

TESI DOCTORAL

***Factors de risc emergents en cardiopatia isquèmica.
Paper dels marcadors d'oxidació lipídica.***

Autor:

Miquel Gómez Pérez

Directors:

Montserrat Fitó Colomer
Lluís Molina Ferragut

Tutora:

Mercè Cladellas Capdevila

Departament de Medicina



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina
Barcelona. 2014

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona



Índex

1. Pròleg i agraïments	13
2. Abreviatures	17
3. Introducció	19
3.1 Epidemiologia de la malaltia cardiovascular	19
3.2 Fisiopatologia de l'aterosclerosi coronària	24
3.3 Factors de risc clàssics en la malaltia cardiovascular	26
3.4 Factors de risc emergents en la malaltia cardiovascular	31
3.5 LDL oxidada (Lipoproteïna de Baixa densitat oxidada)	36
3.6 Regulació immunològica de l'aterosclerosi: Anticossos anti-LDL	39
4. Hipòtesi de treball	43
5. Objectius	45
6. Disseny i pacients	47
7. Capítol 1	49
<p>Gómez M, Valle V, Arós F, Sanz G, Sala J, Fiol M, Bruguera J, Elosua R, Molina L, Martí H, Covas MI, Rodríguez-Llorián A, Fitó M, Suárez-Pinilla MA, Amezaga R, Marrugat J. Ldl oxidada, lipoproteïna(a) y otros factores de riesgo emergentes en el infarto agudo de miocardio (estudio Fortiam). Rev Esp Cardiol. 2009;62:373-82.</p>	
8. Capítol 2	61
<p>Gómez M, Molina L, Bruguera J, Sala J, Masià R, Muñoz-Aguayo D, Tomás M, Heredia S, Blanchart G, Gaixas S, Vila J, Fitó M. Oxidized low-density lipoprotein antibodies in myocardial infarction patients without classical risk factors. Journal of Cardiovascular Medicine (Jul 2013).</p>	
9. Capítol 3	69
<p>Gómez M, Vila J, Elosua R, Molina L, Bruguera J, Sala J, Masia R, Covas MI, Marrugat J, Fito M. Relationship of lipid oxidation with subclinical atherosclerosis and 10-year coronary events in general population. Atherosclerosis. 2014;232:134-140.</p>	

10. Discussió General	81
10.1 Factors de risc emergents i absència <i>real</i> de factors de risc clàssics a l'infart agut de miocardi.	81
10.2 Els pacients amb un IAM sense factors de risc clàssics, tenen baixos nivells d'anticossos anti-LDL oxidada.	82
10.3 Relació entre l'oxidació lipídica i el desenvolupament d'aterosclerosi sub clínica i la probabilitat de presentar events coronaris a 10 anys, a la població general.	84
10.4 Limitacions.	86
11. Conclusions	91
12. Implicacions clíniques	93
13. Possibles línies d'investigació futures	95
14. Bibliografia	97
15. Annex 1: Qüestionari per a la recerca dels factors de risc clàssics a l'Estudi Fortiam	119
16. Annex 2: Qüestionari del Registre Gironí del Cor (Regicor)	143

Pròleg i agraïments

L'origen d'aquesta tesi doctoral es remunta a unes reunions de treball al vell Institut d'Investigació Mèdica (IMIM) on ens trobàvem, molt a primera hora del matí i al voltant d'una taula plena de cafès fumejants, a un costat un grup d'investigadors consagrats i amb llarg recorregut en el camp de la cardiologia i, a l'altre, un grup de joves investigadors amb moltes ganes, promeses *emergents* ens deien, que miràvem amb gran admiració els nostres mestres. Vam començar plegats un camí, combinant joventut amb saviesa, per intentar esbrinar nous factors de risc que ens permetessin entendre millor l'origen de la malaltia cardiovascular, i que també en dèiem *factors emergents*. Aquella aposta decidida per la joventut il·lusionada va ser la primera llavor d'aquest projecte.

Avui, quan començo a redactar aquestes línies, em trobo fent una estada a l'Hospital de la Universitat de Colònia, a Alemanya. En pensar en el que he viscut aquests darrers anys fent aquest camí, el primer que em ve a la ment, i em surt de l'ànima, és donar les gràcies a tota la gent que m'ha acompanyat:

Als meus primers mestres, els metges de l'Hospital Clínic, on vaig estudiar la carrera de medicina i, molt especialment, als del Servei de Cardiologia de l'Hospital Germans Trias, on vaig fer la meva especialitat, i dels que guardo un fantàstic record.

Al Dr. Jordi Bruguera, cap del Servei de Cardiologia de l'Hospital del Mar, per haver apostat per mi quan jo era encara un molt jove metge resident que finalitzava l'especialitat, per fer-me confiança en molts projectes i per haver creat el servei que avui dia tenim.

Als dos directors d'aquesta tesi; per un costat Montse Fitó, ha estat una gran sort per a mi treballar amb ella, per tot el temps que pacientment m'ha dedicat i per la seva passió per la feina ben feta. I a Lluís Molina, persona i metge exemplar, per la seva dedicació i per tota la il·lusió que em transmet cada dia.

A Mercè Cladellas, tutora d'aquesta tesi, pels seus grans coneixements en el món universitari i per permetre'm aprendre d'ella contínuament.

A tot l'equip de recerca de l'IMIM, començant per Jaume Marrugat, pel seus savis consells i supervisió des del començament; a Roberto Elosua, per la seva solvència a l'hora de respondre els revisors de les revistes científiques i pel seu suport, que ha estat en molts moments clau. A Joan Vila, per la bona i extensa feina d'anàlisi estadístic. A Maribel Covas i a Maria Grau, per donar-me bons consells. Treballar amb aquest gran equip humà, ha suposat per mi una gran experiència d'immersió en el món de la investigació i el repte d'estudiar amb rigor un enorme volum de dades de pacients.

A la resta dels meus companys del Servei de Cardiologia, especialment al nostre equip del departament d'Imatge Cardíaca, pel bon ambient de treball que fa que tot sigui fàcil i per haver-me ajudat a disposar de temps, cobrint-me quan ho he necessitat, per fer les reunions que han donat finalment aquest fruit. Una especial menció al personal d'infermeria, amb les que tinc la sort i el plaer de treballar cada dia.

Als professors Ramon Miralles, Josep Eladi Baños, Mercè Cladellas i Lluís Molina, amb els que m'he iniciat en la docència universitària, que vaig començar ja fa 7 anys! i que és una de les meves grans passions. També als meus alumnes de la Facultat de Medicina de la UAB.

Als meus pares, als qui dedico aquesta tesi, per mi una de les millors lliçons. Al meu pare, al cel sigui, exemple de persona positiva i emprenedora, que tinc present cada dia de la meua vida. I a la meua germana Sílvia i a Òscar.

A Núria, per estar sempre al meu costat i per fer que la vida sigui, sense dubte, molt millor.

Als meus amics, amb els que hem compartit moments tan especials en els darrers anys, per estar sempre tan a prop.

Als pacients, més de 5.500 han participat de forma voluntària en els estudis que formen aquesta tesi. Ells ens ajuden a ampliar el coneixement mèdic pel bé tots, d'ells aprenc cada dia i ells fan que, tot i algunes dificultats, fer l'ofici de metge sigui un regal de la vida.

Abreviatures

2

Anti-LDLox:	Anticossos anti-lipoproteïna de baixa densitat oxidada
CI:	Cardiopatia isquèmica
CV:	Cardiovascular
FR:	Factors de risc
HDL:	High-density lipoprotein
IAM:	Infart agut de miocardi
IC:	Interval de confiança
IgG:	Immunoglobulina G
IgM:	Immunoglobulina M
ITB:	Índex Turmell-Braç
GIMc:	Gruix Íntima-Mèdia carotídia
LDL:	Low-density lipoprotein
LDLox:	Lipoproteïna de baixa densitat oxidada
Lp(a):	Lipoproteïna (a)
PCRAS:	Proteïna C Reactiva d'alta sensibilitat

3.1 Epidemiologia de la malaltia cardiovascular

La malaltia cardiovascular (CV) és la primera causa de mortalitat i invalidesa als països desenvolupats, on es detecta un ràpid creixement en la seva prevalença. A l'any 2020 s'estima que la malaltia CV superarà a les infeccions com a causa global de morbi-mortalitat al món (Murray CJ, 1997). La malaltia ateroscleròtica vascular, que compren la malaltia coronària, cerebrovascular i vascular perifèrica, és la responsable de la majoria de casos de patologia CV als països desenvolupats i no desenvolupats. Afortunadament els avenços en el coneixement de la seva fisiopatologia, el diagnòstic, i la seva prevenció i tractament han estat molt remarcables a les darreres 3 dècades.

3.1.1 Incidència de la síndrome coronària aguda al nostre entorn

Les dades més acurades d'incidència que tenim avui disponibles, provenen de 3 grans estudis. Per un costat l'estudi MONICA-Catalunya, formant part de l'estudi internacional MONICA (Monitorització de tendències i determinants de la malaltia cardiovascular [*Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease*]) que es va realitzar entre els anys 1985 i 1997 a la província de Barcelona (Sans S, 2005); entre l'any 1990 i 2009, el registre poblacional REGICOR (Registre Gironí del Cor) (Regicor, 2013) i finalment l'estudi IBÉRICA (Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Cardíaca Aguda), que es va fer entre els anys 1997 i 1998 (Marrugat J, 2004).

Segons les estimacions de l'estudi IBÉRICA, la incidència acumulada en homes i dones de 25 a 74 anys va ser de 207 (IC 95%: 175-252) i de 45 (36-65) per cada 100.000 habitants, respectivament (Marrugat J, 2004). L'anàlisi dels registres MONICA-Catalunya i REGICOR ha mostrat una estabilitat en la incidència d'IAM a Espanya en els darrers anys (Sans S, 2005) (Regicor, 2013). L'anàlisi per subgrups d'edat al registre REGICOR va mostrar que aquesta únicament disminuïa significativament en el grup de 35-64 anys i es mantenia estable en el grup entre 65-74 anys indicant probablement un retard en l'edat d'aparició de la malaltia en homes (Gil M, 2007) (Dégano IR, 2013).

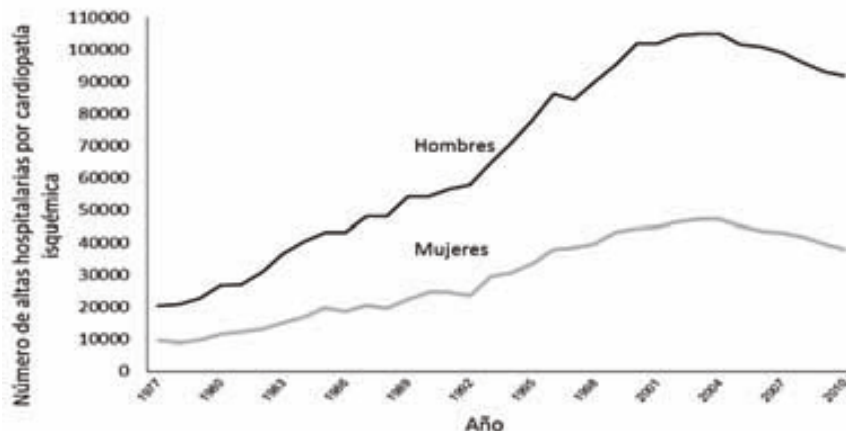
L'any 2000 va entrar en funcionament la nova definició de l'IAM incloent a les troponines com a nou marcador diagnòstic d'IAM (Luepker RV, 2003). Degut a la seva major sensibilitat per detectar necrosi miocàrdica, es va observar un increment en la incidència d'IAM. L'estudi REGICOR va quantificar aquest increment, que va ser d'un 14% en homes i del 28% en dones de 25 a 74 anys i d'una 50% i 64% respectivament en majors de 74 anys (Gil M, 2007).

