(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 672 054**

(51) Int. CI.:

G01N 33/92 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.05.2011 PCT/EP2011/057254**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **10.11.2011 WO11138419**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2011 E 11719802 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 2567240**

(54) Título: **Biomarcadores lipidómicos para aterosclerosis y enfermedad cardiovascular**

(30) Prioridad:

05.05.2010 US 331463 P
05.05.2010 EP 10162066

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.06.2018

(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:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

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 lipidómicos para aterosclerosis y enfermedad cardiovascular

Campo de la invención

La presente invención se refiere a métodos y usos que implican niveles de lípidos para diagnosticar, predecir, prevenir y/o tratar la aterosclerosis o enfermedad cardiovascular (CVD) complicaciones mortales y no mortales que incluye por ejemplo infarto de miocardio agudo y muerte. Los métodos incluyen el análisis de los niveles de lípidos de una muestra biológica, y compararlos con un control.

Antecedentes de la invención

En todo el mundo, las enfermedades cardiovasculares se encuentran entre las principales causas de mortalidad y morbilidad con una prevalencia cada vez mayor. El inicio temprano y específico de medidas preventivas podría ser de gran beneficio y puede proporcionar una gran oportunidad para reducir la mortalidad y la morbilidad. Con este fin, es esencial la identificación precisa de las personas que todavía están asintomáticas pero con un riesgo elevado. Sin embargo, la evaluación tradicional de riesgos fracasa en el reconocimiento de una proporción sustancial de pacientes con alto riesgo, mientras que una gran proporción de individuos se clasifican como de riesgo intermedio, lo que deja con incertidumbre la gestión del paciente. Por lo tanto, se necesitan en gran medida estrategias adicionales para perfeccionar la evaluación de riesgos. Con este fin, los inventores han evaluado el papel de los nuevos biomarcadores lipidómicos como herramienta de diagnóstico para la aterosclerosis. Estos Enuevos biomarcadores se pueden usar para identificar a un individuo con un riesgo elevado de sucesos de ECV tales como angina de pecho, infarto de miocardio, apoplejía y muerte cardiovascular.

Las concentraciones de colesterol total, colesterol LDL o colesterol HDL en plasma o suero se han usado como criterio de referencia de biomarcadores para la predicción de riesgo de CVD/CAD. Sin embargo, una serie de pacientes con enfermedad arterial coronaria (CAD) o infarto de miocardio agudo (AMI) tienen niveles de LDL-C dentro del intervalo recomendado, lo que sugiere la necesidad de medidas de diagnóstico adicionales del riesgo residual. A partir de los primeros estudios de población a gran escala es evidente que estas mediciones se asocian con los criterios de valoración de riesgo de CAD y CAD, tales como AMI o muerte cardiovascular. Por lo tanto, hasta el momento las estrategias de tratamiento preventivo se han dirigido a reducir los niveles de LDL-C (principalmente mediante tratamiento con estatinas) y más recientemente también se han realizado intentos para elevar el HDL-C (por ejemplo, mediante inhibidores de CETP). Por otro lado, también se ha observado que la mitad de los pacientes con AMI realmente tienen niveles normales de colesterol LDL y que existe un riesgo residual sustancial de pacientes tratados con estatinas a pesar de una disminución del C-LDL. Además, las publicaciones recientes han demostrado que los niveles plasmáticos de apolipoproteína B (apoB), la proteína de superficie principal en partículas de LDL, y LDL-C, la cantidad de colesterol en esas partículas, están correlacionados y, considerados por separado, como factores de riesgo positivos. Los niveles en plasma de apolipoproteína A_1, la proteína de superficie principal en partículas de HDL, y HDL-C, la cantidad de colesterol en esas partículas, también se correlacionan entre sí y, considerados por separado, como factores de riesgo negativos. Es importante destacar que, para una apoB habitual dada, se ha observado que un LDL-C menor asocia un riesgo mayor de AMI lo que apoya la opinión de que, como promedio, las partículas de LDL con bajo contenido de colesterol por partícula (partículas de LDL pequeñas y densas) son particularmente peligrosas. Por lo tanto, parece posible que el LDL-C se asocie directamente con las moléculas más peligrosas portadas por las partículas de LDL y que el LDL-C sea solo una medida indirecta del riesgo. Por lo tanto, es importante buscar moléculas por ejemplo especies de lípidos que desempeñen un papel activo en el desarrollo CAD.

El desequilibrio de metabolitos lipídicos es una causa probable de dislipidemia y la consiguiente aterosclerosis manifestada en su forma más grave es la 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 colesterol LDL que hacen de los lípidos un grupo atractivo de moléculas para estudios de CVD. Los lípidos están estrictamente regulados, lo que hace que los datos Lipidómicos sean robustos e informativos sobre el estado actual del organismo estudiado. Además, los lípidos son uno de los puntos culminantes de un sistema biológico, más el verdadero resultado que el factor predictivo. La combinación de los datos Lipidómicos con material clínico bioacumulado apropiado presenta una buena oportunidad para el descubrimiento de biomarcadores. Además, la lipidómica se puede usar como un indicador de eficacia y seguridad en el desarrollo de fármacos y en la evolución de sistemas teragnósticos. Los biomarcadores lipidómicos son los principales candidatos para un verdadero diagnóstico complementario en el área de la CVD y también presentan muchas oportunidades para una mejora de la medicina traslacional.

Los componentes básicos de la placa y los componentes de la lipoproteína que se cree que transportan los lípidos al sitio de la formación de la lesión ahora se pueden resolver con estudios Lipidómicos que correlacionan la estructura y la composición del lípido para funcionar y de ese modo la patogénesis de la enfermedad. Aunque el número de mediadores lipídicos en el cuerpo humano está abrumando su identificación y su cuantificación se ve facilitada por los avances en espectrometría de masas y bioquímica de los lípidos, que en la actualidad permiten la identificación y

cuantificación de alto rendimiento simultáneo de cientos de especies de lípidos moleculares en varias clases de lípidos (Ejsing CS, *et al*: Global analysis of the yeast lipidome by quantitative shotgun mass spectrometry. Proc Natl Acad Sci U S A 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 aciltransferase results in hepatic steatosis, increased triacylglycerol secretion and reduced fatty acid oxidation. FASEB J 2006, 20: 434-443) denominados de forma colectiva lipidoma. Los estudios Lipidómicos identifican la distribución celular de lípidos y describen sus mecanismos, interacciones y dinámica bioquímicos. De forma importante, la lipidómica cuantifica la composición química exacta de los 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. J Lipid Res 2003, 44: 1071-1079).

Debido tanto a la sensibilidad como a la selectividad de la lipidómica, hoy en día se pueden analizar incluso las cantidades de muestra más pequeñas. El grueso de los datos lipídicos en la técnica en la actualidad presenta a los lípidos en un formato de composición de total, *es decir* fosfatidilcolina (PC) 34:1 (Brugger B, *et al*: Quantitative analysis of biological membrane lipids at the low picomole level by nanoelectrospray ionization tandem mass spectrometry. Proc Natl Acad Sci U S A 1997, 94: 2339-2344) en la que el lípido molecular y las colas del ácido graso unido permanecen sin identificar. La identificación de las especies lipídicas moleculares, por ejemplo, PC 16:0/18:1 (Ekroos K, *et al*: Charting molecular composition of phosphatidylcholines by fatty acid scanning and ion trap MS3 fragmentation. J Lipid Res 2003, 44: 2181-2192) es la característica principal de la lipidómica avanzada, que suministra especies lipídicas altamente resueltas en lugar de información de ácidos grasos totales. Por ejemplo, se revela la información del tipo de ácidos grasos y sus posiciones de unión en la estructura principal de glicerol que forma la molécula de PC en particular. Existen técnicas convencionales tales como cromatografía en capa fina combinada con cromatografía de gases pero éstas no solamente requieren cantidades de muestra considerablemente grandes y una preparación de la muestra laboriosa, pero no suministran 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 suministrar datos cuantitativos de alta calidad confiables en términos de concentraciones absolutas o casi absolutas. En el contexto de la presente invención, la tecnología preferente es la espectrometría de masas mediante ionización por electronebulización y puede utilizar lipidómica tanto de secuenciación aleatoria como dirigida para el descifrado exhaustivo y la cuantificación precisa de los lipidomas moleculares. La calidad y especificidad superiores de la lipidómica de secuenciación aleatoria y dirigida encontrarán los estándares reguladores rigurosos, tales como buenas directrices de práctica de laboratorio (GLP) cuando se organizan en el que el entorno adecuado. Usando estas tecnologías la cuantificación de hasta dos mil lípidos moleculares es posible incluso en un formato de alto rendimiento.

Ekroos *et al.,* describen la lipidómica como una posible herramienta para identificar biomarcadores basados en lípidos para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, incluyendo la aterosclerosis (Ekroos K *et al.*, Jury 2010 (publicado en línea el 28 de abril de 2010). "Lipidomics: a tool for studios of atherosclerosis". Current Atherosclerosis Reports. 12 (4): 273-281). De forma análoga Laaksonen *et al.,* describen la lipidómica como una posible técnica para el estudio del papel de los lípidos en enfermedades y para predecir de forma potencial y tratar mejor la CVD (Laaksonen R *et al.*, 1 de abril de 2010. "Lipidomics as a tool for atherosclerosis research." New Biotechnology. 27: S18-S19). También se ha discutido el potencial de la metabolómica para entender los mecanismos de la patología y como un enfoque para el descubrimiento de biomarcadores en enfermedades cardiovasculares (Waterman C *et al.*, 1 Mar 2010. "Metabolomic strategies to study lipotoxicity in cardiovascular disease". Biochimica and Biophysica Acta. Mol. Cell Biology of Lipids. 1801 (3): 230-234). De forma análoga, Hu *et al.,* discuten métodos analíticos para lipidómica y su aplicación en el descubrimiento de biomarcadores de enfermedad (Hu C *et al.*, 15 de septiembre de 2009. "Analytical strategies in lipidomic and applications in disease biomarker discovery". J. Chromatographry". 877 (26): 2836-2846). Además, se ha descrito el potencial de la lipidómica para establecer nuevos biomarcadores sensibles para controlar la eficacia farmacológica y la seguridad de las estatinas y otros fármacos reductores de lípidos en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (Jänis M *et al.*, junio de 2008. "Metabolomic strategies to identify tissue-specific effects of cardiovascular drugs." Expect Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 4 (6): 665-680).

El documento CN 101 522 910 A desvela un método de diagnóstico para determinar la miopatía inducida por estatina mediante la comparación de un perfil lipidómico de una muestra biológica con respecto a marcadores lipidómicos de referencia. La lipidómica también se ha usado previamente para comparar los perfiles lipídicos de pacientes que responden a tratamiento "buenos" y "malos" al tratamiento con simvastatina (Kaddurah-Daouk R *et al.*, junio de 2010 (publicado en línea el 1 de abril de 2010). "Lipidomic analysis of variation in response to simvastatin in the Cholesterol and Pharmacogenetics Study." Metabolomics. 6 (2): 191-201; documento US2009/197242 A1; documento WO2007/127192 A2). El documento US 2009/029473 A1 describe biomarcadores basados en perfiles lipídicos y métodos para usar los biomarcadores para el diagnóstico y la detección de enfermedades neurodegenerativas y trastornos neurológicos. El documento WO 2004/085610 A2 desvela un método para la determinación del contenido de lípidos y/o composición de especies moleculares lipídicos y su cantidad directamente a partir de extractos lipídicos de una muestra biológica y el documento US 2004/143461 A1 desvela

métodos para generar, ensamblar, organizar, explotar, analizar y presentar datos metabolómicos (lipidómica) de lípidos.

La lipidómica es una herramienta para la diferenciación de pacientes basándose en sus perfiles lipídicos moleculares. La medicina y el diagnóstico personalizados permitidos por la lipidómica facilitará la misión del derecho individual a recibir el fármaco correcto en el momento y dosis correctos. Se han realizado varios trabajos que usan analitos que consisten en lípidos, proteínas y moléculas hidrófilas entre otros muchos para satisfacer las necesidades de la medicina personalizada.

Recientemente, se han usado identificaciones sistemáticas metabolómicas no dirigidas por hipótesis para identificar nuevos biomarcadores de CVD.

Por ejemplo, el documento WO2004/038381 desvela un método para facilitar de manera metabolómica el diagnóstico de una patología de un sujeto, o para predecir si un sujeto está predispuesto a tener una patología en la que el perfil de molécula pequeña de un sujeto se obtiene y se compara con un perfil de molécula pequeña convencional.

Además, Zhang *et al.,* utilizaron una cromatografía líquida ultrarrápida acoplada con espectrometría de masas IT-TOF (UFLC/MS-IT-TOF) para estudiar los perfiles metabólicos en plasma y orina de ratas con aterosclerosis (Zhang F, *et al*: Metabonomics study of atherosclerosis rats by ultra fast liquid chromatography coupled with ion trap-time of flight mass spectrometry. Talanta 2009, 79: 836-844). Sus observaciones sugieren que las anomalías en el metabolismo de fenilalanina, triptófano, ácidos biliares, y aminoácidos podría estar relacionado con el desarrollo de aterosclerosis. Además, Zha *et al.,* identificaron una identificación genética metabólica de veintiún compuestos en hámsters que podrían 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).

De forma más específica, el documento US2008/0085939 se refiere al uso de esfingolípidos específicos, especialmente fitoesfingosina, esfingosina y/o esfinganina a la prevención y/o tratamiento de procesos inflamatorios asociados con aterosclerosis. Esto se basa en la observación de que los esfingolípidos tienen un efecto antiinflamatorio. De forma análoga, el documento WO2008/148857 desvela un método para evaluar el riesgo de enfermedades cardiovasculares en un paciente (incluyendo aterosclerosis) mediante el aislamiento de la fracción y de HDL y subfracción de una muestra de sangre del paciente. Los componentes de la fracción de HDL o la subfracción a medir fueron Esfingosina-1-Fosfato (S1P), esfingomielina (SM) y Apolipoproteína A-I (apoA-1).

El documento WO2008/11943 desvela adicionalmente marcadores para detectar enfermedad arterial coronaria que pueden indicar que un paciente presenta riesgo de tener o desarrollar enfermedad arterial coronaria. Estos incluyen 15 moléculas de "primera elección" que fueron: éster de Colesterol C18:3, Fosfatidilcolina C32:1, Alanina, Lípido (principalmente VLDL), Lisina, Ácido hexadecanoico, Fosfatidilcolina C36:2, Formiato, Fosfatidilcolina C32:2, C18:2 (Ácido Linoleico), Colesterol, C 18:2 Lisofosfatidilcolina, Fosfatidilcolina C36:3, Fosfatidilcolina C34:4 y Fosfatidilcolina C34:3.

Además, el documento US2007/0099242 describe un método para determinar si un sujeto se encuentra en riesgo de desarrollar, o padece enfermedades cardiovasculares. El método implica la determinación de un cambio en la cantidad de biomarcador en la muestra biológica o subfracción de HDL de la misma, en comparación con una muestra de control, en la que el biomarcador es al menos uno de Apolipoproteína C-IV ("ApoC-IV"), Paraoxonasa 1 ("PON-1"), Factor 3 de Complemento ("C3"), Apolipoproteína A-IV ("ApoA-IV"), Apolipoproteína E ("ApoE"), Apolipoproteína LI ("ApoL1"), Factor C4 de Complemento ("C4"), Factor C4B1 de Complemento ("C4B1"), Histona H2A, Apolipoproteína C-II ("ApoC-II"), Apolipoproteína M ("ApoM"), Vitronectina, Proteína relacionada con Haptoglobina y Clusterina. El documento también desvela un método para detectar la presencia de una o más lesiones ateroscleróticas en el que se detecta un cambio en la cantidad de un biomarcador en la muestra biológica o subfracción de HDL de la misma, en comparación con una muestra de control y en el que el biomarcador se selecciona entre PON-1, C3, C4, ApoE, ApoM y C4B1. Todos los biomarcadores mencionados en el presente documento son biomarcadores proteicos o lipoproteicos.

A partir del trabajo mencionado anteriormente no se puede extrapolar que el análisis de lípidos proporcionará, por defecto, un biomarcador de CVD. Los intentos analíticos tempranos para encontrar biomarcador específicos, que también han incluido algunos analitos lipídicos no generaron nuevos hallazgos de biomarcadores lipídicos de valor clínico. La presente invención identifica biomarcadores de CVD mediante cuantificación absoluta, o casi absoluta, de especies lipídicas moleculares definidas en lugar de formación de perfiles de múltiples analitos. De forma importante, aunque muchos de los candidatos a biomarcador existentes son identificaciones genéticas compuestas de múltiples factores, en el presente documento del enfoque lipidómico muestra un valor que ya se encuentra en un nivel de especies individuales o proporciones de las mismas. La presente invención en el presente documento es la primera en la que se han medido y cuantificado las concentraciones de biomarcador lipídico, lo que añade por lo tanto más precisión a los hallazgos y lo que permite un uso preciso del biomarcador basado en lípido. En el presente documento los biomarcadores lipídicos no se han relacionado con la predicción de riesgo de CVD en las publicaciones mencionadas anteriormente. Otra fase de precisión se alcanzó a través de una selección cuidadosa de

los pacientes ya que es importante tener en cuenta los factores que pueden influir en las concentraciones de lípido medidas. Por lo tanto, los inventores excluyeron usuarios de estatinas, casos emparejados y controles para niveles de apoB (particular de vehículo lipídico principal en sangre) e incluyeron solamente seres del sexo masculino. A pesar de los esfuerzos previos que se han descrito anteriormente, los inventores usaron plataformas dirigidas específicas en un entorno de tecnología singular para analizar las especies de lípidos en particular.

