:0/TG, LacCer(d18:1/22:0)/TG, PC 16:0/16:1/TG, PC 16:0/18:1/TG, PC 16:0/18:2/TG, PC 16:0/20:4/TG, PC 16:0/22:5/TG, PC 16:0/22:6/TG, PC 18:0/18:2/TG, PC 18:0/20:3/TG, PC 18:2/18:2/TG, PC 30:0/TG, PC 32:1/TG, PC 34:1/TG, PC 34:2/TG, PC 34:3/TG, PC 35:2/TG, PC 36:2/TG, PC 36:4/TG, PC 38:3/TG, PC 38:4/TG, PC 40:6/TG, PC 35:2 (PC O-36:2)/TG, PI 36:2/TG, PI 38:3/TG, PI 38:4/TG, SM(d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)/TG, SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH)/TG, SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)/TG, SM (d18:1/18:1)/TG, SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)/TG, SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)/TG, CE 20:4/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 14:0/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 20:4/ácidos grasos libres (mmol/L), LPC 20:4/ácidos grasos libres (mmol/L), PC O total/proteína C reactiva (mg/dL), Cer(d18:1/24:0)/Col, CE 18:0/LDL, CE 18:2/LDL, Cer(d18:1/26:0)/Col, CE 18:2/Col, CE 20:5/LDL, CE 18:3/Col, CE 20:5/Col, PE 38:5/TG, CE 17:0/TG, CE 16:1/Col, Cer(d18:1/22:0)/TG, PE 38:4/TG, Cer(d18:1/18:0)/TG, CE 22:6/TG, CE 15:0/TG, DAG 18:1/18:2/TG, PC 18:0/20:5/TG, PC 32:0/TG, CE 16:0/TG, Cer(d18:1/24:0)/TG, CE 20:5/TG, PC 40:6/TG, GM3-d18:1/21:0/TG, SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)/TG, PC 35:2 (PC O-36:2)/TG, CE 18:3/TG, PC 35:2 (PC O-34:2)/TG, PC 16:0/20:5/TG, CE 18:2/TG, CE 18:0/TG, PC 16:0/18:2/TG, PC 16:0/22:6/TG, CE 14:0/TG, PC 34:1/TG, SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)/TG, PC 36:5/TG, PC 38:3/TG, PC 18:0/20:3/TG, SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)/TG, PC 34:2/TG, SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)/TG, CE 16:1/TG, PC 18:2/18:2/TG y PC 32:1/TG (ver Tablas 7, 10, 13 y 16).

En una realización preferida, la una o más relaciones de concentración lípido-clínica cuyo incremento se compara con el control se selecciona(n) de:

Cer(d18:0/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:0/24:1)/éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dL), GlcCer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/HDL éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/HDL éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/colesterol total (EDTA) (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/colesterol total (EDTA) (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/HDL, Cer(d18:1/24:1)/HDL, DAG 16:1/16:1/HDL, GlcCer(d18:1/24:1)/HDL, GlcCer(d18:1/26:1)/HDL, GM3-d18:1/16:0/HDL, GM3-d18:1/24:1/HDL, Cer(d18:1/24:1)/Col, y GM3-d18:1/24:2/HDL.

En otra realización, la una o más relaciones de concentración lípido-clínica cuyo incremento se compara con el control se selecciona de:

LPC 18:2/apolipoproteína C-III (mg/dL), SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH)/ácidos grasos libres (mmol/L), CE 18:2/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 20:4/apolipoproteína C-III (mg/dL), Cer(d18:0/24:0)/TG, DAG 18:1/18:2/TG, PC 18:0/20:3/TG, CE 18:2/TG, SM (d18:1/18:1)/TG, Cer(d18:1/24:0)/TG, PI 38:3/TG, GD3-d18:1/16:0/TG, LacCer(d18:1/22:0)/TG, GM3-d18:1/21:0/TG, GD1-d18:1/16:0/TG, GM3-d18:1/18:0/TG, PC 16:0/18:2/TG, CE 16:1/TG, SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)/TG, SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)/TG, PC 18:2/18:2/TG, y CE 16:1/Col. (ver Tablas 21 y 22).

En una realización particularmente preferida, la relación de concentración lípido-clínica cuyo incremento se compara con el control GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-I(mg/dL) (ver Tabla 23).

En todavía otro aspecto descrito o reivindicado en el presente documento, se proporciona un método de selección de un tratamiento adecuado de la aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones, tal como AMI o muerte por CVD, en un sujeto, que comprende determinar en una muestra de dicho sujeto la concentración de uno o más lípidos, en donde un incremento o descenso de la concentración en dicha muestra, cuando se compara con una muestra control, es indicativo de que dicho sujeto necesita tratamiento o un cambio en, o una suplementación de, un tratamiento ya administrado, en donde el uno o más lípidos cuyo incremento de concentración se compara con el control se selecciona de:

Cer(d18:0/22:0), Cer(d18:0/24:0), Cer(d18:0/24:1), Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/20:0), Cer(d18:1/24:1), GlcCer(d18:1/16:0), GlcCer(d18:1/18:0), LacCer(d18:1/18:0), LacCer(d18:1/20:0), LacCer(d18:1/22:0), LacCer(d18:1/24:1), LacCer total; LacCer(d18:1/24:0), Cer total, GlcCer(d18:1/24:0), GlcCer total y LacCer(d18:1/16:0);

5 y en donde el uno o más lípidos cuyo descenso de concentración se compara con el control se selecciona de:

10 CE 14:0, CE 16:0, CE 17:1, CE 20:3, PC 35:3 (PC O-34:3), Cer(d18:0/24:0), GD3-d18:1/16:0, PC 16:0/16:1, PC 37:5 (PC O-38:5), SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH), SM(d18:1/18:1), SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH), CE total, GD3 total, PC O total, PC total, PC 16:0/20:4, CE 18:0, Cer(d18:1/26:1), CE 15:0, SM (d18:1/15:0)(d18:1/14:1-OH), GM3-d18:1/18:0, PC 37:5 (PC O-36:5), GM3-d18:1/21:0, PC 16:0/18:2, PI total, SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH), Cer(d18:1/26:0), PC 18:0/20:5, PI 38:3, PC 40:5, GM2-d18:1/18:0, GM2 total, GD1-d18:1/16:0, PC 16:0/20:5, PC 16:0/22:5, PC 18:0/20:3, PC 16:0/22:6, PI 38:4, y PC 16:0/20:4 (ver Tablas 5, 8, 11 y 14).

15 En una realización preferida, el uno o más lípidos cuyo incremento de concentración se compara con el control, se selecciona de:

20 Cer(d18:0/22:0), Cer(d18:0/24:0), Cer(d18:0/24:1), Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:1), GlcCer(d18:1/16:0), GlcCer(d18:1/18:0), LacCer(d18:1/18:0), LacCer(d18:1/20:0), LacCer(d18:1/22:0), y LacCer(d18:1/24:1).

En otra realización, el uno o más lípidos cuyo descenso de concentración se compara con el control, se selecciona de:

25 CE 16:0, CE 17:1, PC 35:3 (PC O-34:3), CE 14:0, CE 20:3, CE total, Cer(d18:0/24:0), GD3-d18:1/16:0, PC 16:0/16:1, PC 37:5 (PC O-38:5), SM (d18:1/18:1), SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH), SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH), GD3 total, y PC total (ver Tablas 17 y 18).

30 En una realización particularmente preferida, el uno o más lípidos cuyo incremento se compara con el control se selecciona de:

Cer(d18:1/16:0), LacCer(d18:1/22:0), y LacCer(d18:1/24:1);

35 y el uno o más lípidos cuyo descenso de concentración se compara con el control se selecciona de:

CE 14:0 y CE 20:3 (ver Tabla 23).

40 En una realización alternativa descrita o reivindicada en el presente documento, se proporciona un método de selección de un tratamiento adecuado de la aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones, tal como AMI o muerte por CVD, en un sujeto, que comprende determinar en una muestra de dicho paciente uno o más relaciones lípido-lípido, en donde un incremento o descenso de la(s) relación(es) lípido-lípido, cuando se compara con una muestra control, es indicativo de que dicho sujeto necesita un tratamiento o un cambio en, o una suplementación de, un tratamiento ya administrado, en donde la una o más relaciones lípido-lípido cuyo incremento se compara con el control se selecciona(n) de:

45 CE 19:1/LPC 20:4, Cer(d18:1/16:0)/LPC 16:0, Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1, Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:2, Cer(d18:1/16:0)/PC 16:0/20:4, Cer(d18:1/16:0)/PC 18:1/18:2, Cer(d18:1/16:0)/PC 33:2 (PC O-34:2), Cer(d18:1/16:0)/PC 35:3 (PC O-36:3), Cer(d18:1/16:0)/PC 35:4 (PC O-36:4), Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3, Cer(d18:1/16:0)/PC 36:4, Cer(d18:1/16:0)/PC 33:3 (PC O-34:3), Cer(d18:1/16:0)/SM(d18:1/18:0), Cer(d18:1/16:0)/SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH), Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH), Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH), Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH), Cer(d18:1/16:0)/CE total, Cer(d18:1/16:0)/LPC total, Cer(d18:1/16:0)/PC total, Cer(d18:1/20:0)/LPC 18:2, Cer(d18:1/22:0)/LPC 18:2, Cer(d18:1/22:0)/PC 33:3 (PC O-34:3), Cer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH), Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2, Cer(d18:1/24:1)/PC 33:3 (PC O-34:3), Cer(d18:1/24:1)/SM(d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH), Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH), Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH), GlcCer(d18:1/16:0)/LPC 18:2, GlcCer(d18:1/18:0)/LPC 18:2, GlcCer(d18:1/26:1)/SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH), LacCer(d18:1/18:0)/PC 36:4, LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4, LacCer(d18:1/22:0)/PC 18:0/20:4, LacCer(d18:1/22:0)/PC 35:4 (PC O-36:4), LacCer(d18:1/22:0)/PC 36:4, LacCer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH), LacCer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH), LacCer(d18:1/22:0)/CE total, LacCer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4, LacCer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4, LacCer(d18:1/24:1)/PC 36:4, LacCer(d18:1/24:1)/CE total, PC 38:0/PC 38:5, Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/26:0), DAG 16:1/16:1/PC 32:1, DAG 16:1/16:1/PI 38:4, GM3-d18:1/24:1/SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH), GM3-d18:1/24:1/SM(d18:1/18:1), GlcCer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH), SM (d18:1/16:0) (d18:1/15:1-OH)/SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH), PC 18:0/20:3/PC33:3(PC O-34:3), GlcCer(d18:1/26:1)/LPC 18:2, LacCer(d18:1/24:1)/CE total, Cer(d18:1/24:1)/CE total, LacCer(d18:1/22:0)/CE total, CE 22:2/LPC 20:4, Cer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-

OH), Cer(d18:1/22:0)/CE total, LacCer(d18:1/18:0)/PC 40:7, GlcCer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH), Cer(d18:1/24:1)/PC35:4(PC O-36:4), Cer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH), Cer(d18:1/20:0)/CE total, Cer(d18:1/16:0)/PC 36:2, Cer(d18:1/16:0)/PC 18:0/18:2, Cer(d18:1/22:0)/PC 40:7, Cer(d18:1/22:0)/PC 39:0 (PC O-40:0), GlcCer(d18:1/18:0)/LPC 18:1, CE 20:0/PC 40:4, GlcCer(d18:1/16:0)/PC 36:2, LacCer(d18:1/16:0)/PC 35:2 (PC O-36:2), PC 39:7 (PC O-40:7)/CE total, PC 38:0/CE total, PC 38:0/PC 35:6 (PC O-36:5), LacCer total/PC O total, SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)/SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH), LPC 18:1/PC 32:1, Cer(d18:1/24:1)/PC 32:1, GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH), GM3-d18:1/24:1/PC 32:1, DAG 16:1/16:1/PC 30:0, Cer(d18:1/24:1)/SM(d18:1/18:1), GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/18:1), GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH), Cer(d18:1/16:0)/PC 32:1, LacCer(d18:1/16:0)/PC 40:6, Cer(d18:1/24:1)/PC 38:4, LPC 18:0/PC 32:1, Cer(d18:1/24:1)/PC 34:2, GM3-d18:1/24:2/SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH), GM3-d18:1/24:2/PC 32:1, GM3-d18:1/24:1/PC 34:2, GlcCer(d18:1/16:0)/PC 32:1, GM3-d18:1/24:1/PC 36:4, GM3-d18:1/16:0/SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH), GM3-d18:1/24:1/PC 34:1, Cer(d18:1/16:0)/PC 34:2, GlcCer(d18:1/16:0)/PC 34:2, GM3-d18:1/16:0/PC 32:1, Cer(d18:1/16:0)/PC 34:1, Cer(d18:1/24:1)/PC 34:3, GlcCer(d18:1/16:0)/PC 34:1, GM3-d18:1/18:0/PC 32:1, Cer(d18:1/16:0)/PC 34:3, GlcCer(d18:1/16:0)/PC 34:3, LPC 16:0/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH), GlcCer(d18:1/20:0)/PC 34:3 y GlcCer(d18:1/18:0)/PC 34:3;

y en donde la una o más relaciones lípido-lípido cuyo descenso se compara con el control se selecciona de:

LPC 20:4/PC 35:1 (PC O-36:1), CE 20:4/GlcCer(d18:1/26:1), CE 16:1/LacCer total, CE 22:6/LacCer(d18:1/22:0), CE 16:1/PC 37:2 (PC O-38:2), CE 16:0/GlcCer(d18:1/16:0), CE 22:6/Cer(d18:1/16:0), CE 14:0/PC 37:2 (PC O-38:2), CE 16:0/Total LacCer, CE 18:2/Cer(d18:1/16:0), CE 16:0/LacCer(d18:1/22:0), CE 20:4/GlcCer(d18:1/24:1), CE 18:1/GlcCer(d18:1/16:0), CE 20:4/GlcCer(d18:1/16:0), CE 18:0/Cer(d18:1/16:0), LPC 20:4/PC 37:2 (PC O-38:2), CE 16:0/Cer(d18:1/24:1), CE 17:1/LacCer(d18:1/22:0), CE 18:2/GlcCer(d18:1/16:0), CE 22:6/GlcCer(d18:1/16:0), CE total/LacCer total, CE 14:0/Cer(d18:1/24:1), CE 20:4/LacCer(d18:1/16:0), CE 22:6/LacCer total, CE 22:6/LacCer(d18:1/24:1), CE 18:1/Cer(d18:1/16:0), CE 16:1/Cer(d18:1/16:0), CE 16:1/LacCer(d18:1/22:0), CE 16:0/LacCer(d18:1/16:0), CE 16:1/CE 22:2, CE 16:1/Cer(d18:1/24:1), CE 22:6/LacCer(d18:1/18:0), CE 22:6/LacCer(d18:1/20:0), CE 20:4/LacCer(d18:1/22:0), CE 20:4/Cer(d18:1/24:1), CE 16:1/CE 20:0, CE 20:4/Cer(d18:1/16:0), LPC 20:4/PC 37:2 (PC O-38:2), CE 20:4/GlcCer total, CE 20:4/LacCer total, CE 20:4/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH), LPC 20:4/PC 35:1 (PC O-36:1), CE 14:0/Cer(d18:1/16:0), CE 17:1/Cer(d18:1/16:0), CE 17:1/Cer(d18:1/24:1), CE 20:4/GlcCer(d18:1/18:0), CE 16:0/Cer(d18:1/16:0), CE 18:1 /Cer(d18:1/24:1), CE 16:0/Cer(d18:1/24:1), CE 16:0/DAG 16:1/16:1, CE 16:1/CE 20:3, CE 16:1/DAG 16:1/16:1, CE 16:1/GM3-d18:1/24:1, CE 16:1/LPC 16:0, CE 18:2/Cer(d18:1/24:1), CE 18:2/DAG 16:1/16:1, CE 18:2/GlcCer(d18:1/24:1), CE 18:2/GM3-d18:1/24:1, CE 18:3/Cer(d18:1/24:1), CE 20:4/DAG 16:1/16:1, Cer(d18:0/22:0)/PE 36:2, Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:0/24:0)/DAG 16:1/16:1, Cer(d18:1/24:0)/Cer(d18:1/24:1), GD3-d18:1/16:0/GlcCer(d18:1/24:1), GlcCer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/26:1), GM3-d18:1/18:0/GlcCer(d18:1/24:1), GM3-d18:1/18:0/GM3-d18:1/24:1, GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/24:1, GM3-d18:1/21:0/GM3-d18:1/24:1, GM3-d18:1/22:1/GM3-d18:1/24:1, GM3-d18:1/23:0/GM3-d18:1/24:1, PC 16:0/18:2/PE 36:2, PC 32:1/PC 36:1, PC 34:1/PE 36:2, PC 34:2/PE 36:2, PC 34:3/PE 36:2, PC 36:2/PE 36:2, SM (d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH)/SM (d18:1/24:1)(d18:1/23:2-OH), SM(d18:1/18:1)/SM(d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH), SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)/SM (d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH), SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)/ Cer total, CE 18:2/Cer(d18:1/22:0), PC 36:4/PC 38:0, CE 18:2/Cer total, CE 20:4/Cer(d18:1/22:0), CE 18:1/LacCer(d18:1/16:0), CE 18:1 /GlcCer(d18:1/18:0), CE 18:1/LacCer(d18:1/22:0), CE total/LacCer total, CE 18:1/LacCer total, CE 18:1/LacCer(d18:1/24:1), CE 20:4/Cer(d18:1/24:1), LPC 18:2/LacCer(d18:1/22:0), CE 20:4/LacCer total, CE 17:1/LacCer(d18:1/20:0), CE 20:4/LacCer(d18:1/24:1), CE 16:1/GlcCer(d18:1/18:0), LPC 20:4/PC 38:0, GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/22:0, GM3-d18:1/22:1/GM3-d18:1/24:1, Cer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/16:0), GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/24:1, CE 18:2/GlcCer(d18:1/26:1), CE 18:3/Cer(d18:1/16:0), CE 18:2/Cer(d18:1/24:1), GD3-d18:1/16:0/GM3-d18:1/24:1, Cer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/24:1), CE 16:1/LPC 16:0, CE 16:1/CE 20:3, CE 16:1/LPC 18:1, CE 16:1/DAG 16:1/16:1 y CE 16:1/LacCer(d18:1/16:0) (ver Tablas 6, 9, 12 y 15).

En una realización preferida, la una o más relaciones lípido-lípido cuyo incremento se compara con el control se selecciona(n) de:

CE 19:1/LPC 20:4, Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2, Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:2, PC 38:0/PC 38:5, LacCer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4, GlcCer(d18:1/26:1)/SM (d18:1/24:2-OH) (d18:1/25:1), Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH), Cer(d18:1/16:0)/PC 18:1/18:2, Cer(d18:1/16:0)/PC 35:3 (PC O-34:3), GlcCer(d18:1/16:0)/LPC 18:2, LacCer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH), LacCer(d18:1/22:0)/PC 35:4 (PC O-36:4), LacCer(d18:1/24:1)/CE total, Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3, Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1, LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4, Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/26:0), DAG 16:1/16:1/PC 32:1, GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH), GM3-d18:1/24:1/SM(d18:1/18:1).

En otra realización preferida, la una o más relaciones lípido-lípido cuyo descenso se compara con el control se selecciona(n) de:

CE 16:0/Cer(d18:1/16:0), CE 18:2/Cer(d18:1/16:0), CE 20:4/GlcCer(d18:1/16:0), CE 18:1/Cer(d18:1/16:0), CE 22:6/Cer(d18:1/16:0), CE 16:1/PC 37:2 (PC O-38:2), CE 18:0/Cer(d18:1/16:0), CE 18:2/GlcCer(d18:1/16:0), CE

16:0/GlcCer(d18:1/16:0), LPC 20:4/PC 35:1 (PC O-36:1), CE total/LacCer total, CE 20:4/Cer(d18:1/24:1), CE 16:1/DAG 16:1/16:1, CE 18:2/Cer(d18:1/24:1), CE 18:2/Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/24:0)/Cer(d18:1/24:1), Cer(d18:0/24:0)/DAG 16:1/16:1, Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0), GD3-d18:1/16:0/GlcCer(d18:1/24:1), GlcCer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/26:1), GM3-d18:1/22:1/GM3-d18:1/24:1, GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/24:1, GM3-d18:1/18:0/GlcCer(d18:1/24:1), PC 16:0/18:2/PE 36:2, SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)/SM (d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH), CE 16:1/CE 20:3, CE 16:1/Cer(d18:1/16:0), y CE 16:1/LPC 16:0 (ver Tablas 19 y 20).

En otra realización particularmente preferida, la una o más relaciones lípido-lípido cuyo incremento se compara con el control se selecciona(n) de:

Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1, LacCer(d18:1/24:1)/CE total, CE 19:1/LPC 20:4, y Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3;

y la relación lípido-lípido cuyo descenso se compara con el control es:

CE 20:4/Cer(18:1/24:1) (ver Tabla 23).