L'any 2006 va aparèixer a Espanya la primera llei de prevenció del tabaquisme passiu, pel que es va prohibir fumar als centres de treball. Aquesta va suposar un descens del 11% en la incidència d'IAM en el període 2006-2008 (Agüero F, 2013). L'any 2008, la incidència acumulada

d'IAM en individus de 35-74 anys a l'estudi REGICOR va ser de 257 i 70 per 100.000 homes i dones, respectivament (Regicor, 2013).

L'estudi MONICA, en el que van participar 21 països diferents, va mostrar que la incidència d'IAM seguia un gradient sud-nord a Europa. En aquest estudi, Espanya presentava una de las taxes d'incidència d'IAM més baixes, amb diferències de fins 4 vegades amb els països del nord d'Europa (Tunstall-Pedoe H, 1999). Les dades de l'Institut Nacional d'Estadística recullen la tendència global d'ingressos per IAM en els darrers 30 anys (Figura 1) (Instituto Nacional de Estadística, 2013)

Figura 1. Nombre de casos hospitalitzats per infart agut de miocardi en el període 1970-2010 per sexe (segons l'Institut Nacional d'Estadística)



D'altra banda l'estimació projectada fins l'any 2049 basada en les dades epidemiològiques demogràfiques actuals, permeten estimar un increment de la seva incidència, especialment en les persones de més de 75 anys, per ambdós sexes (Figura 2) (Dégano IR, 2013).

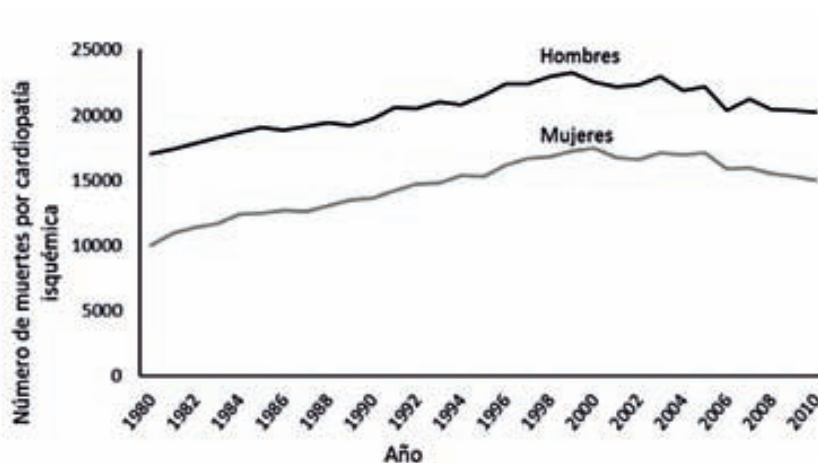
Figura 2. Incidència estimada de síndrome coronària aguda a Espanya entre 2005 i 2049 (Dégano IR, 2013).



3.1.2. Mortalitat de la síndrome coronària aguda al nostre entorn

L'any 2010 la mortalitat per IAM estandarditzada per edat es situava en 65 per 100.000 homes i 27 per 100.000 dones. Tot i això, aquesta ha millorat de forma molt significativa en els darrers 40 anys (disminueix un 43% en homes i un 58% en dones) (Figura 3), tot i que s'aprecia un increment en el nombre de morts durant el període 1980-2000 (Instituto Nacional de Estadística, 2013) (Orozco-Beltran D, 2012).

Figura 3. Evolució de la mortalitat per cardiopatia isquèmica a Espanya (Instituto Nacional de Estadística, 2013)

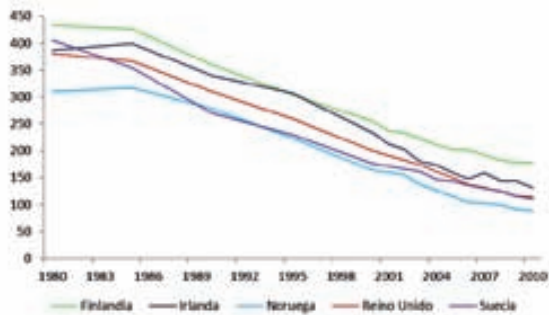


Aquest fet s'explica pel progressiu envelliment de la població als països desenvolupats, fet que implica un augment del risc cardiovascular mitjà poblacional. A Europa, la mortalitat per cardiopatia isquèmica també mostra un gradient sud-nord, similar al que s'ha descrit a la incidència (Levi F, 2009). L'anàlisi de les tendències de mortalitat mostra un descens als països del Nord i Centre d'Europa. La reducció de la mortalitat en aquest període de 30 anys va ser menor en els països del Sud d'Europa, ja que aquests ja presentaven taxes de mortalitat per cardiopatia isquèmica tres o quatre cops inferiors. Els països de l'Est d'Europa van mostrar una tendència a incrementar la mortalitat per cardiopatia isquèmica (Figura 4) (Heart statistics. British Heart Foundation, 2013).

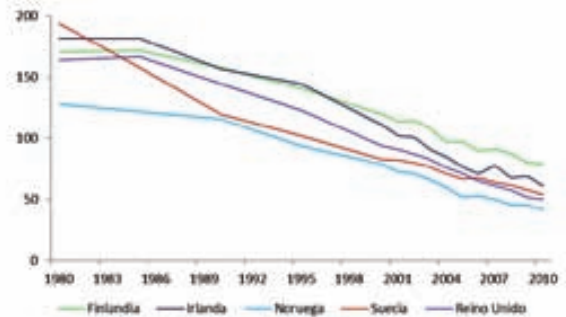
Figura 4. Mortalitat per cardiopatia isquèmica a Europa entre 1980 i 2010 (Heart statistics. British Heart Foundation, 2013)

Nord d'Europa

Homes

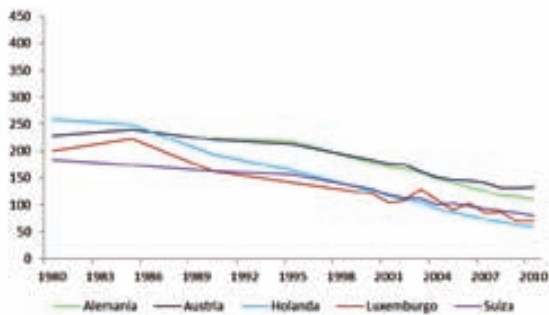


Dones

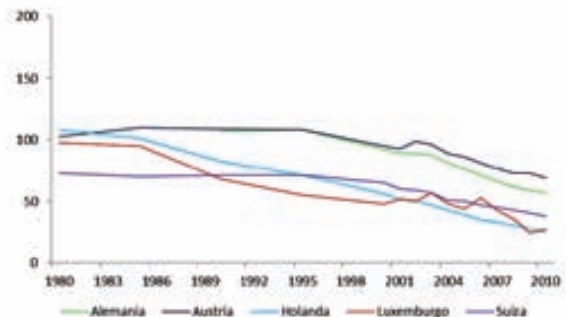


Centre d'Europa

Homes

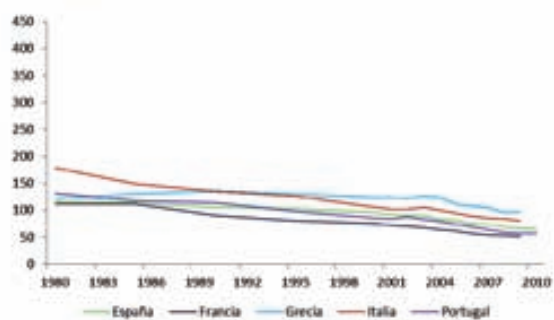


Dones

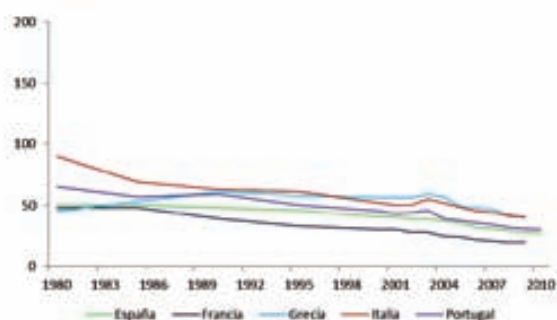


Sud d'Europa

Homes

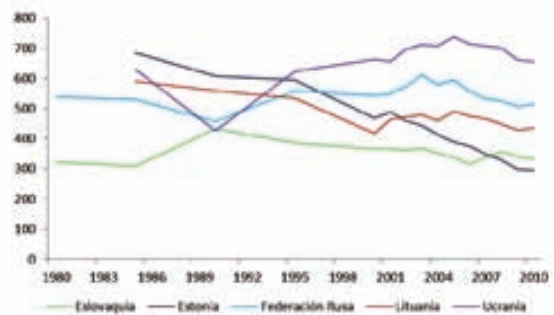


Dones

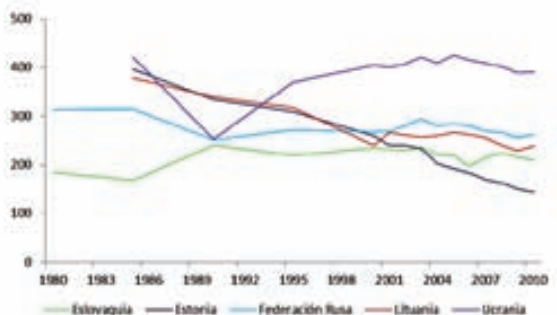


Est d'Europa

Homes



Dones



A la població espanyola, el descens de la mortalitat es pot atribuir a prevenció primària degut al control dels factors de risc cardiovascular i als tractaments de la fase aguda de les síndromes coronàries (Flores-Mateo G, 2011).

3.1.3. Evolució de la letalitat per síndrome coronària aguda

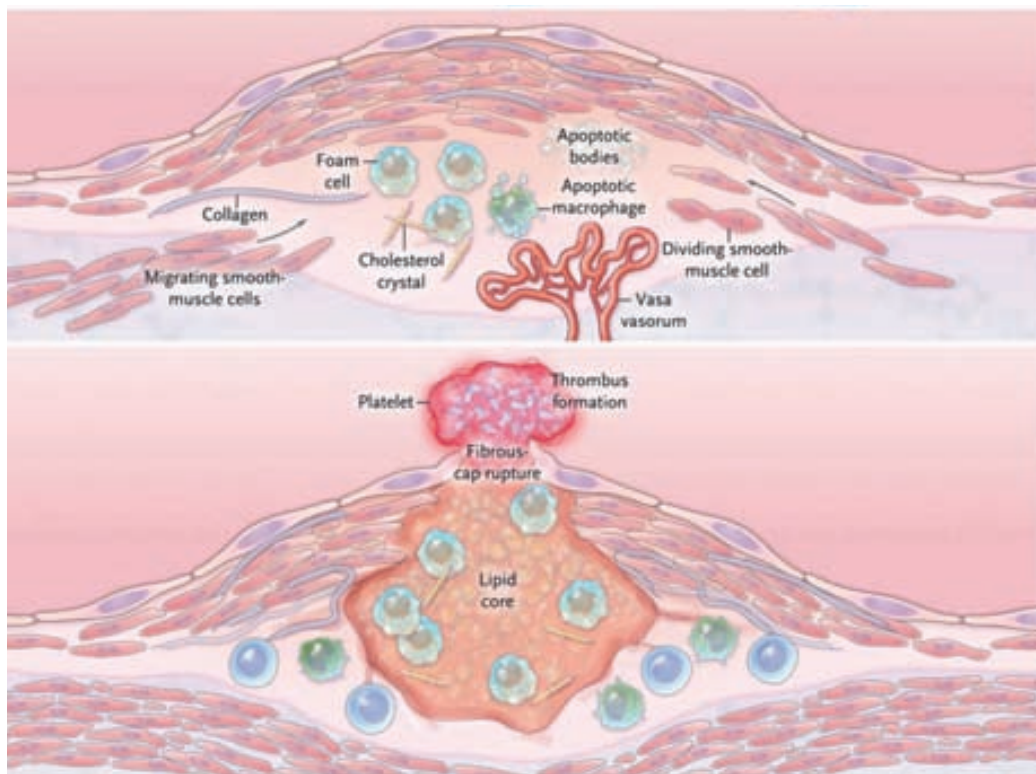
Els estudis REGICOR i MONICA, que recullen informació entre els anys 1985-1997, va mostrar una letalitat per SCA entre el 40% i el 60% (Gil M, 2007) (Tunstall-Pedoe H, 1994). En canvi a l'estudi IBÉRICA, realitzat posteriorment, s'aprecia ja una milloria en la letalitat poblacional per SCA situant-se al voltant del 32% (Marrugat J, 2004). Les darreres dades del registre REGICOR situen en el 24% la letalitat a la primera dècada del segle XXI (Agüero F, 2013).