La tecnología y el modo en que se aplica en el contexto de la enseñanza de la invención que se presenta en el presente documento se diferencia de los esfuerzos similares en el campo *inter alia* debido a los siguientes criterios. En la preparación de la muestra, las muestras se controlan estrictamente y se tratan de forma idéntica para evitar artefactos potenciales que podrían surgir de una manipulación inadecuada. En relación con la presente invención, las muestras se descongelaron lentamente con cuidado en hielo y directamente a partir de ese momento se sometieron a una extracción de lípidos automatizada realizada a medida que posee en la actualidad la precisión más elevada en manipulación de lípidos, y por lo tanto se minimizan los errores potenciales. Además, los ciclos de congelación-descongelación de muestras se controlaron estrictamente ya que esto puede influir de forma drástica en las estabilidades de los lípidos. La extracción de lípidos automatizada se basa en el método de Folch y colaboradores (Folch J, *et al*: A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissue s. J Biol Chem 1957, 226 (1): 497-509) que usa cloroformo y metanol. Este método es preferente cuando se va a extraer una amplia gama de clases de lípidos, de polares a no polares, con recuperaciones óptimas evitando de ese modo la pérdida de especies de lípidos. Los lípidos no endógenos específicos de la clase de los lípidos, cuándo se pueden aplicar, se usaron como patrones internos para ganar la precisión más elevada en la identificación (minimizarlos falsos positivos) y cuantificación monitorizada de especies de lípidos moleculares. De este modo las cantidades absolutas o semiabsolutas de lípidos moleculares endógenos se determinaron con la precisión más elevada que se puede conseguir con las tecnologías que existen en la actualidad. Los lípidos endógenos y sus respectivos patrones se monitorizaron al nivel del lípido molecular. De este modo, no solamente se minimizaron las identificaciones de falsos positivos, sino que también se pudieron determinar y cuantificar de forma precisa lípidos moleculares. La calidad del análisis se controló estrictamente usando un nuevo sistema de control de calidad. Este estaba controlado principalmente por múltiples patrones internos (IS), patrones externos (ES), proporciones de IS/ES, y muestras de control instrumental. Controlando estos componentes de forma rigurosa, se identificaron rápidamente los casos aparte técnicos y biológicos y se rechazaron del análisis adicional. Para obtener la mejor precisión en sensibilidad, selectividad y cuantificación para cada lípido molecular se usaron diferentes plataformas dirigidas. Algunos lípidos se analizan mejor usando cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía líquida de rendimiento ultra elevado (UHPLC) combinada con monitorización de reacción múltiple basada en espectrometría de masas (MRM) mientras que otros se analizan mejor mediante infusión directa en combinación con técnicas de barrido iónico y de barrido de pérdida neutral basadas en espectrometría de masas.

Sumario de la Invención

La presente invención proporciona nuevos marcadores lipidómicos para predecir el desarrollo de aterosclerosis o enfermedades cardiovasculares (CVD). De forma específica, se ha encontrado que las moléculas del lípido, proporciones de lípido-lípido y proporciones de lípido-concentración clínica que se proporcionan en el presente documento, cuando presentan un aumento o disminución del nivel -- según sea el caso -- en muestras de pacientes ateroscleróticos o con CVD, son marcadores lipidómicos útiles para los métodos ilusos de acuerdo con la presente invención. Estos marcadores sensibles y específicos se sometieron a ensayo de forma específica para presentar valores de diagnóstico y pronóstico superiores en comparación con los marcadores usados clínicamente en la actualidad predictivos de aterosclerosis y CVD. Por lo tanto la presente invención representa una ventaja significativa con respecto a otros marcadores que se usan en la actualidad para diagnosticar y/o predecir aterosclerosis o CVD, marcadores que incluyen LDL-C, colesterol total en plasma/suero y Apolipoproteína B y A1. Por lo tanto, los marcadores lipidómicos que se proporcionan en el presente documento permiten un mejor diagnóstico o evaluación del riesgo de desarrollar aterosclerosis o CVD y/o complicaciones de CVD mayores tales como AMI o muerte por CVD.

De acuerdo con la presente invención, en el presente documento se desvelan *inter alia* métodos para determinar el riesgo de un paciente para desarrollar CVD, determinar los signos de alerta temprana de CVD en dicho paciente, determinar o predecir la aparición de aterosclerosis en un paciente; y/o predecir y/o diagnosticar CVD y/o complicaciones por CVD, incluyendo muerte, infarto de miocardio (MI), angina de pecho, ataque isquémico transitorio (TIA) y apoplejía.

Por lo general los métodos de acuerdo con la invención comprenden las etapas de: a) proporcionar una muestra biológica de un sujeto antes de o durante la aterosclerosis; b) determinar una concentración de lípidos, proporción de lípido-lípido, o proporción de lípido-concentración clínica o (a) perfil o perfiles correspondientes de dicha muestra (es decir, determinar la información sobre un marcador lipidómico de acuerdo con la invención); y c) comparar dicho concentración de lípido, proporción de lípido-lípido, o proporción de lípido-concentración clínica determinadas o dicho perfil o perfiles correspondientes con respecto a la concentración de lípido, proporción de lípido-lípido, o proporción de lípido-concentración clínica correspondiente o el perfil o perfiles correspondientes en 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. Como alternativa, el control puede ser un conjunto de datos con respecto a un marcador lipidómico de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, información sobre la concentración de (a) lípido o lípidos, proporción o proporciones de lípido-lípido, o proporción o proporciones de lípido-concentración clínica de acuerdo con la presente invención en una muestra cuando se toma a partir de un individuo sano, o en una combinación de muestras cuando se toman de una población generalizada de individuos sanos. Dicha información, y por lo tanto conjunto de datos correspondientes, se pueden haber determinado, calculado o extrapolado previamente, o puede ser que todavía se tengan que determinar, calcularon extrapolar, o también se pueden tomar de la bibliografía.

Como se ha mencionado anteriormente, el marcador lipidómico a comparar entre la muestra del sujeto y el control (o muestra de control) puede ser una o más de la concentración o concentraciones de lípidos, proporción o proporciones de lípido-lípido, o proporción o proporciones de lípido-concentración clínica o combinaciones de los mismos, es decir, el perfil o perfiles correspondientes, como se describe y se reivindican el presente documento. En este sentido, el control o la muestra de control permite el establecimiento del valor inicial o punto de partida del marcador lipidómico.

En relación con todos los aspectos de realizaciones de la invención que se describen y se reivindican en el presente documento, la determinación de la concentración o concentraciones de lípidos, la proporción o proporciones de lípido-lípido o la proporción o proporciones de lípido-concentración clínica se realiza por lo general usando un ensayo. La recogida de información sobre un marcador lipidómico (es decir, la concentración o concentraciones de (un) lípido o lípidos, proporción o proporciones de lípido-lípido, o proporción o proporciones de lípido-concentración clínica o combinaciones de los mismos, es decir, el perfil o perfiles correspondientes de la muestra de un paciente y, cuando sea apropiado, una muestra de control correspondiente, se puede realizar con diversas técnicas de análisis químico y de alta resolución. Las técnicas analíticas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, espectrometría de masas y espectroscopía de resonancia nuclear. Cualquier técnica de alta resolución capaz de resolver lípidos individuales o clases de lípidos y proporcionar información estructural de los mismos se puede usar para recoger la información sobre el marcador lipidómico en cuestión, por ejemplo, el perfil lipídico de la muestra biológica. La recogida de la información sobre el marcador lipidómico con espectrometría de masas (MS) es una de las realizaciones preferentes de la presente invención. El instrumento de MS se puede acoplar a un método directo de infusión de muestra, tal como un dispositivo de fuente iónica de nanoflujo robótico, o a un método de separación de alto rendimiento tal como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía líquida de ultra rendimiento (UPLC).

De nuevo de acuerdo con todos los aspectos y realizaciones que se describen y se reivindican en el presente documento, tanto la muestra del sujeto como la muestra de control es preferentemente una muestra de sangre, más preferentemente una muestra de plasma sanguíneo, o también preferentemente una muestra de suero sanguíneo. También puede ser una fracción de sangre, plasma sanguíneo o suero sanguíneo, por ejemplo, una fracción de lipoproteína. Una muestra de sangre se puede preparar y plasma o suero, o fracciones de los mismos, se pueden separar de la misma con técnicas bien conocidas para la persona con experiencia en la materia. Como alternativa, tanto la muestra del sujeto como la muestra de control también pueden ser una muestra de tejido, por ejemplo, tejido arterial, tal como tejido de la arteria carótida, o material plaquetario arterial, tal como material plaquetario de la arteria carótida.

Los marcadores lipidómicos de la presente invención permiten una predicción más temprana de la aterosclerosis o CVD o complicaciones por CVD mortales y no mortales. Esto facilitará una intervención más temprana, menos desarrollo y padecimiento de síntomas y disminución de la morbilidad asociada con CVD. Por lo tanto, los marcadores lipidómicos que se describen y se reivindican en el presente documento permiten una adaptación individual de intervención farmacológica para pacientes que padecen lo que se encuentran en riesgo de desarrollar aterosclerosis o CVD o sus complicaciones.

En otras palabras, la presente invención desvela marcadores lipídicos de diagnóstico y/o predictivos y proporciones de lípido-lípido o lípido-concentración clínica para uso en el diagnóstico o predicción de aterosclerosis o CVD o sus complicaciones tales como muerte debida a AMI o CVD. La invención usa la medición de concentraciones de lípidos, proporciones de lípido-lípido y/o lípido-concentración clínica para determinar el riesgo de dicho sujeto para desarrollar CVD; determinar signos de alerta tempranos de CVD en dicho sujeto; determinado predecir la aterosclerosis en un sujeto; y/o predecir y/o diagnosticar CVD. El sujeto puede haber padecido previamente un suceso de enfermedad cardiovascular tal como angina de pecho, infarto de miocardio, apoplejía y muerte cardiovascular. La CVD puede ser o no un resultado de la aterosclerosis.

Por consiguiente, en un aspecto de la invención, se proporciona un método para determinar si un sujeto se encuentra en riesgo de desarrollar, o padece aterosclerosis o enfermedad cardiovascular (CVD) y/o una o más de sus complicaciones, tales como muerte debida a AMI o CVD, comprendiendo dicho método la determinación, en una muestra de dicho sujeto, la concentración o concentraciones de uno o más lípido(s), en el que (un) aumento o disminución de la concentración o concentraciones en dicha muestra, cuando se compara con una muestra de control, es (son) indicativo de que dicho sujeto padece o presenta un aumento del riesgo de desarrollar aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones, tales como muerte debida a AMI o CVD, en el que el

uno o más lípido(s) cuyo aumento de concentración se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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 el que el uno o más lípido(s) cuya disminución o disminuciones de concentración se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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 (véanse las Tablas 2, 5, 8 y 11).

En una realización preferente, el uno o más lípido(s) cuyo aumento(s) de concentración se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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 preferente, el uno o más lípido(s) cuya disminución (disminuciones) en concentración se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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 (véanse las Tablas 14 y 15).

En una realización particularmente preferente, el uno o más lípido(s) cuyo aumento(s) de concentración se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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

En otra realización particularmente preferente, el uno o más lípido(s) cuya disminución (disminuciones) en concentración se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

CE 14:0 y CE 20:3 (véase la Tabla 20).

En una realización alternativa la presente invención se refiere a un método para determinar si un sujeto se encuentra en riesgo de desarrollar, o padece aterosclerosis o enfermedad cardiovascular (CVD) y/o una o más de sus complicaciones tales como muerte debida a AMI o CVD, que comprende la determinación en una muestra de dicho sujeto una o más proporción o proporciones de lípido-lípido, en el que (un) aumento o disminución de la proporción o proporciones de lípido-lípido en dicha muestra, cuando se compara con una muestra de control, es (son) indicativo de que dicho sujeto padece o presenta un aumento del riesgo de desarrollar aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones tales como muerte debida a AMI o CVD, en el que la una o más proporción o proporciones de lípido-lípido cuyo aumento(s) se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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), 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(dl8:1/24:1)/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 el que la una o más proporción o proporciones de lípido-lípido cuya disminución o disminuciones se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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 18:1/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) (véanse las Tablas 3, 6, 9 y 12).

En una realización preferente, la una o más proporción o proporciones de lípido-lípido cuyo aumento se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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 preferente, la una o más proporción o proporciones de lípido-lípido cuya disminución se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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(dl8:1/16:0), 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 (véanse las Tablas 16 y 17).

En una realización particularmente preferente, la una o más proporción o proporciones de lípido-lípido cuyo aumento se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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 proporción de lípido-lípido cuya disminución se compara con respecto al control es:

CE 20:4/Cer(18:1/24:1) (véase la Tabla 20).

Además en otra realización alternativa la presente invención se refiere a un método para determinar si un sujeto se encuentra en riesgo de desarrollar, o padece aterosclerosis o enfermedades cardiovasculares (CVD) y/o una o más de sus complicaciones tales como muerte debida a AMI o CVD, que comprende la determinación en una muestra de dicho sujeto de una o más proporción o proporciones de lípido-concentración clínica, en el que (un) aumento o disminución de la proporción o proporciones de lípido-concentración clínica en dicha muestra, cuando se compara con una muestra de control, es (son) indicativo de que dicho sujeto padece o presenta un aumento del riesgo de desarrollar aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones tales como muerte debida a AMI o CVD, en el que la una o más proporción o proporciones de lípido-concentración clínica cuyo aumento se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre: 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)/éster de colesterol HDL (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)/éster de colesterol HDL (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)/colesterol HDL (EDTA) (mg/dl), Cer(d18:1/16:0)/éster de colesterol HDL (mg/dl), Cer(d18:1/16:0)/fosfolípido de HDL (mg/dl), Cer(d18:1/16:0)/fosfolípido de LDL (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)/éster de colesterol HDL (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(dl8:l/22:0)/apolipoproteína A-II (mg/dl) LacCer(d18:1/22:0)/éster de colesterol (mg/dl) LacCer(d18:1/22:0)/colesterol HDL (EDTA) (mg/dl) LacCer(d18:1/22:0)/éster de colesterol HDL (mg/dl) LacCer(d18:1/22:0)/colesterol LDL 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)/éster de colesterol HDL (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)/éster de colesterol HDL (mg/dl) LacCer(d18:1/22:0)/éster de colesterol HDL (mg/dl) LacCer(d18:1/24:0)/éster de colesterol HDL (mg/dl) LacCer(d18:1/24:0)/apolipoproteína C-II (mg/dl), GlcCer(d18:1/16:0)/éster de colesterol HDL (mg/dl) LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dl), LacCer Total/éster de colesterol HDL (mg/dl), Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-II (mg/dl) LacCer(d18:1/22:0)/colesterol HDL (EDTA) (mg/dl), Cer(d18:1/20:0)/apolipoproteína A-I (mg/dl) LacCer(d18:1/24:0)/colesterol HDL (EDTA) (mg/dl) LacCer(d18:1/18:0)/colesterol LDL (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)/éster de colesterol HDL (mg/dl), Cer(d18:1/24:1)/éster de colesterol (mg/dl), LacCer Total/apolipoproteína A-I (mg/dl), Cer(d18:1/20:0)/fosfolípido de HDL (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)/colesterol LDL (EDTA) (mg/dl), Cer(d18:1/24:1)/fosfolípido de LDL (mg/dl), GlcCer Total/apolipoproteína A-I (mg/dl) LacCer(d18:1/24:1)/colesterol LDL 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)/colesterol LDL (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)/colesterol HDL libre (mg/dl), LacCer Total/LDL éster de colesterol (mg/dl), LacCer Total/colesterol LDL (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/colesterol HDL libre (mg/dl), LacCer Total/apolipoproteína B (mg/dl) LacCer(d18:1/16:0)/LDL éster de colesterol (mg/dl), LacCer Total/fosfolípido de LDL (mg/dl) LacCer(d18:1/16:0)/colesterol LDL (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 el que la una o más proporción o proporciones de lípido-concentración clínica cuya disminución se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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. (Véanse las Tablas 4, 7, 10 y 13).

En una realización preferente, la una o más proporción o proporciones de lípido-concentración clínica cuyo aumento se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre: 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)/éster de colesterol HDL (mg/dl), Cer(d18:1/24:1)/éster de colesterol HDL (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 preferente, la una o más proporción o proporciones de lípido-concentración clínica cuya disminución se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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. (véanse las Tablas 18 y 19).

En una realización particularmente preferente, la proporción de lípido-concentración clínica cuyo aumento se compara con el control es: GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-I (mg/dl) (véase la Tabla 20).

En otro aspecto la presente invención se refiere a un método para evaluar la eficacia de un tratamiento de aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones tales como muerte debida a AMI o CVD, en un sujeto, que comprende la determinación en una muestra de dicho sujeto de la concentración o concentraciones de uno o

más lípidos, en el que (un) aumento o disminución de la concentración o concentraciones en dicha muestra, cuando se compara con una muestra de control, es (son) indicativo de eficacia de dicho tratamiento, en el que el uno o más lípido(s) cuya disminución (disminuciones) en concentración se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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 el que el uno o más lípido(s) cuyo aumento(s) de concentración se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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 (véanse las Tablas 2 y 5, 8 y 11).

En una realización preferente, el uno o más lípido(s) cuya disminución de concentración se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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 preferente, el uno o más lípido(s) cuyo aumento de concentración se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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 (véanse las Tablas 14 y 15).

En una realización particularmente preferente, el uno o más lípido(s) cuya disminución de concentración se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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

y el uno o más lípido(s) cuyo aumento de concentración se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

CE 14:0 y CE 20:3 (véase la Tabla 20).