En todavía otra realización descrita o reivindicada en el presente documento, se proporciona un método de selección de un tratamiento adecuado de la aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones, tales como AMI o muerte por CVD, en un sujeto, que comprende determinar en una muestra de dicho sujeto una o más relaciones de concentración lípido-clínica, en donde un incremento o descenso de una(s) relación(es) de concentración lípido-clínica en dicha muestra, cuando se compara con una muestra control, es indicativo de que dicho sujeto necesita tratamiento o un cambio en, o una suplementación de, un tratamiento ya administrado, en donde una o más relaciones de concentración lípido-clínica cuyo incremento se compara con el control se selecciona(n) de:

Cer(d18:0/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:0/22:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), Cer(d18:0/22:0)/HDL éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:0/24:1)/apolipoproteína A-II (mg/dL), Cer(d18:0/24:1)/éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:0/24:1)/HDL éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína B (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína E (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/índice de masa corporal (kg/m^2), Cer(d18:1/16:0)/éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/colesterol libre (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/HDL colesterol (EDTA) (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/HDL éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/HDL fosfolípido (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/LDL fosfolípido (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/fosfolípido (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/colesterol total (EDTA) (mg/dL), Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-II (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/HDL éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/colesterol total (EDTA) (mg/dL), GlcCer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), GlcCer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), GlcCer(d18:1/16:0)/éster de colesterol (mg/dL), GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), GlcCer(d18:1/18:0)/éster de colesterol (mg/dL), GlcCer(d18:1/26:1)/apolipoproteína A-II (mg/dL), GlcCer(d18:1/26:1)/éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/HDL colesterol (EDTA) (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/HDL éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/LDL colesterol libre (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/colesterol total (EDTA) (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/HDL éster de colesterol (mg/dL), PC 18:0/20:3/VLDL apolipoproteína B (mg/dL), Cer total/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer total/apolipoproteína A-II (mg/dL), LacCer total/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer total/apolipoproteína A-II (mg/dL), DAG 16:1/16:1/HDL, GM3-d18:1/24:2/HDL, GlcCer(d18:1/26:1)/HDL, Cer(d18:1/24:1)/LDL, GM3-d18:1/16:0/HDL, Cer(d18:1/24:1)/Col, Cer(d18:1/16:0)/Col, Cer(d18:1/24:1)/HDL, GM3-d18:1/24:1/HDL, GlcCer(d18:1/24:1)/HDL, Cer(d18:1/16:0)/HDL, Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína E (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/HDL éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/HDL éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/24:0)/HDL éster de colesterol (mg/dL), GlcCer(d18:1/16:0)/HDL éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer total/HDL éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/HDL colesterol (EDTA) (mg/dL), Cer(d18:1/20:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/24:0)/HDL colesterol (EDTA) (mg/dL), LacCer(d18:1/18:0)/LDL colesterol (EDTA) (mg/dL), Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/16:0)/HDL éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/éster de colesterol (mg/dL), LacCer total/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:1/20:0)/HDL fosfolípido (mg/dL), LacCer total/éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/LDL éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/colesterol total (EDTA) (mg/dL), GlcCer(d18:1/24:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/LDL colesterol (EDTA) (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/LDL fosfolípido (mg/dL), GlcCer total/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/LDL colesterol libre (mg/dL), Cer(d18:1/22:0)/éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína B (mg/dL), Cer(d18:1/22:0)/LDL colesterol (EDTA) (mg/dL), Cer total/éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/16:0)/éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/22:0)/colesterol total (EDTA) (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/HDL colesterol libre (mg/dL), LacCer total/LDL éster de colesterol (mg/dL),

LacCer total/LDL colesterol (EDTA) (mg/dL), Cer total/colesterol total (EDTA) (mg/dL), LacCer total/fosfolípido (mg/dL), GlcCer(d18:1/20:0)/éster de colesterol (mg/dL), LacCer total/HDL colesterol libre (mg/dL), LacCer total/apolipoproteína B (mg/dL), LacCer(d18:1/16:0)/LDL éster de colesterol (mg/dL), LacCer total/LDL fosfolípido (mg/dL), LacCer(d18:1/16:0)/LDL colesterol (EDTA) (mg/dL), GlcCer(d18:1/24:1)/HDL, DAG 16:1/16:1/HDL, Cer(d18:1/24:1)/LDL, Cer(d18:1/24:1)/Col, and Cer(d18:1/16:0)/Col;

y en donde la una o más relaciones de concentración lípido-clínica cuyo descenso se compara con el control se selecciona(n) de:

CE 14:0/ácidos grasos libres (mmol/L), CE 16:0/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 17:1/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 17:1/ácidos grasos libres (mmol/L), CE 17:1/glicerol libre (mg/dL), CE 18:0/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 18:1/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 18:2/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 20:3/ácidos grasos libres (mmol/L), CE 20:4/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 20:4/ácidos grasos libres (mmol/L), LPC 18:2/apolipoproteína C-III (mg/dL), PC 18:1/18:2/apolipoproteína C-III (mg/dL), PC 39:0 (PC O-40:0)/ácidos grasos libres (mmol/L), PC 40:7/ácidos grasos libres (mmol/L), SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)/apolipoproteína C-III (mg/dL), SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)/ácidos grasos libres (mmol/L), SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH)/ácidos grasos libres (mmol/L), CE total/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 14:0/TG, CE 16:0/TG, CE 16:1/Col, CE 16:1/TG, CE 18:0/TG, CE 18:2/TG, CE 18:3/TG, CE 20:4/TG, Cer(d18:0/22:0)/TG, Cer(d18:0/24:0)/TG, Cer(d18:0/24:1)/TG, Cer(d18:1/24:0)/TG, Cer(d18:1/26:0)/TG, DAG 18:1/18:2/TG, GD1-d18:1/16:0/TG, GD3-d18:1/16:0/TG, GM3-d18:1/18:0/TG, GM3-d18:1/21:0/TG, LacCer(d18:1/22:0)/TG, PC 16:0/16:1/TG, PC 16:0/18:1/TG, PC 16:0/18:2/TG, PC 16:0/20:4/TG, PC 16:0/22:5/TG, PC 16:0/22:6/TG, PC 18:0/18:2/TG, PC 18:0/20:3/TG, PC 18:2/18:2/TG, PC 30:0/TG, PC 32:1/TG, PC 34:1/TG, PC 34:2/TG, PC 34:3/TG, PC 35:2/TG, PC 36:2/TG, PC 36:4/TG, PC 38:3/TG, PC 38:4/TG, PC 40:6/TG, PC 35:2 (PC O-36:2)/TG, PI 36:2/TG, PI 38:3/TG, PI 38:4/TG, SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)/TG, SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH)/TG, SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)/TG, SM(d18:1/18:1)/TG, SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)/TG, SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)/TG, CE 20:4/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 14:0/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 20:4/ácidos grasos libres (mmol/L), LPC 20:4/ácidos grasos libres (mmol/L), PC O total/proteína C reactiva (mg/dL), Cer(d18:1/24:0)/Col, CE 18:0/LDL, CE 18:2/LDL, Cer(d18:1/26:0)/Col, CE 18:2/Col, CE 20:5/LDL, CE 18:3/Col, CE 20:5/Col, PE 38:5/TG, CE 17:0/TG, CE 16:1/Col, Cer(d18:1/22:0)/TG, PE 38:4/TG, Cer(d18:1/18:0)/TG, CE 22:6/TG, CE 15:0/TG, DAG 18:1/18:2/TG, PC 18:0/20:5/TG, PC 32:0/TG, CE 16:0/TG, Cer(d18:1/24:0)/TG, CE 20:5/TG, PC 40:6/TG, GM3-d18:1/21:0/TG, SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)/TG, PC 35:2 (PC O-36:2)/TG, CE 18:3/TG, PC 35:2 (PC O-34:2)/TG, PC 16:0/20:5/TG, CE 18:2/TG, CE 18:0/TG, PC 16:0/18:2/TG, PC 16:0/22:6/TG, CE 14:0/TG, PC 34:1/TG, SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)/TG, PC 36:5/TG, PC 38:3/TG, PC 18:0/20:3/TG, SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)/TG, PC 34:2/TG, SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)/TG, CE 16:1/TG, PC 18:2/18:2/TG y PC 32:1/TG (ver Tablas 7,10,13 y 16).

En una realización preferida, la una o más relaciones de concentración lípido-clínica cuyo incremento se compara con el control se selecciona(n) de:

Cer(d18:0/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:0/24:1) 1)/éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dL), GlcCer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/HDL éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/HDL éster de colesterol (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/colesterol total (EDTA) (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/HDL, Cer(d18:1/24:1)/HDL, DAG 16:1/16:1/HDL, GlcCer(d18:1/24:1)/HDL, GlcCer(d18:1/26:1)/HDL, GM3-d18:1/16:0/HDL, GM3-d18:1/24:1/HDL, Cer(d18:1/24:1)/Col, y GM3-d 18:1/24:2/HDL.

En otra realización preferida, la una o más relaciones de concentración lípido-clínica cuyo descenso se compara con el control se selecciona(n) de:

LPC 18:2/apolipoproteína C-III (mg/dL), SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH)/ácidos grasos libres (mmol/L), CE 18:2/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 20:4/apolipoproteína C-III (mg/dL), Cer(d18:0/24:0)/TG, DAG 18:1/18:2/TG, PC 18:0/20:3/TG, CE 18:2/TG, SM (d18:1/18:1)/TG, Cer(d18:1/24:0)/TG, PI 38:3/TG, GD3-d18:1/16:0/TG, LacCer(d18:1/22:0)/TG, GM3-d18:1/21:0/TG, GD1-d18:1/16:0/TG, GM3-d18:1/18:0/TG, PC 16:0/18:2/TG, CE 16:1/TG, SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)/TG, SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)/TG, PC 18:2/18:2/TG, y CE 16:1/Col. (ver Tablas 21 y 22).

En una realización particularmente preferida, la relación de concentración lípido-clínica cuyo incremento se compara con el control es: GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-I(mg/dL) (ver Tabla 23).

En una realización de la invención, el tratamiento cuya efectividad va a ser evaluada o que se va a escoger por ser adecuado de acuerdo con los métodos descritos y reivindicados en el presente documento, es un tratamiento modificador de lípidos.

Para los propósitos de la invención, se puede determinar al menos una de las relaciones de concentración de lípidos, relación lípido-lípido o relación de concentración lípido-clínica de las Tablas 5-10 ó 17-23, o combinaciones de las mismas, para determinar si el paciente tiene riesgo de desarrollar, o sufrir, aterosclerosis o una enfermedad cardiovascular (CVD) y/o una o más de sus complicaciones, tal como AMI o muerte por CVD; para evaluar la eficacia del tratamiento de aterosclerosis o CVD y/o una o más de las complicaciones, tales como AMI o muerte por CVD en un sujeto; o para escoger un tratamiento adecuado de la aterosclerosis o CVD y/o una o más complicaciones, tales como AMI o muerte por CVD en un sujeto. Sin embargo, es posible, y puede ser ventajoso, determinar al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, o al menos 8 concentraciones de lípidos, relaciones lípido-lípido o relaciones de concentración lípido-clínica de las Tablas 5-10 o 17-23, o combinaciones de las mismas, en este sentido. Cuando se determina más de un marcador lipídico y se usa en la determinación, puede ser ventajoso que se dé un mayor peso a una concentración de lípido, una relación lípido-lípido, una relación de concentración lípido-clínica o una combinación de los mismos específica, que a otras en la determinación, evaluación o elección mencionada arriba.

Realizaciones preferidas de la invención son métodos en los que el uno o más lípidos o relación(es) de lípido(s), o combinación de los mismos, comprende(n) Cer(d18:1/16:0), LacCer(d18:1/22:0), LacCer(d18:1/24:1), CE 14:0, CE 20:3, Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1, LacCer(d18:1/24:1)/CE total, CE 19:1/LPC 20:4, Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3, CE 20:4/Cer(d18:1/24:1) y/o GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL)) (ver Tabla 23).

En el contexto de la presente invención, CVD se caracteriza de manera general por ser una enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica, ictus y/o muerte por CVD. El CVD en el sujeto cuya muestra se analiza de acuerdo con la invención puede estar inducido por aterosclerosis. Sin embargo, la invención también engloba métodos que implican sujetos que están en riesgo de desarrollar CVD, pero que pueden tener o no aterosclerosis.

En una realización adicional, los métodos de la invención pueden comprender adicionalmente determinar en suero el nivel de colesterol total, colesterol-lipoproteína de baja densidad (LDL-C), colesterol-lipoproteína de alta densidad (HDL-C), apolipoproteína B (ApoB) y/o apolipoproteína C-III en la muestra del sujeto. En una realización de la invención, el sujeto no tiene niveles elevados en suero de uno o más de colesterol total, colesterol lipoproteína de baja densidad (LDL-C), apolipoproteína C-III o apolipoproteína B (ApoB), o un nivel disminuido en suero de HDL-colesterol (HDL-C).

Como se ha mencionado más arriba, para los propósitos de la presente invención, se puede tomar una muestra control de un individuo sano o se puede crear de una población generalizada o individuos sanos, p.ej., mezclando una variedad de muestras de la población. Un individuo sano o una población generalizada de individuos sanos significa que ninguno de estos individuos ha sufrido aterosclerosis severa o CVD. Si se usa una población generalizada, entonces se combinan los diversos perfiles de lípidos de una población y de esta combinación se crea el marcador lipídico. Los niveles o cantidades de los lípidos individuales o las relaciones lípido-lípido o las relaciones de concentración lípido-clínica en la muestra de un sujeto, se comparan con los niveles o cantidades de los lípidos o relaciones de lípidos en el control para determinar el riesgo a aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones, tales como AMI o muerte por CVD, en dicho sujeto.

La invención incluye el análisis de las concentraciones de lípidos, relaciones lípido-lípido y/o relaciones de concentración lípido-clínica en muestras de un sujeto que ha sido o está siendo tratado con una o más estatinas y/o con cualquier otro inhibidor HMG-CoA reductasa.

Alternativamente, la invención incluye el análisis de las concentraciones de lípidos, relaciones lípido-lípido y/o relaciones de concentración lípido-clínica en muestras de un sujeto que no ha recibido todavía terapia basada en estatina o terapia con cualquier otro inhibidor HMG-CoA reductasa.

De acuerdo con los aspectos y realizaciones de la invención descrita y reivindicada en el presente documento, la estatina se puede seleccionar del grupo que consiste en atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, fluvastatina XL, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, y simvastatina.

La recogida de la información sobre un marcador lipídico o un perfil lipídico de una muestra biológica de un paciente, se puede llevar a cabo mediante varias técnicas químicas y analíticas de alta resolución. Técnicas analíticas adecuadas incluyen pero no se limitan a espectrometría de masas y espectroscopia de resonancia nuclear. Para recopilar el perfil lipídico a partir de una muestra biológica puede utilizarse cualquier técnica de alta resolución capaz de resolver lípidos o clases de lípidos de manera individual y que proporcione información estructural de los mismos. Para los métodos de la presente invención el nivel del lípido se determina mediante espectrometría de masas, espectroscopia de resonancia magnético nuclear, espectroscopia de fluorescencia o interferometría de polarización dual, un método de separación de alta resolución tal como HPLC o UPLC y/o un inmunoensayo tal como ELISA. De acuerdo con una alternativa o una realización adicional, se puede detectar y/o cuantificar un analito en una muestra combinando el analito con una porción de unión capaz de unirse específicamente al analito. La porción de unión puede incluir, por ejemplo, un miembro de una pareja ligando-receptor, i.e., un par de moléculas capaces de tener una interacción de unión específica. La porción de unión puede

también incluir, por ejemplo, un miembro de una pareja de unión específica, tal como anticuerpo-antígeno, enzima-sustrato, ligandos basados en ácido nucleico, otros ligandos proteína, u otras parejas de unión específica conocidas en el estado de la técnica. En una realización preferida, el perfil lipídico es recopilado por espectrometría de masas (MS), en donde el instrumento de MS se puede acoplar a métodos de infusión directa y métodos de separación de alta resolución tal como HPLC o HPLC. La cantidad de lípidos o clases de lípidos individuales en el perfil lipídico recopilado se usa cuando se compara el perfil lipídico recogido con un control.

Los métodos de la presente invención se pueden usar para determinar el riesgo de que dicho paciente desarrolle CVD, determinar señales de alerta tempranas de CVD en dicho paciente, determinar o predecir la ocurrencia de la aterosclerosis en un paciente y/o predecir y/o diagnosticar CVD y/o complicaciones de CVD que incluyen la muerte, infarto de miocardio (MI), angina de pecho, ataque transisquémico (TIA) e ictus.

En una realización descrita en el presente documento, se proporciona un método para tratar o prevenir la aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones, tales como AMI o muerte por CVD en un sujeto que lo necesita. El método comprende administrar una dosis terapéuticamente efectiva de un fármaco capaz de modular una o más de las concentraciones de lípido, relación(es) lípido-lípido o relación(es) de concentración lípido-clínica descritos en las Tablas 5-10 ó 17-23, en donde la dosis es tal que dicha una o más concentraciones de lípido, relación(es) lípido-lípido o relación(es) de concentración lípido-clínica en una muestra de dicho sujeto no cambia significativamente cuando se compara con (a) concentración/concentraciones de lípido correspondiente(s), (a) relación(es) lípido-lípido correspondiente(s) o (a) relación(es) de concentración lípido-clínica correspondientes en un control, p.ej., una muestra control. En una realización preferida, el fármaco es una estatina u otro inhibidor HMG CoA reductasa. Estatinas particularmente preferidas en este sentido son atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, fluvastatina XL, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina o simvastatina. En otra realización preferida, el fármaco es niacina (ácido nicotínico); un inhibidor de absorción del colesterol, tal como ezetimiba o SCH-48461; un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), tal como torcetrapib, anacetrapib o JTT-705; secuestrantes de ácidos biliares, tal como colesvelam, colestiramina y colestipol; o un fibrato, tal como fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, y bezafibrato. Alternativamente, también puede ser fitoesterol.

También se proporciona un lípido según se describe en el presente documento, p. ej., un lípido de cualquiera de las Tablas 5, 8, 17, 18 ó 23, para su uso en la prevención o tratamiento de un sujeto en riesgo de desarrollar o sufrir aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones tales como AMI o muerte por CVD, en donde dicho lípido es para ser tomado como suplemento dietético o un medicamento. De la misma manera se describe un método de tratamiento correspondiente. De la misma manera, se describe un modulador para su uso en la modulación de una concentración de lípido, relación lípido-lípido o un relación de concentración lípido-clínica según se describe en el presente documento, p.ej., en las Tablas 5-10 ó 17-23, en un sujeto con riesgo a desarrollar, o a sufrir, aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones tales como AMI o muerte por CVD. De la misma manera se describe un método correspondiente de tratamiento. En una realización adicional, dicho modulador es una molécula pequeña, una molécula RNA antisentido, un RNA pequeño de interferencia (siRNA) o un lípido natural o modificado.

En una realización descrita en el presente documento, se usa un anticuerpo contra cualquiera de los lípidos en la Tablas 5-10 ó 17-23 para predecir y/o diagnosticar aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones, tales como AMI o muerte por CVD. El anticuerpo se puede utilizar en la prevención o tratamiento de la aterosclerosis o CVD y/o una o más de las complicaciones en un sujeto.

Cualquiera de los métodos de la presente invención se puede usar en un sujeto que ha sufrido un acontecimiento de afección cardiovascular tal como angina de pecho, infarto de miocardio y muerte cardiovascular.

También está englobada en la presente invención un kit para predecir o detectar aterosclerosis o CVD o llevar a cabo cualquiera de los métodos o usos de la presente invención, en donde el kit comprende un patrón lipídico seleccionado de los lípidos en las Tablas 5 u 8, o uno de los lípidos de las Tablas 5, 8, 17, 18 ó 23, uno o más marcadores lipídicos control, un anticuerpo contra uno de dichos lípidos y reactivos para llevar a cabo el método.

Breve Descripción de las Figuras

Figura 1. Comparación de concentraciones de lípidos moleculares y biomarcadores de CVD tradicionales en sujetos control y pacientes con CVD. El eje X indica el cambio del porcentaje de un determinado lípido entre casos y controles. El eje Y indica el valor de p correspondiente para el cambio. Los biomarcadores tradicionales, tales como LDL colesterol, HDL colesterol, apoB, apoA1, colesterol total, están representados con círculos negros. Los lípidos moleculares cuantificados se representan como estrellas. Los datos muestran que varios marcadores lipídicos moleculares son superiores a los marcadores clínicos tradicionales.

Figura 2. Concentraciones de ceramida y cerebrósido en fracciones de lipoproteína derivadas de sujetos moderadamente hipercolesterolémicos pero por lo demás sanos (n=18). Estos datos muestran que las ceramidas y los cerebrósidos se unen a partículas de apolipoproteína en sangre. Así, puede ser informativo analizar biomarcadores lipídicos también en fracciones lipoproteicas con el fin de conseguir más información precisa ya que las partículas

HDL están relacionadas con el transporte inverso de lípidos y las partículas LDL están transportando lípidos del hígado a los tejidos periféricos. Es posible que el valor diagnóstico/predictivo del HDL unido a lípido pueda ser diferente del del LDL unido.

Figura 3. Se estudió el efecto de la ezetimiba 10 mg, simvastatina 40 mg o una combinación de ezetimiba 10 mg y simvastatina 40 mg en el lipidoma de plasma en sujetos con hipercolesterolemia moderada pero que por lo demás eran sanos (n=24 en cada grupo de tratamiento). Esta figura ilustra los cambios específicos con el tratamiento en fosfolípidos moleculares sugiriendo que la medición lipidómica se puede usar para caracterizar la eficacia de los tratamientos modificadores de lípidos de manera más minuciosa que con bioquímica clínica tradicional.

Descripción Detallada de la Invención

Definiciones:

Enfermedad vascular coronaria/enfermedad cardiovascular (CVD) tiene su significado general en el estado de la técnica y se usa para clasificar numerosas afecciones que afectan a corazón, válvulas de corazón, sangre y vasculatura del cuerpo. Las enfermedades cardiovasculares incluyen la disfunción endotelial, la enfermedad arterial coronaria, angina de pecho, infarto de miocardio, aterosclerosis, fallo coronario congestivo, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, ictus, ataques isquémicos transitorios, trombosis venosa profunda, enfermedad arterial periférica, cardiomiopatía, arritmias, estenosis aórtica, y aneurisma. Tales enfermedades frecuentemente implican aterosclerosis. En una realización preferida, la enfermedad cardiovascular es una enfermedad cardiovascular asociada con aterosclerosis.

CAD es una enfermedad arterial coronaria, AMI es infarto agudo de miocardio, ACS es el síndrome coronario agudo, CAC es calcificación arterial coronaria, RCT es transporte de colesterol inverso, LDL es lipoproteína de baja densidad, HDL es lipoproteína de alta densidad, LDL-C es lipoproteína de baja densidad-colesterol, HDL-C es lipoproteína de alta densidad-colesterol, ApoA es apolipoproteína A, ApoB es apolipoproteína B, ApoC es apolipoproteína C, MS es espectrometría de masas, HPLC es cromatografía líquida de alta resolución, y UPLC es cromatografía líquida de ultra-resolución.

Como se usa en el presente documento, "un sujeto" incluye todos los mamíferos, incluyendo sin limitaciones humanos pero también, primates no humanos, perros, gatos, caballos, ovejas, cabras, vacas, conejos, cerdos y roedores.