El registre hospitalari REGICOR de pacients amb IAM amb ona Q entre 1978 i 2007 va mostrar un descens marcat de la mortalitat a curt termini (28 dies) (16.6% al 4.7%) (Sala C, 2011). Aquesta reducció va ser especialment marcada en dones. De forma paral·lela, els registres PRIAMHO I (Cabades A, 1999), PRIAMHO II (Arós F, 2003) i MÁSCARA (Ferreira-González I, 2008), que recullien informació de pacients amb SCA amb elevació de ST entre 1995 i 2005, van mostrar també una marcada disminució de la mortalitat precoç i a 6 mesos. A nivell europeu el registre EuroHeart Survey també recull aquesta tendència (Mandelzweig L, 2006).

3.2 Fisiopatologia de l'aterosclerosi coronària

Entre els anys 70 i 80, es van desenvolupar dues línies d'investigació claus pel coneixement de la biologia vascular: les observacions de que l'oclusió trombòtica d'una placa d'ateroma trencada o erosionada explicaven origen de l'infart de miocardi (Davies MJ, 1976); i el descobriment de l'òxid nítric com a vasodilatador fisiològic vascular pel que Furchgott, Ignarro i Murad van rebre al 1998 el Premi Nobel de Fisiologia i Medicina (Ignarro LJ, 1987) (Libby P, 2011). Aquests treballs i altres, van establir les bases de per què avui entenem l'aterosclerosi com una inflamació crònica de les artèries que es desenvolupa durant dècades amb els efectes biològics dels FR. Aquesta comença amb un canvi qualitatiu a les cèl·lules endotelials, subjectes a estímuls oxidatius, hemodinàmics, bioquímics i inflamatoris. Aquests modifiquen la permeabilitat de la placa d'ateroma i promouen l'entrada i la retenció de monòcits, els quals una vegada abandonen el torrent sanguini es transformen en macròfags que capten detritus de l'espai subendotelial així com LDLox (Ross R, 1986). La inflamació i les modificacions bioquímiques generen proliferació endotelial i de cèl·lules musculars llises, produint molècules de la matriu extracel·lular i una capa fibrosa sobre la placa d'ateroma (Borissoff JI, 2011). Aquestes produiran símptomes clínics degut a la limitació crònica del flux sanguini coronari (angina estable) o provocant l'aparició d'un trombe que pot interrompre el flux sanguini de forma temporal (angina inestable) o permanent (IAM) (Figura 5) (Nabel E, 2012). El trencament de la placa implica l'exposició de material procoagulant provinent del nucli de la placa, mitjançant proteïnes i plaquetes, que generaran trombosi.

Figura 5. Fisiopatologia del trencament de la placa d'ateroma, origen de la síndrome coronària aguda (Adaptat de: Nabel E, Braunwald E. A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction. 2012).



En aquest procés existeixen evidències robustes del rol causant del colesterol de baixa densitat (LDL) a l'aterosclerosi. En primer lloc, les variants genètiques que posen en perill la retirada de colesterol LDL de la circulació i de cèl·lules perifèriques, generen aterosclerosi. En segon lloc, els animals amb baix nivell de colesterol LDL no presenten aterosclerosi i incrementar els seus nivells de forma experimental genera la malaltia. En tercer lloc, les poblacions humanes amb baixos nivells de colesterol LDL tenen aterosclerosi mínima i el procés s'incrementa en proporció als nivells de colesterol LDL (Goldstein JL, 2009) (Brown MS, 1986). Els efectes biològics de les estatines (3-hidroxi-metilglutaril-CoA reductasa) descobertes per Akira Endo (Endo A, 1992) així com el descobriment del receptor del LDL per Brown i Goldstein van ampliar notablement aquest coneixement (Goldstein JL, 2009). Aquests darrers van introduir el concepte de càrrega genètica per patir un IAM en persones amb hipercolesterolemia familiar i van introduir 3 nous conceptes en biologia cel·lular: l'endocitosi mediada per receptors, el reciclatge de receptors i la regulació per feedback dels receptors. Aquest darrer, és un dels mecanismes pel quals les estatines de forma selectiva disminueixen els nivells de colesterol al plasma, reduint el risc d'IAM i allargant l'esperança de vida, com han demostrat múltiples assajos clínics (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994) (Brown MS, 1986).

3.3 Factors de risc clàssics a la malaltia cardiovascular

Un dels majors avenços en medicina ha estat la identificació dels factors de risc clàssics de la malaltia cardiovascular (CV), els quals coneixem des de la publicacions a principis dels anys 60 del Framingham Heart Study (Kannel WB, 1961) i posteriorment el Seven Countries Study (Menotti A, 1989). Els FR clàssics inclouen la hipertensió arterial, la dislipèmia, l'hàbit tabàquic i la diabetes mellitus. La identificació d'aquests FR coronaris i l'aplicació per primera vegada de programes educatius dirigits a metges i a la població general sobre la importància del controlar aquests FR, ha suposat una gran milloria en les taxes de mortalitat ajustades per edat a la població general. Hi han nombrosos i consistents treballs que demostren que la reducció d'aquests FR disminueix la morbiditat i mortalitat de la malaltia CV, pel que des de fa dècades, les guies clíniques (Guidelines) promouen la valoració global del risc CV i estratègies de reducció del seu impacte en la població. A més, el risc de desenvolupar malaltia coronària augmenta amb l'edat, de forma paral·lela a l'increment en la prevalença de FR, especialment als homes de més de 45 anys i a les dones de més de 55 anys. La història familiar de cardiopatia isquèmica és també un FR, i inclou la presència de la malaltia en familiars de primer grau abans dels 55 anys en homes i abans de 65 anys en dones (Nabel E, 2012). A la següent taula (Taula 1) s'expressen segons l'estudi DARIOS les dades de prevalença dels FR clàssics a Espanya a una mostra de 28.885 participants en la franja d'edat entre 35 a 74 anys (Grau M, 2011).

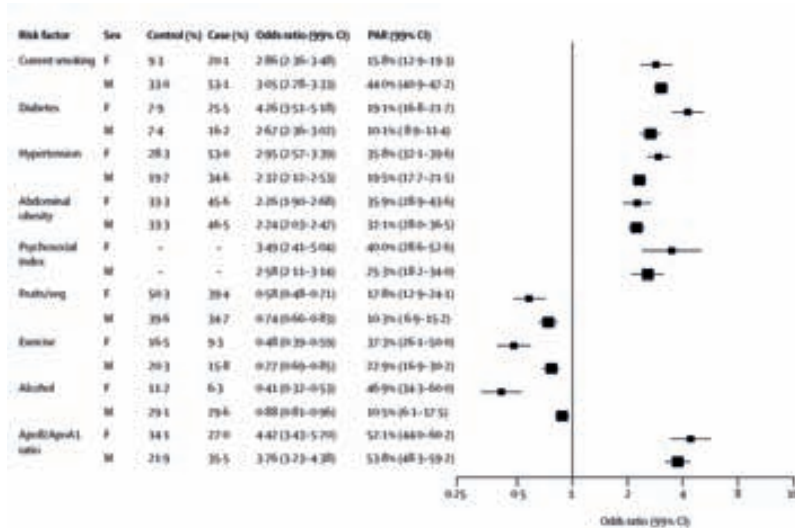
Taula 1. Prevalença de factors de risc cardiovascular en homes i dones entre 35 i 74 anys segons l'estudi DARIOS.

Factor de risc	Homes	Dones
Tabaquisme	33 (32-35)	21 (18-24)
Hipercolesterolèmia (250 mg/dl)	43 (38-48)	40 (34-45)
Hipertensió (140/90 mm Hg)	47 (42-51)	39 (34-43)
Diabetes mellitus (≥ 126 mg/dl)	16 (14-18)	11 (9-13)
Obesitat (IMC ≥ 30)	29 (26-32)	29 (25-34)

Dades expressades com a percentatge i interval de confiança del 95%. IMC: índex de massa corporal.

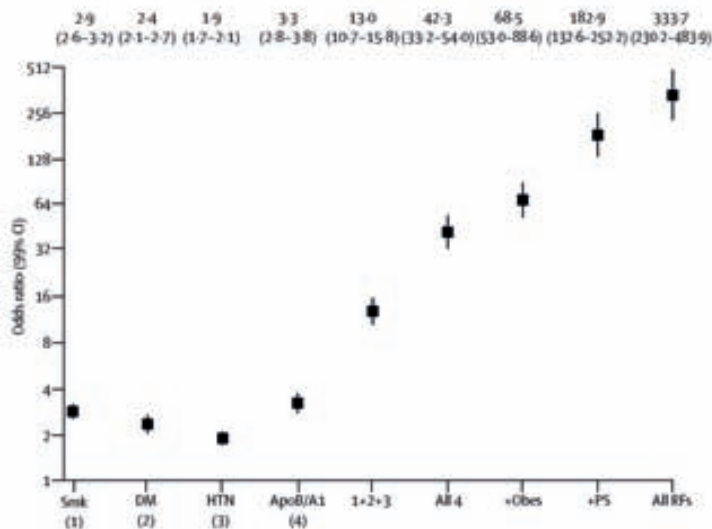
Entre les persones que presenten cardiopatia isquèmica (CI), l'exposició prèvia als principals FR cardiovasculars s'observa en més del 80%, o dit d'una altra manera, el 20% no presentaven cap FR clàssic (Khot UN, 2003). A l'estudi InterHeart (Yusuf S, 2004), que incloïa pacients de 52 països, es va evidenciar d'una manera global, el paper determinant dels FR clàssics donat que estaven presents a la gran majoria de pacients amb IAM, a totes les àrees geogràfiques (aquesta dada té un gran interès ja que estudis previs només recollien informació de països d'Europa i els Estats Units d'Amèrica). Als FR clàssics es van introduir també factors psicosocials, dietètics i l'obesitat abdominal. La suma d'aquests factors explicaven (risc atribuïble) el 90% dels events coronaris dels homes i en el 94% de les dones.

Figura 6. Associació dels factors de risc i la presentació d'infart agut de miocardi (ajustat per edat, sexe i àrea geogràfica) segons l'estudi InterHeart (Yusuf S, 2004).



D'altra banda la majoria de pacients que presenten un IAM acumulen diversos FR. Es destacable remarcar que a més nombre de FR clàssics més probabilitat de patir un IAM, ja que aquests incrementen de forma exponencial aquest risc (Figura 7)

Figura 7. Risc d'infart agut de miocardi associat a l'exposició de múltiples factors de risc (segons l'estudi InterHeart) (Yusuf S, 2004).



Smk: smoking. DM: diabetes mellitus. HTN: hypertension. Obes: abdominal obesity. PS: psychosocial. RF: risk factors (modificat de Yusuf, 2004).

- **Hipertensió arterial**

Nombroses publicacions han demostrat una robusta associació entre pressió arterial i risc de cardiopatia isquèmica (MacMahon S, 1990). L'Estudi de Framingham i altres estudis epidemiològics varen demostrar que la pressió arterial sistòlica i diastòlica té una associació contínua, gradual i positiva amb l'aparició d'events CV. (O'Donnell CJ, 1997) (Van den Hoogen PC, 2000). Fins i tot a individus normotensos, els nivells òptims de pressió arterial (<120 mmHg sistòlica i/o <80 mmHg diastòlica) es van associar a un menor risc de cardiopatia isquèmica que els nivells normals-altos (130–139 mmHg sistòlica i/o 85–89 mmHg diastòlica) (Vasan RS, 1999). Els assajos clínics, han demostrat que una reducció de la pressió arterial en individus hipertensos s'associa a una reducció dels risc de CI (Cutler JA, 1995).