En otra realización alternativa la invención se refiere a un método para evaluar la eficacia de un tratamiento de aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones tales como muerte debida a AMI o CVD, en un sujeto, que comprende la determinación en una muestra de dicho sujeto una o más proporción o proporciones de lípido-lípido, en el que (un) aumento o disminución de la proporción o proporciones de lípido-lípido en dicha muestra, cuando se compara con una muestra de control, es (son) indicativo de eficacia de dicho tratamiento, en el que la una o más proporción o proporciones de lípido-lípido cuya disminución o disminuciones se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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(dl8:1/18:0)/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 el que una o más proporción o proporciones de lípido-lípido cuyo aumento se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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 18:1/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) (véanse las Tablas 3 y 6).

En una realización preferente, la una o más proporción o proporciones de lípido-lípido cuya disminución se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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 preferente, la una o más proporción o proporciones de lípido-lípido cuyo aumento se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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 (véanse las Tablas 16 y 17).

En una realización particularmente preferente, la una o más proporción o proporciones de lípido-lípido cuya disminución se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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 proporción de lípido-lípido cuyo aumento se compara con respecto al control es:

CE 20:4/Cer(18:1/24:1) (véase la Tabla 20).

Además en otra realización alternativa la invención se refiere a un método para evaluar la eficacia de un tratamiento de aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones tales como muerte debida a AMI o CVD, en un sujeto, que comprende la determinación en una muestra de dicho sujeto de una o más proporción o proporciones de lípido-concentración clínica, en el que (un) aumento o disminución de la proporción o proporciones de lípido-concentración clínica en dicha muestra, cuando se compara con una muestra de control, es (son) indicativo de eficacia de dicho tratamiento, en el que la una o más proporción o proporciones de lípido-concentración clínica cuya disminución o disminuciones se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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)/éster de colesterol HDL (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)/éster de colesterol HDL (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)/colesterol HDL (EDTA) (mg/dl), Cer(d18:1/16:0)/éster de colesterol HDL (mg/dl), Cer(d18:1/16:0)/fosfolípido de HDL (mg/dl), Cer(d18:1/16:0)/fosfolípido de LDL (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)/éster de colesterol HDL (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)/colesterol HDL (EDTA) (mg/dl) LacCer(d18:1/22:0)/éster de colesterol HDL (mg/dl) LacCer(d18:1/22:0)/colesterol LDL 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)/éster de colesterol HDL (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)/éster de colesterol HDL (mg/dl) LacCer(d18:1/22:0)/éster de colesterol HDL (mg/dl) LacCer(d18:1/24:0)/éster de colesterol HDL (mg/dl) LacCer(d18:1/24:0)/apolipoproteína C-II (mg/dl), GlcCer(d18:1/16:0)/éster de colesterol HDL (mg/dl) LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dl), LacCer Total/éster de colesterol HDL (mg/dl), Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-II (mg/dl) LacCer(d18:1/22:0)/colesterol HDL (EDTA) (mg/dl), Cer(d18:1/20:0)/apolipoproteína A-I (mg/dl) LacCer(d18:1/24:0)/colesterol HDL (EDTA) (mg/dl) LacCer(d18:1/18:0)/colesterol LDL (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)/éster de colesterol HDL (mg/dl), Cer(d18:1/24:1)/éster de colesterol (mg/dl), LacCer Total/apolipoproteína A-I (mg/dl), Cer(d18:1/20:0)/fosfolípido de HDL (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)/colesterol LDL (EDTA) (mg/dl), Cer(d18:1/24:1)/fosfolípido de LDL (mg/dl), GlcCer Total/apolipoproteína A-I (mg/dl) LacCer(d18:1/24:1)/colesterol LDL 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)/colesterol LDL (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)/colesterol HDL libre (mg/dl), LacCer Total/LDL éster de colesterol (mg/dl), LacCer Total/colesterol LDL (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/colesterol HDL libre (mg/dl), LacCer Total/apolipoproteína B (mg/dl) LacCer(d18:1/16:0)/LDL éster de colesterol (mg/dl), LacCer Total/fosfolípido de LDL (mg/dl) LacCer(d18:1/16:0)/colesterol LDL (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 el que la una o más proporción o proporciones de lípido-concentración clínica cuyo aumento se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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 (véanse las Tablas 4, 7, 10 y 13).

En una realización preferente, la una o más proporción o proporciones de lípido-concentración clínica cuya disminución se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre: 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)/éster de colesterol HDL (mg/dl), Cer(d18:1/24:1)/éster de colesterol HDL (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 preferente, la una o más proporción o proporciones de lípido-concentración clínica cuyo aumento se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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. (véanse las Tablas 18 y 19).

En una realización particularmente preferente, la proporción de lípido-concentración clínica cuya disminución se compara con respecto al control es GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-I(mg/dl) (véase la Tabla 20).

En otro aspecto más la invención se refiere a un método para elegir un tratamiento apropiado de aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones tales como muerte debida a AMI o CVD, en un sujeto, que comprende la determinación en una muestra de dicho sujeto de la concentración de uno o más lípidos, en el que (un) aumento o disminución de la concentración o concentraciones en dicha muestra, cuando se compara con una muestra de control, es (son) indicativo de que dicho sujeto tiene necesidad de tratamiento o necesita un cambio en, o suplemento de, un tratamiento que ya se ha administrado, en el que el uno o más lípido(s) cuyo aumento(s) de concentración se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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 el que el uno o más lípido(s) cuya disminución o disminuciones de concentración se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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 (véanse las Tablas 2, 5, 8 y 11).

En una realización preferente, el uno o más lípido(s) cuyo aumento de concentración se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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 preferente, el uno o más lípido(s) cuya disminución de concentración se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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 (véanse las Tablas 14 y 15).

En una realización particularmente preferente, el uno o más lípido(s) cuyo aumento de concentración se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

Cer(d18:1/16:0) LacCer(d18:1/22:0), y LacCer(d18:1/24:1);
y el uno o más lípido(s) cuya disminución de concentración se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

CE 14:0 y CE 20:3 (véase la Tabla 20).

En una realización alternativa la invención se refiere a un método para elegir un tratamiento apropiado de aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones tales como muerte debida a AMI o CVD, en un sujeto, que comprende la determinación en una muestra de dicho sujeto una o más proporción o proporciones de lípido-lípido, en el que (un) aumento o disminución de la proporción o proporciones de lípido-lípido en dicha muestra, cuando se compara con una muestra de control, es (son) indicativo de que dicho sujeto tiene necesidad de tratamiento o un cambio de, o suplemento de, un tratamiento que ya se ha administrado, en el que la una o más proporción o proporciones de lípido-lípido cuyo aumento(s) se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre: 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(dl 8:1/26:1)/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 el que una o más proporción o proporciones de lípido-lípido cuya disminución se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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 18:1/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) (véanse las Tablas 3, 6, 9 y 12).

En una realización preferente, la una o más proporción o proporciones de lípido-lípido cuyo aumento se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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 preferente, la una o más proporción o proporciones de lípido-lípido cuya disminución se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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 (véanse las Tablas 16 y 17).

En una realización particularmente preferente, la una o más proporción o proporciones de lípido-lípido cuyo aumento se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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 proporción de lípido-lípido cuya disminución se compara con respecto al control es:

CE 20:4/Cer(18:1/24:1) (véase la Tabla 20).

En otra realización la invención se refiere a un método para elegir un tratamiento apropiado de aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones tales como muerte debida a AMI o CVD, en un sujeto, que comprende la determinación en una muestra de dicho sujeto de una o más proporción o proporciones de lípido-concentración clínica, en el que (un) aumento o disminución de la proporción o proporciones de lípido-concentración clínica en dicha muestra, cuando se compara con una muestra de control, es (son) indicativo de que dicho sujeto tiene necesidad de tratamiento o un cambio de, o suplemento de, un tratamiento que ya se ha administrado, en el que la una o más proporción o proporciones de lípido-concentración clínica cuyo aumento se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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)/éster de colesterol HDL (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)/éster de colesterol HDL (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)/colesterol HDL (EDTA) (mg/dl), Cer(d18:1/16:0)/éster de colesterol HDL (mg/dl), Cer(d18:1/16:0)/fosfolípido de HDL (mg/dl), Cer(d18:1/16:0)/fosfolípido de LDL (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)/éster de colesterol HDL (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(dl8:1/18:0)/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)/colesterol HDL (EDTA) (mg/dl) LacCer(d18:1/22:0)/éster de colesterol HDL (mg/dl) LacCer(d18:1/22:0)/colesterol LDL 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)/éster de colesterol HDL (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)/éster de colesterol HDL (mg/dl) LacCer(d18:1/22:0)/éster de colesterol HDL (mg/dl) LacCer(d18:1/24:0)/éster de colesterol HDL (mg/dl) LacCer(d18:1/24:0)/apolipoproteína C-II (mg/dl), GlcCer(d18:1/16:0)/éster de colesterol HDL (mg/dl) LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dl), LacCer Total/éster de colesterol HDL (mg/dl), Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-II (mg/dl) LacCer(d18:1/22:0)/colesterol HDL (EDTA) (mg/dl), Cer(d18:1/20:0)/apolipoproteína A-I (mg/dl) LacCer(d18:1/24:0)/colesterol HDL (EDTA) (mg/dl) LacCer(d18:1/18:0)/colesterol LDL (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)/éster de colesterol HDL (mg/dl), Cer(d18:1/24:1)/éster de colesterol (mg/dl), LacCer Total/apolipoproteína A-I (mg/dl), Cer(d18:1/20:0)/fosfolípido de HDL (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)/colesterol LDL (EDTA) (mg/dl), Cer(d18:1/24:1)/fosfolípido de LDL (mg/dl), GlcCer Total/apolipoproteína A-I (mg/dl) LacCer(d18:1/24:1)/colesterol LDL 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)/colesterol LDL (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)/colesterol HDL libre (mg/dl), LacCer Total/LDL éster de colesterol (mg/dl), LacCer Total/colesterol LDL (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/colesterol HDL libre (mg/dl), LacCer Total/apolipoproteína B (mg/dl) LacCer(d18:1/16:0)/LDL éster de colesterol (mg/dl), LacCer Total/fosfolípido de LDL (mg/dl) LacCer(d18:1/16:0)/colesterol LDL (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 el que la una o más proporción o proporciones de lípido-concentración clínica cuya disminución se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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 (véanse las Tablas 4, 7, 10 y 13).

En una realización preferente, la una o más proporción o proporciones de lípido-concentración clínica cuyo aumento se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre: 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)/éster de colesterol HDL (mg/dl), Cer(d18:1/24:1)/éster de colesterol HDL (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 preferente, la una o más proporción o proporciones de lípido-concentración clínica cuya disminución se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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. (véanse las Tablas 18 y 19).

En una realización particularmente preferente, la proporción de lípido-concentración clínica cuyo aumento se compara con el control es: GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-I(mg/dl) (véase la Tabla 20).

En una realización de la invención, el tratamiento cuya eficacia se va a evaluar o que se va a elegir como apropiado de acuerdo con los métodos que se describen y se reivindican en el presente documento, es un tratamiento modificador de lípido.

Para los fines de la invención, al menos una proporción de concentración de lípido, proporción de lípido-lípido o lípido-concentración clínica a partir de las Tablas 2-7 o 14-20, o combinaciones de los mismos, se puede determinar para evaluar si el paciente se encuentra en riesgo de desarrollar, o padecer aterosclerosis o enfermedad cardiovascular (CVD) y/o una o más de sus complicaciones tales como muerte debida a AMI o CVD; para evaluar la eficacia del tratamiento de aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones tales como muerte debida a AMI o CVD en un sujeto; o para elegir un tratamiento apropiado de aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones tales como muerte debida a AMI o CVD en un sujeto. Sin embargo, también 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, proporciones de lípido-lípido o proporciones de lípido-concentración clínica a partir de las Tablas 2-7 o 14-20, o combinaciones de los mismos, en este sentido. Cuando se determina más de un marcador lipidómico y se usa para la evaluación, puede ser ventajoso que una concentración específica del lípido, proporción de lípido-lípido, proporción de lípido-concentración clínica o combinación de los mismos, se proporcione en un peso superior a otros en la evaluación mencionada anteriormente, evaluación o elección.

Las realizaciones preferentes de la invención son métodos en los que el uno o más lípido(s) o proporción o proporciones de lípido, o combinación de los mismos, comprenda o comprendan 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)) (véase la Tabla 20).

En el contexto de la presente invención, la CVD se caracteriza generalmente por enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica, una apoplejía y/o muerte por CVD. La CVD en el sujeto cuya muestra se analiza de acuerdo con la invención puede estar inducida por aterosclerosis. Sin embargo, la invención también incluye métodos que implican a sujetos que se encuentran en riesgo de desarrollar CVD, pero que pueden tener o no aterosclerosis.

En una realización más, los métodos de la invención pueden comprender adicionalmente la determinación del nivel en suero de colesterol total, colesterol con lipoproteína de baja densidad (LDL-C), colesterol con 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 en suero elevados de uno o más de colesterol total, colesterol con lipoproteína de baja densidad (LDL-C), Apolipoproteína C-III o Apolipoproteína B (ApoB), o una disminución del nivel en suero de colesterol HDL (HDL-C).

Como se ha mencionado anteriormente, para los fines de la presente invención, una muestra de control se puede tomar de un individuo sano o se puede crear a partir de una población generalizada de individuos sanos, por ejemplo, mezclando una diversidad de muestras de dicha población. Un individuo sano o una población generalizada de individuos sanos se refieren a que ninguno de estos individuos ha padecido aterosclerosis severa o CVD. Si se usa una población generalizada entonces se combinan varios perfiles lipídicos de una población y el marcador lipidómico se crea a partir de esta combinación. La muestra de control se puede tomar como alternativa a partir de (a) paciente pacientes con CAD que ha/han permanecido libres de cualquier complicación de CVD mayor o un grupo de pacientes con CAD que ha permanecido libre de cualquier complicación de CVD mayor. Los niveles o cantidades de los lípidos individuales o las proporciones de lípido-lípido o proporciones de lípido-concentración clínica en la muestra de un sujeto se comparan con los niveles o cantidades de los lípidos o proporciones de lípido en el control para determinar el riesgo de aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones tales como muerte debida a AMI o CVD, en dicho sujeto.

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

Como alternativa, la invención incluye el análisis de concentraciones de lípidos, proporciones de lípido-lípido y/o proporciones de lípido-concentración clínica en muestras de un sujeto que todavía no se ha sometido a terapia con estatina o terapia con cualquier otro inhibidor de HMG-CoA reductasa.

De acuerdo con los aspectos y realizaciones de la invención que se describen y se reivindican en el presente documento, la estatina puede ser una que se selecciona entre el grupo que consiste en atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, fluvastatina XL, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, y simvastatina.

La recogida de información sobre un marcador lipidómico o un perfil lipidómico de la muestra biológica de un sujeto se puede realizar a través de diversas técnicas de análisis químico y de alta resolución. Las técnicas de análisis incluyen, pero no se limitan a, espectrometría de masas y espectroscopía de resonancia nuclear. Cualquier técnica de resolución elevada capaz de resolver lípidos individuales o clases de lípidos y proporcionar información

estructural de los mismos se puede usar para recoger el perfil lipídico de la muestra biológica. Para métodos de la presente invención el nivel del lípido se determina usando espectrometría de masas, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectroscopía de fluorescencia o interferometría de doble polarización, un método de separación de alto rendimiento tal como HPLC o UPLC y/o un inmunoensayo tal como un ELISA. De acuerdo con una realización alternativa o adicional un analito en una muestra se puede detectar y/o cuantificar mediante la combinación del analito con un resto de unión capaz de unirse de forma específica al analito. El resto de unión puede incluir, por ejemplo, un miembro de un par de ligando-receptor, es decir, un par de moléculas capaces de tener una interacción de unión específica. El resto de unión también puede incluir, por ejemplo, un miembro de un par de unión específico, tal como anticuerpo-antígeno, enzima-sustrato, ligandos basados en ácido nucleico, otros ligandos de proteína, u otros padres de unión específicos conocidos en la técnica. En una realización preferente, el perfil lipidómico se recoge con espectrometría de masas (MS), en el que el instrumento de MS se puede acoplar a métodos de infusión directa y métodos de separación de alto rendimiento tales como HPLC o HPLC. La cantidad de los lípidos individuales o clases de lípidos en el perfil lipidómico recogido se usa cuando se compara el perfil lipídico Recogido con respecto a un control.

Los métodos de la presente invención se pueden usar para determinar un riesgo de que dicho paciente desarrolle CVD, determinar los signos de alerta temprana de CVD en dicho paciente, determinaron predecir la aparición de aterosclerosis en un paciente y/o predecir y/o diagnosticar CVD y/o complicaciones de una CVD que incluyen muerte, infarto de miocardio (MI), angina de pecho, ataque isquémico transitorio (TIA) y apoplejía.

En una realización de la invención, se proporciona un método para tratar o prevenir aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones tales como muerte debida a AMI o CVD, en un sujeto con necesidad del mismo. El método comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un fármaco capaz de modular una o más de la concentración o concentraciones de lípidos, proporción o proporciones de lípido-lípido o proporción o proporciones de lípido-concentración clínica que se describen en las Tablas 2-7 o 14-20, en el que la dosis es tal que dicha una o más concentración o concentraciones de lípidos, proporción o proporciones de lípido-lípido o proporción o proporciones de lípido-concentración clínica en una muestra de dicho sujeto no cambia de forma significativa cuando se compara con respecto a (a) concentración o concentraciones de lípidos correspondientes, (a) proporción o proporciones de lípido-lípido correspondientes o (a) proporción o proporciones de lípido-concentración clínica correspondientes en un control, por ejemplo, una muestra de control. En una realización preferente, el fármaco es una estatina u otro inhibidor de HMG CoA reductasa. Las estatinas particularmente preferentes en este sentido son atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, fluvastatina XL, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina o simvastatina. En otra realización preferente, el fármaco es niacina (ácido nicotínico); unidos de la absorción del colesterol, tal como ezetimiba o SCH-48461; un inhibidor de proteína de transferencia de éster de colesterilo (CETP), tal como torcetrapib, anacetrapib o JTT-705; un secuestrador de ácidos biliares, tal como colesevelam, colestiramina y colestipol; o un fibrato, tal como fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, y bezafibrato. Como alternativa, también puede ser un fitoesterol.