Una "muestra" se define como cualquier muestra biológica obtenida de un sujeto o un grupo o población de sujetos. Para los propósitos de la presente invención, la muestra biológica puede ser sangre total, suero sanguíneo o plasma sanguíneo. También puede ser una muestra de tejido. Sin embargo, una realización preferida es donde la muestra biológica es plasma o suero. Tomar una muestra de sangre de un paciente es parte de la práctica clínica normal. La muestra de sangre se puede tomar con respecto a, por ejemplo, medición de niveles de colesterol en los pacientes. Se puede preparar la muestra de sangre recogida y se puede separar el suero o plasma mediante técnicas bien conocidas por el experto en la materia. Las muestras de sangre venosa se pueden recoger de los pacientes usando una aguja y tubos de plástico BD Vacutainer® o tubos de plástico Vacutainer® Plus (los tubos de plástico BD Vacutainer® SST™ contienen sílice por recubrimiento por spray y un gel polímero para la separación del suero). El suero se puede separar por centrifugación a 1300 RCF durante 10 min a temperatura ambiente y almacenar en tubos pequeños de plástico a -80°C.

Para los propósitos de la presente invención, los lípidos del análisis Lipidómico se denominaron de acuerdo con la siguiente nomenclatura: CE es éster de colesterol, Cer es ceramida, DAG es diacilglicerol, PC O es PC éter-unido, GD es disialogangliósidos, GlcCer es galactosil- y glucosilceramidas, GM es monosialogangliósidos, LacCer es lactosilceramidas, LPC es lisofosfatidilcolina, PC es fosfatidilcolina, PE es fosfatidiletanolamina, PI es fosfatidilinositol, SM es esfingomielina, S1P es esfingosina-1-fosfato.

La nomenclatura X:Y indica, X el número de átomos de carbono totales en las porciones de ácido(s) graso(s) de la molécula, e Y el número total de dobles enlaces en la(s) porción/porciones de ácido graso de la molécula.

La nomenclatura A/B indica, para una molécula de DAG y PC, los tipos A y B de las porciones de ácido graso unidos al esqueleto de glicerol de la molécula.

La nomenclatura (dC/A) indica, para una molécula de Cer, GD, GlcCer, GM, LacCer, y SM, C el tipo de base de cadena larga con una porción de ácido graso unida a una amida A.

Para una molécula de GD y GM, la siguiente enumeración (p.ej. GM2 y GM3) caracteriza la secuencia de carbohidratos.

La expresión "comparado con una muestra control" tal y como se usa en el presente documento se entenderá que

incluye realizaciones en las que se analizan en realidad las muestras control con respecto a un marcador lipídico de interés, es decir, con respecto a la concentración de uno o más de los lípido(s), relaciones lípido-lípido o relaciones de concentración lípido-clínica o combinaciones de las mismas tal y como se describe de manera específica en el presente documento en relación con varios aspectos y realizaciones de la presente invención. Se entenderá, sin embargo, que la expresión anterior también incluye realizaciones en las que la información correspondiente sobre dicho marcador lipídico en dicha muestra control se extrae simplemente de literatura o ha sido determinada, calculada o extrapolada anteriormente, o todavía se ha de determinar, calcular o extrapolar.

Tal y como se usa en el presente documento, el término "anticuerpo" incluye anticuerpos monoclonales y policlonales, anticuerpos enteros, fragmentos de anticuerpos y subfragmentos de anticuerpo que muestran unión específica a dicho lípido. Así, "anticuerpos" adecuados pueden ser inmunoglobulinas completas de cualquier clase, por ejemplo, IgG, IgM, IgA, IgD, IgE, anticuerpos quiméricos o anticuerpos híbridos con especificidades duales o múltiples a antígeno o epítipo, o fragmentos, p.ej., F(ab')₂, Fab', Fab y similares, incluyendo fragmentos híbridos y además incluye cualquier inmunoglobulina o cualquier proteína natural, sintética o modificada genéticamente que actúa como un anticuerpo uniéndose a un anticuerpo específico para formar un complejo. El término "anticuerpo" engloba fragmentos de anticuerpos de unión a antígeno (p.ej. anticuerpos de cadena sencilla, fragmentos Fab, F(ab')₂, un fragmento Fd, un fragmento Fv y fragmentos dAb) así como anticuerpos completos. Por ejemplo, las moléculas Fab se pueden expresar y ensamblar en un hospedador transformado genéticamente como E. coli. Hay disponible un sistema vector lambda, así, para expresar una población de Fab's con una diversidad potencial igual o superior a la del sujeto que genera el anticuerpo predecesor. Ver Huse WD, et al., Science 1989, 246:1275-81. Tales Fab's están incluidos en la definición de "anticuerpo". Se puede determinar la capacidad de una determinada molécula, incluyendo un fragmento o subfragmento de anticuerpo, para actuar como un anticuerpo y unirse específicamente a un antígeno específico, mediante ensayos de unión conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo, usando el antígeno de interés como patrón de unión.

Los anticuerpos contra lípidos de acuerdo con la presente invención se pueden preparar mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, se pueden inmunizar ratones con un lípido con adyuvante. Se recogen los esplenocitos como un pool de los ratones a los que se les administró 3 inmunizaciones en intervalos de 2 semanas con sangrados de prueba llevados a cabo en semanas alternativas para las titulaciones de anticuerpo en suero. Se preparan los esplenocitos en 3 alícuotas que se usan inmediatamente en experimentos de fusión o bien se almacenan en nitrógeno líquido para su uso en fusiones futuras.

Los experimentos de fusión se llevan a cabo según el procedimiento de Stewart & Fuller, J. Immunol. Methods 1989, 123:45-53. Se criban los sobrenadantes de los pocillos con híbridos crecientes mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) para secretores de anticuerpo monoclonal (MAb) en placas de ELISA de 96 pocillos revestidos con dicho lípido. Los cultivos ELISA positivos se clonaron limitando diluciones, resultando habitualmente en hibridomas establecidos a partir de colonias únicas después de 2 experimentos de clonación en serie.

Ejemplos

Ejemplo 1

Materiales y Métodos

1) El estudio de salud cardiovascular y riesgo de Ludwigshafen (LURIC) es un estudio prospectivo continuo de actualmente > 3800 individuos de ascendencia alemana en los que se han definido o descartado fenotipos cardiovasculares y metabólicos CAD, MI, dislipidemia, hipertensión, síndrome metabólico y diabetes mellitus usando metodologías estandarizadas con todos los participantes del estudio. Desde 1997 a 2002 aproximadamente unos 3800 pacientes fueron reclutados en el centro cardíaco en Ludwigshafen.

Criterios de inclusión para LURIC fueron:

- Ascendencia alemana (limitación de heterogeneidad genética)
- Estabilidad clínica (excepto para síndromes coronarios agudos:ACS)
- Disponibilidad de un angiograma coronario

Criterios de exclusión fueron:

- Cualquier enfermedad aguda diferente de ACS
- Cualquier enfermedad crónica donde predomine una afección no cardíaca
- Un historial de neoplasia en los últimos 5 años

Después del consentimiento informado escrito, se llevó a cabo un examen inicial que consistió en un cuestionario de historial familiar e individual estandarizado y un muestreo extensivo de sangre venosa en ayunas a primera hora de la mañana. A todos los individuos sin diabetes mellitus y terapia a insulina conocida, se les realizó el test de

tolerancia a glucosa oral. Las muestras de sangre de los pacientes han sido y serán usadas en los análisis bioquímicos y genético-moleculares.

El estudio LURIC tiene por objetivo proporcionar una fuente bien definida para el estudio de factores de riesgo medioambientales y genéticos y sus interacciones así como el estudio de relaciones funcionales entre la variación génica y el fenotipo bioquímico (genómica funcional) o respuesta a medicación (farmacogenómica). El seguimiento continuo a largo plazo de los acontecimientos clínicos permite estudiar la importancia pronóstica de variantes genéticas comunes (polimorfismos) y biomarcadores de plasma. En el presente estudio de biomarcadores los inventores compararon los casos de enfermedad extremos con controles, un total de 58 sujetos. Los sujetos con un nivel mínimo de aterosclerosis en el angiograma y sin acontecimientos cardiovasculares durante el seguimiento, se usaron como controles, mientras que el grupo de casos tenía aterosclerosis severa basada en la angiopatía a nivel basal y además murieron durante el seguimiento debido a acontecimientos cardiovasculares agudos. Los usuarios de fármacos que disminuían los lípidos fueron excluidos de ambos grupos, con el fin de obtener una comparación lipídica objetiva entre los dos grupos. El estudio LURIC permite comparar sujetos que no tienen niveles elevados en suero de los biomarcadores lipídicos conocidos incluyendo colesterol total, lipoproteína de baja densidad-colesterol (LDL-C) y/o apolipoproteína B (ApoB). La selección de sujetos se describe en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de antecedentes para pacientes LURIC analizados por lipídica

Variable	Controles (n=40)	Cases (n=18)
Edad (promedio)	64.5	65.2
LDL-C (mg/dL)	123	114
HDL-C (mg/dL)	42	37
Pacientes DM2	7	10
Fumadores	5	4
(activos o algo menos de 3 años antes del muestreo)		

Definición de los casos: todos los casos tenían una afección de dos (n= 3) o tres (n= 15) vasos sanguíneos (> 50% estenosis) en un angiograma coronario y murieron debido a CVD durante el seguimiento.

Definición de controles: no aterosclerosis clínicamente significativa en angiogramas coronarios (% de estenosis máx. <= 10%). No hubo acontecimientos de CVD durante el seguimiento.

2) En el estudio de placa aterosclerótica del hospital de Sahlgrenska (SHAPS) se extrajeron quirúrgicamente 12 placas de arteria carótida y se obtuvieron y analizaron las muestras de plasma de los mismos individuos. Las muestras de plasma de los sujetos control libres de enfermedades ateroscleróticas se analizaron como muestras control.

Ejemplo 2

Métodos analíticos

Espectrometría de masas dirigida a Lipidómica

Se usaron la infusión directa acoplada en tándem a espectrometría de masas, es decir lipidómica global, y dos aproximaciones de espectrometría de masas en tándem con cromatografía líquida (LC-MS/MS), es decir, lipidómica de ceramidas y cerebrósidos y lipidómica de gangliósidos, para identificar biomarcadores lipídicos del riesgo de enfermedad arterial coronaria (CVD), analizando las especies lipídicas moleculares en suero, plasma y placas de arteria carótida humanas. Los métodos aplicados se optimizaron especialmente para la cuantificación de ésteres de colesterol (CE), fosfatidilcolinas (PC), lisofosfatidilcolinas (LPC) y otros lisofosfolípidos (LPL), fosfatidilcolinas enlazadas por éter (PC O), y otros fosfolípidos unidos por éter (PL O), fosfatidilserinas (PS), fosfatidiletanolaminas (PE), fosfatidilglicerol (PG), fosfatidilinositol (PI), ácidos fosfatídicos (PA), diacilglicerol (DAG), ceramidas (Cer), glucosilceramidas (GlcCer), lactosilceramidas (LacCer), monosialogangliósidos (GM), disialogangliósidos (GD), trisialogangliósidos (GT), y cuatrosialogangliósidos (GQ).

Se usaron los siguientes materiales de acuerdo con los métodos. Metanol, agua, acetonitrilo, ácido fórmico, metanol, isopropanol, acetato de amonio, ácido acético, cloruro potásico, hidroxitolueno butilado (BHT) y cloroformo grado para HPLC o LC-MS fueron comprados de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA).

La columna de HPLC (Acquity BEH C18, 2.1 × 50 mm id. 1.7 µm) fue comprada de Waters (Milford, MA, USA). La precolumna de HPLC (Widopore C18 4 × 2.0mm) fue comprada de Phenomenex. (Torrance, CA, USA). Todo el material de laboratorio usado para la extracción era resistente a cloroformo. Puntas con filtro resistentes a aerosol (Molecular BioProducts) y tubos Eppendorf de 2 ml con cierre de seguridad, placas de PCR de 96 pocillos win.tec, y láminas de termosellado Pierce-it-lite fueron compradas de VWR International (West Chester, PA, USA). Puntas con

filtro CO-RE y Uniplacas de 96 pocillos de 2 ml fueron adquiridos de Hamilton Robotics (Bonaduz, Switzerland). Los patrones lipídicos sintéticos se consiguieron de Avanti Polar Lipids (Alabaster, AL, USA) y Matreya (Pleasant Gap, PA, USA).

Los lípidos se extrajeron en cloroformo:metanol de acuerdo con los siguientes protocolos. Se inyectaron muestras con cantidades conocidas de patrones internos sintéticos no endógenos para la normalización de los datos y la cuantificación lipídica endógena. En el análisis lipídico global; LPC 17:0, PC 17:0/17:0, PA 17:0/17:0, PE 17:0/17:0, PG 17:0/17:0, PS 17:0/17:0, DAG 17:0/17:0, D6-CE 18:0, en lipidómica de ceramidas y de cerebrósidos; Cer d18:1/17:0, D3-LacCer d18:1/16:0, y D3-GlcCer d18:1/16:0, y en lipidómica de gangliósidos; D3-GM1 d18:1/18:0, se usaron como patrones internos. Los patrones externos sintéticos no endógenos inyectados después de la extracción se usaron para controlar la calidad. Las soluciones stock patrones se prepararon disolviendo cantidades pesadas adecuadas de cada patrón en cloroformo:metanol (2: 1, V:V) con el fin de conseguir una concentración final de 500 µM. Se creó una mezcla patrón interna que contenía cada uno de los stocks patrón y se usó en la extracción de lípidos.

Se pusieron en hielo las muestras y las muestras de control de calidad para cada lote de extracción. Las muestras de placa arterial carótida se pesaron en hielo usando una criocaja y se homogeneizaron en metanol al 70% en agua enfriada con hielo. Los adaptadores del mezclador Mill 301 Teflon™ se mantuvieron a -20°C. La homogenización se llevó a cabo a 15-25 Hz durante 2-15 minutos con el mezclador Mill 301 (Retch GmbH, Germany).

La extracción de lípidos de las muestras humanas se llevaron a cabo de manera automática usando un sistema MICROLAB STAR Hamilton (Hamilton Robotics, Suiza). De las muestras bien mezcladas se pusieron alícuotas en una Uniplaca de Whatman de 96 pocillos de 2 ml que contenía metanol enfriado con hielo y BHT al 0.1%. Se usaron 5 µl de suero y plasma y 30 µl de placas arteriales de carótida para la lipidómica global y de ceramidas y cerebrósidos y se usaron 100 µl de suero y plasma y 200 µl de placas de arteria carótida para la lipidómica de gangliósidos. Las muestras se mezclaron vigorosamente en cada etapa del protocolo de extracción. La extracción se llevó a cabo a temperatura ambiente añadiendo un volumen adecuado de la mezcla interna patrón y cloroformo, y metanol y agua en el caso de la lipidómica de gangliósidos. En la lipidómica global y de ceramidas y cerebrósidos, la separación de la fase orgánica se facilitó añadiendo ácido acético 20 mM y centrifugando la placa durante 5 min a 500 × g. La fase orgánica se transfirió a una nueva uniplaca Whatman de 96 pocillos de 2 mL. La fase que contenía el agua remanente se lavó con el volumen adecuado de cloroformo seguido de centrifugación. Las dos fases orgánicas se recogieron y evaporaron con N₂ hasta sequedad. Los extractos lipídicos se volvieron a disolver, a continuación, en cloroformo:metanol (1:2, v:v) incluyendo la adición del patrón externo sintético. En la lipidómica de gangliósidos, después de mezclar meticulosamente, se recogió el sobrenadante después de 30 min de centrifugación a 2000 × g. El pellet restante se volvió a extraer con el volumen adecuado de agua y cloroformo:metanol (1:2, v:v) y se recogió el sobrenadante de la misma manera que antes. El sobrenadante recogido se sometió a partición de solvente mediante adición de agua e inversión de los tubos con las muestras. La fase superior se recogió después de 30 min de centrifugación a 2000 × g. La fase inferior se volvió a extraer de manera meticulosa con cloruro de potasio y la fase superior resultante se recogió como se ha mencionado más arriba. Las fases superiores se recogieron y evaporaron con N₂ hasta sequedad. Los extractos de lípidos se volvieron a disolver, a continuación, en cloroformo:metanol (1:2, v:v). Los extractos se almacenaron en tubos Eppendorf de 2 mL con cierre de seguridad a -20°C antes del análisis de MS. Los volúmenes requeridos de extractos lipídicos se cogieron en alícuotas en placas de PCR de 96 pocillos Eppendorf twin.tec y la placa se selló con calor con una lámina de aluminio para evitar la evaporación.

En la lipidómica global, los extractos lipídicos se analizaron en un espectrómetro de masas con trampa de iones híbrido triple cuadrupolo/lineal (QTRAP 5500, AB Sciex) equipado con una fuente de nanoflujo robótica (NanoMate HD, Advion Biosciences). Los instrumentos operaron en modos de ión positivo y negativo. En ión positivo, el voltaje de spray se fijó de 1.0 a 1.4 kV y en un modo de ión negativo de -1.0 a -1.4 kV. Se usó una presión de gas de 0.3-0.8 psi y el calentador de interfaz se fijó a 60°C. La energía de colisión (CE) y el potencial de desclusterización (DP) se optimizaron para cada clase de lípido usando patrones sintéticos. La espectrometría de masas operó en modo de resolución de unidad, usando una velocidad de escaneo de 200 Da/s. Se analizaron los lípidos moleculares en modos de ión positivo y negativo usando escaneo de ión precursor múltiple (MPIS) y escaneo de pérdida neutral (NLS). Los escaneos de ión precursor y pérdida neutral usados en modo positivo y negativo se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Lipidómica global.

	Clase de Lípido	Fragmento característico	PIS o NL [M+H] ⁺ (m/z)
	PC/SM/LPC	Fosforilcolina	184.1
5	DAG	FA 14:1	283.25
	DAG	FA 14:0	285.25
	DAG	FA 16:2	309.25
	DAG	FA 16:1	311.25
	DAG	FA 16:0	313.25
10	DAG	FA 17:0	327.25
	DAG	FA 18:3	335.25
	DAG	FA 18:2	337.25
	DAG	FA 18:1	339.25
	DAG	FA 18:0	341.25
15	DAG	FA 20:5	359.25
	DAG	FA 20:4	361.25
	DAG	FA 20:3	363.25
	DAG	FA 20:2	365.25
	DAG	FA 20:1	367.25
20	CE	Colestadieno	369.35
	Clase de Lípido	Fragmento característico	PIS o NL [M+H] ⁺ (m/z)
	d6-CE	d6-Colestadieno	375.35
	DAG	FA 22:6	385.30
	DAG	FA 22:5	387.30
25	DAG	FA 22:4	389.30
	DAG	FA 22:3	391.30
	PE/PE-O	fosforiletanolamina	NL 141.0
	PS	fosforilserina	NL 185.0
	PG	fosforilglicerol +NH ₄	NL 189.0
30	PI	fosforilinositol +NH ₄	NL 277.1
	PA/PG/PS/PI	Glicerofosfato -H ₂ O	153.000
	PC/LPC	fosforilcolina	168.000
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 10:1	169.100
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 10:0	171.100
35	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 11:1	183.100
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 11:0	185.200
	PE	diliso PE -H ₂ O	196.000
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 12:1	197.200
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 12:0	199.200
40	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 13:1	211.200
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 13:0	213.200
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 14:2	223.200
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 14:1	225.200
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 14:0	227.200
45	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 15:2, O-16:2	237.200
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 15:1, O-16:1	239.200
	PI	PI-H ₂ O	241.000
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 15:0	241.200
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 16:2	251.200
50	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 16:1	253.200
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 16:0	255.200
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 20:5-CO ₂	257.200
	PC/LPC	D3-FA 16:0	258.200
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 20:4-CO ₂	259.200
55	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 17:2	265.200
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	O-18:2	265.300
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 17:1	267.200
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 17:0	269.300
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 18:3	277.200
60	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 18:2	279.200
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 18:1	281.300
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 18:0	283.300
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 22:5-CO ₂	285.300
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 22:4-CO ₂	287.300
65	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 19:2	293.300

5	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 19:1	295.300
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 19:0	297.300
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 20:5	301.200
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 20:4	303.200
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 20:3	305.200
10	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 20:2	307.300
	P AIPG/PS/PI/PC/LPC	FA 20:1	309.300
	PAIPG/PS/PI/PC/LPC	FA 20:0	311.300
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 22:6	327.200
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 22:5	329.200
15	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 22:4	331.300
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 22:3	333.300
	PAIPG/PS/PI/PC/LPC	FA 22:2	335.300
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 22:1	337.300
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 22:0	339.300
	SGalCer	HSO ₄	96.9
	PS	Serina -H ₂ O	NL 87.1

En la lipidómica de ceramidas y cerebrósidos y en la de gangliósidos, se llevaron a cabo análisis de cromatografía de alta resolución de la siguiente manera. El aparato cromatográfico consistió en un autosampler CTC HTC PAL (CTC Analytics AG, Suiza), una bomba Rheos Allegro UHPLC (Flux Instruments AG, Switzerland), un set de calentador externo de columna a 60°C para la lipidómica de ceramidas y cerebrósidos y a 45°C para la lipidómica de gangliósidos, y la columna Acquity BEH C18 con una precolumna en línea. Las muestras extraídas, 10 µl cada una, se inyectaron en la precolumna seguida de la columna analítica y se pasó al espectrómetro de masas a una velocidad de flujo de 500 µl/min. En la lipidómica de ceramidas y cerebrósidos, se usó un gradiente A para la separación del analito lipídico con un solvente A que comprendía acetato de amonio 10 mM en agua de grado HPLC que contenía un 0.1% de ácido fórmico y un solvente B de acetato de amonio 10 mM en acetonitrilo:isopropanol (4:3, V:V) que contenía 0.1% de ácido fórmico. El gradiente se construyó como sigue: 0 min - 65% B; 2 min - 65% B; 2.5 min - 75% B; 17.5 min - 100% B; 22.5 min - 100% B; 22.6 min - 65% B; 25 min - 65% B.