- **Hàbit tabàquic**

Deixar de fumar constitueix la mesura preventiva aïllada més important per prevenir la malaltia coronària. Els primers estudis que relacionen exposició al tabac i malaltia CV daten d'inicis dels anys 50. Les persones que consumeixen més de 20 cigarretes al dia tenen de 2 a 3 vegades més probabilitat de tenir malaltia coronària. Continuar fumant és, a més, el factor de risc més important per patir nous events coronaris (Rea TD, 2002). Fumar és un factor de risc tan en homes com en dones; tot i això, una revisió sistemàtica i una metaanàlisi suggereixen que en alguns països l'hàbit tabàquic en dones està en augment; l'estudi suggereix que els programes per deixar de fumar s'haurien de centrar especialment en dones joves (Huxley RR, 2011). Els risc CV pot arribar a disminuir un 50% un any després de l'abandonament de l'hàbit tabàquic arribant inclús a igualar el risc dels no fumadors 15 anys després de cessar aquest hàbit (Critchley JA, 2012).

- **Diabetes mellitus**

Als Estats Units d'Amèrica concretament 14.6 milions de persones han estat diagnosticades de diabetes mellitus tipus II i s'estima que 6.2 milions encara no han estat diagnosticades, segons el Center for Disease Control and Prevention (Howard BV, 2002). Aquests pacients amb tenen de 2 a 8 vegades més probabilitat de presentar un event cardiovascular que la resta de la població ajustada per edat i ètnia i aquest increment és superior en dones que en homes (Fox CS, 2004). Paynter i cols. han mostrat millories significatives en la capacitat de predicció de malaltia cardiovascular fent servir models que incorporin el nivells d'hemoglobina A1c (HbA1c) comparant amb la presència o no de diabetis en homes i en dones (Paynter NP, 2011). També la presència d'una glicèmia basal alterada s'ha associat a un increment de risc de malaltia cerebrovascular i CI (Park C, 2013). Alguns treballs consideren que el risc que presenten els pacients diabètics es pot considerar equivalent als pacients que presenten antecedent de CI (Haffner SM, 1998).

- **Dislipèmia**

Els estudis de Framingham van demostrar que a majors nivells de colesterol, major probabilitat de malaltia coronària. A més, aquesta és poc probable en persones amb colesterol total inferior a 150 mg/dL. L'estudi Lipid Research Clinics-Coronary Primary Prevention Trial va mostrar que reduir el colesterol total i el LDL suposava una reducció en la probabilitat de presentar malaltia coronària (L'Abbé KA, 1985). Posteriorment els assajos clínics amb estatinas han demostrat de forma irrevocable el seu paper per disminuir els nivells de colesterol LDL i conseqüentment la probabilitat d'IAM, la necessitat de revascularització percutània i la mortalitat associada a malaltia coronària (LaRosa JC, 2005). Una reducció del 10% en el colesterol sèric produeix una disminució del risc de CI d'un 50% a l'edat de 40 anys, del 40% als 50 anys, del 30% als 60 anys i del 20% als 70 anys (Law MR, 1994). Els individus amb predomini de partícules de LDL petites i denses tenen un risc coronari incrementat. La composició lipídica del nucli/core de les plaques d'ateroma i el tamany de les seves partícules podrien aportar informació de valor en la predicció dels ric coronari (Mendivil CO, 2011).

El colesterol unit a lipoproteïnes d'alta densitat (HDL) és un factor important relacionat amb l'aterosclerosi (Alsheikh-Ali AA, 2007). Diversos estudis epidemiològics han establert que nivells baixos de les HDL, són un factor de risc independent per l'aparició de malalties cardiovasculars (Gordon DJ, 1989). A més de les dades epidemiològiques, diversos models animals han demostrat que, en administrar infusions de HDL a conills alimentats amb colesterol o amb sobreexpressió d'ApoB, aquests mostraven disminució de l'aterosclerosi (Badimon JJ, 1992). A éssers humans també diversos estudis han recolzat el fet que augmentar les HDL pot reduir els episodis clínics. A l'estudi Coronary Drug Project, augmentar les HDL amb l'administració de niacina va reduir els episodis clínics (Canner PL, 1986). A l'HDL Atherosclerosis Treatment Study (HATS) la combinació de niacina i estatinas es va associar a una disminució de l'aterosclerosi mesurada amb coronariografia, a més de la disminució dels episodis clínics (Brown BG, 2001). Es calcula que un augment de 1 mg/dl en la concentració de c-HDL s'associa a una disminució del risc coronari d'un 2% en barons i un 3% en dones (Gordon DJ, 1989). Tot i això, encara persisteix la controvèrsia pel que fa a la necessitat d'augmentar els nivells de HDL com a objectiu terapèutic, donat que els estudis no han demostrat disminuir de forma contundent la morbimortalitat en relació a aquest objectiu terapèutic (Shah P, 2013) (Angeloni E, 2013).

Els triglicèrids, com a FR independent de CI, han tingut sempre un paper controvertit i, tot i que existeixen algunes evidències robustes sobre la seva associació, romanen dubtes sobre la seva relació causal (Sarwar N, 2007). En un recent document de consens entre experts en dislipèmia al nostre país s'emfatitza el donar més protagonisme als colesterol HDL i als triglicèrids en la valoració del risc aterogènic global (Millán J, 2014).

- **Obesitat i sedentarisme**

L'obesitat s'associa a un risc CV elevat a estudis poblacionals, a més d'estar associada a intolerància a la glucosa, resistència a la insulina, hipertensió arterial, sedentarisme i dislipèmia (Rexrode KM, 1998). Un estudi de Das i cols. amb més de 50.000 pacients amb IAM amb elevació de ST, va mostrar que els pacients molt obesos (Índex de Massa Corporal >40) presenten infart a edat més jove, tot i que presenten una malaltia coronària menys extensa i millor funció ventricular que la resta. Tot i això, la seva mortalitat intra-hospitalària per IAM està augmentada (odds ratio, 1.64) (Das SR, 2011). L'obesitat abdominal i la relació maluc/cintura són un eina útil i fàcil de determinar en les consultes per la valoració del risc cardiovascular (Coutinho T, 2011).

Al nostre entorn l'obesitat està augmentant a l'edat jove a ambdós sexes, de forma que entre les persones de 65 o més anys, el 43% té sobrepès i el 24% té obesitat (Encuesta Europea de Salud de España. Instituto Nacional de Estadística, 2011).

Els efectes cardioprotectors de l'exercici inclouen la reducció del teixit adipós, que millora l'obesitat; disminució de la pressió arterial, milloria del perfil lipídic i la inflamació vascular; millora la disfunció endotelial i la resistència a la insulina, això com la fibrinòlisis endògena (Thompson PD, 2003). A més, l'exercici regular redueix la demanda d'oxigen i incrementa la capacitat d'esforç, disminuint els risc coronari. A l'estudi Women's Health Initiative, caminar 30 minuts, 5 dies per setmana, es va associar a una reducció d'un 30% en els events cardiovasculars en un seguiment de 3,5 anys (Manson JE, 2002). Altres estudis han demostrat que inclús 15 minuts diaris o 90 minuts a la setmana poden ser beneficiosos (Greenland P, 2010). Havent-se demostrat fins i tot una disminució en la taxa de mort sobtada a qui seguia aquests programes d'entrenament (Chiuve SE, 2011).

3.4. Factors de risc emergents a la malaltia cardiovascular

Els nous FR o emergents, en especial els marcadors inflamatoris i els marcadors de càrrega ateroscleròtica (volum de placa d'ateroma dins l'artèria), aporten informació addicional sobre els FR clàssics. Cal dir que, més de 100 factors emergents han estat proposats en els darrers anys amb la intenció de millorar potencialment la valoració global del risc CV (Brotman DJ, 2005). Tot i això, diversos grups de consens recomanen no fer-los servir en absència d'evidències científiques robustes a l'hora de predir events coronaris de forma independent. Alguns dels treballs que han estudiat alguns marcadors no han demostrat una suficient estandardització que permetin fer-los servir a la pràctica clínica (Grundy SM, 2000) (Pearson TA, 2003). A més, en ocasions un nou biomarcador pot ser més un marcador de l'existència de malaltia coronària que no un factor implicat en el seu desenvolupament. Per tant, ha de quedar clar que un nou factor de risc o emergent d'interès clínic hauria de complir els criteris resumits a la taula 2 (Morrow DA, 2007) (Helfand M, 2009).

Taula 2. Característiques que hauria de tenir un nou factor de risc o emergent

- Ser fàcilment mesurable i reproduïble
- Ser un factor predictor independent d'events cardiovasculars majors en persones de risc intermig sense història de malaltia coronària prèvia
- Al valorar a persones de risc intermig hauria de reclassificar a una proporció substancial d'elles com a alt risc
- Els pacients reclassificats haurien de tractar-se de forma diferent, sent desitjable que hi haguessin alternatives terapèutiques per aquests
- Si 2 o més factors de risc aporten informació pronòstica similar, s'hauria de considerar el seu cost, disponibilitat i seguretat

Factors de risc no tradicionals o emergents proposats en els darrers anys

Es citen a continuació una relació actualitzada, dels FR emergents que amb més freqüència i impacte es citen a la literatura mèdica. El fet de que molts siguin factors modificables i de que les seves evidències siguin sòlides, fa que tinguin un indubtable interès quan parlem de FR emergents. Tot i això, cal tenir en consideració que alguns d'aquest factors emergents poden tenir un biaix de selecció i en ocasions representar més un marcador de malaltia ateroscleròtica que un veritable FR amb valor pronòstic, com es demostra a una revisió de 56 meta-anàlisis on s'avaluen de manera crítica un gran nombre de nous FR publicats en els darrers anys (Tzoulaki I, 2013).

• Estrès mental, depressió

La depressió ha estat relacionada amb la malaltia coronària a diversos treballs (Rugulies R, 2002). L'estimulació adrenèrgica durant l'estrès pot incrementar els requeriments d'oxigen al miocardi, causar vasoconstricció, interferir en l'agregació plaquetària (Ghiadoni L, 2000) o afavorir la síndrome metabòlica (Hjemdahl P, 2002). Shah i cols. van trobar que en adults menors de 40 anys la depressió i la història d'intents de suïcidi van ser predictors independents de mort prematura per cardiopatia isquèmica tant en homes com en dones (Shah AJ, 2011).

- **Proteïna C reactiva**

La proteïna C-reactiva d'alta sensibilitat (PCRas) és un marcador inespecífic d'inflamació en resposta a una infecció o lesió. El procés d'inflamació sembla contribuir al creixement de placa arterial, i de fet, la inflamació està present a totes les fases de l'aterotrombosi i està activament implicada en la formació de la placa d'ateroma i el seu trencament. Nivells elevats de PCRas poden associar-se a augment del risc de desenvolupar malaltia coronària i síndrome coronària aguda a la població general (Arroyo-Espliguero R, 2004). Més de 20 estudis epidemiològics prospectius han demostrat que la PCRas és un predictor independent de risc de IAM, accident cerebrovascular i mort sobtada, inclús en individus aparentment sans (Torres JL, 2003). A més alguns estudis realitzats en persones sanes sense hipercolesterolèmia però amb nivells elevats de PCR, han demostrat que el tractament amb estatines pot reduir de forma significativa la incidència d'events cardiovasculars majors de forma paral·lela al descens de la PCRas (Ridker PM, 2008). Tot i això, a dia d'avui no està clar si la PCRas té un paper causal o simplement és un marcador d'altres factors que poden intervenir el procés de la malaltia cardiovascular. Les recents Guidelines ACCF/AHA 2013 per la valoració del risc cardiovascular en adults asimptomàtics determinen que la medicació de PCRas pot ser útil a l'hora de seleccionar als pacients que s'han de tractar amb estatines en funció dels seu risc i edat (Goff Jr DC, 2013).