En la presente invención también se incluye un lípido como se describe en el presente documento, por ejemplo un líquido a partir de cualquiera de las Tablas 2, 5, 14, 15 o 20, para su uso en la prevención o tratamiento de un sujeto en riesgo de desarrollar o padecer aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones tales como muerte debida a AMI o CVD, en el que el lípido mencionado se debe tomar como un suplemento dietético o un medicamento. Del mismo modo se incluye un método de tratamiento correspondiente. De forma análoga, la invención también incluye un modulador para su uso para modular una concentración de lípido, proporción de lípido-lípido o proporción de lípido-concentración clínica como se describe en el presente documento, por ejemplo, en las Tablas 2-7 o 14-20, en un sujeto en riesgo de desarrollar, o padecer aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones tales como muerte debida a AMI o CVD. Del mismo modo se incluye un método de tratamiento correspondiente. En una realización más, el modulador mencionado es una molécula pequeña, un ARN antisentido, un ARN de interferencia pequeño (ARNsi) o un lípido natural o modificado.

En una realización de la presente invención, un anticuerpo frente a uno cualquiera de los lípidos en las Tablas 2-7 o 14-20 se usa para predecir y/o diagnosticar aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones tales como muerte debida a AMI o CVD. En otra realización de la invención, el anticuerpo se puede usar para prevenir o tratar aterosclerosis o CVD y/o una o más de las complicaciones mencionadas anteriormente en un sujeto.

Cualquiera de los métodos, fármacos, lípidos o anticuerpos de la presente invención se puede usar para un sujeto que ha padecido un suceso de enfermedad cardiovascular tal como angina de pecho, infarto de miocardio y muerte cardiovascular.

En la presente invención también se incluye un kit para predecir o detectar aterosclerosis o CVD o para realizar cualquiera de los métodos o usos de la presente invención, en los que el kit comprende un patrón lipídico elegido entre los lípidos en las Tablas 2 o 5, o uno de los lípidos de las Tablas 2, 5, 14, 15 o 20, uno o más marcadores lipidómicos de control, y opcionalmente un anticuerpo frente a uno de los lípidos mencionados, y además opcionalmente reactivos para realizar los métodos o usos. En una realización preferente, el kit se usa para predecir o detectar aterosclerosis o CVD, o para realizar cualquiera de los métodos incluidos en la presente invención, en los que la concentración o concentraciones de lípidos, proporción o proporciones de lípidos o proporción o proporciones

de lípido-concentración clínica en una muestra de un sujeto se determina(n) usando espectrometría de masas. El uno o más marcadores de control del kit de la presente invención puede ser, por ejemplo, (un) lípido(s) o (una) proteína(s). Una realización preferente es en la que el uno o más marcador o marcadores de control del kit que se reivindica es/son (una) molécula(s) que se mide o se miden regularmente en un entorno clínico. Por ejemplo, son preferentes las realizaciones en las que en uno o más de dichos marcadores de control es apoA, apoB, albúmina o PC total, o una combinación de los mismos.

Breve descripción de las figuras

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

Figura 2. Concentraciones de ceramida y cerebrósido en fracciones de lipoproteína obtenidas a partir de sujetos ligeramente hipercolesterolémicos pero de otro modo sanos (n = 18). Estos datos muestran que las ceramidas y los cerebrósidos se unen a partículas de apolipoproteína en sangre. Por lo tanto podría ser informativo analizar lípidos biomarcadores también en fracciones de lipoproteína para obtener una información más precisa ya que las partículas de HDL están relacionadas con el transporte inverso de lípidos y las partículas de LDL transportan lípidos desde el hígado a tejidos periféricos. Es posible que el valor de diagnóstico/predictivo de lípido unido a HDL pueda ser diferente al del lípido unido a LDL.

Figure 3. El efecto de 10 mg de ezetimiba, 40 mg de simvastatina o una combinación de 10 mg de ezetimiba y 40 mg de simvastatina en el lipidoma plasmático se estudió en sujetos ligeramente hipercolesterolémicos pero de otro modo sanos (n = 24 en cada grupo de tratamiento). Esta figura ilustra cambios específicos en el tratamiento en fosfolípidos moleculares lo que sugiere que la medición lipidómica se puede usar para caracterizar la eficacia de los tratamientos modificadores de lípidos de forma más cercana que con la bioquímica clínica tradicional.

Descripción detallada de la invención

Definiciones:

La enfermedad vascular coronaria / enfermedades cardiovasculares (CVD) tiene su significado general en la técnica y se usa para clasificar numerosas afecciones que afectan al corazón, válvulas cardiacas, sangre y báscula pura del organismo. Las enfermedades cardiovasculares incluyen disfunción endotelial, enfermedad arterial coronaria, angina de pecho, infarto de miocardio, aterosclerosis, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, apoplejía, ataques isquémicos transitorios, trombosis venosa profunda, enfermedad arterial periférica, cardiomiopatía, arritmias, estenosis aórtica y aneurisma. Las enfermedades de este tipo con frecuencia implican aterosclerosis. En una realización preferente de la invención, la enfermedad cardiovascular es una enfermedad cardiovascular asociada con aterosclerosis.

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

Como se usa en el presente documento, "un sujeto" incluye todos los mamíferos, que incluyen, pero no se limitan a seres humanos, y además a primates no humanos, perros, gatos, caballos, ovejas, cabras, vacas, conejos, cerdos y roedores.

Una "muestra" se define como cualquier muestra biológica obtenida a partir de un sujeto o un grupo o población de sujetos. Para los fines de la presente invención, la muestra biológica puede ser sangre completa, suero sanguíneo, o plasma sanguíneo. También puede ser una muestra de tejido. Sin embargo, una realización preferente es una en la que la muestra biológica es plasma o suero. La toma de una muestra de sangre de un paciente es una parte de la práctica clínica normal. La muestra de sangre se puede tomar en conexión con, por ejemplo, la medición de los niveles de colesterol en los pacientes. La muestra de sangre recogida se puede preparar y el suero o el plasma se pueden separar con técnicas bien conocidas para una persona con experiencia en la materia. Las muestras de de sangre de venas se pueden extraer de los pacientes usando una aguja y Tubos de Plástico Vacutainer® o Tubos de Plástico Vacutainer® Plus de BD (los Tubos Vacutainer® SST™ de BD contienen sílice revestida con pulverización y un gel polimérico a la separación de suero). El suero se puede separar mediante centrifugación a 1300 RCF durante 10 min a temperatura ambiente y se puede almacenar en tubos de plástico pequeños a -80 ºC.

Para los fines de la presente invención, los lípidos del análisis Lipidómico se nombraron de acuerdo con la siguiente nomenclatura: CE es éster de colesterilo, Cer es ceramida, DAG es diacilglicerol, PC O es PC unido a éter, 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 número de átomos de carbono totales en las partes de ácido o ácidos grasos de la molécula, e Y el número total de dobles enlaces en la parte o partes de ácido graso de la molécula.

La nomenclatura A/B indica, para una molécula de DAG y PC, los tipos A y B de restos de ácidos grasos unidos a la estructura principal de glicerol de la molécula.

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

Para una molécula de GD y GM, el siguiente número (por ejemplo, GM2 y GM3) caracteriza la secuencia de carbohidrato.

La expresión "en comparación con una muestra de control" como se usa en el presente documento se entenderá que incluye realizaciones en las que las muestras de control se analizan realmente con respecto a un marcador lipidómico de interés, es decir, con respecto a la concentración de uno o más de los lípidos, las proporciones de lípido-lípido, o las proporciones de lípido- concentración clínica o combinaciones de los mismos como se describe de forma específica en el presente documento en relación con los diversos aspectos y realizaciones de la presente invención. Sin embargo, se observará que la expresión mencionada anteriormente también incluye realizaciones en las que la información correspondiente con respecto a dicho marcador lipidómico en dicha muestra de control se toma simplemente a partir de la bibliografía, o se ha determinado, calculado o extrapolado previamente, o todavía se tiene que determinar, calcular o extrapolar.

Como se usa en el presente documento, el término "anticuerpo" incluye anticuerpos monoclonales y policlonales, anticuerpos completos, fragmentos de anticuerpo, y subfragmentos de anticuerpos que presentan unión específica a dicho lípido. Por lo tanto, los "anticuerpos" adecuados pueden ser inmunoglobulinas completas de cualquier clase, por ejemplo, IgG, IgM, IgA, IgD, IgE, anticuerpos quiméricos o anticuerpos híbridos con antígeno doble o múltiple o especificidades de epítopo, o fragmentos, por ejemplo, $F(ab')_2$, Fab', Fab y similares, incluyendo fragmentos híbridos, que incluye adicionalmente cualquier inmunoglobulina o cualquier proteína natural, sintética o modificada por ingeniería genética que actúa como un anticuerpo mediante su unión a un antígeno específico para formar un complejo. El término "anticuerpo" incluye fragmentos de anticuerpos de unión a antígeno (por ejemplo, anticuerpos de una sola cadena, fragmentos de Fab, $F(ab')_2$, un fragmento de Fd, un fragmento de Fv y fragmentos de dAb) así como anticuerpos completos. Por ejemplo, las moléculas de Fab se pueden expresar y ensamblar en un hospedador genéticamente transformado tal como *E. coli*. De este modo un sistema de vector lambda está disponible para expresar una población de los Fab con una diversidad potencial igual o que supera a la del sujeto que genera el anticuerpo predecesor. Véase Huse WD, *et al.*, Science 1989, 246: 1275-81. Los Fab de este tipo están incluidos en la definición de "anticuerpo". La capacidad de una molécula dada, incluyendo un fragmento o subfragmento de anticuerpo, para actuar como un anticuerpo y unirse de forma específica a un antígeno específico se puede determinar mediante ensayos de unión conocidos en la técnica, por ejemplo, usando el antígeno de interés como la pareja de unión.

Los anticuerpos frente a los lípidos de acuerdo con la presente invención se pueden preparar con métodos bien conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, los ratones se pueden inmunizar con un lípido con adyuvante. Los esplenocitos se recogen como una combinación de los ratones a los que se les administraron 3 inmunizaciones con intervalos de 2 semanas con extracciones de sangre de ensayo realizadas en semanas alternas Para titulaciones de anticuerpos en suero. Los esplenocitos se preparan como 3 alícuotas que se usan inmediatamente en expedientes de fusión o se almacenan en nitrógeno líquido para uso en futuras fusiones.

A continuación se realizan experimentos de fusión de acuerdo con el procedimiento de Stewart y Fuller, J. Immunol. Methods 1989, 123: 45-53. Los sobrenadantes de los pocillos con híbridos en crecimiento se identifican sistemáticamente mediante ensayo de inmunoabsorción relacionado a enzimas (ELISA) para secretores de anticuerpo monoclonal (MAb) en placas de ELISA de 96 pocillos revestidas con el lípido mencionado. Los cultivos positivos para ELISA se clona en mediante dilaciones limitantes, que por lo general dan como resultado hibridomas establecidos a partir de colonias individuales después de 2 experimentos de clonación en serie.

Ejemplos

Ejemplo 1

Materiales y Métodos

1) El estudio de Riesgo de Ludwigshafen y Salud Cardiovascular Health (LURIC) es un estudio prospectivo en curso en la actualidad de > 3800 individuos de ascendencia alemana en los que los fenotípicos cardiovasculares y metabólicos de CAD, MI, dislipidemia, hipertensión, síndrome metabólico y diabetes mellitus se han definido o descartado usando metodologías estandarizadas en todos los participantes del estudio.

Desde 1997 a 2002, se reclutaron aproximadamente 3800 en el centro cardiaco de Ludwigshafen.

Los criterios de inclusión para LURIC fueron:

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

Los criterios de exclusión fueron:

- Cualquier enfermedad aguda distinta a ACS
- Cualquier enfermedad crónica en la que no predominará la enfermedad no cardiaca
- Una historia de trastorno maligno en los últimos cinco años.

Después de consentimiento informado por escrito se realizó un examen inicial que consistía en un cuestionario de historia individual y familiar estandarizado y amplia toma de muestras de sangre venosa en ayunas por la mañana temprano. A todos los individuos sin diabetes mellitus ni terapia con insulina, conocidas, se les ofreció un ensayo de tolerancia a glucosa oral. Las muestras de sangre de los pacientes se han usado y se usarán para análisis bioquímicos y genéticos moleculares.

El estudio de LURIC tiene como objeto proporcionar un recurso bien definido para el estudio de factores de riesgo ambiental y genético y sus interacciones así como el estudio de relaciones funcionales entre variación genética y fenotipo bioquímico (genómica funcional) o respuesta a medicación (farmacogenómica). El seguimiento continuo a largo plazo de sucesos clínicos permite el estudio de la importancia del pronóstico de las variantes genéticas (polimorfismos) y biomarcadores de plasma comunes.

En el estudio de biomarcadores actual los inventores compararon casos de enfermedad extrema con controles, un total de 58 sujetos. Los sujetos con un nivel mínimo de aterosclerosis en el angiograma y sin sucesos cardiovasculares durante el seguimiento se usaron como controles, mientras que el grupo de casos tenía aterosclerosis severa basándose en la angiografía en el momento inicial y además murieron durante el seguimiento debido a sucesos cardiovasculares. Los usuarios de fármacos reductores de lípidos se excluyeron de ambos grupos con el fin de permitir una comparación lipidómica sin sesgo entre estos dos grupos. El estudio de LURIC permite comparar sujetos que no presentan niveles en suero elevados de biomarcadores lipídicos incluyendo colesterol total, colesterol con lipoproteína de baja densidad (LDL-C) y/o Apolipoproteína B (ApoB). La selección del sujeto se describe en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de antecedentes para pacientes de LURIC analizados con lipidómica

Variable	**Controles (n = 40)**	**Casos (n = 18)**
Edad (promedio)	64,5	65,2
LDL-C (mg/dl)	123	114
HDL-C (mg/dl)	42	37
Pacientes de DM2	7	10
Fumadores (activos o que lo dejan menos de 3 años antes de la toma de muestras)	5	4

Definición de Casos: Todos los casos presentaban una enfermedad de dos (n = 3) o tres (n = 15) vasos significativa (> 50 % de estenosis) en el angiograma coronario y todos murieron debido a CVD durante el seguimiento.

Definición de Controles: Sin aterosclerosis clínicamente significativa en angiogramas coronarios (% de estenosis máx <= 10 %). Sin sucesos de CVD durante el seguimiento.

2) En el estudio de Placa Aterosclerótica del Hospital de Sahlgrenska (SHAPS) se analizaron 12 placas de la arteria carótida extraídas por vía quirúrgica y muestras de plasma obtenidas a partir del mismo individuo. Las muestras de plasma de los sujetos de control sin enfermedad aterosclerótica clínica se analizaron como muestras de control.

Ejemplo 2

Métodos Analíticos

Lipidómica Dirigida por Espectrometría de Masas

La infusión directa acoplada a espectrometría de masas en tándem, *es decir* lipidómica de secuenciación aleatoria, y dos enfoques de espectrometría de masas en tandem y cromatografía líquida (LC-MS/MS), *es decir* lipidómica de ceramida y cerebrósido y lipidómica de gangliósido, se usaron para identificar biomarcadores lipídicos para riesgo de enfermedad arterial coronaria (CVD) mediante el análisis de especies lipídicas moleculares en suero, plasma, y placas de arteria carótida, humanos. Los métodos aplicados se optimizaron especialmente para cuantificación de ésteres de colesterilo molecular (CE), fosfatidilcolinas (PC), lisofosfatidilcolinas (LPC) y otros lisofosfolípidos (LPL), fosfatidilcolinas unidas a éter (PC O) y otros fosfolípidos unidos a éter (PL O), fosfatidil-serinas (PS), fosfatidiletanolaminas (PE), fosfatidilgliceroles (PG), fosfatidilinositoles (PI), ácidos fosfatídicos (PA), diacilgliceroles (DAG), ceramidas (Cer), glucosilceramidas (GlcCer), lactosilceramidas (LacCer), monosialogangliósidos (GM), disialogangliósidos (GD), trisialogangliósidos (GT), y tetrasialogangliósidos (GQ).

Los siguientes materiales se usaron de acuerdo con los métodos. Cloroformo, metanol, agua, acetonitrilo, ácido fórmico, metanol, isopropanol, acetato amónico, ácido acético, cloruro potásico e hidroxitolueno butilado (BHT) de calidad para HPLC o LC-MS se adquirieron en Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA).

La columna de HPLC (Acquity BEH C18, 2,1 x 50 mm id. 1,7 µm) se adquirió en Waters (Milford, MA, USA). La columna previa de HPLC (Widepore C18 4 x 2,0 mm) se adquirió en Phenomenex (Torrance, CA, USA). Todo el material de laboratorio usado para la extracción era resistente al cloroformo. Las puntas de filtro resistentes a aerosol (Molecular BioProducts) y los tubos de cierre de seguridad de 2 ml de Eppendorf, placas para PCR twin.tec de 96 pocillos, y las láminas de termosellado Pierce-it-lite se adquirieron en VWR International (West Chester, PA, USA). Las puntas de filtro CORE y las Uniplacas Whatman de 2 ml de 96 pocillos se adquirieron en Hamilton Robotics (Bonaduz, Suiza). Los patrones lipídicos sintéticos se adquirieron en Avanti Polar Lipids (Alabaster, AL, USA) y en Matreya (Pleasant Gap, PA, USA).