En la lipidómica de gangliósidos, se usó un gradiente para la separación de analito lipídico con un solvente A que comprendía acetato de amonio 10 mM en metanol que contenía 0.1% de ácido fórmico, solvente B de acetato de amonio en isopropanol que contenía 0.1% de ácido fórmico y un solvente C de acetato de amonio 10 mM en agua que contenía un 0.1% de ácido fórmico. El gradiente se construyó como sigue: 0 min - 45% A, 15% B, 40% C; 3 min - 45% A, 15% B, 40% C; 3.5 min - 55% A, 25% B, 20% C; 18.5 min - 55% A, 35% B, 10% C; 18.6 min - 60% A, 40% B, 0% C; 28.6 min - 60% A, 40% B, 0% C; 29 min - 45% A, 15% B, 40% C. La aguja de inyección, circuito y jeringa de inyección se lavaron con isopropanol/metanol entre cada muestra.

Los extractos lipídicos se analizaron por HPLC-MS/MS. Los análisis de MS se llevaron a cabo en un espectrómetro de masas con trampa de iones híbrido triple cuadrupolo/lineal (QTRAP 5500, AB Sciex) equipado con la fuente de iones Turbo V™ (4000 QTRAP, AB Sciex). El instrumental estuvo operando en modos de ión positivo y negativo. El voltaje de la fuente de iones se fijó en 5500V para la lipidómica de ceramidas y cerebrósidos y en -4500V para la lipidómica de gangliósidos, y una temperatura de la fuente a 400°C. La energía de colisión (CE) y el potencial de desclusterización (DP) se optimizaron para cada clase de lípido usando patrones sintéticos. Se aplicó un tiempo de 20 segundos pocillo por cada escaneo. Se usó el modo de escaneo de monitorización de reacción múltiple (MRM). Las transiciones MRM para cada especie lipídica se resumen en las Tablas 3 y 4.

Tabla 3. Lipidómica de ceramidas y cerebrósidos.

	Lípido	[M+H] ⁺ (m/z)	Producto [M+H] ⁺ (m/z)
50	Cer(d18:0/16:0)	540.5	266.25
	Cer(d18:0/18:0)	568.6	266.25
	Cer(d18:0/20:0)	596.6	266.25
	Cer(d18:0/22:0)	624.6	266.25
	Cer(d18:0/24:0)	652.7	266.25
55	Cer(d18:0/24:1)	650.6	266.25
	Cer(d18:0/26:0)	680.7	266.25
	Cer(d18:0/26:1)	678.7	266.25
	Cer(d18:1/16:0)	538.5	264.25
	Cer(d18:1/18:0)	566.5	264.25
60	Cer(d18:1/20:0)	594.6	264.25
	Cer(d18:1/22:0)	622.6	264.25
	Cer(d18:1/24:0)	650.6	264.25
	Cer(d18:1/24:1)	648.6	264.25
	Cer(d18:1/26:0)	678.7	264.25

ES 2 455 124 T3

	Cer(d18:1/26:1)	676.7	264.25
	GlcCer(d18:0/16:0)	702.6	266.25
	GlcCer(d18:0/18:0)	730.6	266.25
	GlcCer(d18:0/20:0)	758.6	266.25
5	GlcCer(d18:0/22:0)	786.7	266.25
	GlcCer(d18:0/24:0)	814.7	266.25
	GlcCer(d18:0/24:1)	812.7	266.25
	GlcCer(d18:0/26:0)	842.7	266.25
	GlcCer(d18:0/26:1)	840.7	266.25
10	GlcCer(d18:1/16:0)	700.6	264.25
	GlcCer(d18:1/18:0)	728.6	264.25
	GlcCer(d18:1/20:0)	756.6	264.25
	GlcCer(d18:1/22:0)	784.7	264.25
	GlcCer(d18:1/24:0)	812.7	264.25
15	GlcCer(d18:1/24:1)	810.7	264.25
	GlcCer(d18:1/26:0)	840.7	264.25
	GlcCer(d18:1/26:1)	838.7	264.25
	LacCer(d18:1/16:0)	862.6	264.25
	LacCer(d18:1/18:0)	890.7	264.25
20	LacCer(d18:1/20:0)	918.7	264.25
	LacCer(d18:1/22:0)	946.7	264.25
	LacCer(d18:1/24:0)	974.7	264.25
	LacCer(d18:1/24:1)	972.7	264.25
	LacCer(d18:1/26:0)	1002.8	264.25
25	LacCer(d18:1/26:1)	1000.8	264.25
	LacCer(d18:0/16:0)	864.6	266.25
	LacCer(d18:0/18:0)	892.7	266.25
	LacCer(d18:0/20:0)	920.7	266.25
	LacCer(d18:0/22:0)	948.7	266.25
30	LacCer(d18:0/24:0)	976.7	266.25
	LacCer(d18:0/24:1)	974.7	266.25
	LacCer(d18:0/26:0)	1004.8	266.25
	LacCer(d18:0/26:1)	1002.8	266.25
35	Cer(d18:1/16:0)-OH	554.5	264.25
	Cer(d18:1/18:0)-OH	582.5	264.25
	Cer(d18:1/20:0)-OH	610.6	264.25
	Cer(d18:1/22:0)-OH	638.6	264.25
	Cer(d18:1/24:0)-OH	666.6	264.25
40	Cer(d18:1/24:1)-OH	664.6	264.25
	Cer(d18:1/26:0)-OH	694.7	264.25
	Cer(d18:1/26:1)-OH	692.7	264.25
	IS D3-LacCer d18:1/16:0	865.6	264.25
	IS D3-GluCer d18:1/16:0	703.7	264.25
	IS Cer d18:1/17:0	552.5	264.25
45	ES Cer d17:1/18:0	552.5	250.25

Tabla 4. Lipidómica de Gangliósidos.

	Lípido	[M-H] ⁻ (m/z)	Producto [M-H] ⁻ (m/z)
50	GQ1-d18:1/16:0	1194.6	290.1
	GQ1-d18:1/18:0	1208.6	290.1
	GQ1-d18:1/20:0	1222.6	290.1
	GQ1-d18:1/21:0	1229.6	290.1
	GQ1-d18:1/22:0	1236.6	290.1
55	GQ1-d18:1/22:1	1235.6	290.1
	GQ1-d18:1/23:0	1243.6	290.1
	GQ1-d18:1/24:0	1250.6	290.1
	GQ1-d18:1/24:1	1249.6	290.1
	GQ1-d18:1/24:2	1248.6	290.1
60	GT1-d18:1/16:0	1049.0	290.1
	GT1-d18:1/18:0	1063.0	290.1
	GT1-d18:1/20:0	1077.0	290.1
	GT1-d18:1/21:0	1084.0	290.1
	GT1-d18:1/22:0	1091.1	290.1
65	GT1-d18:1/22:1	1090.1	290.1

ES 2 455 124 T3

	Lípido	[M-H]- (m/z)	Producto [M-H]- (m/z)
5	GT1-d18:1/23:0	1098.1	290.1
	GT1-d18:1/24:0	1105.1	290.1
	GT1-d18:1/24:1	1104.1	290.1
	GT1-d18:1/24:2	1103.1	290.1
	GT2-d18:1/16:0	968.0	290.1
10	GT2-d18:1/18:0	982.0	290.1
	GT2-d18:1/20:0	996.0	290.1
	GT2-d18:1/21:0	1003.0	290.1
	GT2-d18:1/22:0	1010.0	290.1
	GT2-d18:1/22:1	1009.0	290.1
15	GT2-d18:1/23:0	1017.0	290.1
	GT2-d18:1/24:0	1024.1	290.1
	GT2-d18:1/24:1	1023.1	290.1
	GT2-d18:1/24:2	1022.1	290.1
	GT3-d18:1/16:0	866.5	290.1
20	GT3-d18:1/18:0	880.5	290.1
	GT3-d18:1/20:0	894.5	290.1
	GT3-d18:1/21:0	901.5	290.1
	GT3-d18:1/22:0	908.5	290.1
	GT3-d18:1/22:1	907.5	290.1
25	GT3-d18:1/23:0	915.5	290.1
	GT3-d18:1/24:0	922.5	290.1
	GT3-d18:1/24:1	921.5	290.1
	GT3-d18:1/24:2	920.5	290.1
	GD1-d18:1/16:0	903.5	290.1
30	GD1-d18:1/18:0	917.5	290.1
	GD1-d18:1/20:0	931.5	290.1
	GD1-d18:1/21:0	938.5	290.1
	GD1-d18:1/22:0	945.5	290.1
	GD1-d18:1/22:1	944.5	290.1
35	GD1-d18:1/23:0	952.5	290.1
	GD1-d18:1/24:0	959.5	290.1
	GD1-d18:1/24:1	958.5	290.1
	GD1-d18:1/24:2	957.5	290.1
	GD2-d18:1/16:0	822.4	290.1
40	GD2-d18:1/18:0	836.5	290.1
	GD2-d18:1/20:0	850.5	290.1
	GD2-d18:1/21:0	857.5	290.1
	GD2-d18:1/22:0	864.5	290.1
	GD2-d18:1/22:1	863.5	290.1
45	GD2-d18:1/23:0	871.5	290.1
	GD2-d18:1/24:0	878.5	290.1
	GD2-d18:1/24:1	877.5	290.1
	GD2-d18:1/24:2	876.5	290.1
	GD3-d18:1/16:0	720.9	290.1
50	GD3-d18:1/18:0	734.9	290.1
	GD3-d18:1/20:0	748.9	290.1
	GD3-d18:1/21:0	755.9	290.1
	GD3-d18:1/22:0	762.9	290.1
	GD3-d18:1/22:1	761.9	290.1
55	GD3-d18:1/23:0	769.9	290.1
	GD3-d18:1/24:0	777.0	290.1
	GD3-d18:1/24:1	776.0	290.1
	GD3-d18:1/24:2	775.0	290.1
	GM1-d18:1/16:0	1516.8	290.1
60	GM1-d18:1/18:0	1544.8	290.1
	GM1-d18:1/20:0	1572.9	290.1
	GM1-d18:1/21:0	1586.9	290.1
	GM1-d18:1/22:0	1600.9	290.1
	GM1-d18:1/22:1	1598.9	290.1
65	GM1-d18:1/23:0	1614.9	290.1
	GM1-d18:1/24:0	1628.9	290.1
	GM1-d18:1/24:1	1626.9	290.1

	GM1-d18:1/24:2	1624.9	290.1
	GM2-d18:1/16:0	1354.7	290.1
	GM2-d18:1/18:0	1382.8	290.1
	GM2-d18:1/20:0	1410.8	290.1
5	GM2-d18:1/21:0	1424.8	290.1
	GM2-d18:1/22:0	1438.8	290.1
	GM2-d18:1/22:1	1436.8	290.1
	GM2-d18:1/23:0	1452.8	290.1
	GM2-d18:1/24:0	1466.9	290.1
10	GM2-d18:1/24:1	1464.9	290.1
	GM2-d 18:1/24:2	1462.9	290.1
	GM3-d18:1/16:0	1151.7	290.1
	GM3-d18:1/18:0	1179.7	290.1
	GM3-d18:1/20:0	1207.7	290.1
15	GM3-d18:1/21:0	1221.7	290.1
	GM3-d18:1/22:0	1235.8	290.1
	GM3-d18:1/22:1	1233.8	290.1
	GM3-d18:1/23:0	1249.8	290.1
	GM3-d18:1/24:0	1263.8	290.1
20	GM3-d18:1/24:1	1261.8	290.1
	GM3-d18:1/24:2	1259.8	290.1
	IS D3-GM1-d18:1/18:0	1547.8	290.1

El procesamiento de datos se hizo de la siguiente manera. Se determinó el tiempo de retención (en modo LC) y se identificó cada pico usando patrones endógenos y experimentos Adquisición dependiente de Información (IDA), cuando era aplicable. Se procesaron los datos en bruto según el pico detectado y el tiempo de retención (en modo LC) de manera automatizada. Se aplicó un corte exigente para separar el ruido de fondo de los picos de lípidos reales. Se controló cada muestra y sólo se aceptaba si cumplía con los criterios de aceptación estrictos. Las cuentas de área de pico (cps) de los picos detectados se convirtieron en una lista con los correspondientes nombres de los lípidos. Los lípidos se normalizaron con el patrón interno respectivo y el volumen de muestra o peso de tejido para recuperar sus concentraciones.

Se usaron diferentes controles de calidad en los análisis de lipidómica. Antes del análisis de las muestras se obtuvo una línea de calibración usando patrones sintéticos o aislados. Los patrones sintéticos se escogieron a partir de la aplicación y tenían propiedades similares a analito(s) o lípidos endógenos de interés. La línea de calibración consistió en un mínimo de cinco puntos patrones que cubrían el rango de cuantificación esperado. En la línea de calibración se incluyeron una muestra extraída sin patrón y patrones extraídos sin matriz.

La línea de calibración se usó para determinar el rango de cuantificación dinámico para cada clase de lípido monitorizado, p. ej., los límites de la cuantificación lineal. Puesto que los patrones internos se comportaron como lípidos endógenos, se usaron para cuantificar las especies lipídicas endógenas. Las líneas de calibración se basaron en los mismos patrones internos que los usados en la cuantificación de lípidos endógenos.

Se determinó en cada muestra extraída para lípidos, la relación de patrones internos sintéticos (IS) con respecto al patrón correspondiente inyectado después de la extracción (ES). La relación de área de pico (cps) de patrón interno respecto a externo (IS/ES) se usó para calcular el coeficiente de variación (CV) en todas las muestras. La relación IS/ES permitió el cálculo de la recuperación de extracción de lípidos.

El control instrumental (IC) se incluyó al inicio, en medio y al final de cada ronda. La muestra de IC analizada era una muestra de plasma de referencia extraída y un conjunto de patrones para seguir el funcionamiento del instrumento, i.e., la variación intra- e interensayo.

Para cada plataforma, se aplicó un corte restrictivo para separar el ruido de fondo de los picos de lípidos concretos. Cada muestra se controló y sólo se aceptó si cumplía con los criterios estrictos de aceptación. Las masas y cuentas de los picos detectados se convirtieron en una lista de los nombre de los correspondientes lípidos. Los lípidos se normalizaron con su patrón interno y volumen de muestra para obtener sus concentraciones.

Análisis estadístico

Se calcularon los cambios de porcentaje en concentraciones de lípidos entre grupos control y de casos como sigue:

$$100 * (\text{AVG}[C] \text{ en grupo de casos} - \text{AVG}[C] \text{ en grupo control}) / \text{AVG}[C] \text{ en grupo control}$$

La significancia estadística se atribuyó a partir de valores p para t-test patrón. Además, se usaron curvas ROC para encontrar las moléculas lipídicas y los cortes de concentración que separan

los mejores casos de los controles. Se calcula la selectividad como el número de casos correctamente identificados dividido por el número total de casos. La especificidad se calcula como el número de controles identificados correctamente dividido por el número total de controles. Selectividad y especificidad se calculan para cada concentración lipídica, relación lípido a lípido y relación de concentraciones de lípido a clínica.

Ejemplo 3

Ética

El estudio LURIC fue aprobado por el comité de revisión ético en el "Landesärztekammer Rheinland-Pfalz" (Mainz, Germany). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada uno de los participantes.

El SHAPS fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario de Sahlgrenska y se obtuvieron consentimientos informados de todos los pacientes.

Resultados

En el estudio LURIC las concentraciones LDL-colesterol fueron prácticamente idénticas en los dos grupos y, por lo tanto, este marcador usado tradicionalmente no era predictivo ni diagnóstico en enfermedad aterosclerótica en esta población en estudio. Las concentraciones de HDL-colesterol de referencia fueron predictivas de acontecimientos cardiovasculares; niveles superiores se relacionaron con una mejor evolución y los niveles bajos se asociaron con la presencia de acontecimientos cardiovasculares, según se ha establecido en estudios anteriores. Los niveles de HDL-colesterol fueron mayores en los controles que en el grupo de casos, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Múltiples marcadores lipídicos aparecieron como predictores significativos de la enfermedad aterosclerótica (Tablas 5-23). Se cuantificaron un total de 289 lípidos moleculares. Los predictores significativos se seleccionaron a partir de cincuenta primeros candidatos de cada categoría, cuando era posible. Los candidatos biomarcadores basados en concentraciones de lípido molecular se presentan en la Tablas 5, 8, 11 y 14. Los candidatos se seleccionaron de acuerdo con los siguientes criterios: valor p para t-test ≤ 0.05 o sensibilidad $\geq 60\%$ y especificidad $\geq 70\%$. Nótese que ninguna de las mediciones químico clínicas tradicionales alcanzó significancia estadística de predicción de riesgo. El valor predictivo de los nuevos biomarcadores lipídicos se incrementó cuando sus niveles se expresaron como relaciones distintas lípido-lípido o relaciones de medición de lípido-clínica química (p. ej. LDL-C o HDL-C). Los biomarcadores candidatos basados en las relaciones se presentan en las Tablas 6, 7, 9, 10, 12, 13, 15 y 16. Los cinco candidatos biomarcadores primeros se muestran en la Tabla 23. Cuando fue posible, se seleccionaron los cinco primeros candidatos de cada categoría. Criterios de selección: valor p para t-test ≤ 0.05 y sensibilidad $\geq 60\%$ y especificidad $\geq 70\%$. Los cinco primeros candidatos a biomarcador se presentan en la Tabla 23.

Tabla 5. Lípidos significativos en estudio LURIC. Se muestran los nombres de los lípidos, los valores de p y el cambio en % para correlación negativa.

Nombre de Lípido	valor p	Cambio en porcentaje
Correlación positiva		
Cer(d18:0/22:0)	0.014687562	43.8
Cer(d18:0/24:0)	0.03339923	37.3
Cer(d18:0/24:1)	0.010517368	55.2
Cer(d18:1/16:0)	0.001269262	38.5
Cer(d18:1/18:0)	0.038490767	31.9
Cer(d18:1/20:0)	0.045662261	23.7
Cer(d18:1/24:1)	0.014565589	25.8
GlcCer(d18:1/16:0)	0.035689877	22.5
GlcCer(d18:1/18:0)	0.046657262	22.2
LacCer(d18:1/18:0)	0.046016525	28.5
LacCer(d18:1/20:0)	0.044453103	28.2
LacCer(d18:1/22:0)	0.017297489	23.2
LacCer(d18:1/24:1)	0.024132839	24.9
LacCer total	0.049400032	18.8
Correlación negativa		
CE 14:0	0.0305898	-25.7
CE 16:0	0.018719781	-21.2
CE 17:1	0.018922863	-25.0
CE 20:3	0.043641037	-21.5
Nombre de Lípido	valor p	Cambio en porcentaje

PC 35:3 (PC O-34:3)	0.049613882	-23.9
CE total	0.028926956	-21.2

5 Segundas relaciones de lípidos moleculares distintos calculados y las relaciones de lípidos moleculares más predictivos se muestran en la Tabla 6 y las relaciones lípido a clínica en la Tabla 7.

Tabla 6. Tabla de relaciones significativas lípido a lípido en LURIC. Se presentan los nombres de los lípidos, valores p, cambio en % tanto para correlación positiva como negativa.