- **Lipoproteïna (a)**

Nivells elevats de lipoproteïna (a) [Lp(a)] són un factor de risc independent per patir malaltia coronari de forma prematura segons diversos treballs (Saely CH, 2006). La seva determinació es especialment útil en persones joves amb història familiar de malaltia coronària i intervencions coronàries repetides. Tot i això, no hi han tractaments que hagin demostrat de forma contundent que els seus nivells puguin disminuir-se i amb això reduir el risc coronari. D'aquesta manera disminuir els nivells de LDL és probablement la millor estratègia de tractament en pacients amb nivells elevats de Lp(a) (Bostom AG, 1996)(Maher VM, 1995).

- **Xantelasmes oculars**

El Copenhagen City Heart Study va mostrar que els xantelasmes perioculars, però no l'arc corneal, constitueix un marcador de risc independent per IAM, malaltia coronària i aterosclerosi severa en general (Christoffersen M, 2011).

- **Activador del plasminogen tissular**

Un desequilibri entre els enzims lisadors de trombes com l'activador del plasminogen tissular (tPA) i dels seus respectius inhibidors pot predisposar al desenvolupament de síndromes coronàries agudes. Diversos estudis han relacionat nivells elevats de tPA amb el risc d'events co-

ronaris o cerebrovasculars (Ridker PM, 1993), si bé a dia d'avui es considera més un marcador de la fase aguda d'un event cardiovascular que un veritable factor de risc amb valor predictiu.

- **Fibrinogen**

Els nivells de fibrinogen, un reactant de fase aguda, s'incrementen en relació a la resposta inflamatòria. Aquesta proteïna soluble està involucrada en l'agregació plaquetària i la viscositat de la sang, fent de mediador en els passos finals de la formació d'un coàgul. S'han descrit associacions significatives entre els seus nivells i el risc cardiovascular a diversos estudis (Wilhelmsen L, 1984) (Kannel WB, 1990).

- **Insuficiència renal**

La insuficiència renal avançada s'associa a anèmia, hiperhomocisteïnèmia, producte fosfo-càlcic elevat, dipòsits de calci, hipoalbuminèmia, troponina elevada, elevació dels marcadors d'inflamació i estrès oxidatiu, així com disminució dels nivells d'òxid nítric. Tots aquests factors poden contribuir al desenvolupament de malaltia coronària (Go AS, 2004). La medicació de microalbuminúria podria ser d'utilitat per detectar risc cardiovascular per hipertensió o diabetis en adults asimptomàtics, inclús podria ser raonable en persones de risc intermig asimptomàtiques sense hipertensió o diabetis (Wang TJ, 2006); tot i això el seu ús es considera limitat segons les darreres Guidelines ACC/AHA 2013 (Goff Jr DC, 2013). La Cistatina C ha estat proposada com a un indicador de risc coronari adicional i de mortalitat, especialment en població amb insuficiència renal crònica (Bansal N, 2013).

- **Nivells baixos de testosterona**

Algun treball ha suggerit que podrien tenir un impacte negatiu en pacients amb malaltia coronària, encara que es necessiten estudis que confirmin aquestes dades (Malkin CJ, 2010). Una metaanàlisi suggereix que la presència de disfunció erèctil incrementa el risc de malaltia cardiovascular, malaltia coronària, accident cerebro-vascular i de totes les causes de mortalitat (Dong JY, 2011), encara que aquesta podria ser un reflexe de la disfunció endotelial pròpia de la malaltia CV. Així doncs, les evidències actuals no permeten afirmar que els nivells baixos de testosterona siguin causa de la malaltia ateroscleròtica CV (Oskui, 2013), pel que de moment, només poder ser considerats com a marcadors de risc CV.

- **Deprivació hormonal a les dones**

Les dones de 50 anys o menys, subjectes a histerectomia tenen un risc incrementat de patir malaltia CV en els anys posteriors de la vida (Ingelsson E, 2011) la ooforectomia, i per tant, la deprivació d'estrogens, podria incrementar el risc de malaltia coronària i accident cerebrovascular.

- **Alteració dels hàbits i apnea obstructiva de la son**

Una revisió i metaanàlisi realitzada per Cappuccio i cols. (Cappuccio FP, 2011) suggereix que dormir massa poc ($\leq 5-6$ hores per nit) o massa ($> 8-9$ hores per nit) incrementa el risc de malaltia coronària. Dormir massa poc també es va associar a augment del risc d'accident cerebrovascular. La associació entre els hàbits de la son i els events CV va ser consistent en diferent poblacions. L'estudi poblacional de Laugsand i cols. va trobar que l'insomni s'associava a un moderat risc d'IAM (Laugsand LE, 2011). L'apnea obstructiva de la son, produeix un col·lapse del tracte aeri superior mentre la persona està dormint. Aproximadament un terç dels pacients amb cardiopatia isquèmica presenten també apnees de la son. Els pacients amb apnees severes i no tractades tenen una incidència incrementada d'accident cerebrovascular i d'events cardíacs, així com d'aterosclerosi subclínica. Tot i això, no hi ha evidència de que identificar l'apnea obstructiva de la son sigui una causa independent d'events cardíacs o d'accident cerebrovascular (Weinreich G, 2013).

- **Dèficit de Vitamina D**

Diversos treballs han relacionat dèficit de Vitamina D i risc CV, donat a que aquest predisposa a la regulació a l'alça del sistema renina-angiotensina-aldosterona, així com a la hipertrofia del ventricle esquerra i de les cèl·lules vasculars musculars llises (Pedro-Botet, 2010). Alguns estudis prospectius van concloure que el dèficit de Vitamina D es va associar a major mortalitat per IAM (cada caiguda de 10 ng/mL en els nivells de vitamina D es van associar a un increment del 9% en la mortalitat i del 25% de patir un IAM (Brøndum-Jacobsen P, 2012) (Kestenbaum B, 2011).

- **Hiperparatiroidisme**

L'excés de l'Hormona Paratiroidal (PTH) es va associar a un 30% d'increment de risc per presentar events CV, tot i això, encara són necessaris posteriors estudis que confirmen el paper d'aquest marcador (Kestenbaum B, 2011).

- **L'Homocisteïna i dèficit de Vitamina B**

Nivells baixos de folats (o àcid fòlic) i de les vitamines B6 i B12 han estat associades a increment de risc per cardiopatia isquèmica en alguns estudis (Wilson PW, 2002). Aquestes deficiències produeixen un augment del nivells d'homocisteïna, un aminoàcid que ha estat associat en alguns treballs a risc de malaltia coronària, accident cerebrovascular i insuficiència cardíaca (Wald D, 2002). Tot i això, encara que els suplementes de vitamina B disminueixen els nivells d'homocisteïna, aquests semblen no tenir cap paper en la prevenció de la malaltia CV. L'homocisteïna és un producte natural de la degradació de la metionina de la dieta. En la població

general, lleus o moderades elevacions són degudes a un dèficit d'ingesta d'àcid fòlic. Els nivells d'homocisteïna poden identificar individus amb risc incrementat de malaltia coronària, però un altre cop, la manca de tractaments efectius per disminuir els seus nivells fan que cap estudi hagi demostrat cap benefici com a factor de risc modificable. Els estudis semblen mostrar que l'homocisteïna és més un marcador de malaltia coronària que una causa d'ella (Wilson PW, 2002).

- ***Chlamidya pneumoniae* i altres organismes infecciosos**

Alguns microorganismes i virus han estat sota sospita pel que fa a iniciar el procés inflamatori i dany de les artèries que poden portar a la malaltia CV. Les evidències més robustes han vingut de l'estudi de la *chlamidya* (un organisme no bacterià que causa pneumònia en adults joves). *C pneumoniae* ha estat aïllat en plaques d'ateroma coronària. També s'ha postulat com un marcador de malaltia ateroscleròtica subclínica (Player MS, 2012). Tot i això, el tractament amb antibiòtics no ha mostrat cap reducció del risc de nous events coronaris en pacients infectats per l'organisme. Altres estudis també han suggerit que el citomegalovirus (CMV), un virus comú, podria tenir efectes similars. Tot i això, un ampli grup de la població ha estat infectada per aquests organismes i no s'ha pogut demostrar una relació clara amb aquestes infeccions (Neumann FJ, 2001).

- **Patologies que afecten al teixit connectiu**

(en especial el lupus eritematós sistèmic i l'artritis reumatoide)(Manzi S, 1997) (Chung CP, 2005).

- **Malaltia periodontal**

Diversos estudis observacionals mostren una associació independent entre malaltia periodontal i malaltia ateroscleròtica CV, tot i això no s'ha pogut, a dia d'avui, establir una relació causal, pel que s'accepta més com un marcador que no com un factor de risc CV. Els estudis d'intervenció en reduir la inflamació periodontal han mostrat reducció dels marcadors inflamatoris de disfunció endotelial, però no hi han evidències de que aquestes modifiquin el pronòstic des del punt de vista CV (Lockhart PB, 2012).

3.5 LDL oxidada (Lipoproteïna de Baixa densitat oxidada)

La hipòtesi de la oxidació de l'aterosclerosi, resumida per Steinberg i cols. al 1989, proposa que les modificacions oxidatives de les lipoproteïnes de baixa densitat (LDL) incrementen l'aterogeneïtat de les LDL (Steinberg D, 1989). Avui en dia és una evidència que les concentracions de colesterol LDL són un factor patogènic fonamental per l'aparició d'aterosclerosi. Les principals dades d'aquest fenomen es reflexen per l'impacte que tenen les estatinen en la reducció de la mortalitat i d'episodis CV en relació amb el descens del colesterol LDL (Steinberg

D, 2006). Una altra dada determinant és la presència d'infart a edats joves en els pacients que tenen hipercolesterolèmia familiar homozigòtica, trastorn que genera nivells de colesterol LDL entre 600 i 800 mg/dl (Goldstein JL, 1983). En aquests pacients es va observar que tenien pocs receptors de partícules de LDL, però sí receptors específics de formes oxidades de LDL, que explicaven la seva acumulació a l'espai subendotelial i la formació d'aterosclerosi precoç. La modificació oxidativa de la LDL implica una major recaptació per part dels receptors dels macròfags, el que els transformarà en cèl·lules escumoses, aquestes formaran l'estria grassa de la placa d'ateroma.

L'estat oxidatiu està controlat per l'equilibri entre la formació de radicals lliures, que són pro-oxidants, i l'acció de sistemes anti-oxidants. Els radicals lliures són substàncies de vida mitja molt curta i que indueixen oxidació de diferents estructures; un tipus de radicals lliures es produeixen en els processos on intervé l'oxigen (ROS: reactive oxygen species), com a conseqüència de la cadena respiratòria. Per protegir-nos de l'acció nociva d'aquestes substàncies els éssers vius disposem d'un ampli espectre d'antioxidants que poden ser de 2 orígens: exògens (provenen de la dieta) com els tocoferols, ascorbats, carotenoides i els compostos fenòlics; o endògens, com els enzims superòxid dismutasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa i catalases, entre d'altres (Witzum JL, 1994). L'equilibri entre la producció de radicals lliures i l'activitat antioxidant té un paper rellevant en la patogènesi de la cardiopatia isquèmica, ja que l'oxidació de les partícules de LDL és un factor fonamental en la seva patogènesi. Les partícules de LDL poden ser més o menys resistents a l'oxidació; aquesta resistència depèn principalment del seu contingut antioxidant i de la seva composició, que determina la seva densitat i mida de les LDL. Així, les LDL petites i denses són més fàcilment oxidables que les LDL grans i menys denses.