Los lípidos se extrajeron en cloroformo:metanol de acuerdo con los siguientes protocolos. Las muestras se fijaron con cantidades conocidas de patrones internos sintéticos no endógenos para la normalización de datos y cuantificación de lípidos endógenos. En análisis de lipidómica de secuenciación aleatoria; 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 ceramida y cerebrósido; Cer d18:1/17:0, D3-LacCer d18:1/16:0, and D3-GlcCer d18:1/16:0, y en lipidómica de gangliósido; D3-GM1 d18:1/18:0, se usaron como patrones internos. Los patrones externos sintéticos no endógenos fijados después de la extracción se usaron para control de calidad. Las soluciones de reserva de patrones se prepararon disolviendo cantidades pesadas de forma apropiada de cada patrón en cloroformo:metanol (2:1, V:V) para conseguir una concentración final de 500 µM. Una mezcla de patrón interno que contenía cada una de las soluciones de reserva de patrón se creó y se usó en la extracción de lípidos.

Las muestras y las muestras para control de calidad para cada lote de extracción se descongelaron en hielo. Las muestras de placa de arteria carótida se pesaron en hielo usando una caja de criocongelación y se homogeneizaron en metanol al 70 % en agua enfriado en hielo. Los adaptadores de Mixer Mill 301 Teflon™ se mantuvieron a -20 ºC. La homogeneización se realizó a 15-25 Hz durante 2-15 minutos con Mixer Mill 301 (Retch GmbH, Alemania).

La extracción de lípidos de muestras humanas se realizó de una manera automatizada usando un sistema de Hamilton MICROLAB STAR (Hamilton Robotics, Suiza). Se tomaron alícuotas de las muestras bien mezcladas en una Uniplaca Whatman de 2 ml de 96 concilios que contenía metanol enfriado en hielo y BHT al 0,1 %. Para lipidómica de secuenciación aleatoria y de ceramida y cerebrósido se usaron 5 µl de suero y plasma y 30 µl de placas de arteria carótida y para lipidómica de gangliósido se usaron 100 µl de suero y plasma y 200 µl de placas de arteria carótida. Las muestras se mezclaron minuciosamente después de cada etapa en el protocolo de extracción. La extracción evolucionó a temperatura ambiente mediante la adición de un volumen apropiado de mezcla del patrón interno y cloroformo, y metanol y agua en el caso de lipidómica de gangliósido. En la lipidómica de secuenciación aleatoria y ceramida y cerebrósido, la separación de la fase orgánica se facilitó mediante la adición de ácido acético 20 mM y centrifugando la placa durante 5 min a 500 x g. La fase orgánica se transfirió en una nueva Uniplaca Whatman de 2 ml de 96 pocillos. La fase que contenía agua de permanencia se lavó mediante la adición de un volumen apropiado de cloroformo seguido de centrifugación. Las dos fases orgánicas se combinaron y se evaporaron en atmósfera de N_2 hasta sequedad. Los extractos de lípido se volvieron a disolver a continuación en cloroformo:metanol (1:2, v:v) incluyendo la adición del patrón externo sintético. En la lipidómica de gangliósido, después de una mezcla minuciosa, el sobrenadante se recogió después de 30 min de centrifugación a 2000 x g. El sedimento restante se extrajo de nuevo con un volumen apropiado de agua y cloroformo:metanol (1:2, v:v) y el sobrenadante se recogió de la misma manera que se ha mencionado anteriormente. Sobrenadante combinado se sometió a un reparto de disolvente mediante la adición de agua e inversión de los tubos de muestra. La fase superior se recogió después de 30 min de centrifugación a 2000 x g. La fase inferior se volvió a extraer minuciosamente con cloruro potásico y la fase superior producida se recogió como se ha mencionado anteriormente. Las fases superiores

se combinaron y se evaporaron en atmósfera de N_2 hasta sequedad. Los extractos de líquidos 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 ºC antes del análisis de MS. Se tomaron alícuotas de los volúmenes requeridos de extractos de lípido en una placa de PCR twin.tec de 96 pocillos de Eppendorf y la placa se selló mediante calentamiento con lámina de aluminio para evitar la evaporación.

En la lipidómica de secuenciación aleatoria, los extractos de lípidos se analizaron en un espectrómetro de masas con trampa iónica de triple cuadrupolo/lineal híbrido (QTRAP 5500, AB Sciex) equipado con una fuente iónica de nanoflujo robótico (NanoMate HD, Advion Biosciences). Los instrumentos se manejaron en modos iónicos positivo y negativo. En modo de ion positivo el voltaje de pulverización se ajustó de 1,0 a 1,4 kV y en modo de ion negativo de -1,0 a -1,4 kV. Se usó una presión de gas de 2,1-5,5 kPa y el calentador de la interfaz se ajustó a 60 ºC. La energía de colisión (CE) y el potencial de desagregación (DP) se optimizó para cada clase de lípido usando patrones sintéticos. El espectrómetro de masas se manejó en modo de resolución unitaria usando una velocidad de barrido de 200 Da/s. Los lípidos moleculares se analizaron en modos iónicos tanto positivo como negativo usando barrido iónico de precursor múltiple (MPIS) y barrido de pérdida neutral (NLS) como es descrito por Ståhlman y colaboradores (Ståhlman M, *et al.,* High-throughput shotgun lipidomics by quadrupole time-of-flight mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2009).

En la lipidómica de ceramida y cerebrósido y en la lipidómica de gangliósido, los análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) se realizaron de la siguiente manera. El aparato de cromatografía consistía en un automuestreador CTC HTC PAL (CTC Analytics AG, Suiza), una bomba Rheos Allegro UHPLC (Flux Instruments AG, Suiza), un calentador de columna externa ajustado a 60 ºC para lipidómica de ceramida y cerebrósido y 45 ºC para lipidómica de gangliósido, y la columna BEH C18 de Acquity con una columna previa en línea. Las muestras extraídas, 10 µl de cada una, se inyectaron en la columna previa seguido de la columna analítica y se administraron al espectrómetro de masas a un caudal de 500 µl/min. En la lipidómica de ceramida y cerebrósido, el gradiente A se usó a la separación de analitos lipídicos con el disolvente A comprendiendo acetato amónico 10 mM en agua para calidad de HPLC que contenía ácido fórmico al 0,1 % y disolvente B de acetato amónico 10 mM en acetonitrilo:isopropanol (4:3, V:V) que contenía ácido fórmico al 0,1 %. El gradiente se construyó de la siguiente manera: 0 min - 65 % de B; 2 min - 65 % de B; 2,5 min - 75 % de B; 17,5 min - 100 % de B; 22,5 min - 100 % de B; 22,6 min - 65 % de B; 25 min - 65 % de B.

En la lipidómica de gangliósido, se usó para separación de analitos lipídicos con el disolvente A comprendiendo acetato amónico 10 mM en metanol que contenía ácido fórmico al 0,1 %, disolvente B de acetato amónico 10 mM en isopropanol que contenía ácido fórmico al 0,1 % y disolvente C de acetato amónico 10 mM en agua que contenía ácido fórmico al 0,1 %. El gradiente se construyó de la siguiente manera: 0 min - 45 % de A, 15 % de B, 40 % de C; 3 min - 45 % de A, 15 % de B, 40 % de C; 3,5 min -55 % de A, 25 % de B, 20 % de C; 18,5 min - 55 % de A, 35 % de B, 10 % de C; 18,6 min - 60 % de A, 40 % de B, 0 % de C; 28,6 min - 60 % de A, 40 % de B, 0 % de C; 29 min - 45 % de A, 15 % de B, 40 % de C. La aguja, bucle, y jeringa de inyección se lavaron con isopropanol/metanol entre cada muestra.

Los extractos lipídicos se analizaron por HPLC-MS/MS. El análisis de MS se realizó espectrómetro de masas con trampa iónica de triple cuadrupolo/lineal híbrido equipado con la Fuente Iónica Turbo V™ (4000 QTRAP, AB Sciex). El instrumento se manejaba en modos iónicos positivo y negativo. El voltaje de la fuente iónica se ajustó a 5500 V para lipidómica de ceramida y cerebrósido y a -4500 V para lipidómica de gangliósido, y la temperatura de la fuente a 400 ºC. La energía de colisión (CE) y el potencial de desagregación (DP) se optimizó para cada clase de lípido usando patrones sintéticos. Para cada barrido se aplicó un tiempo de residencia de 20 s. El modo de barrido de monitorización de reacción múltiple (MRM) se aplicó y se basó en la descripción de Sullards y colaboradores (Sullards MC, *et al*: Structure-specific, quantitative methods for analysis of sphingolipids by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: "inside-out" sphingolipidomics. Methods Enzymol 2007).

El procesamiento de datos se realizó de la siguiente manera. Inicialmente el tiempo de retención (en modo LC) y la identificación de cada pico se realizó usando patrones endógenos y mediante experimentos de Adquisición Dependiente de Información (IDA) cuando era aplicable. Los datos sin procesar se procesaron de acuerdo con el pico y el tiempo de retención detectados (en modo LC) de una forma automatizada. Un punto de corte riguroso se aplicó para la separación del ruido de fondo de los picos de los lípidos reales. Cada muestra se controló y solamente se aceptaba cuando se satisfacían los criterios de aceptación rigurosa. Los recuentos de área máxima (cps) de los picos detectados se convirtieron en un listado de los correspondientes nombres de los lípidos. Los lípidos se normalizaron con respecto a su respectivo patrón interno y volumen de muestra o peso del tejido para recuperar sus concentraciones.

En los análisis de lipidómica se usaron varios controles de calidad. Antes del análisis de la muestra se obtuvo una línea de calibración usando patrones sintéticos o aislados. Los patrones sintéticos se erigieron basándose en la aplicación y presentaban propiedades similares a las de los lípidos endógenos o analito o analitos de interés. La línea de calibración consistía en un mínimo de cinco puntos de patrones que cubrían el intervalo de cuantificación esperado. Una muestra extraída sin patrón y patrones extraídos sin matriz, se incluyeron en la línea de calibración.

La línea de calibración se usó para determinar el intervalo de cuantificación dinámica para cada clase de lípido monitorizado, *por ejemplo,* los límites de cuantificación lineal. Dado que los patrones internos usados se comportan De la misma manera que los lípidos endógenos esto se usaron para la cuantificación de especies de lípidos endógenos. Las líneas de calibración se basaron en los mismos patrones internos que se usaron para la cuantificación de los lípidos endógenos.

En cada muestra extraída para lípidos, se determinó la proporción de patrones internos sintéticos (IS) con respecto al correspondiente patrón externo con adiciones después de la extracción (ES). La proporción del área del pico (cps) del patrón interno con respecto al externo (IS/ES) se usó para calcular el Coeficiente de Variación (CV) a través de todas las muestras. La proporción de IS/ES permitía el cálculo de la recuperación de extracción de lípido.

El control instrumental (IC) se incluyó al inicio, parte media y final de cada realización. La muestra de IC analizada era una muestra de plasma de referencia extraída y un conjunto de patrones para monitorizar el rendimiento del instrumento, es decir, la variación intra- e inter-ensayo.

Para cada plataforma, un punto de corte riguroso se aplicó para la separación del ruido de fondo de los picos de los lípidos reales. Cada muestra se controló solamente se aceptaba cuando satisfacía los criterios de aceptación rigurosos. Las masas y los recuentos de los picos detectados se convirtieron en un listado de los correspondientes nombres de los lípidos. Los lípidos se normalizaron con respecto a su respectivo patrón interno y volumen de muestra para recuperar sus concentraciones.

Análisis estadísticos

Los porcentajes de cambio en las concentraciones de lípidos entre grupos de control y de casos se calcularon como sigue a continuación:

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

La significancia estadística se asignó basándose en los valores de p del ensayo t convencionales.

Además, las curvas de ROC se usaron para encontrar moléculas de lípido y puntos de corte de concentración que separan los mejores casos de los controles. La selectividad se calcula como un número de casos identificados correctamente entre el número total de casos. La especificidad se calcula como un número de controles identificados correctamente dividido entre el número total de controles. La selectividad y la especificidad se calcularon para cada concentración del lípido, proporción de lípido con respecto a lípido y proporción de lípido con respecto a concentraciones clínicas.

Ejemplo 3

Ética

El estudio de LURIC fue aprobado por el Comité de revisión ética en el "Landesärztekammer Rheinland-Pfalz" (Mainz, Alemania). El consentimiento informado se obtuvo de cada uno de los participantes.

El estudio de SHAPS fue aprobado por el Comité Ético del hospital de la Universidad de Sahlgrenska y se obtuvieron consentimientos informados de todos los pacientes.

Resultados

En el estudio de LURIC, las concentraciones de colesterol LDL eran prácticamente idénticas en ambos grupos y por lo tanto este marcador lipídico usado tradicionalmente no era predictivo ni diagnóstico de enfermedad aterosclerótica en esta población de estudio. Las concentraciones de colesterol HDL en su valor inicial eran predictivas de sucesos cardiovasculares; los niveles más elevados estaban relacionados con mejores resultados y los niveles bajos estaban asociados con la presencia de sucesos cardiovasculares tal como se establece en estudios tempranos. Los niveles de colesterol HDL eran más elevados en los controles que en el grupo de casos, sin embargo la diferencia no era estadísticamente significativa.

Múltiples marcadores lipidómicos aparecieron como factores predictivos significativos de la enfermedad aterosclerótica (Tablas 2-20). Como total se cuantificaron 289 lípidos moleculares. Los factores predictivos significativos se seleccionaron basándose en los cincuenta candidatos principales de cada categoría, cuando estaban disponibles. Los candidatos a biomarcador basándose en las concentraciones de lípido molecular Se presentan en las Tablas 2, 5, 8 y 11. Los candidatos se seleccionaron de acuerdo con los siguientes criterios: valor de p del ensayo $t \leq 0{,}05$ o sensibilidad ≥ 60 % y especificidad ≥ 70 %. Obsérvese que ninguna de las medidas de química clínica tradicionales alcanzó una significancia estadística de predicción de riesgo. El valor predictivo de los nuevos biomarcadores lipidómicos aumentaba cuando sus niveles se expresaban como distintas proporciones de

lípido-lípido o proporciones de medida de lípido-química clínica (por ejemplo, LDL-C o HDL-C). Los candidatos a biomarcador basándose en proporciones se enumeran en las Tablas 3, 4, 6, 7, 9, 10, 12 y 13. Los cinco candidatos a biomarcador principales se presentan en la Tabla 20. Se seleccionaron los cinco candidatos principales de cada categoría, cuando estaban disponibles. Criterios de selección: valor de p del ensayo t ≤ 0,05 y sensibilidad ≥ 60 % Y especificidad ≥ 70 %. Los cinco candidatos a biomarcador principales se presentan en la Tabla 20.

Tabla 2. Lípidos significativos en el estudio de LURIC. Se presentan los nombres de los lípidos, valores de p y % de cambio para correlación negativa

Nombre del lípido	**valor de p**	**Porcentaje de cambio**
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
PC 35:3 (PC O-34:3)	0,049613882	-23,9
CE Total	0,028926956	-21,2

Las segundas proporciones de lípidos moleculares distintos calculadas y las proporciones de lípidos moleculares más predictivas se muestran en la tabla 3 y las proporciones de lípido con respecto a clínicas en la tabla 4.

Tabla 3. Tabla de proporciones significativas de lípido con respecto a lípido en LURIC. Se presentan los nombres de los lípidos, valores de p, % de cambio para correlación tanto positiva como negativa

Nombre del lípido	**valor de p**	**Porcentaje de cambio**
Correlación positiva		
CE 19:1/LPC 20:4	0,000471528	90,35934685
Cer(d18:1/16:0)/LPC 16:0	0,000467595	49,36747677
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-		

Nombre del lípido	valor de p	Porcentaje de cambio
Correlación positiva		
34:2)	0,000655229	66,24801848
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
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
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
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
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

Nombre del lípido	valor de p	Porcentaje de cambio
Correlación positiva		
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
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	0,000217583	61,14858395
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
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		
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
CE16:0/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
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
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
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

Nombre del lípido	valor de p	Porcentaje de cambio
Correlación negativa		
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
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
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
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
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
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
CE 18:1/Cer(d18:1/24:1)	0,003643091	-37,90614466

Tabla 4. Tabla de proporciones significativas de lípido con respecto a clínicas en el estudio de LURIC. Se presentan los nombres de los lípidos y medición clínica, valores de p y porcentaje de cambio para correlación tanto positiva como negativa

Nombre del lípido / Medición clínica	valor de p	Porcentaje de cambio
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
Cer(d18:0/22:0)/éster de colesterol HDL		

Nombre del lípido / Medición clínica	**valor de p**	**Porcentaje de cambio**
Correlación positiva		
(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)/éster de colesterol HDL		
(mg/dl)	0,002469902	87,68140707
Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-I		
(mg/dl)	0,000367724	61,54836937
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
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)/colesterol HDL		
(EDTA) (mg/dl)	0,00208774	62,8262521
Cer(d18:1/16:0)/éster de colesterol HDL		
(mg/dl)	0,001929489	74,51017169
Cer(d18:1/16:0)/fosfolípido de HDL		
(mg/dl)	0,001737827	52,36019336
Cer(d18:1/16:0)/fosfolípido de LDL		
(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
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)/éster de colesterol HDL		
(mg/dl)	0,002160218	54,64058021
Cer(d18:1/24:1)/colesterol total		
(EDTA) (mg/dl)	0,001944642	34,55989651
GlcCer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-I		

Nombre del lípido / Medición clínica	**valor de p**	**Porcentaje de cambio**
Correlación positiva		
(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
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
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)/colesterol HDL (EDTA) (mg/dl)	0,00224985	43,63098656
LacCer(d18:1/22:0)/colesterol HDL ester (mg/dl)	0,001926216	52,8411569
LacCer(d18:1/22:0)/LDL free cholesterol (mg/dl)	0,001966002	37,49255249
LacCer(d18:1/22:0)/colesterol total (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)/colesterol HDL ester (mg/dl)	0,003076171	48,23813315
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
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

Nombre del lípido / Medición clínica	valor de p	Porcentaje de cambio
Correlación negativa		
CE 17:1/apolipoproteína C-III (mg/dl)	0,017520913	-32,9
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
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
PC 39:0 (PC 0-40:0)/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
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

Los resultados del estudio de SHAPS se realizaron en línea con las observaciones del estudio de LURIC. Los datos de SHAPS se presentan en las Tablas 5-7.