10	Nombre del lípido	p-valor	Cambio en porcentaje
	Correlación positiva		
	CE19:1/LPC 20:4	0.000471528	90.35934685
	Cer(d18:1/16:0)/LPC 16:0	0.000467595	49.36747677
15	Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1	0.000199612	56.03521777
	Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:2	0.000118204	90.10795901
	Cer(d18:1/16:0)/PC 16:0/20:4	0.000499877	83.81924555
	Cer(d18:1/16:0)/PC 18:1/18:2	0.000244291	66.68678964
	Cer(d18:1/16:0)/PC 33:2 (PC O-34:2)	0.000655229	66.24801848
20	Cer(d18:1/16:0)/PC 35:3 (PC O-36:3)	0.000418086	64.92705203
	Cer(d18:1/16:0)/PC 35:4 (PC O-36:4)	0.000353999	68.34396351
	Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3	0.000834057	60.10383676
	Cer(d18:1/16:0)/PC 36:4	0.00071284	68.85058536
	Cer(d18:1/16:0)/PC 33:3 (PC O-34:3)	0.000252735	119.7334815
25	Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/18:0)	0.000664844	57.71839776
	Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)	0.00077468	72.84650523
	Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)	0.000233605	76.04913286
	Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH)	0.000193486	65.5335903
	Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH)	0.000645822	76.30000298
30	Cer(d18:1/16:0)/CE total	0.000222044	83.61322653
	Cer(d18:1/16:0)/LPC total	5.25E ⁻⁰⁵	56.40298751
	Cer(d18:1/16:0)/PC total	0.000567032	53.98721906
	Cer(d18:1/20:0)/LPC 18:2	0.000700606	65.16225255
	Cer(d18:1/22:0)/LPC 18:2	0.000224484	66.03962762
35	Cer(d18:1/22:0)/PC 33:3 (PC O-34:3)	0.000752028	103.4190831
	Cer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)	0.000679158	61.18198803
	Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2	8.77E ⁻⁰⁵	72.81688737
	Cer(d18:1/24:1)/PC 33:3 (PC O-34:3)	0.000787728	110.0822885
	Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)	0.000692488	61.73982957
40	Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)	0.000394736	67.04594956
	Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH)	0.000647979	64.08153764
	GlcCer(d18:1/16:0)/LPC 18:2	0.000318577	76.07058679
	GlcCer(d18:1/18:0)/LPC 18:2	0.000169434	77.26486553
	GlcCer(d18:1/26:1)/SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH)	0.000178336	63.26864438
45	LacCer(d18:1/18:0)/PC 36:4	0.000817473	59.93586644
	LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4	0.00049939	64.33099382
	LacCer(d18:1/22:0)/PC 18:0/20:4	0.000668645	56.7328978
	LacCer(d18:1/22:0)/PC 35:4 (PC O-36:4)	0.000474923	58.48665386
	LacCer(d18:1/22:0)/PC 36:4	0.000641968	56.20286668
50	LacCer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)	0.000383032	55.50328917
	LacCer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH)	0.000498406	67.63916268
	LacCer(d18:1/22:0)/CE total	0	0.00217583
	LacCer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4	0.000169903	71.04956344
	LacCer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4	0.000131686	63.66473081
55	LacCer(d18:1/24:1)/PC 36:4	0.000846325	61.12325433
	LacCer(d18:1/24:1)/CE total	0.00033074	64.00805641
	PC 38:0/PC 38:5	0.000118576	49.99526445
	Correlación negativa		
60	LPC 20:4/PC 35:1 (PC O-36:1)	0.005469186	-42.92988466
	CE 20:4/GlcCer(d18:1/26:1)	0.003370299	-41.21294541
	CE 16:1/LacCer total	0.004341879	-49.78676787
	CE 22:6/LacCer(d18:1/22:0)	0.001791919	-35.98982311
	CE 16:1/PC 37:2 (PC O-38:2)	0.001932003	-50.19239309
65	Nombre del lípido	p-valor	Cambio en porcentaje

	CE 16:0/GlcCer(d18:1/16:0)	0.002507744	-37.19500497
	CE 22:6/Cer(d18:1/16:0)	0.001805802	-40.38963291
	CE 14:0/PC 37:2 (PC O-38:2)	0.00389603	-47.2207302
	CE 16:0/LacCer total	0.003381303	-36.75585926
5	CE 18:2/Cer(d18:1/16:0)	0.001220921	-43.8001271
	CE 16:0/LacCer(d18:1/22:0)	0.004788276	-36.68953669
	CE 20:4/GlcCer(d18:1/24:1)	0.005069721	-42.14059744
	CE 18:1/GlcCer(d18:1/16:0)	0.002524358	-37.23085101
	CE 20:4/GlcCer(d18:1/16:0)	0.001477545	-41.83985223
10	CE 18:0/Cer(d18:1/16:0)	0.002075144	-42.03051749
	LPC 20:4/PC 37:2 (PC O-38:2)	0.005821932	-47.30224648
	CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)	0.002978992	-37.07053992
	CE 17:1/LacCer(d18:1/22:0)	0.00525151	-40.9476074
	CE 18:2/GlcCer(d18:1/16:0)	0.002154967	-36.22537162
15	CE 22:6/GlcCer(d18:1/16:0)	0.003132181	-34.94277238
	CE 14:0/PC 37:2 (PC O-38:2)	0.00389603	-47.2207302
	CE total/LacCer total	0.004077513	-36.83803507
	CE 14:0/Cer(d18:1/24:1)	0.003928017	-42.19201662
	CE 20:4/LacCer(d18:1/16:0)	0.003899791	-38.26867017
20	CE 22:6/LacCer total	0.00254002	-34.08992839
	CE 22:6/LacCer(d18:1/24:1)	0.003438579	-37.09419772
	CE 18:1/Cer(d18:1/16:0)	0.001789273	-45.01233662
	CE 16:1/Cer(d18:1/16:0)	0.004672328	-55.68777226
	CE 16:1/LacCer(d18:1/22:0)	0.004046272	-49.73838349
25	CE 16:0/LacCer(d18:1/16:0)	0.005173921	-34.17652183
	CE 16:1/CE 22:2	0.00374579	-52.31993179
	CE 16:1/Cer(d18:1/24:1)	0.004187338	-50.43425055
	CE 22:6/LacCer(d18:1/18:0)	0.002952058	-38.17114019
	CE 22:6/LacCer(d18:1/20:0)	0.004327851	-38.50191326
30	CE 20:4/LacCer(d18:1/22:0)	0.003517591	-41.06206866
	CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)	0.002608289	-40.26726712
	CE 16:1/CE 20:0	0.00482513	-61.11065611
	CE 20:4/Cer(d18:1/16:0)	0.00355192	-48.24976193
	LPC 20:4/PC 37:2 (PC O-38:2)	0.005821932	-47.30224648
35	CE 16:1/PC 37:2 (PC O-38:2)	0.001932003	-50.19239309
	CE 20:4/GlcCer total	0.00495873	-40.61979833
	CE 20:4/LacCer total	0.003017988	-40.88586792
	CE 20:4/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)	0.004440771	-26.86787737
	LPC 20:4/PC 35:1 (PC O-36:1)	0.005469186	-42.92988466
40	CE 14:0/Cer(d18:1/16:0)	0.004068889	-49.34846012
	CE 17:1/Cer(d18:1/16:0)	0.00265453	-48.06011055
	CE 17:1/Cer(d18:1/24:1)	0.005136678	-41.02641962
	CE 20:4/GlcCer(d18:1/18:0)	0.004173616	-38.62660227
	CE 16:0/Cer(d18:1/16:0)	0.001040603	-43.89062683
45	CE 18:1/Cer(d18:1/24:1)	0.003643091	-37.90614466

Tabla 7. Tabla de relaciones significativas lípido a clínica en estudio LURIC. Se presentan los nombres de lípidos y medición clínica, valores de p y cambios en porcentaje, tanto en correlación positiva como negativa.

50	Nombre de lípido/medición clínica	valor de p	Cambio en porcentaje
Correlación positiva			
	Cer(d18:0/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL)	0.002678941	62.12399702
	Cer(d18:0/22:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL)	0.001252968	63.54933064
55	Cer(d18:0/22:0)/HDL éster de colesterol(mg/dL)	0.002928701	73.44340777
	Cer(d18:0/24:1)/apolipoproteína A-II (mg/dL)	0.00299459	77.0624651
	Cer(d18:0/24:1)/éster de colesterol(mg/dL)	0.003754861	66.37295698
	Cer(d18:0/24:1)/HDL éster de colesterol(mg/dL)	0.002469902	87.68140707
	Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL)	0.000367724	61.54836937
60	Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL)	0.000292416	67.12282079
	Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína B (mg/dL)	0.003188845	42.31501975
	Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína E (mg/dL)	0.003166915	58.84301337
	Cer(d18:1/16:0)/índice de masa corporal (kg/m ²)	0.000384355	47.60031056
65	Nombre de lípido/medición clínica	valor de p	Cambio en porcentaje

	Cer(d18:1/16:0)/éster de colesterol(mg/dL)	0.000629969	57.36345926
	Cer(d18:1/16:0)/colesterol libre (mg/dL)	0.001778521	40.30056332
	Cer(d18:1/16:0)/HDL colesterol (EDTA) (mg/dL)	0.00208774	62.8262521
	Cer(d18:1/16:0)/HDL éster de colesterol(mg/dL)	0.001929489	74.51017169
5	Cer(d18:1/16:0)/HDL fosfolípido (mg/dL)	0.001737827	52.36019336
	Cer(d18:1/16:0)/LDL fosfolípido (mg/dL)	0.003014691	45.0838551
	Cer(d18:1/16:0)/fosfolípido (mg/dL)	0.001238176	45.16946746
	Cer(d18:1/16:0)/colesterol total(EDTA) (mg/dL)	0.000785706	51.6957508
	Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL)	0.003465037	39.8359832
10	Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL)	0.002247731	43.7098503
	Cer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dL)	0.000839091	45.11297635
	Cer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-II (mg/dL)	0.000752316	48.43414591
	Cer(d18:1/24:1)/éster de colesterol(mg/dL)	0.000997776	39.02062567
	Cer(d18:1/24:1)/HDL éster de colesterol(mg/dL)	0.002160218	54.64058021
15	Cer(d18:1/24:1)/colesterol total (EDTA) (mg/dL)	0.001944642	34.55989651
	GlcCer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL)	0.001747609	40.95349137
	GlcCer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL)	0.001655128	45.26221529
	GlcCer(d18:1/16:0)/éster de colesterol(mg/dL)	0.001953793	38.03805769
	GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL)	0.002507768	39.77171523
20	GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL)	0.002967567	44.79796668
	GlcCer(d18:1/18:0)/éster de colesterol(mg/dL)	0.003526205	35.94104407
	GlcCer(d18:1/26:1)/apolipoproteína A-II (mg/dL)	0.002173729	42.55461531
	GlcCer(d18:1/26:1)/éster de colesterol(mg/dL)	0.002872778	38.12528668
	LacCer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL)	0.000803998	44.38027847
25	LacCer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL)	0.000931383	49.8603015
	LacCer(d18:1/22:0)/éster de colesterol(mg/dL)	0.00171361	44.28362356
	LacCer(d18:1/22:0)/HDL colesterol (EDTA) (mg/dL)	0.00224985	43.63098656
	LacCer(d18:1/22:0)/HDL éster de colesterol(mg/dL)	0.001926216	52.8411569
	LacCer(d18:1/22:0)/LDL colesterol libre (mg/dL)	0.001966002	37.49255249
30	LacCer(d18:1/22:0)/total colesterol (EDTA) (mg/dL)	0.003159661	39.0400307
	LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dL)	0.001170615	43.77660659
	LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-II (mg/dL)	0.001134222	49.89326123
	LacCer(d18:1/24:1)/éster de colesterol(mg/dL)	0.002564795	44.0445289
	LacCer(d18:1/24:1)/HDL éster de colesterol(mg/dL)	0.003076171	48.23813315
35	PC 18:0/20:3/VLDL apolipoproteína B (mg/dL)	0.003169362	95.78859327
	Cer total/apolipoproteína A-I (mg/dL)	0.002336548	37.51217992
	Cer total/apolipoproteína A-II (mg/dL)	0.001690797	41.27094891
	LacCer total/apolipoproteína A-I (mg/dL)	0.001634669	37.50538776
	LacCer total/apolipoproteína A-II (mg/dL)	0.001838827	42.21287876
40	Correlación negativa		
	CE 14:0/ácidos grasos libres (mmol/L)	0.022047397	-51.0
	CE 16:0/apolipoproteína C-III (mg/dL)	0.014736844	-31.5
	CE 17:1/apolipoproteína C-III (mg/dL)	0.017520913	-32.9
45	CE 17:1/ácidos grasos libres (mmol/L)	0.014911081	-51.9
	CE 17:1/glicerol libre (mg/dL)	0.011000139	-44.7
	CE 18:0/apolipoproteína C-III (mg/dL)	0.018524136	-31.0
	CE 18:1/apolipoproteína C-III (mg/dL)	0.013940569	-31.7
	CE 18:2/apolipoproteína C-III (mg/dL)	0.011128685	-32.8
50	CE 20:3/ácidos grasos libres (mmol/L)	0.018108486	-48.7
	CE 20:4/apolipoproteína C-III (mg/dL)	0.012992834	-34.4
	CE 20:4/ácidos grasos libres (mmol/L)	0.012353504	-45.6
	LPC 18:2/apolipoproteína C-III (mg/dL)	0.009297628	-37.0
	PC 18:1/18:2/apolipoproteína C-III (mg/dL)	0.01355363	-30.8
55	PC 39:0 (PC O-40:0)/ácidos grasos libres (mmol/L)	0.011590189	-43.3863065
	PC 40:7/ácidos grasos libres (mmol/L)	0.011590189	-43.4
	SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)/apolipoproteína C-III (mg/dL)	0.020396809	-31.6
60	SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)/ácidos grasos libres (mmol/L)	0.015883723	-41.5
	SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH)/ácidos grasos libres (mmol/L)	0.009794403	-50.98880228
	CE total/apolipoproteína C-III (mg/dL)	0.011184808	-31.9
65	Los resultados del estudio SHAPS estuvieron en la línea de las observaciones del estudio LURIC. Los datos SHAPS se presentan en las Tablas 8-10.		

Tabla 8. Tabla de lípidos significativos en estudio SHAPS. Se muestran los nombres de los lípidos, los valores de p y el cambio en porcentaje tanto para la correlación positiva como negativa.

	Nombre de lípido	valor de p	Cambio en porcentaje
5	Correlación negativa		
	CE16:0	0.009455261	-19.5
	Cer(d18:0/24:0)	0.00727472	-35.5
	GD3-d18:1/16:0	0.011308821	-25.6
10	PC 16:0/16:1	0.009571408	-36.8
	PC 37:5 (PC O-38:5)	0.013821916	-24.5
	SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH)	0.008131702	-28.1
	SM(d18:1/18:1)	0.00468767	-31.0
	SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)	0.000416109	-32.7
15	CE total	0.013196365	-20.6
	GD3 total	0.011308821	-25.6
	PCO total	0.002332179	-29.4
	PC total	0.002012004	-26.6

Tabla 9. Tabla de relaciones significativas lípido a lípido en SHAPS. Se presentan los nombres de los lípidos, los valores de p, el cambio en porcentaje tanto en correlación positiva como negativa.

	Nombre de relación de lípidos	valor de p	Cambio en porcentaje
25	Correlación positiva		
	Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/26:0)	0.000462142	37.01057987
	DAG 16:1/16:1/PC 32:1	0.000164297	82.69222747
	DAG 16:1/16:1/PI 38:4	0.000169401	59.75577881
	GM3-d18:1/24:1/SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH)	0.000220977	55.99413212
30	GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/18:1)	0.000235142	57.78999778
	GlcCer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)	0.000442436	84.60158129
	SM (d18:1/16:0) (d18:1/15:1-OH)/SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH)	0.000197947	27.33578644
35	Correlación negativa		
	CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)	0.001360084	-27.64153039
	CE 16:0/DAG 16:1/16:1	0.001578991	-28.95840866
	CE 16:1/CE 20:3	0.003773885	-33.87140598
	CE 16:1/Cer(d18:1/16:0)	0.0050017	-40.55114395
40	CE 16:1/Cer(d18:1/24:1)	0.001196265	-42.1521372
	CE 16:1/DAG 16:1/16:1	0.000417254	-41.20191943
	CE 16:1/GM3-d18:1/24:1	0.005651103	-46.81904893
	CE16:1/LPC16:0	0.004834796	-33.21631623
	CE 18:2/Cer(d18:1/16:0)	0.001278722	-27.54230998
45	CE 18:2/Cer(d18:1/24:1)	0.000880725	-31.80274825
	CE 18:2/DAG 16:1/16:1	0.003603789	-32.1700757
	CE 18:2/GlcCer(d18:1/24:1)	0.003812422	-34.69951322
	CE 18:2/GM3-d18:1/24:1	0.002042845	-33.86056889
	CE 18:3/Cer(d18:1/24:1)	0.002389841	-32.25076456
50	CE 20:4/DAG 16:1/16:1	0.005203443	-33.54106819
	Cer(d18:0/22:0)/PE 36:2	0.004999648	-38.84047621
	Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0)	0.005651061	-40.35096815
	Cer(d18:0/24:0)/DAG 16:1/16:1	0.002910156	-42.26869994
	Cer(d18:1/24:0)/Cer(d18:1/24:1)	0.002299011	-24.76608144
55	GD3-d18:1/16:0/GlcCer(d18:1/24:1)	0.004342032	-32.0002382
	GlcCer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/26:1)	0.00262958	-24.97108611
	GM3-d18:1/18:0/GlcCer(d18:1/24:1)	0.003743069	-27.07575879
	GM3-d18:1/18:0/GM3-d18:1/24:1	0.000109712	-23.84051852
	GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/24:1	4.05E-05	-25.790617
60	GM3-d18:1/21:0/GM3-d18:1/24:1	0.00025679	-29.69734028
	GM3-d18:1/22:1/GM3-d18:1/24:1	2.27E-05	-22.64333818
	GM3-d18:1/23:0/GM3-d18:1/24:1	0.001796684	-21.51709432
	Nombre de relación de lípidos	valor de p	Cambio en porcentaje
65	PC 16:0/18:2/PE 36:2	0.003018726	-33.0252666

	PC 32:1/PC 36:1	0.005258614	-32.73307243
	PC 34:1/PE 36:2	0.004286691	-36.87050262
	PC 34:2/PE 36:2	7.75E-05	-39.56681037
	PC 34:3/PE 36:2	0.00093778	-35.97189686
5	PC 36:2/PE 36:2	0.004881243	-38.02507206
	SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH)/SM		
	(d18:1/24:1) (d18:1/23:2- OH)	0.003253011	-25.08641399
	SM(d18:1/18:1)/SM(d18:1/24:1)		
	(d18:1/23:2-OH)	0.004081104	-27.14819795
10	SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)/SM		
	(d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH)	0.002697803	-30.33837495

Tabla 10. Tabla de relaciones significativas lípido a clínica en SHAPS. Se muestran los nombres de lípidos, valores de p, cambios de porcentaje tanto para correlación positiva como negativa.

15	Nombre de lípido/medición clínica	valor de p	cambio en porcentaje
	Correlación positiva		
	DAG 16:1/16:1/HDL	0.01291686	53.8
20	GM3-d18:1/24:2/HDL	0.015381289	31.6
	GlcCer(d18:1/26:1)//HDL	0.043858869	49.4
	Cer(d18:1/24:1)/LDL	0.026096231	31.1
	GM3-d18:1/16:0/HDL	0.038988537	25.8
	Cer(d18:1/24:1)/Col	0.00527498	26.8
25	Cer(d18:1/16:0)/Col	0.019503081	18.2
	Cer(d18:1/24:1)/HDL	0.016111238	59.0
	GM3-d18:1/24:1/HDL	0.00267968	51.0
	GlcCer(d18:1/24:1)/HDL	0.013244877	63.3
	Cer(d18:1/16:0)/HDL	0.036889394	45.8
30	Correlación negativa		
	CE 14:0/TG	0.012590071	-42.13588123
	CE 16:0/TG	0.002583829	-36.7334504
	CE 16:1/Col	0.008389535	-28.33597812
35	CE 16:1/TG	0.002007089	-48.39087067
	CE 18:0/TG	0.016144113	-41.13616053
	CE 18:2/TG	0.002102339	-41.06062212
	CE 18:3/TG	0.010621463	-40.40096544
	CE 20:4/TG	0.022172682	-34.03007693
40	Cer(d18:0/22:0)/TG	0.000430556	-47.22783762
	Cer(d18:0/24:0)/TG	0.000169562	-50.81345375
	Cer(d18:0/24:1)/TG	0.004718764	-44.02645803
	Cer(d18:1/24:0)/TG	0.006103094	-37.69337481
	Cer(d18:1/26:0)/TG	0.011760588	-43.11323904
45	DAG 18:1/18:2/TG	0.001478738	-31.57202102
	GD1-d18:1/16:0/TG	0.024026839	-48.92359261
	GD3-d18:1/16:0/TG	0.008681266	-43.54025662
	GM3-d18:1/18:0/TG	0.02443951	-35.77082537
	GM3-d18:1/21:0/TG	0.014997258	-39.62591911
50	LacCer(d18:1/22:0)/TG	0.012167842	-41.61161247
	PC 16:0/16:1/TG	0.010587549	-48.72854121
	PC 16:0/18:1/TG	0.012957457	-38.82817743
	PC 16:0/18:2/TG	0.001990548	-41.45635691
	PC 16:0/20:4/TG	0.010350168	-41.16690299
55	PC 16:0/22:5/TG	0.021056239	-40.06186395
	PC 16:0/22:6/TG	0.007844831	-41.90415263
	PC 18:0/18:2/TG	0.014544147	-35.55584409
	PC 18:0/20:3/TG	0.001935253	-44.80069954
	PC 18:2/18:2/TG	0.009380936	-50.91970106
60	PC 30:0/TG	0.006982736	-45.07219763
	PC 32:1/TG	0.01388029	-58.98862014
	PC 34:1/TG	0.004027785	-42.82259496
	Nombre de lípido/medición clínica	valor de p	cambio en porcentaje
65	PC 34:2/TG	0.002207437	-46.73076262

	PC 34:3/TG	0.008706198	-42.28782691
	PC 35:2/TG	0.016839779	-40.08953521
	PC 36:2/TG	0.025577365	-44.56055525
	PC 36:4/TG	0.010955026	-40.93262531
5	PC 38:3/TG	0.009115348	-43.20405649
	PC 38:4/TG	0.022099265	-40.71964271
	PC 40:6/TG	0.016443829	-39.33010265
	PC 35:2 (PC O-36:2)/TG	0.016839779	-40.08953521
	PI 36:2/TG	0.018414068	-33.26578536
10	PI 38:3/TG	0.00646278	-41.87676619
	PI 38:4/TG	0.01586346	-36.68247363
	SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)/TG	0.008912455	-44.8243579
	SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH)/TG	0.009812465	-43.3695667
	SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)/TG	0.016419545	-42.86279216
15	SM (d18:1/18:1)/TG	0.005568449	-44.15754076
	SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)/TG	0.005429528	-47.70207646
	SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)/TG	0.015686293	-39.71612874

20 Se determinó la capacidad biomarcadora de los lípidos medidos también calculando los valores de sensibilidad y especificidad para cada lípido y sus relaciones con otros lípidos o biomarcadores clásicos como LDL-C y apolipoproteínas. El análisis de la curva ROC reveló un número de candidatos a biomarcador que tenían sensibilidad y especificidad igual o superior a 75% para predecir el riesgo a CVD (Tablas 11-16).

25 Tabla 11. Lípidos significativos en estudio LURIC. Los lípidos se clasificaron por sensibilidad y especificidad máximas.

	Nombre del lípido	Sensibilidad	Especificidad	Cambio en porcentaje
Correlación positiva				
	Cer(d18:1/16:0)	0,61	0,78	38,5
30	LacCer(d18:1/24:1)	0,61	0,78	24,9
	LacCer(d18:1/22:0)	0,72	0,70	23,2
	LacCer(d18:1/24:0)	0,61	0,73	20,7
	Cer total	0,61	0,70	19,6
	LacCer total	0,78	0,70	18,8
35	GlcCer(d18:1/24:0)	0,61	0,70	15,9
	GlcCer total	0,61	0,70	15,0
	LacCer(d18:1/16:0)	0,61	0,70	14,7
Correlación negativa				
40	PC 16:0/20:4	0,67	0,70	-12,4
	CE 18:0	0,67	0,73	-17,9
	CE total	0,61	0,70	-21,2
	CE 20:3	0,61	0,73	-21,5
45	CE 14:0	0,61	0,75	-25,7

45 Tabla 12. Tabla de relaciones lípido a lípido significativas en estudio LURIC. Las relaciones de lípidos se clasifican por la sensibilidad y especificidad máximas.