Mecanismes d'oxidació de les LDL

Les partícules de LDL són molt sensibles a l'agressió oxidativa degut a la seva composició en lípids-proteïnes. Cada partícula de LDL conté unes 700 molècules de fosfolípids, 600 de colesterol lliure, 1600 d'esters de colesterol, 185 de triglicèrids i una molècula d'apolipoproteïna B (Apo B) (Miller Y, 2011). Les LDL al plasma són estables però poden deteriorar-se fàcilment amb diferents factors. Un dels mecanismes més estudiats és l'oxidació de la LDL pel grup Hemo de la hemoglobina, aquests poden deslligar-se de l'hemoglobina en territoris vasculars amb flux turbulent. Les LDL també es poden oxidar pel contacte amb cèl·lules presents a les plaques d'ateroma, com són: cèl·lules endotelials, musculars llises i monòcits/macròfags. Les LDL s'oxiden dintre de la paret arterial i també a diferents focus inflamatoris perifèrics (Liao F, 1994). A la paret arterial existeixen nombrosos enzims que poden oxidar les LDL, com són: lipooxigenases, mieloperoxidases, NADPH oxidases i altres peroxidases (Sparrow CP, 1988). *In vitro* també s'aprecia una fàcil oxidació de les LDL amb el coure. En aquest mitjà s'aprecien formes de LDL mínimament modificades (LDLmm) que també són reconegudes pels receptors de LDL i que no són netejades, pel que també poden ser aterogèniques.

Taula 3. Possibles mecanismes pels que les LDLox poden induir aterogènesi (Miller H, 2011).

- Atracció de macròfags, el que genera cèl·lules escumoses
- Els productes de les LDLox són quimiotàctics per monòcits i limfòcits T e inhibeixen la motilitat de macròfags hístics
- Els productes de les LDLox són citotòxics, i poden induir apoptosi
- Són mitògens per cèl·lules musculars llises i macròfags
- Poden alterar l'expressió gènica de les cèl·lules vasculares, modulant factors estimulants de colònies, interleucina-1 i expressió de molècules d'adherència
- Poden augmentar l'expressió de receptors netejadors macrofàgics, incrementant la seva pròpia captació
- Poden induir l'expressió de receptors activats pel proliferador de peroxisomes gamma (PPAR-gamma), influint en l'expressió de molts gens
- Són immunogèniques, poden generar autoanticossos i limfòcits T
- L'oxidació fa que les LDL siguin més susceptibles a l'agregació, el que fa que siguin més susceptibles a la captació
- Poden estimular vies pro-coagulants, per exemple induint al factor hístic i l'agregació plaquetària
- Els productes de la LDLox poden perjudicar les propietats vasomotores arterials
- Estan implicades en les síndromes coronàries agudes i poden donar lloc a trencament de la placa d'ateroma

Existeix una resposta proinflamatòria cel·lular contra les LDLox; com és conegut la inflamació és un component fonamental a l'inici i progressió de les lesions ateroscleròtiques. Amb excepció de l'absència de neutròfils, la lesió ateroscleròtica crònica té tots els components anatomo-patològics d'una resposta inflamatòria típica, com presència de monòcits/macròfags, cèl·lules dendrítiques, limfòcits T, citocines proinflamatòries i antiinflamatòries, anticossos (molts s'uneixen a epítops específics d'oxidació), complement activat i inclús mastòcits (Libby P, 2012).

3.6 Regulació immunològica de l'aterosclerosi: Anticossos anti-LDL oxidada

La LDL oxidada estimula la producció d'anticossos per les cèl·lules B. Els anticossos contra LDLox estan presents en subjectes sans, així com en pacients amb aterosclerosi manifesta (Salonen JT, 1992). L'exposició a alguns factors de risc CV clàssics modifica els nivells d'anti-LDLox; s'han descrit majors nivells d'aquests anticossos (immunocomplexes) a diabètics i hipertensos, respecte els subjectes sense factors de risc clàssics (Dotevall A, 2001) (Awadallah SM, 2006). Degut a que els anticossos poden neutralitzar patògens i immunògens, la immunitat humoral contra la LDL oxidada pot modificar el desenvolupament d'aterosclerosi (Shoenfeld Y, 2004).

De forma general, les dades publicades fins avui, suggereixen que que els anticossos IgM, i alguns subtipus d'IgG, tenen un paper protector. Les IgG s'uneixen a epítops específics d'oxidació, formant immunocomplexos (LDLox/beta2-glicoproteïna I) afavorint la seva captació per macròfags scavenger. En canvi, els IgM són anticossos que dificulten o prevenen la captació de LDLox pels macròfags scavengers (Figura 9). Aquesta ateroprotecció explicaria algunes dades sobre els anticossos anti-LDLox, com és que: 1) Els seus nivells són més elevats en persones joves i van disminuint amb l'edat, quan el risc cardiovascular és major; 2) els epítops específics d'oxidació representen un volum important dels epítops no reconeguts pels anticossos, presents a lesions ateroscleròtiques i cèl·lules apoptòtiques. 3) S'ha demostrat immunització contra l'aterosclerosi en models animals al generar títols elevats d'anticossos anti-LDLox i 4) la completa absència d'IgM natural contra LDLox produeix aterosclerosi accelerada (Shoenfeld Y, 2004) (Miller H, 2011) (Matsuura E, 2006).

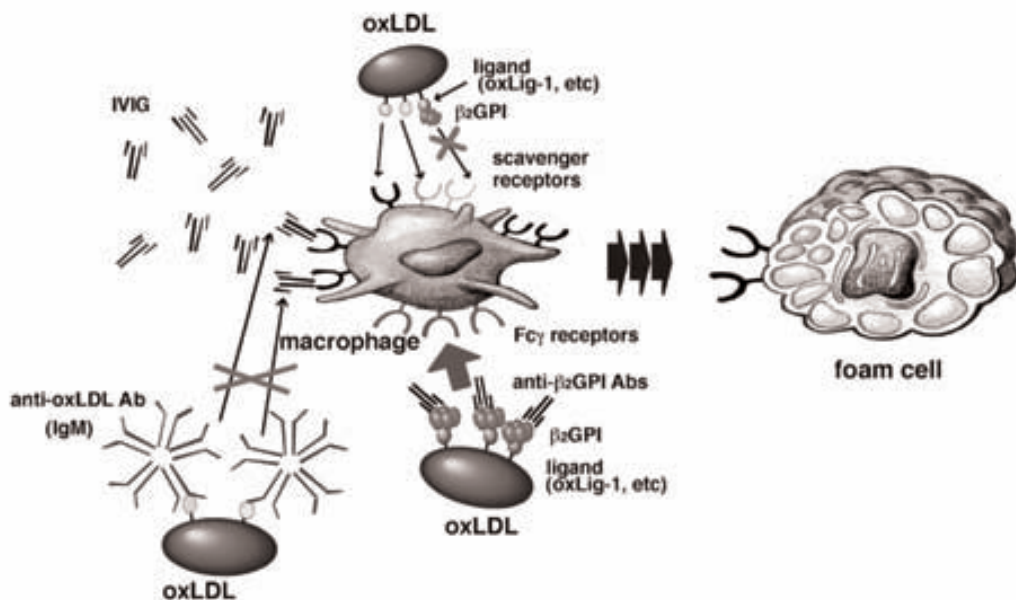
Shoenfeld i cols. (Shoenfeld Y, 2000) van immunitzar ratolins ApoE *knock out* amb LDLox homòloga i van observar un augment en el títols d'antiLDLox i reducció del ritme de progressió de les lesions ateroscleròtiques en aquests animals. Els investigadors proposen la participació dels anticossos contra LDLox en la depuració de la LDLox, tant de la circulació com de la placa de ateroma, a partir de la formació d'immunocomplexes, els quals serien eliminats pel sistema monocític-fagocitari, via receptor Fc.

D'altra banda, no es pot excloure que el augment en la formació d'immunocomplexes s'associï directament al procés d'inestabilització de la placa d'ateroma. Virella i cols. (Virella G,

2003) suggereixen que en humans, complexos antiLDLox/LDLox (no els anti-LDLox lliures) serien digerits per macròfags, creant un acúmul d'èsters de colesterol intracel·lular, responsable de la inestabilitat de la placa.

Doo i cols. (Doo YC, 2004) van avaluar el valor pronòstic de les anti-LDLox com a predictors d'events coronaris a una cohort de 60 pacients hospitalitzats per angina inestable. Van observar que els individus amb títols d'anticossos (immunocomplexes) més elevats a l'ingrés hospitalari van presentar més events coronaris en un període de seguiment posterior de 16 mesos. Van concloure que la determinació d'anti-LDLox pot ser útil per identificar els grups de més alt risc.

Figura 8. Regulació immunològica de les Lipoproteïnes de baixa densitat oxidades (LDLox).



Les LDLox poden ser reconegudes pels receptors dels macròfags *scavenger*, que podran formar cèl·lules escumoses a la placa d'ateroma. Les IgG formen immunocomplexes amb LDLox mitjançant receptors Fc. D'altra banda els anticossos IgM anti-LDLox prevenen del reconeixement de les LDLox pels macròfags *scavenger* (Matsuura E, 2006). (Ab: anticossos; OxLig: ligands oxidats; IgM: immunoglobulina M; B2GPI: beta2-glycoprotein I).

Hipòtesi de treball

Capítol 1

- La prevalença de pacients que pateixen un infart agut de miocardi sense factors de risc clàssics, quan es fa una recerca exhaustiva d'aquests, podria ser inferior al que s'havia publicat amb anterioritat
- Els pacients amb un infart agut de miocardi sense factors de risc clàssics podrien presentar una major prevalença de factors de risc emergents
- Alguns dels factors de risc emergents podria tenir un paper predictor d'events cardiovasculars a 6 mesos en el pacients que han patit un infart agut de miocardi

Capítol 2

- Els pacients que han patit un infart agut de miocardi, i que no presentaven cap factor de risc clàssic, podrien presentar un perfil immunològic d'oxidació lipídica desfavorable

Capítol 3

- Els biomarcadors d'oxidació lipídica estudiats en els capítols previs, LDL oxidada i els anticossos anti-LDLox, podrien tenir capacitat predictiva a 10 anys d'events coronaris a la població general, així com de la presentació d'aterosclerosi subclínica estudiada de forma no invassiva
- Aquests biomarcadors podrien millorar la capacitat de classificació de risc coronari de la funció de risc de Framingham a la població general

Capítol 1

- Determinar la prevalença de pacients que pateixen un infart agut de miocardi sense factors de risc clàssics
- Determinar si aquests pacients presenten per contra una major prevalença de factors de risc emergents
- Determinar si algun factor de risc emergent prediu el pronòstic a 6 mesos d'aquests pacients

Capítol 2

- Determinar en els pacients que han patit un infart agut de miocardi, i que no presentaven cap factor de risc coronari clàssic, si presenten un perfil immunològic d'oxidació lipídica més desfavorable

Capítol 3

- Determinar la capacitat predictiva a 10 anys dels biomarcadors d'oxidació lipídica d'events coronaris a la població general, així com els signes d'aterosclerosi subclínica
- Determinar la capacitat de reclassificació d'aquests biomarcadors respecte les funcions de risc de Framingham a la població general
- Aportar els valors de referència de la nostra població, estratificats per edat i gènere, de LDL oxidada i anticossos anti-LDL oxidada, no existents fins el moment

Capítol 1

- Estudi multicèntric de cohorts
- 1.371 pacients, provinents de 15 hospitals espanyols, que van patir un infart agut de miocardi i que varen ingressar a les primeres 24 hores (estudi FORTIAM)
- Seguiment a 6 mesos d'una submostra de pacients

Capítol 2

- Estudi de casos i controls
- 79 participants sense factors de risc clàssics, provinents de 2 centres de Catalunya (subgrup de l'estudi FORTIAM) (casos: pacients amb un infart agut de miocardi sense factors de risc clàssics; controls: persones de la població general sense factors de risc clàssics)

Capítol 3

- Estudi prospectiu d'una cohort poblacional
- 4.042 persones de la població general de la província de Girona, inclosos al Registre Regicor (Registre Gironí del Cor)
- Seguiment a 10 anys

Gómez M, Valle V, Arós F, Sanz G, Sala J, Fiol M, Bruguera J, Elosua R, Molina L, Martí H, Covas MI, Rodríguez-Llorián A, Fitó M, Suárez-Pinilla MA, Amezaga R, Marrugat J.