Tabla 5. Tabla de lípidos significativos en el estudio de SHAPS. Se presentan los nombres de los lípidos, valores de p y % de cambio para correlación tanto positiva como negativa.

Nombre del lípido / Medición clínica	valor de p	Porcentaje de cambio
Correlación negativa		
CE 16:0	0,009455261	-19,5
Cer(d18:0/24:0)	0,00727472	-35,5
GD3-d18:1/16:0	0,011308821	-25,6
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
CE Total	0,013196365	-20,6
GD3 Total	0,011308821	-25,6
PC O Total	0,002332179	-29,4
PC Total	0,002012004	-26,6

Tabla 6. Tabla de proporciones significativas de lípido con respecto a lípido en SHAPS. Se presentan los nombres de los lípidos, valores de p, porcentaje de cambio a la correlación tanto positiva como negativa.

Nombre de la proporción de lípido	**valor de p**	**Porcentaje de cambio**
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
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
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
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
CE 16:1/LPC 16:0	0,004834796	-33,21631623
CE 18:2/Cer(d18:1/16:0)	0,001278722	-27,54230998
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
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
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
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
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

Nombre de la proporción de lípido	valor de p	Porcentaje de cambio
Correlación negativa		
PC 34:3/PE 36:2	0,00093778	-35,97189686
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
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 7. Tabla de proporciones significativas de lípido con respecto a lípido en clínica en SHAPS. Se presentan los nombres de los lípidos, valores de p, porcentaje de cambio para correlación tanto positiva como negativa

Nombre del lípido / Medición clínica	valor de p	Porcentaje de cambio
Correlación positiva		
DAG 16:1/16:1/HDL	0,01291686	53,8
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
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
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
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
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
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
LacCer(d18:1/22:0)/TG	0,012167842	-41,61161247
PC 16:0/16:1/TG	0,010587549	-48,72854121

Nombre del lípido / Medición clínica	valor de p	Porcentaje de cambio
Correlación negativa		
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
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
PC 30:0/TG	0,006982736	-45,07219763
PC 32:1/TG	0,01388029	-58,98862014
PC 34:1/TG	0,004027785	-42,82259496
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
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
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
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

La capacidad del biomarcador de los lípidos medidos también se evaluó calculando los valores de sensibilidad y especificidad para cada lípido y sus proporciones con respecto a otros lípidos o biomarcadores clásicos tales como LDL-C y apolipoproteínas. Este análisis de curva de ROC desvelaba un número de candidatos a biomarcador que tienen una sensibilidad igual de más de un 75 % y especificidad para predecir el riesgo de CVD (Tablas 8 - 13).

Tabla 8. Lípidos significativos en el estudio de LURIC. Los lípidos se clasifican por sensibilidad y especificidad superiores

Nombre del lípido	Sensibilidad	Especificidad	Porcentaje de cambio
Correlación positiva			
Cer(d18:1/16:0)	0,61	0,78	38,5
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
GlcCer(d18:1/24:0)	0,61	0,70	15,9

Nombre del lípido	Sensibilidad	Especificidad	Porcentaje de cambio
Correlación positiva			
GlcCer Total	0,61	0,70	15,0
LacCer(d18:1/16:0)	0,61	0,70	14,7
Correlación negativa			
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
CE 14:0	0,61	0,75	-25,7

Tabla 9. Tabla de proporciones significativas de lípido con respecto a lípido en el estudio de LURIC. Las proporciones de lípido se clasifican por sensibilidad y especificidad superiores

Nombre de la proporción de lípido	Sensibilidad	Especificidad	Porcentaje de cambio
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
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
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
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
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
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
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

Nombre de la proporción de lípido	Sensibilidad	Especificidad	Porcentaje de cambio
Correlación positiva			
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
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
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
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
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
LPC 20:4/PC 38:0	0,82	0,73	-47,1

Tabla 10. Tabla de proporciones significativas de lípido con respecto a clínicas en el estudio de LURIC. Las proporciones de lípido se clasifican por sensibilidad y especificidad superiores

Nombre del lípido / Medición clínica	Sensibilidad	Especificidad	Porcentaje de cambio
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
Cer(d18:1/24:1)/éster de colesterol HDL (mg/dl)	0,72	0,73	54,6
LacCer(d18:1/22:0)/colesterol HDL ester (mg/dl)	0,72	0,73	52,8
LacCer(d18:1/24:0)/colesterol HDL ester (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)/éster de colesterol HDL (mg/dl)	0,72	0,70	47,3
LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I (mg/dl)	0,72	0,75	43,8
LacCer Total/éster de colesterol HDL (mg/dl)	0,72	0,73	43,8
Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-II			

Nombre del lípido / Medición clínica	Sensibilidad	Especificidad	Porcentaje de cambio
Correlación positiva			
(mg/dl)	0,72	0,70	43,7
LacCer(d18:1/22:0)/colesterol HDL (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
LacCer(d18:1/24:0)/colesterol HDL (EDTA) (mg/dl)	0,72	0,70	40,7
LacCer(d18:1/18:0)/colesterol LDL (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
GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-I (mg/dl)	0,72	0,70	39,8
LacCer(d18:1/16:0)/éster de colesterol HDL (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)/fosfolípido de HDL (mg/dl)	0,72	0,70	35,6
LacCer Total/éster de colesterol (mg/dl)	0,78	0,70	35,6
LacCer(d18:1/24:1)/éster de colesterol LDL (mg/dl)	0,78	0,70	35,4
Cer(d18:1/24:)/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)/colesterol LDL (EDTA) (mg/dl)	0,78	0,70	33,7
Cer(d18:1/24:1)/fosfolípido de LDL (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)/colesterol libre LDL (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
Cer(d18:1/22:0)/colesterol LDL (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)/colesterol libre HDL (mg/dl)	0,72	0,70	27,9
LacCer Total/ éster de colesterol LDL (mg/dl)	0,78	0,75	27,7
LacCer Total/colesterol LDL (EDTA) (mg/dl)	0,78	0,75	26,7
Cer Total/colesterol total (EDTA)			

Nombre del lípido / Medición clínica	Sensibilidad	Especificidad	Porcentaje de cambio
Correlación positiva			
(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
LacCer Total/colesterol HDL 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)/éster de colesterol LDL (mg/dl)	0,72	0,78	22,1
LacCer Total/fosfolípido de LDL (mg/dl)	0,78	0,70	21,8
LacCer(d18:1/16:0)/colesterol LDL (EDTA) (mg/dl)	0,72	0,73	21,4
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
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 11. Tabla de lípidos significativos en el estudio de SHAPS. Los lípidos se clasifican por sensibilidad y especificidad superiores

Nombre del lípido	Sensibilidad	Especificidad	Porcentaje de cambio
Correlación negativa			
Cer(d18:1/26:1)	0,67	0,80	-4,1
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
CE 16:0	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
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
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
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
PC 18:0/20:3	0,75	0,79	-28,7

Nombre del lípido	Sensibilidad	Especificidad	Porcentaje de cambio
Correlación negativa			
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
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 12. Tabla de proporciones significativas de lípidos con respecto a lípidos en el estudio de SHAPS. Las proporciones de lípidos se clasifican por sensibilidad y especificidad superiores

Nombre del lípido	Sensibilidad	Especificidad	Porcentaje de cambio
Correlación positiva			
LPC 18:1/PC 32:1	0,92	0,77	81,5
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
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
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
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
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
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
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:			

Nombre del lípido	Sensibilidad	Especificidad	Porcentaje de cambio
Correlación positiva			
1-OH)	0,92	0,80	16,6
GlcCer(d18:1/20:0)/PC 34:3	1	0,73	9,7
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
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
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
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
CE 16:1/LacCer(d18:1/16:0)	0,92	0,73	-41,7

Tabla 13. Tabla de proporciones significativas de lípidos con respecto a clínicas en el estudio de SHAPS. Las proporciones de lípidos se clasifican por sensibilidad y especificidad superiores

Nombre del lípido / Medición clínica	Sensibilidad	Especificidad	Porcentaje de cambio
Correlación positiva			
GlcCer(d18:1/24:1)/HDL	0,83	0,80	63,3
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
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
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
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

Nombre del lípido / Medición clínica	Sensibilidad	Especificidad	Porcentaje de cambio
Correlación negativa			
PE 38:4/TG	0,75	0,73	-29,2
Cer(d18:1/18:0)/TG	0,67	0,73	-29,3
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
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
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	0,75	0,73	-40,9
PC 16:0/20:5/TG	0,75	0,80	-41,0
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
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
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
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

Las realizaciones preferentes de la invención se seleccionaron a partir del amplio listado de hallazgos como sigue a continuación. Se seleccionaron aproximadamente 15 lípidos o proporciones de lípido cada uno con correlaciones de CVD positivas o negativas usando los valores más elevados de p y asegurando de forma subjetiva la representación equilibrada de todas las clases de lípidos. Los umbrales de sensibilidad y especificidad se anotaron en los casos en los que se alcanzaba respectivamente el umbral de 60 y 70. Los lípidos, proporciones de lípido-lípido y proporciones de lípido - clínica de realizaciones preferentes se presentan en las tablas 14 - 19.

Tabla 14. Los lípidos de la realización preferente seleccionados a partir de lípidos significativos detectados a partir del conjunto de muestras de LURIC

Nombre del lípido	valor de p	Porcentaje de cambio	Sensibilidad	Especificidad
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		
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		
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		
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
CE 20:3	0,043641	-21,5	0,6111111	0,725
CE Total	0,028927	-21,2	0,6111111	0,7

Tabla 15. Los lípidos de la realización preferente seleccionados a partir de lípidos significativos detectados a partir del conjunto de muestras de SHAPS

Nombre del lípido	valor de p	Porcentaje de cambio	Sensibilidad	Especificidad
Correlación negativa				
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
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
CE Total	0,013196	-20,6	0,75	0,93333333
PC Total	0,002012	-26,6	0,8333333	0,8

Tabla 16. Realizaciones preferentes a partir de proporciones significativas de lípido con respecto a lípido detectados a partir del conjunto de muestras de LURIC

Nombre de la proporción de lípido	valor de p	Porcentaje de cambio	Sensibilidad	Especificidad
Correlación positiva				
CE 19:1/LPC 20:4	0,000472	90,35934685	0,8333333	0,7
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		

Nombre de la proporción de lípido	valor de p	Porcentaje de cambio	Sensibilidad	Especificidad
Correlación positiva				
PC 38:0/PC 38:5	0,000119	49,99526445		
LacCer(d18:1/24:1)/PC 16: 0/20:4	0,00017	71,04956344		
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		
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
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				
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		
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		
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 17. Realizaciones preferentes a partir de proporciones significativas de lípido con respecto a lípido detectados a partir del conjunto de muestras de SHAPS

Nombre de la proporción de lípido	valor de p	Porcentaje de cambio	Sensibilidad	Especificidad
Correlación positiva				
Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1 /26: 0)	0,000462	37,01057987		
DAG 16:1/16:1/PC 32:1	0,000164	82,69222747		
GM3-d18:1/24:1/SM (d18:				

Nombre de la proporción de lípido	valor de p	Porcentaje de cambio	Sensibilidad	Especificidad
Correlación positiva				
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
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		
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)/GlcCe r (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
GM3-d18:1/20:0/GM3-d18: 1/24:1	4,05E-05	-25,790617	1	0,73333333
GM3-d18:1/18:0/GlcCer(d18: 1/ 24:1)	0,003743	-27,07575879		
PC 16:0/18:2/PE 36:2	0,003019	-33,0252666		
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

Tabla 18. Realizaciones preferentes a partir de proporciones significativas de lípido con respecto a clínica a partir del conjunto de muestras de LURIC

Nombre del lípido / Medición clínica	valor de p	Porcentaje de cambio	Sensibilidad	Especificidad
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		
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		

Nombre del lípido / Medición clínica	valor de p	Porcentaje de cambio	Sensibilidad	Especificidad
Correlación positiva				
GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-I (mg/dl)	0,002508	39,77171523	0,72222222	0,7
LacCer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-I (mg/dl)	0,000804	44,38027847		
LacCer(d18:1/22:0)/éster de colesterol HDL (mg/dl)	0,001926	52,8411569		
Cer(d18: 1/24:1)/éster de colesterol HDL (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:)/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
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		
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		

Tabla 19. Realizaciones preferentes a partir de proporciones significativas de lípido con respecto a clínica a partir del conjunto de muestras de SHAPS

Nombre del lípido / Medición clínica	valor de p	Porcentaje de cambio	Sensibilidad	Especificidad
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
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		
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
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

Nombre del lípido / Medición clínica	valor de p	Porcentaje de cambio	Sensibilidad	Especificidad
Correlación negativa				
PI 38:3/TG	0,006463	-41,87676619		
GD3-d18:1/16:0/TG	0,008681	- 43,54025662		
LacCer(d18:1/22:0)/TG	0,012168	- 41,61161247		
GM3-d18:1/21:0/TG	0,014997	- 39,62591911	0,75	0,73333333
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) (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		

Tabla 20. Se enumeran cinco candidatos principales de cada categoría, si estuvieran disponibles. Los mejores candidatos se seleccionaron basándose en los siguientes criterios: valor de p del ensayo t ≤ 0,05 y sensibilidad ≥ 60 % y especificidad ≥ 70 %.

Tipo de medición	Nombre de la medición	Valor de p	Porcentaje de cambio	Sensibilidad	Especificidad	Umbral	Dirección de cambio
Conc. lípido	Cer(d18:1/16: 0)	0,001	38,5	0,61	0,78	0,336 µM	Aumento
Conc. lípido	LacCer(d18:1/ 22:0)	0,017	23,2	0,72	0,70	0,879 µM	Aumento
Conc. lípido	LacCer(d18:1/ 24:1)	0,024	24,9	0,61	0,78	3,389 µM	Aumento
Conc. lípido	CE 14:0	0,031	-25,7	0,61	0,75	29,43 µM	Disminución
Conc. lípido	CE 20:3	0,044	-21,5	0,61	0,73	42,63 µM	Disminución
Proporción de lípido	Cer(d18:1/16: 0) / LPC 18:1	0,000	56,0	0,78	0,71	0,01	Aumento
Proporción de lípido	LacCer(d18:1/ 24:1) / Total CE	0,000	64,0	0,83	0,73	0,0006	Aumento
Proporción de lípido	CE 19:1/LPC 20: 4	0,000	90,4	0,83	0,70	9,5	Aumento
Proporción de lípido	Cer(d18:1/16: 0) /PC 36:3	0,001	60,1	0,78	0,78	0,0008	Aumento
proporción de lípido	CE 20:4/Cer (d18: 1/24:1)	0,003	-40,3	0,78	0,70	141,50	Disminución
Proporción lípido -	GlcCer(d18:1/ 18:0)/ apolipoproteína						

Tipo de medición	Nombre de la medición	Valor de p	Porcentaje de cambio	Sensibilidad	Especificidad	Umbral	Dirección de cambio
clínica	A-I (mg/dl)	0,003	39,8	0,72	0,70	0,0018	Aumento

El análisis lipidómico demostró que era eficaz para identificar nuevos biomarcadores en plasma para enfermedad aterosclerótica. La Figura 1 ilustra el gran potencial de los marcadores lipidómicos e indicar la superioridad de los nuevos marcadores potenciales con respecto a los marcadores usados clínicamente conocidos tales como colesterol LDL.

Dado que parece que las diferencias en la concentración en plasma lipídico molecular absoluta en general entre individuos sanos y pacientes con enfermedad aterosclerótica está entre un 30-70 %, podría ser razonable calcular y usar diferentes proporciones en lugar de concentraciones absolutas solamente. Dado que las partículas de lipoproteína (por ejemplo, LDL, HDL, y VLDL) sirven como vehículos para la mayoría de los lípidos en el torrente sanguíneo es apropiado relacionar las concentraciones lipídicas moleculares con respecto a los datos de lipoproteína. Por lo tanto, se calcularon las proporciones de lípido molecular con respecto a colesterol HDL, colesterol LDL, apolipoproteína A-I y apolipoproteína B, que a su vez resultó que eran mejores biomarcadores que las concentraciones en las más absolutas solamente.

Los datos de placas muestran que las placas ateroscleróticas humanas están enriquecidas en lípidos tales como ceramidas y cerebrósidos. Por lo tanto, la reducción del contenido de estos lípidos en las paredes arteriales mediante la reducción de su síntesis *in situ* o en otros tejidos (por ejemplo, hígado), el bloqueo del transporte de estos lípidos a la pared de los vasos (por ejemplo, por LDL o macrófagos) o el aumento de su transporte desde la pared arterial inhibirá el desarrollo de placas y aterosclerosis y de este modo se reducirá el riesgo de CVD. Para modificar la acumulación de ceramidas y cerebrósidos en las placas ateroscleróticas humanas se pueden usar estatinas y otros fármacos que afectan al metabolismo de los lípidos. Los lípidos biomarcadores se asocian de forma significativa con apolipoproteínas (ApoA1, ApoA2 y ApoB) y los datos más tempranos muestran que se unen (por ejemplo, ceramidas y cerebrósidos) a partículas de lipoproteína (VLDL, LDL y HDL) (Figura 2), es evidente que la medición de lípido biomarcador directamente en fracción de lipoproteína será más precisa que el plasma o suero total. Por lo tanto, como biomarcadores significativos para el riesgo de CVD se pueden usar niveles lipídicos moleculares en diferentes fracciones de lipoproteína.