	Nombre de relación de lípidos	Sensibilidad	Especificidad	Cambio en porcentaje
Correlación positiva				
	PC 18:0/20:3/PC 33:3 (PC O-34:3)	0,87	0,70	104,1
	CE 19:1/LPC 20:4	0,83	0,70	90,4
	GlcCer(d18:1/26:1)/LPC 18:2	0,78	0,70	72,7
55	LacCer(d18:1/24:1)/CE total	0,83	0,73	64,0
	Cer(d18:1/24:1)/CE total	0,78	0,73	63,1
	LacCer(d18:1/22:0)/CE total	0,78	0,73	61,1
	Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3	0,78	0,78	60,1
	CE 22:2/LPC 20:4	0,83	0,71	59,7
60	Cer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)	0,78	0,72	56,8
	Cer(d18:1/22:0)/CE total	0,83	0,70	55,7
	LacCer(d18:1/18:0)/PC 40:7	0,82	0,70	55,4
	Nombre de relación de lípidos	Sensibilidad	Especificidad	Cambio en porcentaje
65	GlcCer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)	0,78	0,70	54,9

	Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1	0,78	0,71	53,5
	Cer(d18:1/24:1)/PC 35:4 (PC O-36:4)	0,78	0,73	53,3
	Cer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)	0,78	0,82	52,1
	Cer(d18:1/20:0)/CE total	0,78	0,70	49,9
5	Cer(d18:1/16:0)/PC 36:2	0,78	0,73	49,5
	Cer(d18:1/16:0)/PC 18:0/18:2	0,83	0,70	48,7
	Cer(d18:1/22:0)/PC 40:7	0,76	0,76	48,1
	Cer(d18:1/22:0)/PC 39:0 (PC O-40:0)	0,76	0,76	48,1
	GlcCer(d18:1/18:0)/LPC 18:1	0,78	0,72	42,5
10	CE 20:0/PC 40:4	0,80	0,73	40,5
	GlcCer(d18:1/16:0)/PC 36:2	0,78	0,70	37,5
	LacCer(d18:1/16:0)/PC 35:2 (PC O-36:2)	0,78	0,70	28,6
	PC 39:7 (PC O-40:7)/CE total	0,80	0,71	26,7
	PC 38:0/CE total	0,79	0,71	25,8
15	PC 38:0/PC 35:6 (PC O-36:5)	0,79	0,71	23,9
	LacCer total/PC O total	0,78	0,70	23,4
	SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)/SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)	0,83	0,71	21,8
20	Correlación Negativa			
	SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)/ Cer total	0,78	0,72	-24,9
	CE 18:2/Cer(d18:1/22:0)	0,83	0,75	-28,0
	PC 36:4/PC 38:0	0,79	0,74	-29,3
	CE 18:2/Cer total	0,78	0,70	-29,6
25	CE 20:4/Cer(d18:1/22:0)	0,78	0,70	-32,0
	CE 18:1/LacCer(d18:1/16:0)	0,78	0,70	-34,4
	CE 18:1/GlcCer(d18:1/18:0)	0,78	0,70	-34,5
	CE 18:1/LacCer(d18:1/22:0)	0,78	0,70	-35,5
	CE 22:6/LacCer(d18:1/22:0)	0,78	0,74	-36,0
30	CE total/LacCer total	0,83	0,73	-36,8
	CE 18:1/LacCer total	0,78	0,70	-36,9
	CE 20:4/LacCer(d18:1/16:0)	0,78	0,70	-38,3
	CE 18:1/LacCer(d18:1/24:1)	0,83	0,70	-39,1
	CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)	0,78	0,70	-40,3
35	LPC 18:2/LacCer(d18:1/22:0)	0,78	0,75	-40,9
	CE 20:4/LacCer total	0,78	0,70	-40,9
	CE 17:1/LacCer(d18:1/20:0)	0,76	0,72	-42,7
	CE 20:4/LacCer(d18:1/24:1)	0,83	0,70	-43,0
	CE 16:1/GlcCer(d18:1/18:0)	0,78	0,73	-46,2
40	LPC 20:4/PC 38:0	0,82	0,73	-47,1

Tabla 13. Tabla de relaciones significativas lípido a clínica en estudio LURIC. Las relaciones de lípido se clasifican por la sensibilidad y especificidad máximas.

45	Nombre de lípido/medición clínica	Sensibilidad	Especificidad	Cambio en porcentaje
	Correlación positiva			
	Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL)	0,72	0,73	67,1
	LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína E (mg/dL)	0,72	0,70	55,1
50	Cer(d18:1/24:1)/HDL éster de colesterol(mg/dL)	0,72	0,73	54,6
	LacCer(d18:1/22:0)/HDL éster de colesterol(mg/dL)	0,72	0,73	52,8
	LacCer(d18:1/24:0)/HDL éster de colesterol(mg/dL)	0,72	0,70	47,7
	LacCer(d18:1/24:0)/apolipoproteína C-II (mg/dL)	0,76	0,70	47,5
	GlcCer(d18:1/16:0)/HDL éster de colesterol(mg/dL)	0,72	0,70	47,3
55	LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dL)	0,72	0,75	43,8
	LacCer total/HDL éster de colesterol (mg/dL)	0,72	0,73	43,8
	Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL)	0,72	0,70	43,7
	LacCer(d18:1/22:0)/HDL colesterol (EDTA) (mg/dL)	0,72	0,78	43,6
	Cer(d18:1/20:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL)	0,72	0,70	42,7
60	LacCer(d18:1/24:0)/HDL colesterol (EDTA) (mg/dL)	0,72	0,70	40,7
	LacCer(d18:1/18:0)/LDL colesterol (EDTA) (mg/dL)	0,72	0,70	40,4
	Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL)	0,72	0,73	39,8
	Nombre de lípido/medición clínica	Sensibilidad	Especificidad	Cambio en porcentaje
65	GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL)	0,72	0,70	39,8

	LacCer(d18:1/16:0)/HDL éster de colesterol(mg/dL)	0,72	0,73	39,6
	Cer(d18:1/24:1)/éster de colesterol(mg/dL)	0,72	0,70	39,0
	LacCer total/apolipoproteína A-I (mg/dL)	0,72	0,73	37,5
	Cer(d18:1/20:0)/HDL fosfolípido (mg/dL)	0,72	0,70	35,6
5	LacCer total/éster de colesterol(mg/dL)	0,78	0,70	35,6
	LacCer(d18:1/24:1)/LDL éster de colesterol(mg/dL)	0,78	0,70	35,4
	Cer(d18:1/24:1)/colesterol total (EDTA) (mg/dL)	0,72	0,70	34,6
	GlcCer(d18:1/24:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL)	0,72	0,70	33,9
	LacCer(d18:1/24:1)/LDL colesterol (EDTA) (mg/dL)	0,78	0,70	33,7
10	Cer(d18:1/24:1)/LDL fosfolípido (mg/dL)	0,72	0,70	33,2
	GlcCer total/apolipoproteína A-I (mg/dL)	0,72	0,83	32,9
	LacCer(d18:1/24:1)/LDL colesterol libre(mg/dL)	0,72	0,80	32,8
	Cer(d18:1/22:0)/éster de colesterol(mg/dL)	0,78	0,73	32,6
	LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína B (mg/dL)	0,72	0,73	31,5
15	Cer(d18:1/22:0)/LDL colesterol (EDTA) (mg/dL)	0,72	0,70	31,4
	Cer total/éster de colesterol(mg/dL)	0,78	0,70	30,5
	LacCer(d18:1/16:0)/éster de colesterol(mg/dL)	0,72	0,75	29,8
	Cer(d18:1/22:0)/colesterol total (EDTA) (mg/dL)	0,72	0,70	28,7
	LacCer(d18:1/24:1)/HDL colesterol libre (mg/dL)	0,72	0,70	27,9
20	LacCer total/LDL éster de colesterol (mg/dL)	0,78	0,75	27,7
	LacCer total /LDL colesterol (EDTA) (mg/dL)	0,78	0,75	26,7
	Cer total/colesterol total (EDTA) (mg/dL)	0,72	0,73	26,6
	LacCer total/fosfolípido (mg/dL)	0,72	0,75	25,4
	GlcCer(d18:1/20:0)/éster de colesterol(mg/dL)	0,72	0,73	23,8
25	LacCer total/HDL colesterol libre (mg/dL)	0,72	0,75	23,7
	LacCer total/apolipoproteína B (mg/dL)	0,72	0,78	22,6
	LacCer(d18:1/16:0)/LDL éster de colesterol(mg/dL)	0,72	0,78	22,1
	LacCer total /LDL fosfolípido (mg/dL)	0,78	0,70	21,8
	LacCer(d18:1/16:0)/LDL colesterol (EDTA) (mg/dL)	0,72	0,73	21,4
30	Correlación negativa			
	CE 20:4/apolipoproteína C-III (mg/dL)	0,72	0,75	-34,4
	CE 14:0/apolipoproteína C-III (mg/dL)	0,72	0,75	-36,1
	CE 20:4/ácidos grasos libres (mmol/L)	0,72	0,70	-45,6
35	LPC 20:4/ácidos grasos libres (mmol/L)	0,77	0,79	-51,3
	PC O total/Proteína C reactiva (mg/dL)	0,72	0,78	-63,9

Tabla 14. Tabla de lípidos significativos en el estudio SHAPS. Los lípidos se clasifican por sensibilidad y especificidad máxima.

40	Nombre del lípido	Sensibilidad	Especificidad	Cambio en porcentaje
	Correlación Negativa			
	Cer(d18:1/26:1)	0,67	0,80	-4,1
45	CE 15:0	0,73	0,73	-12,4
	SM (d18:1/15:0) (d18:1/14:1-OH)	0,75	0,73	-15,5
	GM3-d18:1/18:0	0,67	0,73	-16,6
	PC 37:5 (PC O-36:5)	0,75	0,73	-19,0
	PC total	0,75	0,73	-19,1
50	CE16:0	0,83	0,80	-19,5
	CE total	0,75	0,93	-20,6
	GM3-d18:1/21:0	0,75	0,73	-21,1
	PC 16:0/18:2	0,67	0,80	-22,6
	PI total	0,83	0,80	-23,6
55	SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)	0,70	0,92	-23,8
	GD3-d18:1/16:0	0,83	0,71	-25,6
	GD3 total	0,83	0,71	-25,6
	Cer(d18:1/26:0)	0,75	0,73	-25,6
	PC 18:0/20:5	0,82	0,85	-26,6
60	PC total	0,83	0,80	-26,6
	PI 38:3	0,83	0,73	-26,8
	PC 40:5	0,75	0,73	-27,3
	Nombre del lípido	Sensibilidad	Especificidad	Cambio en porcentaje
65	GM2-d18:1/18:0	0,73	0,87	-27,6

	GM2 total	0,73	0,87	-27,6
	GD1-d18:1/16:0	0,92	0,77	-28,1
	PC 16:0/20:5	0,83	0,87	-28,1
	PC 16:0/22:5	0,75	0,73	-28,5
5	PC 18:0/20:3	0,75	0,79	-28,7
	PC 16:0/22:6	0,83	0,73	-29,3
	PC O total	0,83	0,80	-29,4
	PI 38:4	0,83	0,80	-29,5
	SM (d18:1/18:1)	0,83	0,87	-31,0
10	PC 16:0/20:4	0,67	0,73	-31,7
	SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)	0,83	0,73	-32,7

Tabla 15. Tabla de relaciones significativas lípido a lípido en estudio SHAPS. Las relaciones de lípidos se clasifican por sensibilidad y especificidad máximas.

15	Nombre de la relación de lípidos	Sensibilidad	Especificidad	Cambio en porcentaje
	Correlación positiva			
	LPC 18:1/PC 32:1	0,92	0,77	81,5
20	Cer(d18:1/24:1)/PC 32:1	1	0,73	75,1
	GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)	1	0,73	73,6
	GM3-d18:1/24:1/PC 32:1	0,92	0,73	62,5
	DAG 16:1/16:1/PC 30:0	0,92	0,79	62,0
25	Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/18:1)	0,92	0,73	60,9
	GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/18:1)	0,92	0,93	57,8
	GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH)	0,92	0,73	56,0
	Cer(d18:1/16:0)/PC 32:1	0,92	0,73	55,4
30	LacCer(d18:1/16:0)/PC 40:6	0,92	0,80	55,1
	Cer(d18:1/24:1)/PC 38:4	0,92	0,73	54,2
	LPC 18:0/PC 32:1	0,92	0,79	53,8
	Cer(d18:1/24:1)/PC 34:2	0,92	0,80	51,8
	GM3-d18:1/24:2/SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)	0,92	0,80	50,2
35	GM3-d18:1/24:2/PC 32:1	0,92	0,73	49,5
	GM3-d18:1/24:1/PC 34:2	0,92	0,73	49,4
	GlcCer(d18:1/16:0)/PC 32:1	0,92	0,73	46,9
	GM3-d18:1/24:1/PC 36:4	0,92	0,73	45,9
40	GM3-d18:1/16:0/SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)	0,92	0,87	44,8
	GM3-d18:1/24:1/PC 34:1	0,92	0,73	42,8
	Cer(d18:1/16:0)/PC 34:2	0,92	0,73	40,4
	GlcCer(d18:1/16:0)/PC 34:2	0,92	0,73	38,4
45	GM3-d18:1/16:0/PC 32:1	1	0,73	38,3
	Cer(d18:1/16:0)/PC 34:1	0,92	0,73	35,0
	Cer(d18:1/24:1)/PC 34:3	0,92	0,73	34,4
	GlcCer(d18:1/16:0)/PC 34:1	1	0,73	29,6
	GM3-d18:1/18:0/PC 32:1	0,92	0,73	25,8
50	Cer(d18:1/16:0)/PC 34:3	1	0,73	20,0
	GlcCer(d18:1/16:0)/PC 34:3	1	0,73	17,7
	LPC 16:0/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)	0,92	0,80	16,6
	GlcCer(d18:1/20:0)/PC 34:3	1	0,73	9,7
55	GlcCer(d18:1/18:0)/PC 34:3	0,92	0,73	5,5
	Correlación negativa			
	GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/22:0	0,92	0,73	-11,2
	GM3-d18:1/22:1/GM3-d18:1/24:1	0,92	0,93	-22,6
60	Cer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/16:0)	0,92	0,73	-23,4
	GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/24:1	1	0,73	-25,8
	CE 18:2/Cer(d18:1/16:0)	0,92	0,80	-27,5
	Nombre de la relación de lípidos	Sensibilidad	Especificidad	Cambio en porcentaje
65	CE 18:2/GlcCer(d18:1/26:1)	0,92	0,73	-29,5

	CE 18:3/Cer(d18:1/16:0)	0,92	0,80	-30,0
	CE 18:2/Cer(d18:1/24:1)	0,92	0,87	-31,8
	GD3-d18:1/16:0/GM3-d18:1/24:1	0,92	0,79	-32,0
	Cer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/24:1)	0,92	0,73	-33,3
5	CE 16:1/LPC 16:0	0,92	0,73	-33,5
	CE 16:1/CE 20:3	0,92	0,80	-33,9
	CE 16:1/LPC 18:1	0,92	0,73	-40,0
	CE 16:1/Cer(d18:1/16:0)	0,92	0,73	-40,6
	CE 16:1/DAG 16:1/16:1	0,92	0,93	-41,2
10	CE 16:1/LacCer(d18:1/16:0)	0,92	0,73	-41,7

Tabla 16. Tabla de relaciones significativas lípido a clínica en estudio SHAPS. Las relaciones de lípidos se clasifican por sensibilidad y especificidad máximas.

15	Nombre del lípido/medición clínica	Sensibilidad	Especificidad	Cambio en porcentaje
	Correlación positiva			
	GlcCer(d18:1/24:1)/HDL	0,83	0,80	63,3
20	DAG 16:1/16:1/HDL	0,67	0,79	53,8
	Cer(d18:1/24:1)/LDL	0,67	0,80	31,1
	Cer(d18:1/24:1)/Col	0,92	0,73	26,8
	Cer(d18:1/16:0)/Col	0,75	0,73	18,2
25	Correlación negativa			
	Cer(d18:1/24:0)/Col	0,67	0,73	-3,6
	CE 18:0/LDL	0,83	0,71	-7,8
	CE 18:2/LDL	0,75	0,73	-10,9
	Cer(d18:1/26:0)/Col	0,75	0,73	-13,8
30	CE 18:2/Col	0,67	0,87	-14,0
	CE 20:5/LDL	0,67	0,73	-15,8
	CE 18:3/Col	0,92	0,80	-16,4
	CE 20:5/Col	0,75	0,73	-22,5
	PE 38:5/TG	0,73	0,70	-24,3
35	CE 17:0/TG	0,67	0,80	-25,1
	CE 16:1/Col	0,67	0,80	-28,3
	Cer(d18:1/22:0)/TG	0,67	0,80	-28,8
	PE 38:4/TG	0,75	0,73	-29,2
	Cer(d18:1/18:0)/TG	0,67	0,73	-29,3
40	CE 22:6/TG	0,67	0,73	-30,4
	CE 15:0/TG	0,73	0,73	-30,4
	DAG 18:1/18:2/TG	1	0,79	-31,6
	PC 18:0/20:5/TG	0,73	0,77	-34,3
	PC 32:0/TG	0,83	0,73	-36,0
45	CE 16:0/TG	0,83	0,73	-36,7
	Cer(d18:1/24:0)/TG	0,83	0,80	-37,7
	CE 20:5/TG	0,67	0,80	-38,8
	PC 40:6/TG	0,83	0,73	-39,3
	GM3-d18:1/21:0/TG	0,75	0,73	-39,6
50	SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)/TG	0,83	0,73	-39,7
	PC 35:2 (PC O-36:2)/TG	0,83	0,73	-40,1
	CE 18:3/TG	0,92	0,73	-40,4
	PC 35:2 (PC O-34:2)/TG	,75	0,73	-40,9
	PC 16:0/20:5/TG	0,75	0,80	-41,0
55	CE 18:2/TG	0,83	0,73	-41,1
	CE 18:0/TG	0,83	0,86	-41,1
	PC 16:0/18:2/TG	0,92	0,73	-41,5
	PC 16:0/22:6/TG	0,83	0,73	-41,9
	CE 14:0/TG	0,83	0,73	-42,1
60	PC 34:1/TG	0,83	0,73	-42,8
	SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)/TG	0,70	0,75	-42,9
	PC 36:5/TG	0,75	0,73	-43,1
	Nombre del lípido/medición clínica	Sensibilidad	Especificidad	Cambio en porcentaje
65	PC 38:3/TG	0,75	0,73	-43,2

	PC 18:0/20:3/TG	0,83	0,71	-44,8
	SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)/TG	0,83	0,73	-44,8
	PC 34:2/TG	0,92	0,73	-46,7
	SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)/TG	0,75	0,73	-47,7
5	CE 16:1/TG	0,92	0,80	-48,4
	PC 18:2/18:2/TG	0,75	0,73	-50,9
	PC 32:1/TG	0,83	0,80	-59,0

10 Las realizaciones preferidas de la invención se seleccionan de la amplia lista de hallazgos que sigue. Aproximadamente se seleccionaron unos 15 lípidos o relaciones de lípidos, cada uno con correlaciones CVD positivas o negativas usando los valores más altos de p y asegurando de manera subjetiva la representación equilibrada de todas las clases de lípidos. Los valores de especificidad y sensibilidad se anotaron en los casos en los que se alcanzaba el 60 y 70, respectivamente. Los lípidos, relaciones de lípido-lípido y relaciones lípido-clínica se presentan en las Tablas 17-22.

15 Tabla 17. Los lípidos de realización preferida seleccionados de los lípidos significativos detectados del conjunto de muestras LURIC.

	Nombre de lípido	valor p	Cambio en porcentaje	Sensibilidad	Especificidad
20	Correlación positiva				
	Cer(d18:0/22:0)	0,014688	43,8		
	Cer(d18:0/24:0)	0,033399	37,3		
	Cer(d18:0/24:1)	0,010517	55,2		
25	Cer(d18:1/16:0)	0,001269	38,5	0,6111111	0,775
	Cer(d18:1/18:0)	0,038491	31,9		
	Cer(d18:1/24:1)	0,014566	25,8		
	GlcCer(d18:1/16:0)	0,03569	22,5		
	GlcCer(d18:1/18:0)	0,046657	22,2		
30	LacCer(d18:1/18:0)	0,046017	28,5		
	LacCer(d18:1/20:0)	0,044453	28,2		
	LacCer(d18:1/22:0)	0,017297	23,2	0,7222222	0,7
	LacCer(d18:1/24:1)	0,024133	24,9		
35	Correlación negativa				
	CE 16:0	0,01872	-21,2		
	CE 17:1	0,018923	-25,0		
	PC 35:3 (PC O-34:3)	0,049614	-23,9		
	CE 14:0	0,03059	-25,7	0,6111111	0,75
40	CE 20:3	0,043641	-21,5	0,6111111	0,725
	CE total	0,028927	-21,2	0,6111111	0,7

45 Tabla 18. Lípidos de realización preferida a partir de los lípidos significativos detectados en el conjunto de muestras SHAPS.

	Nombre Lípido	valor p	Cambio en porcentaje	Sensibilidad	Especificidad
	Correlación negativa				
50	Cer(d18:0/24:0)	0,007275	-35,5		
	GD3-d18:1/16:0	0,011309	-25,6	0,8333333	0,71428571
	PC 16:0/16:1	0,009571	-36,8		
	PC 37:5 (PC O-38:5)	0,013822	-24,5	0,75	0,73333333
	SM (d18:1/18:1)	0,004688	-31,0	0,8333333	0,86666667
55	SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)	0,000416	-32,7	0,8333333	0,73333333
	SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH)	0,008132	-28,1		
	GD3 total	0,011309	-25,6	0,8333333	0,71428571
	CE 16:0	0,009455	-19,5	0,8333333	0,8
60	CE total	0,013196	-20,6	0,75	0,93333333
	PC total	0,002012	-26,6	0,8333333	0,8

65 Tabla 19. Realizaciones preferidas de relaciones significativas lípido a lípido detectadas en un conjunto de muestras LURIC.