Ldl oxidada, lipoproteína(a) y otros factores de riesgo emergentes en el infarto agudo de miocardio (estudio Fortiam).

Rev Esp Cardiol. 2009;62:373-82

ARTÍCULO ORIGINAL

LDL oxidada, lipoproteína(a) y otros factores de riesgo emergentes en el infarto agudo de miocardio (estudio FORTIAM)

Miquel Gómez^a, Vicente Valle^b, Fernando Arós^c, Ginés Sanz^d, Joan Sala^e, Miquel Fiol^f, Jordi Bruguera^a, Roberto Elosua^g, Lluís Molina^a, Helena Martí^g, M. Isabel Covas^h, Andrés Rodríguez-Lloriánⁱ, Montserrat Fitó^a, Miguel A. Suárez-Pinilla^a, Rocío Amezcaga^a y Jaume Marrugat^a, en nombre del grupo de investigadores FORTIAM

^aServicio de Cardiología. Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

^cServicio de Cardiología. Hospital Txagorritxu. Vitoria. España.

^dServicio de Cardiología. Hospital Clínic y CNIC. Barcelona. España.

^eServicio de Cardiología. Hospital Josep Trueta. Girona. España.

^fServicio de Cardiología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

^gPrograma de Investigación en Procesos Inflamatorios y Cardiovasculares. Grupo de Epidemiología y Genética Cardiovascular. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Barcelona. España.

^hPrograma de Investigación en Procesos Inflamatorios y Cardiovasculares. Grupo de Riesgo Cardiovascular y Nutrición. CIBER de Fisiopatología de Obesidad y Nutrición. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Barcelona. España.

ⁱServicio de Cardiología. Hospital de Asturias. Oviedo. Asturias. España.

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza. España.

Introducción y objetivos. Determinar la prevalencia de pacientes que sufren un infarto agudo de miocardio (IAM) sin factores de riesgo (FR) clásicos, si presentan una mayor prevalencia de FR emergentes y si algún FR emergente modifica el pronóstico a 6 meses.

Métodos. FORTIAM (Factores Ocultos de Riesgo Tras un Infarto Agudo de Miocardio) es un estudio multicéntrico de cohortes de 1.371 pacientes que sufrieron un IAM e ingresaron en las primeras 24 h. Se utilizaron definiciones estrictas para los FR clásicos y se determinaron: lipoproteína (a) [Lp(a)], lipoproteína de baja densidad oxidada (LDLox), proteína C reactiva ultrasensible, fibrinógeno, homocisteína y anticuerpos anticlamidia. Los acontecimientos de interés a 6 meses fueron: muerte, angina o reIAM.

Resultados. La prevalencia de pacientes con IAM sin FR clásicos fue del 8%. La ausencia de FR clásicos no afectó al pronóstico a 6 meses. Lp(a) y LDLox fueron los únicos FR emergentes que de forma independiente se

asociaron a un peor pronóstico. Puntos de corte (suavización con *splines*): 60 mg/dl para Lp(a) y 74 U/l para LDLox. La *hazard ratio* ajustada por edad, sexo y FR clásicos, 1,40 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,06-1,84) y 1,48 (IC del 95%, 1,06-2,06) respectivamente.

Conclusiones. La proporción de pacientes con un IAM sin FR clásicos es baja y su pronóstico es similar al resto de pacientes con IAM. LDLox y de Lp(a) se asociaron a un peor pronóstico a 6 meses de forma independientemente de los FR clásicos.

Palabras clave: Pronóstico. Infarto de miocardio. Lipoproteínas. Colesterol de las LDL.

Oxidized LDL, Lipoprotein (a) and Other Emergent Risk Factors in Acute Myocardial Infarction (FORTIAM study)

Introduction and objectives. To determine the prevalence of acute myocardial infarction (AMI) without classical risk factors, and to ascertain whether affected patients exhibit a higher prevalence of emergent risk factors and whether the presence of specific emergent risk factors influence prognosis at 6 months.

Methods. The FORTIAM (Factores Ocultos de Riesgo Tras un Infarto Agudo de Miocardio) study is a multicenter cohort study that includes 1371 AMI patients who were admitted within 24 hours of symptom onset. Strict definitions were used for classical risk factors and the concentrations of the following markers were determined: lipoprotein (a) [Lp(a)], oxidized low-density lipoprotein (oxLDL), high-sensitivity C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine and antibody to Chlamydia. The end-points observed during the 6-month follow-up were death, angina and re-infarction.

Este estudio fue financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 01/0105/01-05), Red HERACLES (FIS G03/045), AGAUR, Generalitat de Catalunya (SGR 2005/00577) y del Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III, (Red HERACLES RD06/0009) y por una beca no condicionada de Sanofi-Aventis.

Contrato SNS-FIS-06 (CP06/00100) ISCIII. CIBER de Fisiopatología de Obesidad y Nutrición (CB06/03/0028) es una iniciativa del ISCIII.

Correspondencia: Dr. J. Marrugat.
REPICA-ULEC-EGEC-IMIM
Dr. Aiguader, 88. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: jmarrugat@imim.es

Recibido el 11 de julio de 2008.
Aceptado para su publicación el 5 de enero de 2009.

Gómez M et al. LDLox, Lp(a) y otros factores de riesgo emergentes en el IAM

Results. The prevalence of AMI without classical risk factors was 8.0%. The absence of classical risk factors did not affect the 6-month prognosis. The only emergent risk factors independently associated with a poorer prognosis were the Lp(a) and oxLDL concentrations. Cut-points were determined using smoothing splines: 60 mg/dL for Lp(a) and 74 U/L for oxLDL. The associated hazard ratios, adjusted for age, sex and classical risk factors, were 1.40 (95% confidence interval, 1.06-1.84) and 1.48 (95% confidence interval, 1.06-2.06), respectively.

Conclusions. The proportion of AMI patients without classical risk factors was low and their prognosis was similar to that in other AMI patients. Both oxLDL and Lp(a) concentrations were independently associated with a poorer 6-month prognosis, irrespective of the presence of classical risk factors.

Key words: Prognosis. Myocardial infarction. Lipoproteins. LDL cholesterol.

Full English text available from: www.revvespcardiol.org

ABREVIATURAS

FR: factores de riesgo.
IAM: infarto agudo de miocardio.
IC: intervalo de confianza.
Lp(a): lipoproteína (a).
LDL: lipoproteína de baja densidad.
LDLox: LDL oxidada.
PCR: proteína C reactiva.

INTRODUCCIÓN

Si bien el número de pacientes que sufren un infarto agudo de miocardio (IAM) sin tener una historia previa de factores de riesgo (FR) clásicos es reducido, estos pacientes constituyen un interesante grupo para el estudio de otros determinantes de la enfermedad coronaria. Un metaanálisis en el que se incluyeron 14 estudios clínicos mostró que el 15,4% de las mujeres y el 19,4% de los varones con enfermedad coronaria carecían de FR clásicos^{1,2}. En el mismo sentido, el registro IBERICA mostró que el 15% de los pacientes entre 25 y 74 años no presentaron dichos factores, y además estos pacientes podrían mostrar un peor pronóstico³. Datos como los ofrecidos en el estudio InterHeart han asentado el papel crucial de los FR clásicos en el desarrollo de la enfermedad coronaria con independencia de la región geográfica⁴; aun así la recogida de los datos obtenidos de la historia clínica referidos por el paciente en la fase aguda del IAM no siempre son suficientemente precisos.

En los últimos años se han propuesto diversos FR emergentes como marcadores de aterosclerosis y de la aparición de acontecimientos clínicos,

como son: proteína C reactiva (PCR), lipoproteína (a) [Lp(a)], fibrinógeno, homocisteína o *Chlamydia pneumoniae*, entre otros, con resultados muchas veces controvertidos⁵⁻⁷. Más recientemente, la lipoproteína de baja densidad oxidada (LDLox), la cual está involucrada directamente en la formación de la placa de ateroma, ha sido asociada al proceso de inestabilidad y extensión de la aterosclerosis coronaria⁸⁻¹¹. Sin embargo, existen pocos datos clínicos que la relacionen con el pronóstico tras un síndrome coronario agudo¹².

Los objetivos del presente estudio son determinar la prevalencia de pacientes con IAM que carecen de FR clásicos, analizar si presentan una mayor prevalencia de FR emergentes, estudiar si algún FR emergente añade información pronóstica en los pacientes que sufren un IAM y, en su caso, establecer puntos de corte.

MÉTODOS

Diseño del estudio

FORTIAM (Factores Ocultos de Riesgo Tras un Infarto Agudo de Miocardio) es un estudio de cohortes multicéntrico con seguimiento a 6 meses. Los pacientes fueron reclutados de 15 unidades coronarias españolas.

Se reclutó a un total de 1.371 pacientes, con edades comprendidas entre 25 y 74 años, que presentaron un primer IAM e ingresaron en la unidad coronaria dentro de las primeras 24 h del inicio de los síntomas. Se consideró para la inclusión la definición de IAM recogida conjuntamente por las Sociedades Europea y Americana de Cardiología (*ESC-ACC clinical guidelines*)¹³. Se incluyó únicamente a los pacientes que sobrevivieron a las primeras 24 h del ingreso. El manejo clínico se realizó a criterio de cada centro. Con el objetivo de determinar específicamente la prevalencia de IAM sin factores de riesgo clásico, en 6 centros la inclusión fue estrictamente consecutiva (n = 949). En las demás unidades coronarias la inclusión se realizó de forma aleatoria para asegurar un tamaño muestral suficiente.

Definición de FR clásico

Se aplicaron las siguientes definiciones estandarizadas de FR clásicos: dislipemia (diagnóstico o tratamiento hipolipemiente previo, colesterol de las LDL [cLDL] > 160 mg/dl, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad [cHDL] < 35 mg/dl los varones o < 45 mg/dl las mujeres); diabetes mellitus (diagnóstico o tratamiento previo, glucemia durante el ingreso \geq 200 mg/dl, dos glucemias en ayunas durante la hospitalización > 125 mg/dl); hipertensión arterial (diagnóstico o tratamiento hipotensor

previo o presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg, medida 48 h antes del alta en situación hemodinámica estable), y fumador activo (uno o más cigarrillos/día de media) o ex fumador de menos de 1 año. Los datos se recogieron dentro de las primeras 24 h del ingreso.

Análisis de laboratorio

Las muestras de sangre se obtuvieron dentro de las primeras 24 h del ingreso y fueron centralizadas en el mismo laboratorio. El fibrinógeno se determinó en plasma mediante coagulometría Clauss-Assay (Izasa, Barcelona, España). La glucosa sérica, el colesterol total, el cHDL y los triglicéridos se midieron mediante métodos enzimáticos (Roche, Basilea, Suiza). El cLDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald cuando los triglicéridos fueron < 300 mg/dl. La Lp(a) sérica se analizó mediante inmunturbidimetría. La LDLox en plasma EDTA por *sandwich* ELISA (anticuerpo monoclonal murino mAB-4E6 —captura— y anticuerpo peroxidasa conjugado contra la apolipoproteína B oxidada en la fase sólida [MercoDía, Uppsala, Suecia]). La PCR ultrasensible en suero, mediante inmunturbidimetría (Horiba ABX, Montpellier, Francia). La homocisteína sérica, por inmunoanálisis de polarización fluorescente (Abbott, Illinois, Estados Unidos). Los anticuerpos séricos IgG contra *Chlamydia pneumoniae* se determinaron por ELISA (Vircell, Granada, España).