La medición lipidómica también se puede usar para caracterizar la eficacia por ejemplo de compuestos modificadores de lípidos en plasma tales como estatinas y ezetimiba (Figura 3). Ahora estos datos se pueden relacionar con las concentraciones / perfil de biomarcadores lipídicos de un individuo y por lo tanto se puede seleccionar el tratamiento correcto/óptimo/mejor/dirigido para cada paciente.

La proporción de lípido molecular con respecto a lípido molecular podría ser un indicador importante del metabolismo lipídico celular incluyendo por ejemplo actividades enzimáticas en las rutas de metabolismo de lípidos. Por lo tanto, estas proporciones pueden proporcionar más información que las concentraciones en las más absolutas de los lípidos moleculares solamente. De hecho, un número de proporciones entre las concentraciones de diferentes lípidos moleculares superaron las concentraciones en plasma absolutas como biomarcadores de enfermedad en pacientes con CVD.

Dado que los lípidos detectados son transportados en las partículas de lipoproteína (LDL, VLDL y HDL) es evidente que las correspondientes concentraciones de fracción de lipoproteína mejorarán incluso la predicción potencial de los lípidos moleculares a partir de los resultados del presente estudio en muestras de suero/plasma total.

Hasta el momento las mediciones de eficacia farmacológica para reducir lípidos se han basado en ensayos de LDL-C y HDL-C. Dado que los inventores han observado en el presente documento más biomarcadores potenciales que predicen el riesgo de CVD mejor que estos análisis clásicos, la futura formación de perfiles de eficacia farmacológica se debería basar en nuevos biomarcadores sensibles y específicos que se relacionan más directamente con el riesgo cardiovascular que LDL-C.

REIVINDICACIONES

1. Un método para determinar si un sujeto se encuentra en riesgo de desarrollar, o padece aterosclerosis o enfermedad cardiovascular (CVD) y/o una o más de sus complicaciones, que comprende

(a) determinar en una muestra de dicho sujeto la concentración o concentraciones de uno o más lípido(s), en el que (un) aumento o disminución de la concentración o concentraciones en dicha muestra, cuando se compara con una muestra de control, es (son) indicativo de que dicho sujeto padece o presenta un aumento del riesgo de desarrollar aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones,
en el que el uno o más lípido(s) cuyo aumento(s) de concentración se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

Cer(d18:1/16:0) LacCer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/20:0), Cer(d18:1/24:1) LacCer(d18:1/20:0), GlcCer(d18:1/16:0) LacCer(d18:1/22:0) LacCer(d18:1/24:1), Cer(d18:0/24:1), y GlcCer(d18:1/18:0);
y en el que el uno o más lípido(s) cuya disminución o disminuciones de concentración se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

CE 20:3, CE 17:1, CE Total, Cer(d18:1/26:0), Cer(d18:1/26:1), PC 18:0/20:5, PC 16:0/20:5, PC 16:0/20:4, PC 35:3 (PC O-34:3), PC 16:0/16:1, PC 37:5 (PC O-38:5), PC 37:5 (PC O-36:5), PC 16:0/18:2, PC 40:5, PC 16:0/22:5, PC 18:0/20:3, y PC 16:0/22:6; o

(b) determinar en una muestra de dicho sujeto una o más proporciones de lípido-lípido, en el que (un) aumento o disminución de la proporción o proporciones de lípido-lípido en dicha muestra, cuando se compara con una muestra de control, es (son) indicativo de que dicho sujeto padece o presenta un aumento del riesgo de desarrollar aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones, en el que la una o más proporción o proporciones de lípido-lípido cuyo aumento(s) se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/26:0),Cer(d18:1/16:0)/PC 18:1/18:2 LacCer(d18:1/22:0)/PC 35:4 (PC O-36:4) 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 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 16:0/20:4, 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), Cer(d18:1/16:0)/LPC 16:0, Cer(d18:1/16:0)/PC 16:0/20:4, 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 36:4, Cer(d18:1/16:0)/PC 33:3 (PC O-34:3), Cer(d18:1/24:1)/PC 33:3 (PC O-34:3), Cer(d18:1/24:1)/PC 35:4 (PC O-36:4), 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), Cer(d18:1/24:1)/PC 32:1, Cer(d18:1/16:0)/PC 32:1, Cer(d18:1/24:1)/PC 38:4, Cer(d18:1/24:1)/PC 34:2, Cer(d18:1/16:0)/PC 34:2, Cer(d18:1/16:0)/PC 34:1, Cer(d18:1/24:1)/PC 34:3, Cer(d18:1/16:0)/PC 34:3, PC 18:0/20:3/PC 33:3 (PC O-34:3), y PC 38:0/PC 35:6 (PC O-36:5);
y en el que la una o más proporción o proporciones de lípido-lípido cuya disminución o disminuciones se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

Cer(d18:1/24:0)/Cer(d18:1/24:1), Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0), CE 20:4/GlcCer(d18:1/16:0), CE 16:0/Cer(d18:1/16:0), CE 18:2/Cer(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(d18:0/24:0)/DAG 16:1/16:1, 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), CE 16:1/LPC 16:0, Cer(d18:0/22:0)/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, y PC 36:4/PC 38:0;
o

(c) determinar en una muestra de dicho sujeto una o más proporciones de lípido-concentración clínica, en el que (un) aumento o disminución de la proporción o proporciones de lípido-concentración clínica en dicha muestra, cuando se compara con una muestra de control, es (son) indicativo de que dicho sujeto padece o presenta un aumento del riesgo de desarrollar aterosclerosis o CVD y/o una o más de sus complicaciones,
en el que la una o más proporción o proporciones de lípido-concentración clínica cuyo aumento(s) se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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

A-I, LacCer(d18:1/22:0)/éster de colesterol HDL, Cer(d18:1/24:1)/éster de colesterol HDL, LacCer(d18:1/22:0)/colesterol total, Cer(d18:1/24:1)/colesterol total, Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-II, LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I, 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, GM3-d18:1/24:2/HDL, Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína B, Cer(d18:1/16:0)/colesterol HDL, Cer(d18:1/16:0)/éster de colesterol HDL, Cer(d18:1/16:0)/fosfolípido de HDL, Cer(d18:1/16:0)/colesterol total, Cer(d18:1/16:0)/Col, Cer(d18:1/16:0)/éster de colesterol, Cer(d18:1/16:0)/colesterol libre, Cer(d18:1/16:0)/fosfolípido de LDL, Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína E, Cer(d18:1/16:0)/índice de masa corporal, Cer(d18:1/16:0)/fosfolípido, Cer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-II, Cer(d18:1/24:1)/éster de colesterol, Cer(d18:1/24:1)/LDL, Cer(d18:1/24:1)/fosfolípido de LDL, y PC 18:0/20:3/VLDL apolipoproteína B; y
en el que la una o más proporción o proporciones de lípido-concentración clínica cuya disminución o disminuciones se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

Cer(d18:0/24:0)/TG, Cer(d18:1/24:0)/TG, LPC 18:2/apolipoproteína C-III, SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH)/ácidos grasos libres, CE 18:2/apolipoproteína C-III, CE 20:4/apolipoproteína C-III, DAG 18:1/18:2/TG, PC 18:0/20:3ATG, CE 18:2/TG, SM (d18:1/18:1)/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 16:0/18:2ATG, 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, CE 16:1/Col, Cer(d18:1/18:0)/TG, Cer(d18:1/24:0)/Col, PC 18:1/18:2/apolipoproteína C-III, PC 39:0 (PC O-40:0)/ácidos grasos libres, PC 40:7/ácidos grasos libres, PC 16:0/16:1/TG, PC 16:0/18:1/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 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, PC 18:0/20:5/TG, PC 32:0/TG, PC 35:2 (PC O-34:2)/TG, PC 16:0/20:5/TG, y PC 36:5/TG.

2. Un método para evaluar la eficacia de un tratamiento de 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 concentración o concentraciones de uno o más lípido(s), en el que (un) aumento o disminución de la concentración o concentraciones en dicha muestra, cuando se compara con una muestra de control, es (son) indicativo de eficacia de dicho tratamiento, en el que el uno o más lípido(s) cuya disminución o disminuciones de concentración se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

Cer(d18:1/16:0) LacCer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/20:0), Cer(d18:1/24:1) LacCer(d18:1/20:0), GlcCer(d18:1/16:0) LacCer(d18:1/22:0) LacCer(d18:1/24:1), Cer(d18:0/24:1), y GlcCer(d18:1/18:0);
y en el que el uno o más lípido(s) cuyo aumento(s) de concentración se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

CE 20:3, CE 17:1, CE Total, Cer(d18:1/26:0), Cer(d18:1/26:1), PC 18:0/20:5, PC 16:0/20:5, PC 16:0/20:4, PC 35:3 (PC O-34:3), PC 16:0/16:1, PC 37:5 (PC O-38:5), PC 37:5 (PC O-36:5), PC 16:0/18:2, PC 40:5, PC 16:0/22:5, PC 18:0/20:3, y PC 16:0/22:6; o

(b) determinar en una muestra de dicho sujeto una o más proporciones de lípido-lípido, en el que (un) aumento o disminución de la proporción o proporciones de lípido-lípido en dicha muestra, cuando se compara con una muestra de control, es (son) indicativo de eficacia de dicho tratamiento,
en el que la una o más proporción o proporciones de lípido-lípido cuya disminución o disminuciones se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/26:0),Cer(d18:1/16:0)/PC 18:1/18:2 LacCer(d18:1/22:0)/PC 35:4 (PC O-36:4) 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 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 16:0/20:4, 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), Cer(d18:1/16:0)/LPC 16:0, Cer(d18:1/16:0)/PC 16:0/20:4, 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 36:4, Cer(d18:1/16:0)/PC 33:3 (PC O-34:3), Cer(d18:1/24:1)/PC 33:3 (PC O-34:3), Cer(d18:1/24:1)/PC 35:4 (PC O-36:4), 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), Cer(d18:1/24:1)/PC 32:1, Cer(d18:1/16:0)/PC 32:1, Cer(d18:1/24:1)/PC 38:4, Cer(d18:1/24:1)/PC 34:2, Cer(d18:1/16:0)/PC 34:2, Cer(d18:1/16:0)/PC 34:1, Cer(d18:1/24:1)/PC 34:3, Cer(d18:1/16:0)/PC 34:3, PC 18:0/20:3/PC 33:3 (PC O-34:3), y PC 38:0/PC 35:6 (PC O-36:5);
y en el que la una o más proporción o proporciones de lípido-lípido cuyo aumento(s) se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

Cer(d18:1/24:0)/Cer(d18:1/24:1), Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0), CE 20:4/GlcCer(d18:1/16:0), CE 16:0/Cer(d18:1/16:0), CE 18:2/Cer(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(d18:0/24:0)/DAG 16:1/16:1, 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), CE 16:1/LPC 16:0, Cer(d18:0/22:0)/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, y PC 36:4/PC 38:0;
o

(c) determinar en una muestra de dicho sujeto una o más proporciones de lípido-concentración clínica, en el que (un) aumento o disminución de la proporción o proporciones de lípido-concentración clínica en dicha muestra, cuando se compara con una muestra de control, es (son) indicativo de eficacia de dicho tratamiento,
en el que la una o más proporción o proporciones de lípido-concentración clínica cuya disminución o disminuciones se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-I, LacCer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-I, Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-II, Cer(d18:1/16:0)/HDL, GlcCer(d18:1/18:0)/apolipoproteína A-I, Cer(d18:0/22:0)/apolipoproteína A-I, Cer(d18:0/24:1)/éster de colesterol, Cer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I, GlcCer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-I, LacCer(d18:1/22:0)/éster de colesterol HDL, Cer(d18:1/24:1)/éster de colesterol HDL, LacCer(d18:1/22:0)/colesterol total, Cer(d18:1/24:1)/colesterol total, Cer(d18:1/22:0)/apolipoproteína A-II, LacCer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I, 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, GM3-d18:1/24:2/HDL, Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína B, Cer(d18:1/16:0)/colesterol HDL, Cer(d18:1/16:0)/éster de colesterol HDL, Cer(d18:1/16:0)/fosfolípido de HDL, Cer(d18:1/16:0)/colesterol total, Cer(d18:1/16:0)/Col, Cer(d18:1/16:0)/éster de colesterol, Cer(d18:1/16:0)/colesterol libre, Cer(d18:1/16:0)/fosfolípido de LDL, Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína E, Cer(d18:1/16:0)/índice de masa corporal, Cer(d18:1/16:0)/fosfolípido, Cer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-II, Cer(d18:1/24:1)/éster de colesterol, Cer(d18:1/24:1)/LDL, Cer(d18:1/24:1)/fosfolípido de LDL, y PC 18:0/20:3/VLDL apolipoproteína B;
y en el que la una o más proporciones de lípido-concentración clínica cuyo aumento(s) se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre: Cer(d18:0/24:0)/TG, Cer(d18:1/24:0)/TG,
LPC 18:2/apolipoproteína C-III, SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH)/ácidos grasos libres, CE 18:2/apolipoproteína C-III, CE 20:4/apolipoproteína C-III, DAG 18:1/18:2/TG, PC 18:0/20:3/TG, CE 18:2/TG, SM (d18:1/18:1)/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, CE 16:1/Col, Cer(d18:1/18:0)ATG, Cer(d18:1/24:0)/Col, PC 18:1/18:2/apolipoproteína C-III, PC 39:0 (PC O-40:0)/ácidos grasos libres, PC 40:7/ácidos grasos libres, PC 16:0/16:1/TG, PC 16:0/18:1/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 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)ATG, PC 18:0/20:5/TG, PC 32:0/TG, PC 35:2 (PC O-34:2)/TG, PC 16:0/20:5/TG, y PC 36:5/TG.

3. Un método para elegir un tratamiento apropiado de 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 concentración o concentraciones de uno o más lípido(s), en el que (un) aumento o disminución de la concentración o concentraciones en dicha muestra, cuando se compara con una muestra de control, es (son) indicativo de que dicho sujeto tiene necesidad de tratamiento o un cambio de, o suplemento de, un tratamiento que ya se ha administrado,
en el que el uno o más lípido(s) cuyo aumento(s) de concentración se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

Cer(d18:1/16:0) LacCer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/20:0), Cer(d18:1/24:1) LacCer(d18:1/20:0), GlcCer(d18:1/16:0) LacCer(d18:1/22:0) LacCer(d18:1/24:1), Cer(d18:0/24:1 y GlcCer(d18:1/18:0),
y en el que el uno o más lípido(s) cuya disminución o disminuciones de concentración se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

CE 20:3, CE 17:1, CE Total, Cer(d18:1/26:0), Cer(d18:1/26:1 PC 18:0/20:5, PC 16:0/20:5, PC 16:0/20:4, PC 35:3 (PC O-34:3), PC 16:0/16:1, PC 37:5 (PC O-38:5), PC 37:5 (PC O-36:5), PC 16:0/18:2, PC 40:5, PC 16:0/22:5, PC 18:0/20:3, y PC 16:0/22:6;
o

(b) determinar en una muestra de dicho sujeto una o más proporciones de lípido-lípido, en el que (un) aumento o disminución de la proporción o proporciones de lípido-lípido en dicha muestra, cuando se compara con una

muestra de control, es (son) indicativo de que dicho sujeto tiene necesidad de tratamiento o un cambio de, o suplemento de, un tratamiento que ya se ha administrado,
en el que la una o más proporción o proporciones de lípido-lípido cuyo aumento(s) se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/26:0),Cer(d18:1/16:0)/PC 18:1/18:2 LacCer(d18:1/22:0)/PC 35:4 (PC O-36:4), 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 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 16:0/20:4, 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), Cer(d18:1/16:0)/LPC 16:0, Cer(d18:1/16:0)/PC 16:0/20:4, 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 36:4, Cer(d18:1/16:0)/PC 33:3 (PC O-34:3), Cer(d18:1/24:1)/PC 33:3 (PC O-34:3), Cer(d18:1/24:1)/PC 35:4 (PC O-36:4), 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), Cer(d18:1/24:1)/PC 32:1, Cer(d18:1/16:0)/PC 32:1, Cer(d18:1/24:1)/PC 38:4, Cer(d18:1/24:1)/PC 34:2, Cer(d18:1/16:0)/PC 34:2, Cer(d18:1/16:0)/PC 34:1, Cer(d18:1/24:1)/PC 34:3, Cer(d18:1/16:0)/PC 34:3, PC 18:0/20:3/PC 33:3 (PC O-34:3), y PC 38:0/PC 35:6 (PC O-36:5);

y en el que la una o más proporción o proporciones de lípido-lípido cuya disminución o disminuciones se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

Cer(d18:1/24:0)/Cer(d18:1/24:1), Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0), CE 20:4/GlcCer(d18:1/16:0), CE 16:0/Cer(d18:1/16:0), CE 18:2/Cer(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(d18:0/24:0)/DAG 16:1/16:1, 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), CE 16:1/LPC 16:0, Cer(d18:0/22:0)/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, y PC 36:4/PC 38:0; o

(c) determinar en una muestra de dicho sujeto una o más proporción o proporciones de lípido-concentración clínicas, en el que (un) aumento o disminución de la proporción o proporciones de lípido-concentración clínica en dicha muestra, cuando se compara con una muestra de control, es (son) indicativo de que dicho sujeto tiene necesidad de tratamiento o un cambio de, o suplemento de, un tratamiento que ya se ha administrado,
en el que la una o más proporción o proporciones de lípido-concentración clínica cuyo aumento(s) se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

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

y en el que la una o más proporción o proporciones de lípido-concentración clínica cuya disminución o disminuciones se compara(n) con respecto al control se selecciona(n) entre:

Cer(d18:0/24:0)/TG, Cer(d18:1/24:0)/TG, LPC 18:2/apolipoproteína C-III, SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH)/ácidos grasos libres, CE 18:2/apolipoproteína C-III, CE 20:4/apolipoproteína C-III, DAG 18:1/18:2/TG, PC 18:0/20:3/TG, CE 18:2/TG, SM (d18:1/18:1)/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 16:0/18:2ATG, 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, Cer(d18:1/18:0)/TG, Cer(d18:1/24:0)/Col, PC 18:1/18:2/apolipoproteína C-III, PC 39:0 (PC O-40:0)/ácidos grasos libres, PC 40:7/ácidos grasos libres, PC 16:0/16:1/TG, PC 16:0/18:1/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 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, PC 18:0/20:5/TG, PC 32:0/TG, PC 35:2 (PC O-34:2)/TG,

PC 16:0/20:5/TG, y PC 36:5/TG.