ES 2 455 124 T3

	Nombre de relación de lípidos	valor p	Cambio en porcentaje	Sensibilidad	Especificidad
	Correlación positiva				
	CE 19:1/LPC 20:4	0,000472	90,35934685	0,8333333	0,7
5	Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2	8,77E-05	72,81688737		
	Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:2	0,000118	90,10795901		
	PC 38:0/PC 38:5	0,000119	49,99526445		
	LacCer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4	0,00017	71,04956344		
10	GlcCer(d18:1/26:1)/SM (d18:1/24:2-OH) (d18:1/25:1)	0,000178	63,26864438		
	Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH)	0,000193	65,5335903		
	Cer(d18:1/16:0)/PC 18:1/18:2	0,000244	66,68678964		
	Cer(d18:1/16:0)/PC 35:3 (PC O-34:3)	0,000253	119,7334815		
15	GlcCer(d18:1/16:0)/LPC 18:2	0,000319	76,07058679		
	LacCer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)	0,000383	55,50328917		
	LacCer(d18:1/22:0)/PC 35:4 (PC O-36:4)	0,000475	58,48665386		
	LacCer(d18:1/24:1)/CE total	0,000331	64,00805641	0,8333333	0,725
20	Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3	0,000834	60,10383676	0,7777778	0,775
	Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1	0,0002	56,03521777	0,7777778	0,71052632
	LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4	0,000499	64,33099382		
	Correlación Negativa				
25	CE 16:0/Cer(d18:1/16:0)	0,001041	-43,89062683		
	CE 18:2/Cer(d18:1/16:0)	0,001221	-43,8001271		
	CE 20:4/GlcCer(d18:1/16:0)	0,001478	-41,83985223		
	CE 18:1/Cer(d18:1/16:0)	0,001789	-45,01233662		
	CE 22:6/Cer(d18:1/16:0)	0,001806	-40,38963291		
30	CE 16:1/PC 37:2 (PC O-38:2)	0,001932	-50,19239309		
	CE 18:0/Cer(d18:1/16:0)	0,002075	-42,03051749		
	CE 18:2/GlcCer(d18:1/16:0)	0,002155	-36,22537162		
	CE 16:0/GlcCer(d18:1/16:0)	0,002508	-37,19500497		
	LPC 20:4/PC 35:1 (PC O-36:1)	0,005469	-42,92988466		
35	CE total/LacCer total	0,004078	-36,83803507	0,8333333	0,725
	CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)	0,002608	-40,26726712	0,7777778	0,7

Tabla 20. Realizaciones preferidas a partir de las relaciones lípido a lípido detectadas a partir del conjunto de muestras de SHAP.

	Nombre de relación de lípidos	valor p	Cambio en porcentaje	Sensibilidad	Especificidad
	Correlación positiva				
	Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/26:0)	0,000462	37,01057987		
45	DAG 16:1/16:1/PC 32:1	0,000164	82,69222747		
	GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH)	0,000221	55,99413212	0,9166667	0,73333333
	GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/18:1)	0,000235	57,78999778	0,9166667	0,93333333
50	Correlación negativa				
	CE 16:1/DAG 16:1/16:1	0,000417	-41,20191943	0,9166667	0,92857143
	CE 18:2/Cer(d18:1/24:1)	0,000881	-31,80274825	0,9166667	0,86666667
	CE 18:2/Cer(d18:1/16:0)	0,001279	-27,54230998	0,9166667	0,8
	Cer(d18:1/24:0)/Cer(d18:1/24:1)	0,002299	-24,76608144		
55	Cer(d18:0/24:0)/DAG 16:1/16:1	0,00291	-42,26869994		
	Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0)	0,005651	-40,35096815		
	GD3-d18:1/16:0/GlcCer(d18:1/24:1)	0,004342	-32,0002382		
	GlcCer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/26:1)	0,00263	-24,97108611		
	GM3-d18:1/22:1/GM3-d18:1/24:1	2,27E-05	-22,64333818	0,9166667	0,93333333
60	GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/24:1	4,05E-05	-25,790617	0,73333333	
	GM3-d18:1/18:0/GlcCer(d18:1/24:1)	0,003743	-27,07575879		
	Nombre de relación de lípidos	valor p	Cambio en porcentaje	Sensibilidad	Especificidad
	PC 16:0/18:2/PE 36:2	0,003019	-33,0252666		
65	SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)/SM				

(d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH)	0,002698	-30,33837495		
CE 16:1/CE 20:3	0,003774	-33,87140598	0,9166667	0,8
CE 16:1/Cer(d18:1/16:0)	0,005002	-40,55114395	0,9166667	0,73333333
CE 16:1/LPC 16:0	0,004835	-33,21631623	0,9166667	0,73333333

5 Tabla 21. Realizaciones preferidas a partir de relaciones lípido a clínica significativas de un conjunto de muestras LURIC.

	Nombre del lípido/Medición clínica	valor p	Cambio en porcentaje	Sensibilidad	Especificidad
10	Correlación positiva				
	Cer(d18:0/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL)	0,002679	62,12399702		
	Cer(d18:0/24:1)/éster de colesterol(mg/dL)	0,003755	66,37295698		
	Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL)	0,000368	61,54836937		
15	Cer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dL)	0,000839	45,11297635		
	GlcCer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL)	0,001748	40,95349137		
	GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL)	0,002508	39,77171523	0,7222222	0,7
	LacCer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL)	0,000804	44,38027847		
	LacCer(d18:1/22:0)/HDL éster de colesterol(mg/dL)	0,001926	52,8411569		
20	Cer(d18:1/24:1)/HDL éster de colesterol(mg/dL)	0,00216	54,64058021	0,7222222	0,725
	LacCer(d18:1/22:0)/colesterol total (EDTA) (mg/dL)	0,00316	39,0400307		
	Cer(d18:1/24:1)/colesterol total (EDTA) (mg/dL)	0,001945	34,55989651	0,7222222	0,7
	Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL)	0,000292	67,12282079	0,7222222	0,725
25	Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL)	0,002248	43,7098503	0,7222222	0,7
	LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dL)	0,001171	43,77660659		
	Correlación negativa				
	LPC 18:2/apolipoproteína C-III (mg/dL)	0,009298	-37,0		
30	SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH)/ácidos grasos libres (mmol/L)	0,009794	-51,0	0,7222222	0,75
	CE 18:2/apolipoproteína C-III (mg/dL)	0,011129	-32,8		
	CE 20:4/apolipoproteína C-III (mg/dL)	0,012993	-34,4		

35 Tabla 22. Realizaciones preferidas de relaciones lípido a clínica significativas de un conjunto de muestras SHAPS.

	Nombre del lípido/Medición clínica	valor p	Cambio en porcentaje	Sensibilidad	Especificidad
40	Correlación positiva				
	Cer(d18:1/16:0)/HDL	0,036889	45,8		
	Cer(d18:1/24:1)/HDL	0,016111	59,0	0,8333333	0,8
	DAG 16:1/16:1/HDL	0,012917	53,8	0,6666667	0,78571429
	GlcCer(d18:1/24:1)/HDL	0,013245	63,3	0,8333333	0,8
45	GlcCer(d18:1/26:1)/HDL	0,043859	49,4		
	GM3-d18:1/16:0/HDL	0,038989	25,8		
	GM3-d18:1/24:1/HDL	0,00268	51,0		
	Cer(d18:1/24:1)/Col	0,005275	26,8	0,9166667	0,73333333
	GM3-d18:1/24:2/HDL	0,015381	31,6		
50	Correlación negativa				
	Cer(d18:0/24:0)/TG	0,00017	-50,81345375		
	DAG 18:1/18:2/TG	0,001479	-31,57202102	1	0,78571429
	PC 18:0/20:3/TG	0,001935	-44,80069954	0,8333333	0,71428571
55	CE 18:2/TG	0,002102	-41,06062212	0,8333333	0,73333333
	SM (d18:1/18:1)/TG	0,005568	-44,15754076		
	Cer(d18:1/24:0)/TG	0,006103	-37,69337481	0,8333333	0,8
	PI38:3/TG	0,006463	-41,87676619		
	GD3-d18:1/16:0/TG	0,008681	-43,54025662		
60	LacCer(d18:1/22:0)/TG	0,012168	-41,61161247		
	GM3-d18:1/21:0/TG	0,014997	-39,62591911	0,75	0,73333333
	Nombre del lípido/Medición clínica	valor p	Cambio de porcentaje	Sensibilidad	Especificidad
65	GD1-d18:1/16:0/TG	0,024027	-48,92359261		

	GM3-d18:1/18:0/TG	0,02444	-35,77082537		
	PC 16:0/18:2/TG	0,001991	-41,45635691	0,9166667	0,73333333
	CE 16:1/TG	0,002007	-48,39087067	0,9166667	0,8
	SM(d18:1/14:0)				
5	(d18:1/13:1-OH)/TG	0,008912	-44,8243579	0,8333333	0,73333333
	SM (d18:1/23:1)				
	(d18:1/22:2-OH)/TG	0,00543	-47,70207646	0,75	0,73333333
	PC 18:2/18:2/TG	0,009381	-50,91970106	0,75	0,72727273
	CE 16:1/Col	0,00839	-28,33597812		

10 Tabla 23. Se listan los cinco primeros candidatos de cada categoría, si están disponibles. Los mejores candidatos se seleccionaron a partir de los siguientes criterios: valor de p con t-test ≤ 0.05 y sensibilidad $\geq 60\%$ y especificidad $\geq 70\%$.

Tipo de medición	Nombre de medición	Valor p	Cambio en porcentaje	Sensibilidad	Especificidad	Umbral	Dirección de cambio
Conc. lípido	Cer(d18:1/16:0)	0.001	38.5	0.61	0.78	0.336 μM	Incrementado
Conc. lípido	LacCer(d18:1/22:0)	0.017	23.2	0.72	0.70	0.879 μM	Incrementado
Conc. lípido	LacCer(d18:1/24:1)	0.024	24.9	0.61	0.78	3.389 μM	Incrementado
Conc. lípido	CE 14:0	0.031	-25.7	0.61	0.75	29.43 μM	Disminuido
Conc. lípido	CE 20:3	0.044	-21.5	0.61	0.73	42.63 μM	Disminuido
Relación lípidos	Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1	0.000	56.0	0.78	0.71	0.01	Incrementado
Relación lípidos	LacCer(d18:1/24:1)/CE total	0.000	64.0	0.83	0.73	0.0006	Incrementado
Relación lípidos	CE 19:1/LPC 20:4	0.000	90.4	0.83	0.70	9.5	Incrementado
Relación lípidos	Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3	0.001	60.1	0.78	0.78	0.0008	Incrementado
Relación lípidos	CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)	0.003	-40.3	0.78	0.70	141.50	Disminuido
Relación lípidos-clínica	GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL)	0.003	39.8	0.72	0.70	0.0018	Incrementado

15 El análisis lipidómico mostró ser efectivo en la identificación de nuevos biomarcadores en plasma para la enfermedad aterosclerótica. La Figura 1 ilustra el gran potencial de los marcadores lipidómicos e indica la superioridad de los nuevos marcadores potenciales con respecto a los marcadores clínicamente usados actualmente tal como LDL-colesterol. Puesto que las diferencias de concentración absoluta de lípidos moleculares en plasma, en general, entre individuos sanos y pacientes ateroscleróticos parece estar entre 30-70 %, debería ser razonable calcular y usar diferentes relaciones en lugar de únicamente concentraciones absolutas. Puesto que las partículas lipoproteína (p.ej. LDL, HDL, y VLDL) están sirviendo como portadores de la mayoría de los lípidos en el torrente sanguíneo, es adecuado relacionar las concentraciones de lípido molecular con los datos de lipoproteína. Así, se calcularon las relaciones de lípido molecular respecto HDL-colesterol, LDL-colesterol, apolipoproteína A-I y apolipoproteína B, los cuales de hecho resultaron ser mejores marcadores que las concentraciones en plasma absolutas solas.

30 Los datos de placa muestran que las placas ateroscleróticas se enriquecen en lípidos tales como ceramidas y cerebrósidos. De esta manera, bajando el contenido de estos lípidos en las paredes arteriales reduciendo su síntesis in situ o en otros tejidos (por ejemplo hígado), bloqueando el transporte de estos lípidos a la pared de vasos sanguíneos (p. ej. por LDL o macrófago) o incrementando su transporte de la pared arterial inhibirá la placa y el desarrollo de aterosclerosis y, de esta manera, reducirá el riesgo de CVD. Se pueden usar las estatinas y otros fármacos que afectan al metabolismo de lípidos para modificar la acumulación de ceramidas y cerebrósidos en las placas ateroscleróticas. Los lípidos biomarcadores se asocian significativamente con apolipoproteínas (ApoA1, ApoA2 y ApoB) y los primeros datos muestran que estos (p. ej., ceramidas y cerebrósidos) se unen a partículas de lipoproteína (VLDL, LDL y HDL) (Figura 2), es obvio que la medición del lípido biomarcador directamente en la fracción lipoproteína será más precisa que la de suero o plasma total. Por lo tanto, los niveles de lípidos moleculares en las diferentes fracciones lipoproteínas se pueden usar como biomarcadores para el riesgo a CVD.

40 La medición lipidómica se puede usar también para caracterizar la eficacia de, por ejemplo, compuestos que modifican los lípidos en plasma, tales como estatinas y ezetimiba (Figura 3). Estos datos se pueden relacionar también con las concentraciones/perfil de biomarcadores lipídicos del individuo y seleccionar de esta manera el

tratamiento correcto/óptimo/mejor/dirigido para cada paciente.

5 Relación de lípido molecular a lípido podría ser un indicador importante del metabolismo lipídico celular que incluye, p.ej., actividades enzimáticas en las rutas metabólicas de lípidos. Así, estas relaciones pueden proporcionar más información como concentraciones en plasma absolutas de los lípidos moleculares solos. De hecho, una serie de relaciones entre las concentraciones de diferentes lípidos moleculares superaron las concentraciones absolutas en plasma como biomarcadores de la enfermedad en pacientes con CVD.

10 Puesto que los lípidos detectados son portados en las partículas lipoproteicas (LDL, VLDL y HDL) es evidente que las concentraciones de la correspondiente fracción lipoproteica mejorarán incluso el potencial predictivo de los lípidos moleculares a partir de los resultados del presente estudio en muestras de plasma/suero total. Las mediciones de eficacia de fármacos que disminuyen los lípidos han estado basadas siempre en ensayos LDL-C y HDL-C. Puesto que los inventores han observado aquí más biomarcadores potenciales que predicen el riesgo a CVD mejores que estos análisis clásicos, el perfilado de eficacia de fármaco futuro se debería basar en nuevos
15 marcadores sensibles y específicos que se relacionan más directamente con riesgo cardiovascular que con LDL-C.

REIVINDICACIONES

1. Método para determinar si un sujeto tiene el riesgo de desarrollar, o de sufrir, aterosclerosis o una afección cardiovascular (CVD) y/o una o más de sus complicaciones, que comprende

(a) determinar en una muestra de dicho sujeto la(s) concentración(es) de uno o más lípido(s), en donde un incremento o descenso de la(s) concentración(es) en dicha muestra, cuando se compara con una muestra control, es indicativo de que dicho sujeto sufre o tiene un riesgo elevado de desarrollar aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones, en donde el uno o más lípido(s) cuyo incremento de concentración se compara con el control se selecciona(n) de:

LacCer(d18:1/22:0), LacCer(d18:1/24:1), Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:0/22:0), Cer(d18:0/24:0), Cer(d18:0/24:1), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/20:0), Cer(d18:1/24:1), GlcCer(d18:1/16:0), GlcCer(d18:1/18:0), LacCer(d18:1/18:0), y LacCer(d18:1/20:0);

y en donde el uno o más lípido(s) cuyo descenso de concentración se compara con el control se selecciona(n) de:

CE 14:0, CE 20:3, CE 16:0, CE 17:1, y CE total;

o

(b) determinar en una muestra de dicho sujeto una o más relaciones lípido-lípido, en donde un incremento o descenso de la(s) relación(es) lípido-lípido en dicha muestra, cuando se compara con una muestra control, es indicativo de que dicho sujeto sufre o tiene un riesgo elevado de desarrollar aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones, en donde la una o más relaciones lípido-lípido cuyo incremento se compara con el control se selecciona de:

LacCer(d18:1/24:1)/CE total, Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1, CE 19:1/LPC 20:4, Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3, Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2, Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:2, PC 38:0/PC 38:5, LacCer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4, GlcCer(d18:1/26:1)/SM (d18:1/24:2-OH) (d18:1/25:1), Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH), Cer(d18:1/16:0)/PC 18:1/18:2, Cer(d18:1/16:0)/PC 35:3 (PC O-34:3), GlcCer(d18:1/16:0)/LPC 18:2, LacCer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH), LacCer(d18:1/22:0)/PC 35:4 (PC O-36:4), LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4, Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/26:0), DAG 16:1/16:1/PC 32:1, GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH), y GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/18:1);

y en donde la una o más relaciones lípido-lípido cuyo descenso se compara con el control se selecciona(n) de:

CE 16:0/Cer(d18:1/16:0), CE 18:2/Cer(d18:1/16:0), CE 20:4/GlcCer(d18:1/16:0), CE 18:1/Cer(d18:1/16:0), CE 22:6/Cer(d18:1/16:0), CE 16:1/PC 37:2 (PC O-38:2), CE 18:0/Cer(d18:1/16:0), CE 18:2/GlcCer(d18:1/16:0), CE 16:0/GlcCer(d18:1/16:0), LPC 20:4/PC 35:1 (PC O-36:1), CE total/LacCer total, CE 20:4/Cer(d18:1/24:1), CE 16:1/DAG 16:1/16:1, CE 18:2/Cer(d18:1/24:1), CE 18:2/Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/24:0)/Cer(d18:1/24:1), Cer(d18:0/24:0)/DAG 16:1/16:1, Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0), GD3-d18:1/16:0/GlcCer(d18:1/24:1), GlcCer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/26:1), GM3-d18:1/22:1/GM3-d18:1/24:1, GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/24:1, GM3-d18:1/18:0/GlcCer(d18:1/24:1), PC 16:0/18:2/PE 36:2, SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)/SM (d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH), CE 16:1/CE 20:3, CE 16:1/Cer(d18:1/16:0), y CE 16:1/LPC 16:0; o

(c) determinar en una muestra de dicho sujeto una o más relaciones de concentración lípido-clínica, en donde un incremento o descenso de la(s) relación(es) de concentración lípido-clínica en dicha muestra, cuando se compara con una muestra control, es indicativo de que dicho sujeto sufre o tiene un riesgo elevado de desarrollar aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones,

en donde la una o más relaciones de concentración lípido-clínica cuyo incremento se compara con el control se selecciona de:

GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:0/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:0/24:1)/éster colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dL), GlcCer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/HDL éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/HDL éster de colesterol (mg/dL), LacCer (d18:1/22:0)/colesterol total (EDTA) (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/colesterol total (EDTA) (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/HDL, Cer(d18:1/24:1)/HDL, DAG 16:1/16:1/HDL, GlcCer(d18:1/24:1)/HDL,

GlcCer(d18:1/26:1)/HDL, GM3-d18:1/16:0/HDL, GM3-d18:1/24:1/HDL, Cer(d18:1/24:1)/Col, y GM3-d18:1/24:2/HDL;

y en donde la una o más relaciones de concentración lípido-clínica cuyo descenso se compara con el control se selecciona(n) de:

LPC 18:2/apolipoproteína C-III (mg/dL), SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH)/ácidos grasos libres (mmol/L), CE 18:2/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 20:4/apolipoproteína C-III (mg/dL), Cer(d18:0/24:0)/TG, DAG 18:1/18:2/TG, PC 18:0/20:3/TG, CE 18:2/TG, SM (d18:1/18:1)/TG, Cer(d18:1/24:0)/TG, PI 38:3/TG, GD3-d18:1/16:0/TG, LacCer(d18:1/22:0)/TG, GM3-d18:1/21:0/TG, GD1-d18:1/16:0/TG, GM3-d18:1/18:0/TG, PC 16:0/18:2/TG, CE 16:1/TG, SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)/TG, SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)/TG, PC 18:2/18:2/TG, y CE 16:1/Col.

2. Método para evaluar la eficacia de un tratamiento de la aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones en un sujeto, que comprende

(a) determinar en una muestra de dicho sujeto la(s) concentración(es) de uno o más lípido(s), en donde un incremento o descenso de la(s) concentración(es) en una muestra de dicha muestra, cuando se compara con una muestra control, es indicativo de la eficacia de dicho tratamiento, en donde el uno o más lípido(s) cuyo incremento de la concentración se compara con el control se selecciona(n) de:

LacCer(d18:1/22:0), LacCer(d18:1/24:1), Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:0/22:0), Cer(d18:0/24:0), Cer(d18:0/24:1), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/20:0), Cer(d18:1/24:1), GlcCer(d18:1/16:0), GlcCer(d18:1/18:0), LacCer(d18:1/18:0), y LacCer(d18:1/20:0);

y en donde el uno o más lípidos cuyo descenso de concentración se compara con el control se selecciona(n) de:

CE 14:0, CE 20:3, CE 16:0, CE 17:1, y CE total;

o

(b) determinar en una muestra de dicho sujeto una o más relaciones lípido-lípido, en donde un incremento o descenso de las relación(es) lípido-lípido en dicha muestra, cuando se compara con una muestra control, es indicativo de la eficacia de dicho tratamiento,

en donde la una o más relaciones lípido-lípido cuyo incremento se compara con el control se selecciona de: LacCer(d18:1/24:1)/CE total, Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1, CE 19:1/LPC 20:4, Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3, Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2, Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:2, PC 38:0/PC 38:5, LacCer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4, GlcCer(d18:1/26:1)/SM (d18:1/24:2-OH) (d18:1/25:1), Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH), Cer(d18:1/16:0)/PC 18:1/18:2, Cer(d18:1/16:0)/PC 35:3 (PC O-34:3), GlcCer(d18:1/16:0)/LPC 18:2, LacCer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH), LacCer(d18:1/22:0)/PC 35:4 (PC O-36:4), LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4, Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/26:0), DAG 16:1/16:1/PC 32:1, GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH), y GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/18:1);

y en donde la una o más relaciones lípido-lípido cuyo descenso se compara con el control se selecciona(n) de:

CE 16:0/Cer(d18:1/16:0), CE 18:2/Cer(d18:1/16:0), CE 20:4/GlcCer(d18:1/16:0), CE 18:1/Cer(d18:1/16:0), CE 22:6/Cer(d18:1/16:0), CE 16:1/PC 37:2 (PC O-38:2), CE 18:0/Cer(d18:1/16:0), CE 18:2/GlcCer(d18:1/16:0), CE 16:0/GlcCer(d18:1/16:0), LPC 20:4/PC 35:1 (PC O-36:1), CE/LacCer total, CE 20:4/Cer(d18:1/24:1), CE 16:1/DAG 16:1/16:1, CE 18:2/Cer(d18:1/24:1), CE 18:2/Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/24:0)/Cer(d18:1/24:1), Cer(d18:0/24:0)/DAG 16:1/16:1, Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0), GD3-d18:1/16:0/GlcCer(d18:1/24:1), GlcCer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/26:1), GM3-d18:1/22:1/GM3-d18:1/24:1, GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/24:1, GM3-d18:1/18:0/GlcCer(d18:1/24:1), PC16:0/18:2/PE 36:2, SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)/SM (d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH), CE 16:1/CE 20:3, CE 16:1/Cer(d18:1/16:0), y CE 16:1/LPC 16:0;

o

(c) determinar en una muestra de dicho sujeto una o más relaciones de concentración lípido-clínica, en donde un incremento o descenso de la(s) relación(es) de concentración lípido-clínica en dicha muestra, cuando se compara con una muestra control, es indicativo de eficacia de dicho tratamiento,

en donde la(s) relación(es) de concentración lípido-clínica cuyo incremento se compara con el control se

selecciona(n) de:

GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:0/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:0/24:1)/éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dL), GlcCer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/HDL éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/HDL éster de colesterol (mg/dL), LacCer (d18:1/22:0)/colesterol total (EDTA) (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/colesterol total (EDTA) (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/HDL, Cer(d18:1/24:1)/HDL, DAG 16:1/16:1/HDL, GlcCer(d18:1/24:1)/HDL, GlcCer(d18:1/26:1)/HDL, GM3-d18:1/16:0/HDL, GM3-d18:1/24:1/HDL, Cer(d18:1/24:1)/Col, y GM3-d18:1/24:2/HDL;

y en donde la una o más relación(es) de concentración lípido-clínica cuyo descenso se compara con el control, se selecciona de:

LPC 18:2/apolipoproteína C-III (mg/dL), SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH)/ácidos grasos libres (mmol/L), CE 18:2/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 20:4/apolipoproteína C-III (mg/dL), Cer(d18:0/24:0)/TG, DAG 18:1/18:2/TG, PC 18:0/20:3/TG, CE 18:2/TG, SM (d18:1/18:1)/TG, Cer(d18:1/24:0)/TG, PI 38:3/TG, GD3-d18:1/16:0/TG, LacCer(d18:1/22:0)/TG, GM3-d18:1/21:0/TG, GD1-d18:1/16:0/TG, GM3-d18:1/18:0/TG, PC 16:0/18:2/TG, CE 16:1/TG, SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)/TG, SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)/TG, PC 18:2/18:2/TG, y CE 16:1/Col.

3. Método de selección de un tratamiento adecuado de la aterosclerosis o CVD y/o una de sus complicaciones en un sujeto, que comprende:

(a) determinar en una muestra de dicho sujeto la(s) concentración(es) de uno o más lípido(s), en donde un incremento o descenso de la(s) concentración(es), cuando se compara con una muestra control, es indicativo de que dicho sujeto necesita un tratamiento, o un cambio en, o una suplementación de, un tratamiento ya administrado,

en donde el uno o más lípido(s) cuyo incremento de concentración se compara con el control se selecciona(n) de:

LacCer(d18:1/22:0), LacCer(d18:1/24:1), Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:0/22:0), Cer(d18:0/24:0), Cer(d18:0/24:1), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/20:0), Cer(d18:1/24:1), GlcCer(d18:1/16:0), GlcCer(d18:1/18:0), LacCer(d18:1/18:0), y LacCer(d18:1/20:0);

y en donde el uno o más lípido(s) cuyo descenso de concentración se compara con el control se selecciona(n) de:

CE 14:0, CE 20:3, CE 16:0, CE 17:1, y CE total;

o

(b) determinar en una muestra de dicho sujeto una o más relación(es) lípido-lípido, en donde un incremento o descenso de la(s) relación(es) lípido-lípido, cuando se compara con una muestra control, es indicativo de que dicho sujeto tiene la necesidad de un tratamiento o un cambio en, o una suplementación de, un tratamiento ya administrado,

en donde la una o más relación/relaciones lípido-lípido cuyo incremento se compara con el control se selecciona(n) de:

LacCer(d18:1/24:1)/CE total, Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1, CE 19:1/LPC 20:4, Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3, Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2, Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:2, PC 38:0/PC 38:5, LacCer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4, GlcCer(d18:1/26:1)/SM (d18:1/24:2-OH) (d18:1/25:1), Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH), Cer(d18:1/16:0)/PC 18:1/18:2, Cer(d18:1/16:0)/PC 35:3 (PC O-34:3), GlcCer(d18:1/16:0)/LPC 18:2, LacCer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH), LacCer(d18:1/22:0)/PC 35:4 (PC O-36:4), LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4, Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/26:0), DAG 16:1/16:1/PC 32:1, GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH), y GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/18:1);

y en donde la una o más relación(es) lípido-lípido cuyo descenso se compara con el control se selecciona de:

CE 16:0/Cer(d18:1/16:0), CE 18:2/Cer(d18:1/16:0), CE 20:4/GlcCer(d18:1/16:0), CE 18:1/Cer(d18:1/16:0), CE 22:6/Cer(d18:1/16:0), CE 16:1/PC 37:2 (PC O-38:2), CE 18:0/Cer(d18:1/16:0), CE 18:2/GlcCer(d18:1/16:0), CE 16:0/GlcCer(d18:1/16:0), LPC 20:4/PC 35:1 (PC O-36:1), CE total/LacCer total, CE 20:4/Cer(d18:1/24:1), CE 16:1/DAG 16:1/16:1, CE 18:2/Cer(d18:1/24:1), CE 18:2/Cer(d18:1/16:0),

Cer(d18:1/24:0)/Cer(d18:1/24:1), Cer(d18:0/24:0)/DAG 16:1/16:1, Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0), GD3-d18:1/16:0/GlcCer(d18:1/24:1), GlcCer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/26:1), GM3-d18:1/22:1/GM3-d18:1/24:1, GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/24:1, GM3-d18:1/18:0/GlcCer(d18:1/24:1), PC 16:0/18:2/PE 36:2, SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)/SM (d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH), CE 16:1/CE 20:3, CE 16:1/Cer(d18:1/16:0), y CE 16:1/LPC 16:0;

o

(c) determinar en una muestra de dicho sujeto una o más relación(es) de concentración lípido-clínica, en donde un incremento o descenso de la(s) relación(es) de concentración lípido-clínica en dicha muestra, cuando se compara con una muestra control, es indicativo de que dicho sujeto necesita un tratamiento o un cambio en, o una suplementación de, un tratamiento ya administrado,

en donde la una o más relaciones de concentración lípido-clínica se selecciona(n) de:

GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:0/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:0/24:1)/éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dL), GlcCer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL), LacCer(d18:1/22:0)/HDL éster de colesterol (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/HDL éster de colesterol (mg/dL), LacCer (d18:1/22:0)/colesterol total (EDTA) (mg/dL), Cer(d18:1/24:1)/colesterol total (EDTA) (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-II (mg/dL), LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dL), Cer(d18:1/16:0)/HDL, Cer(d18:1/24:1)/HDL, DAG 16:1/16:1/HDL, GlcCer(d18:1/24:1)/HDL, GlcCer(d18:1/26:1)/HDL, GM3-d18:1/16:0/HDL, GM3-d18:1/24:1/HDL, Cer(d18:1/24:1)/Col, y GM3-d18:1/24:2/HDL;

y en donde la una o más relaciones de concentración lípido-clínica cuyo descenso se compara con el control se selecciona(n) de:

LPC 18:2/apolipoproteína C-III (mg/dL), SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH)/ácidos grasos libres (mmol/L), CE 18:2/apolipoproteína C-III (mg/dL), CE 20:4/apolipoproteína C-III (mg/dL), Cer(d18:0/24:0)/TG, DAG 18:1/18:2/TG, PC 18:0/20:3/TG, CE 18:2/TG, SM (d18:1/18:1)/TG, Cer(d18:1/24:0)/TG, PI 38:3/TG, GD3-d18:1/16:0/TG, LacCer(d18:1/22:0)/TG, GM3-d18:1/21:0/TG, GD1-d18:1/16:0/TG, GM3-d18:1/18:0/TG, PC 16:0/18:2/TG, CE 16:1/TG, SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)/TG, SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)/TG, PC 18:2/18:2/TG, y CE 16:1/Col.

4. Método de las reivindicaciones 2 ó 3, en donde dicho tratamiento es un tratamiento modificador de lípidos.

5. Método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde

(a) el lípido cuyo aumento de concentración se compara con el control se selecciona de:

Cer(d18:1/16:0), LacCer(d18:1/22:0), y LacCer(d18:1/24:1);

(b) el lípido cuyo descenso de concentración se compara con el control se selecciona de: CE 14:0 y CE 20:3;

(c) la relación lípido-lípido cuyo incremento se compara con el control se selecciona de:

Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1, LacCer(d18:1/24:1)/CE total, CE 19:1/LPC 20:4, y Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3

(d) la relación lípido-lípido cuyo descenso se compara con el control es:

CE 20:4/Cer(d18:1/24:1);

y/o

(e) la relación de concentración lípido-clínica cuyo incremento se compara con el control es:

GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-I (mg/dL).

6. Método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende determinar al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8 concentraciones de lípidos, relaciones lípido-lípido o relaciones de concentración lípido-clínica, respectivamente, o combinaciones de las mismas.

7. Método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde

(a) dicho CVD **se caracteriza por** afección coronaria arterial, afección arterial periférica, ictus y/o muerte por CVD; y/o

(b) dicho sujeto tiene aterosclerosis; o

(c) dicho sujeto no tiene aterosclerosis.

8. Método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde

(a) el método comprende además determinar el nivel en suero de colesterol total, colesterol-lipoproteína de baja densidad (LDL-C), colesterol-lipoproteína de alta densidad (HDL-C), apolipoproteína B (ApoB) y/o apolipoproteína

C-III (ApoC-III) en dicha muestra; y/o

(b) el sujeto no tiene niveles elevados en suero de uno o más de colesterol total, colesterol-lipoproteína de baja densidad (LDL-C), apolipoproteína C-III (ApoC-III) o apolipoproteína B (ApoB), o un nivel disminuido en suero de HDL-colesterol (HDL-C).

9. Método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho sujeto

(a) está siendo o ha sido tratado con una o más estatinas y/o cualquier otro inhibidor de HMG-CoA reductasa; o

(b) aún no ha sido sometido a terapia con estatinas o terapia con cualquier otro inhibidor HMG-CoA reductasa.

10. Método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la(s) concentración(es) de lípidos, la(s) relación(es) lípido-lípido o la(s) relación(es) de concentración lípido-clínica se determina(n) usando espectrometría de masas, espectroscopia de resonancia magnética nuclear, espectroscopia de fluorescencia o interferometría de polarización dual, un método de separación de alta resolución, un inmunoensayo y/o con una porción de unión capaz de unirse específicamente al analito.

11. Método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el método es para:

(a) determinar un riesgo de dicho paciente a desarrollar CVD;

(b) determinar señales tempranas de alerta de CVD en dicho paciente;

(c) determinar o predecir la ocurrencia de aterosclerosis en un paciente; y/o

(d) predecir y/o diagnosticar CVD y/o complicaciones por CVD incluyendo muerte, infarto de miocardio (MI), angina de pecho, ataque isquémico transitorio (TIA) e ictus.

12. Método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el sujeto ha sufrido un acontecimiento de afección cardiovascular.

13. Kit para predecir o detectar aterosclerosis o CVD o para llevar a cabo los métodos de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el kit comprende un patrón lipídico seleccionado de los lípidos definidos en las reivindicaciones 1 a 3 y 5 (a),(b),(c),(d), o (e), uno o más marcadores lipídicos control, un anticuerpo contra cualquiera de los lípidos definidos en las reivindicaciones 1 a 3 y 5(a),(b),(c),(d), o (e), y opcionalmente reactivos para llevar a cabo dichos métodos o usos.

14. Método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la muestra control es de un individuo sano o de una población generalizada de individuos sanos, preferiblemente una muestra de sangre o una muestra de suero.

15. Método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y 14, en donde la una o más complicaciones de aterosclerosis o CVD a ser prevenida(s) o tratada(s) es una o más de: infarto de miocardio (MI), AMI, angina de pecho, ataque isquémico transitorio (TIA) e ictus; en donde la una o más complicaciones de aterosclerosis o CVD puede ser la muerte.

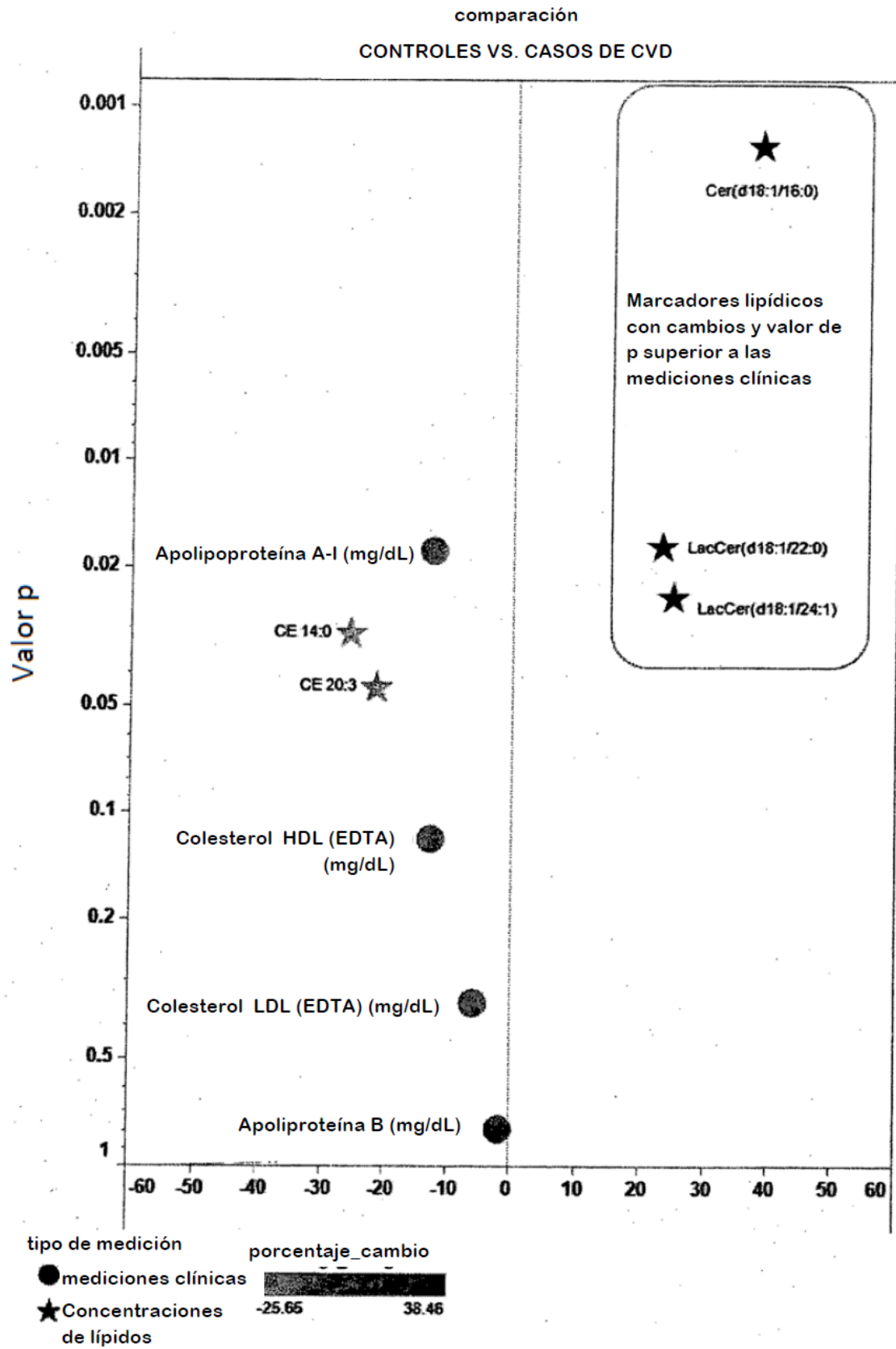


Figura 1.

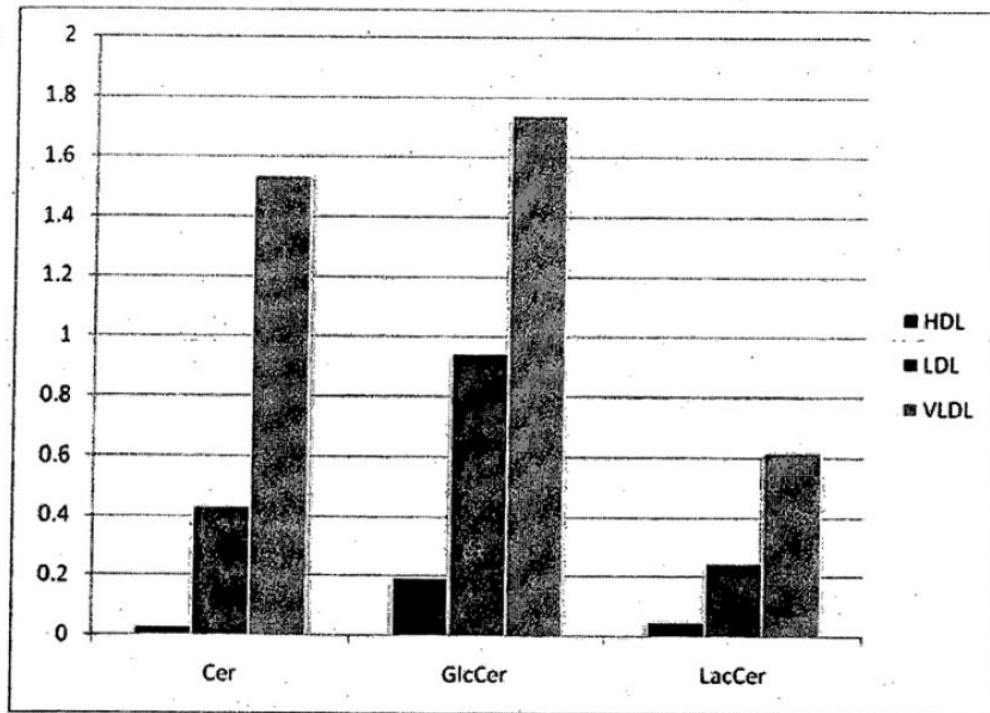


Figura 2



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- CN 101522910 A [0009]
- WO 2007144467 A1 [0009]
- US 2009197242 A1 [0010]
- WO 2007127192 A2 [0010]
- US 2009029473 A1 [0010]
- WO 2004085610 A2 [0010]
- US 2004143461 A1 [0010]
- WO 2004038381 A [0012]
- US 20080085939 A [0014]
- WO 2008148857 A [0014]
- WO 20081194 A [0015]
- US 20070099242 A [0016]

Literatura diferente de patentes citada en la descripción

- EJSING CS et al. Global analysis of the yeast lipidome by quantitative shotgun mass spectrometry. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, vol. 106, 2136-2141 [0005]
- STAHLMAN M et al. High-throughput shotgun lipidomics by quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2009 [0005]
- HIUKKA A et al. ApoCIII-enriched LDL in type 2 diabetes displays altered lipid composition, increased susceptibility for sphingomyelinase, and increased binding to biglycan. *Diabetes*, 2009, vol. 58, 2181-2192 [0005]
- LINDEN D et al. Liver-directed overexpression of mitochondrial glycerol-3-phosphate acyltransferase results in hepatic steatosis, increased triacylglycerol secretion and reduced fatty acid oxidation. *FASEB J*, 2006, vol. 20, 434-443 [0005]
- HAN X ; GROSS RW. Global analyses of cellular lipidomes directly from crude extracts of biological samples by ESI mass spectrometry: a bridge to lipidomics. *JLipid Res*, 2003, vol. 44, 1071-1079 [0005]
- BRUGGER B et al. Quantitative analysis of biological membrane lipids at the low picomole level by nano-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, vol. 94, 2339-2344 [0006]
- EKROOS K et al. Charting molecular composition of phosphatidylcholines by fatty acid scanning and ion trap MS3 fragmentation. *JLipid Res*, 2003, vol. 44, 2181-2192 [0006]
- EKROOS K et al. Lipidomics: a tool for studies of atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*, 28 April 2010, vol. 12 (4), 273-281 [0007]
- LAAKSONEN R et al. Lipidomics as a tool for atherosclerosis research. *New Biotechnology*, 01 April 2010, vol. 27, S18-S19 [0007]
- STAHLMAN M et al. High-throughput shotgun lipidomics by quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *J. Chromatography*, 15 September 2009, vol. 877 (26), 2664-2672 [0007]
- WATERMAN C et al. Metabolomic strategies to study lipotoxicity in cardiovascular disease. *Biochimica and Biophysica Acta. Mol. Cell Biology of Lipids*, 01 March 2010, vol. 1801 (3), 230-234 [0008]
- HU C et al. Analytical strategies in lipidomic and applications in disease biomarker discovery. *J. Chromatography*, 15 September 2009, vol. 877 (26), 2836-2846 [0008]
- JÄNIS M et al. Metabolomic strategies to identify tissue-specific effects of cardiovascular drugs. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, June 2008, vol. 4 (6), 665-680 [0008]
- KADDURAH-DAOUK R et al. Lipidomic analysis of variation in response to simvastatin in the Cholesterol and Pharmacogenetics Study. *Metabolomics*, 01 April 2010, vol. 6 (2), 191-201 [0010]
- ZHANG F et al. Metabonomics study of atherosclerosis rats by ultra fast liquid chromatography coupled with ion trap-time offlight mass spectrometry. *Talanta*, 2009, vol. 79, 836-844 [0013]
- ZHA W et al. Metabonomic characterization of early atherosclerosis in hamsters with induced cholesterol. *Biomarkers*, 2009, vol. 14, 372-380 [0013]
- FOLCH J et al. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem*, 1957, vol. 226 (1), 497-509 [0018]
- HUSE WD et al. *Science*, 1989, vol. 246, 1275-81 [0093]
- STEWART ; FULLER. *J. Immunol. Methods*, 1989, vol. 123, 45-53 [0095]