4. El método de las reivindicaciones 2 o 3, en el que dicho tratamiento es un tratamiento modificador de lípido.

5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que

(a) el lípido cuyo aumento de concentración en las reivindicaciones 1 y 3 y cuya disminución de concentración en la reivindicación 2 se compara con respecto al control se selecciona entre:

Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), y Cer(d18:1/24:1);

(b) el lípido cuya disminución de concentración en las reivindicaciones 1 y 3 y cuyo aumento de concentración en la reivindicación 2 se compara con respecto al control se selecciona entre: PC 18:0/20:5, PC 16:0/20:5, PC 16:0/20:4 y PC 16:0/22:5;
(c) la proporción del lípido-lípido cuyo aumento en las reivindicaciones 1 y 3 y cuya disminución en la reivindicación 2 se compara con respecto al control se selecciona entre:

Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/26:0), Cer(d18:1/16:0)/PC 16:0/20:4, Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1 y Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:2;

(d) la proporción del lípido-lípido cuya disminución en las reivindicaciones 1 y 3 y cuyo aumento en la reivindicación 2 se compara con respecto al control es:

Cer(d18:1/24:0)/Cer(d18:1/24:1);

(e) la proporción del lípido-concentración clínica cuyo aumento en las reivindicaciones 1 y 3 y cuya disminución en la reivindicación 2 se compara con respecto al control se selecciona entre:

Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína A-I, Cer(d18:1/16:0)/apolipoproteína B y Cer(d18:1/24:1)/apolipoproteína A-I; y/o

(f) la proporción del lípido-concentración clínica cuya disminución en las reivindicaciones 1 y 3 y cuyo aumento en la reivindicación 2 se compara con respecto al control se selecciona entre:

PC 16:0/20:4/TG, PC 16:0/20:5/TG, PC 18:0/20:5/TG y PC 16:0/22:5/TG.

6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende la determinación de al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, o al menos 8 concentraciones de lípido, proporciones de lípido-lípido o proporciones de lípido-concentración clínica, respectivamente, o combinaciones de las mismas.

7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que

(a) dicha CVD se **caracteriza por** enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica, una apoplejía y/o muerte debida a CVD; y/o
(b) dicho sujeto tiene aterosclerosis; o
(c) dicho sujeto no tiene aterosclerosis.

8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que

(a) el método comprende adicionalmente la determinación del nivel en suero de colesterol total, colesterol con lipoproteína de baja densidad (LDL-C), colesterol con 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 presenta niveles en suero elevados de uno o más de colesterol total, colesterol con lipoproteína de baja densidad (LDL-C), Apolipoproteína C-III (ApoC-III) o Apolipoproteína B (ApoB), o una disminución del nivel en suero del colesterol HDL (HDL-C).

9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho sujeto

(a) se está tratando o se ha tratado con una o más estatinas y/o cualquier otro inhibidor de HMG-CoA reductasa; o
(b) todavía no se ha sometido a terapia con estatina o terapia con cualquier otro inhibidor de HMG-CoA reductasa.

10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la concentración o concentraciones de lípido, la proporción o proporciones de lípido-lípido o la proporción o proporciones de lípido-concentración clínica se determina(n) usando espectrometría de masas, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectroscopía

de fluorescencia o interferometría de doble polarización, un método de separación de alto rendimiento, un inmunoensayo y/o con un resto de unión capaz de unirse de forma específica al analito.

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

(a) determinar un riesgo de que dicho paciente desarrolle CVD;
(b) determinar los signos de alerta temprana de CVD en dicho paciente;
(c) determinar o predecir la aparición de aterosclerosis en un paciente; y/o
(d) predecir y/o diagnosticar una CVD y/o complicaciones de una CVD que incluyen muerte, infarto de miocardio (MI), angina de pecho, ataque isquémico transitorio (TIA) y apoplejía.

12. El método de la reivindicación 9, en el que la estatina se selecciona entre el grupo que consiste en atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, fluvastatina XL, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y/o simvastatina.

13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el sujeto ha padecido una enfermedad cardiovascular.

14. Un kit para predecir detectar aterosclerosis o CVD o para realizar los métodos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en los que el kit comprende:

(a) un patrón lipídico elegido entre los lípidos que se definen en las reivindicaciones 1 a 3 y 5(a), (b), (c), (d), (e) o (f);
(b) uno o más marcadores lipidómicos de control; y opcionalmente
(c) un anticuerpo contra uno cualquiera de los lípidos que se definen en las reivindicaciones 1 a 3 y 5(a), (b), (c), (d), (e), o (f); y además opcionalmente
(d) reactivos para realizar dichos métodos.

15. Uso de un kit como se define en la reivindicación 14 para predecir o detectar aterosclerosis o CVD en el que la concentración o concentraciones de lípido, proporción o proporciones de lípido o proporción o proporciones de lípido-concentración clínica de los mismos en una muestra de un sujeto se determina(n) usando espectrometría de masas.

16. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que la muestra de control es de un individuo sano, una población generalizada de individuos sanos, (a) paciente(s) con CAD que ha/han permanecido libres de cualquier complicación de CVD mayor, o un grupo de pacientes con CAD que ha permanecido libre de cualquier complicación de CVD mayor, en el que la muestra es preferentemente una muestra de sangre, o una muestra de suero.

17. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y 16, en el que la una o más complicaciones de aterosclerosis o CVD a prevenir o tratar es una o más de: infarto de miocardio (MI), AMI, angina de pecho, ataque *isquémico transitorio* (TIA) y apoplejía; y en el que la una o más complicaciones de aterosclerosis o CVD a prevenir puede ser la muerte.

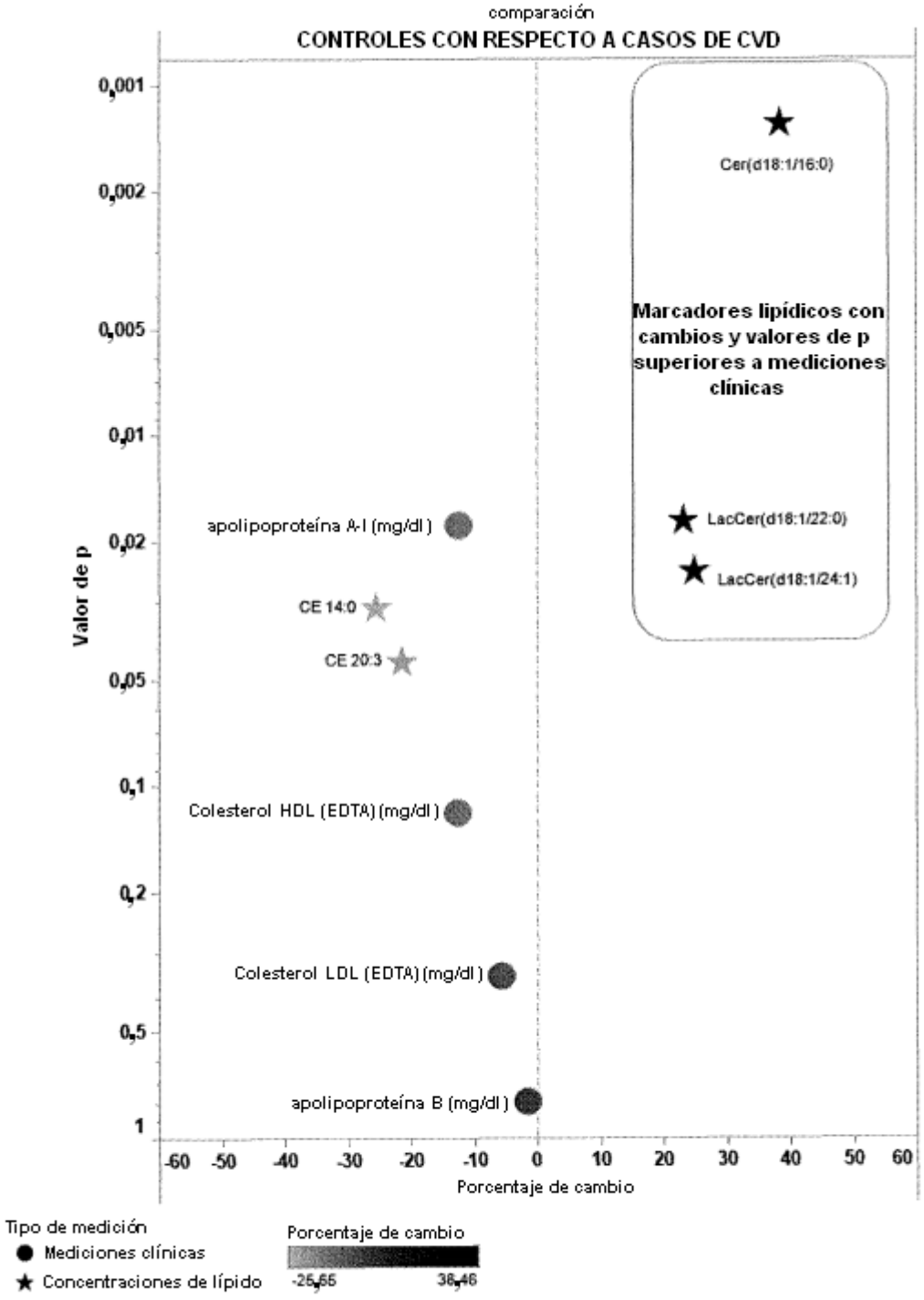
comparación
CONTROLES CON RESPECTO A CASOS DE CVD
Valor de p
0,001
0,002
0,005
0,01
0,02
0,05
0,1
0,2
0,5
1
Cer(d18:1/16:0)
Marcadores lipídicos con cambios y valores de p superiores a mediciones clínicas
LacCer(d18:1/22:0)
LacCer(d18:1/24:1)
apolipoproteína A-I (mg/dl)
CE 14:0
CE 20:3
Colesterol HDL (EDTA) (mg/dl)
Colesterol LDL (EDTA) (mg/dl)
apolipoproteína B (mg/dl)
-60 -50 -40 -30 -20 -10 0 10 20 30 40 50 60
Porcentaje de cambio
Tipo de medición
Mediciones clínicas
Concentraciones de lípido
Porcentaje de cambio
-25,65
38,46

Figura 1.

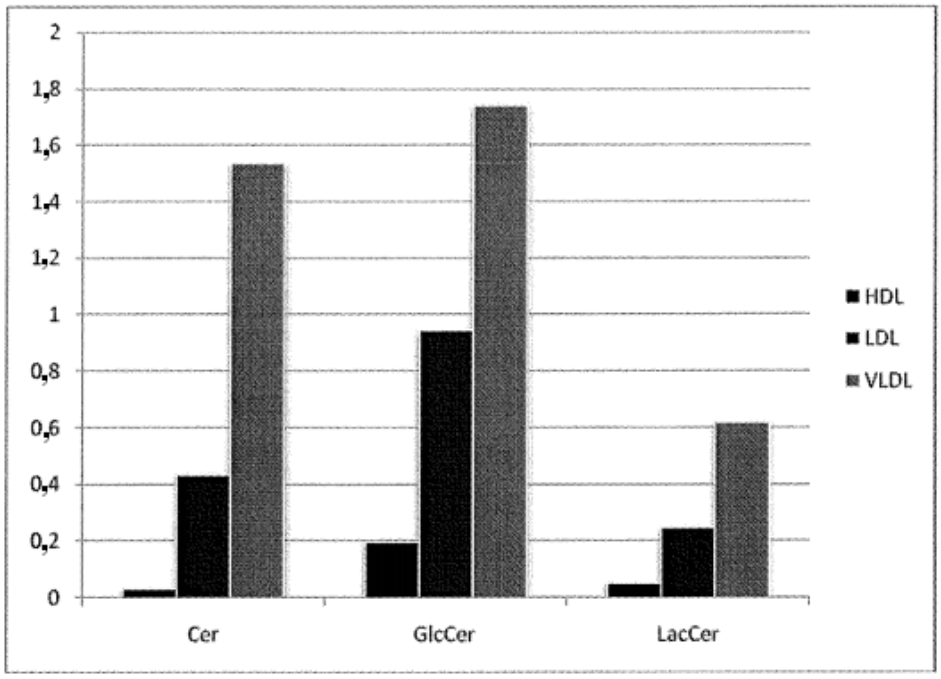

Figura 2.

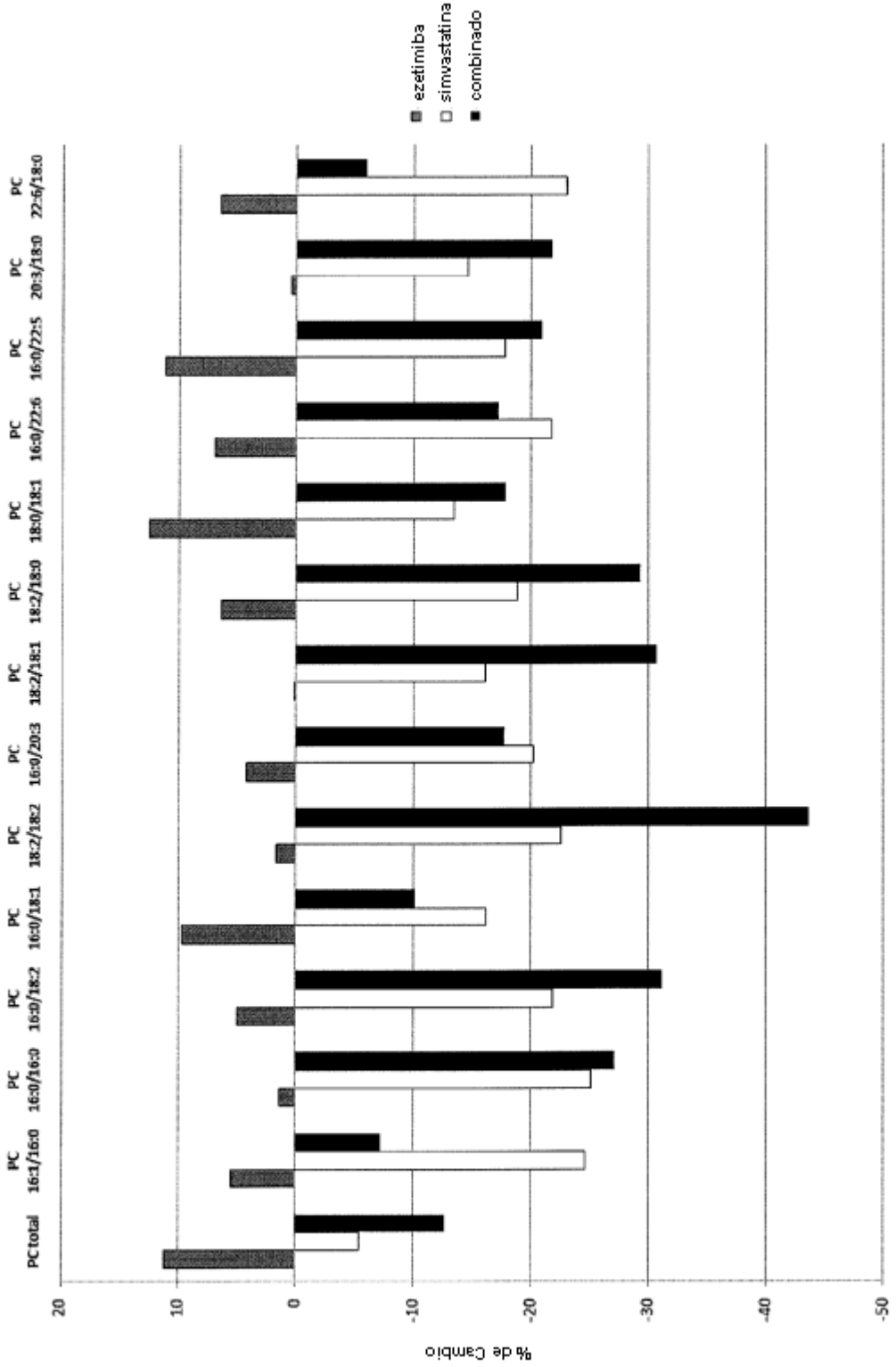
ezetimiba
simvastatina
combinado
% de Cambio
20
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
PC total
PC 16:1/16:0
PC 16:0/16:0
PC 16:0/18:2
PC 16:0/18:1
PC 18:2/18:2
PC 16:0/20:3
PC 18:2/18:1
PC 18:2/18:0
PC 18:0/18:1
PC 16:0/22:6
PC 16:0/22:5
PC 20:3/18:0
PC 22:6/18:0

Figura 3.