Mediciones

Actividad física: cuestionario Minnesota Leisure Time Physical Activity, validado para su uso para ambos sexos en España^{14,15}. Diámetro de cintura: en el punto medio de entre la última costilla y la cresta iliaca. La altura y el peso se midieron en ropa interior. La presión arterial se obtuvo mediante un esfigmomanómetro calibrado, tras 10 min de reposo en posición sentada. Se obtuvo la media de dos mediciones. Se realizó una coronariografía en una muestra aleatoria de 435 pacientes para determinar el número de vasos con lesiones angiográficamente significativas ($> 70\%$ de estenosis). La fracción de eyección (FE) se midió indistintamente con ecocardiografía, cateterismo o ventriculografía isotópica.

Seguimiento y acontecimientos de interés

El acontecimiento de interés combinado incluyó muerte cardiovascular, angina inestable o infarto en el seguimiento a 6 meses. La muerte cardiovascular se definió como defunción de causa inequívocamente cardiovascular según registros médicos o autopsia. La angina inestable incluyó la angina postinfarto

(primeros 28 días tras el infarto) o reingreso por angina inestable (necesidad de hospitalización por dolor coronario con cambios electrocardiográficos isquémicos sin elevación de marcadores de necrosis). El infarto se definió como reingreso por dolor coronario acompañado de elevación de marcadores de necrosis miocárdica o reinfarto durante la fase aguda (28 días); no se incluyeron los IAM periprocedimiento revascularizador. Los acontecimientos clínicos posteriores al alta se registraron en entrevistas telefónicas o personalmente y, tanto en la fase hospitalaria como tras el alta se verificaron en los registros clínicos. El estudio fue aprobado por un comité ético y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado.

Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de la t de Student o la de la U de Mann-Whitney para la comparación de medias entre los grupos con y sin FR y con y sin cada FR emergente, y la de la χ^2 para variables categóricas. Para analizar la relación entre los FR emergentes y el acontecimiento de interés se utilizaron dos aproximaciones: categorización de los FR emergentes en terciles y suavización mediante *splines* con tres nodos en un modelo de regresión lineal de Cox para definir los mejores puntos de corte. Todos los análisis se ajustaron por las posibles variables confusoras. El efecto de cada FR emergente se ajustó por FR clásicos (hipertensión, diabetes, dislipemia y fumador). La LDLox también se ajustó por uso de estatinas. Se realizó un ajuste por centro hospitalario para comprobar la consistencia de los efectos observados. Se estudió la relación entre LDLox y LDL total y entre Lp(a) y LDLox mediante análisis bivariante, así como su correlación. Los análisis se realizaron mediante el paquete estadístico R (R Development Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2008).

RESULTADOS

La prevalencia de pacientes que sufrieron un primer IAM sin FR clásicos fue del 13,2% cuando se tuvo en cuenta únicamente la historia clínica referida por el paciente y del 8,0% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 6,3%-9,7%) cuando se realizó una medición activa de los FR clásicos. De todos los pacientes, 981 (77,1%) sufrieron un IAM con elevación de ST y 293 (22,9%), un IAM sin elevación de ST. De los pacientes con IAM sin elevación de ST, al 44,0% se le realizó una coronariografía, y se revascularizó al 30,0% de ellos. De los pacientes con IAM con elevación de ST, 643 (65,5%) recibieron fibrinólisis; 182 (18,5%), angioplastia primaria y 156 (16,0%) no recibieron reperfusión.

De la muestra de 1.371 pacientes, 126 presentaron un primer IAM sin FR clásicos. Del total

Gómez M et al. LDLox, Lp(a) y otros factores de riesgo emergentes en el IAM

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes que ingresaron por un primer infarto agudo de miocardio en función de la presencia de al menos un factor de riesgo clásico

	Sin FR clásicos (n = 126)	Con FR clásicos (n = 1.245)	p
Edad (años)	61,3 ± 9,9	57,0 ± 10,7	< 0,001
Edad > 65 años, %	45,2	27,2	< 0,001
Mujeres, %	16,7	16,1	0,886
IMC (kg/m ²)	26,9 ± 3,7	27,5 ± 4,3	0,136
Obesidad (IMC > 30), %	14,8	18,8	0,314
Cintura (varones, > 102 cm; mujeres, > 88 cm), %	7,2	13,8	0,123
Glucemia al ingreso (mg/dl)	119 ± 31	139 ± 61	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl)	119 ± 59	162 ± 101	< 0,001
Colesterol total (mg/dl)	196 ± 36	212 ± 44	< 0,001
cLDL (mg/dl)	128 ± 31	139 ± 39	0,003
cHDL (mg/dl)	45 ± 12	41 ± 12	0,002
PAS (mmHg)	110 ± 14	113 ± 16	0,043
PAD (mmHg)	65 ± 10	67 ± 10	0,163
Antecedente de dislipemia, %	0	49,0	
Antecedente de diabetes, %	0	23,4	
Antecedente de hipertensión arterial, %	0	48,0	
Antecedente de tabaquismo, %	0	62,1	
Actividad física (kcal/día), mediana [intervalo intercuartílico]	203 [68-460]	210 [45-436]	0,874
Características clínicas/manejo			
Killip III-IV al ingreso, %	1,7	3,2	0,575
FE > 45%, %	77,7	80,5	0,4
Tratamientos al alta			
Antiagregantes, %	96,7	96,9	0,787
Bloqueadores beta, %	71,9	73,6	0,684
IECA/ARA-II, %	47,2	48,3	0,801
Estatinas, %	57,7	74,4	< 0,001

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; FE: fracción de eyección; FR: factores de riesgo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

de los pacientes, el 21,8% presentó algún acontecimiento cardiovascular en el seguimiento a 6 meses (el 18,8% de los que no presentaron FR clásicos; diferencias sin significación estadística [NS]). La mortalidad fue del 3,1%, nuevo IAM en el 4,3% y angina inestable en el 14,4%. En la tabla 1 se muestran las características y el perfil de FR clásicos de los pacientes que presentaron al menos uno de ellos. Los pacientes sin FR clásicos fueron 4,3 años mayores de media. El hábito tabáquico fue el más frecuente de los FR clásicos observados, seguido de la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial y la diabetes. Las características clínicas, el gasto energético y la FE fueron similares en ambos grupos. El porcentaje de pacientes con enfermedad de tronco común o multivaso, en los pacientes en quienes se realizó coronariografía, no difirió entre ambos grupos: el 43,2% de los pacientes sin FR clásicos frente al 48,9% en el resto (NS).

Factores de riesgo emergentes

En la tabla 2 se muestran las características de los FR emergentes en el grupo de pacientes con y sin

FR clásicos. Destaca un alto porcentaje de positividad para anti-*Chlamydia*, sin diferencias significativas entre ambos grupos. Los valores medios de Lp(a), fibrinógeno, homocisteína y PCR tampoco difirieron entre ambos grupos. Se observaron valores de LDLox más elevados en el grupo de pacientes que presentaban al menos un FR clásico. Los pacientes con IAM sin FR clásicos no presentaron más FR emergentes.

Seguimiento a 6 meses

Se completó el seguimiento en el 93% de los pacientes. El pronóstico a 6 meses de los pacientes con y sin RF clásicos fue similar (tabla 3). Los pacientes del grupo con acontecimientos en el seguimiento fueron algo más añosos y entre ellos había más mujeres. Presiones arteriales sistólica y diastólica bajas al ingreso (mayor inestabilidad hemodinámica), así como situación de Killip III-IV se relacionaron con peor pronóstico. La FE y la proporción de pacientes con enfermedad multivaso o tronco común (en el subgrupo en que se realizó coronariografía) fue marginalmente superior en el grupo que sufrió

Gómez M et al. LDLox, Lp(a) y otros factores de riesgo emergentes en el IAM

TABLA 2. Factores de riesgo emergentes y eventos cardiovasculares en función de la presencia o ausencia de factores de riesgo clásicos

	FR emergentes	Sin FR clásicos (n = 126)	Con FR clásicos (n = 1.245)	p
LDLox (U/l)	< 48,1	45,3%	32,1%	0,01
	48,1-68,6	28,2%	34,0%	
	> 68,6	26,5%	33,9%	
Lp(a) (mg/dl)	10,1-14,6	41,5%	32,3%	0,076
	14,6-47,7	29,3%	33,8%	
	> 47,7	29,3%	33,8%	
PCRus (mg/dl)	< 0,3	38,2%	32,9%	0,494
	0,3-0,8	28,5%	33,7%	
	> 0,8	33,3%	33,4%	
Anti- <i>Chlamydia</i> (% positividad)		83,8%	83,9%	0,971
Fibrinógeno (mg/dl)	< 275	35,4%	33,3%	0,453
	275-365	35,4%	32,9%	
	> 365	29,3%	33,8%	
Homocisteína (μmol/l)	< 9,2	35,0%	33,5%	0,698
	9,2-12,4	33,3%	33,3%	
	> 12,4	31,6%	33,2%	
Eventos cardiovasculares a 28 días				
Muerte		0	2,2%	0,167
Angina postinfarto		12,1%	11,3%	0,781
Reinfarto		0,8%	2,2%	0,507
Acontecimientos cardiovasculares entre los 28 días y los 6 meses				
Muerte		0	1,3%	0,216
Reingreso por angina inestable		7,1%	5,6%	0,551
Reingreso por IAM		1,5%	2,3%	0,999
Cualquier evento cardiovascular		18,8%	22,1%	0,408

Anti-*Chlamydia*: anticuerpos contra *Chlamydia pneumoniae*; FR: factores de riesgo; IAM: infarto agudo de miocardio; LDLox: lipoproteína de baja densidad oxidada; Lp(a): lipoproteína(a); PCRus: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

algún acontecimiento (el 51,5 frente al 47,1%; $p = 0,285$). La prevalencia de FR clásicos fue similar en ambos grupos. Tampoco se observaron diferencias en cuanto a la obesidad global o abdominal. En relación con los FR emergentes estudiados se observaron niveles más elevados de Lp(a) en los pacientes que sufrieron algún acontecimiento en el seguimiento (tabla 3).

FR emergentes y pronóstico a 6 meses

En la tabla 4 se presenta las *hazard ratios* (HR) de los FR emergentes en relación con el pronóstico a 6 meses divididas en terciles en un modelo de Cox ajustado por FR clásicos, edad, sexo (y uso de estatinas para LDLox —que recibía el 14,7% de los pacientes—). En un segundo modelo se introduce el centro hospitalario como variable de ajuste y en un tercero se analiza la relación entre LDLox y LDL, así como Lp(a) y LDLox.

En cuanto a la Lp(a) y la LDLox, los pacientes del tercil superior presentaron un incremento de riesgo de desarrollar acontecimientos a los 6 meses. No se observaron diferencias significativas del resto de los FR emergentes analizados.

La relación entre PCR, Lp(a), LDLox y homocisteína con el acontecimiento de interés combinado de morbimortalidad cardiovascular se muestra en la figura 1. De forma concordante con la relación observada en el análisis por terciles de Lp(a) y LDLox (tabla 4), los valores del tercil superior se asociaron a una mayor morbimortalidad cardiovascular. Se establecieron los puntos de corte óptimos mediante un análisis de suavización con *splines*: 60 mg/dl para Lp(a) y 74 U/l para LDLox (fig. 1). La HR para los pacientes con valores superiores a estos puntos de corte fueron 1,40 (IC del 95%, 1,06-1,84) para Lp(a) y 1,48 (IC del 95%, 1,06-2,06) para LDLox. El número de acontecimientos para los pacientes con valores de Lp(a) > 60 mg/dl fue de 87 (26,9%) y de 69 (23,5%) para valores de LDLox > 74 U/l.

El efecto de las LDLox y la Lp(a) fue mutuamente independiente ($R^2 = 0,001$; $p = 0,31$). La LDLox, correlacionó considerablemente con la LDL total ($R^2 = 0,103$; $p < 0,001$). En la tabla 4 se muestra que, a pesar de ello, la magnitud del efecto de la variable LDLox ajustada por LDL (modelo 3) no cambia apreciablemente.

Gómez M et al. LDLox, Lp(a) y otros factores de riesgo emergentes en el IAM

TABLA 3. Características de los factores de riesgo según el pronóstico a 6 meses

	Sin eventos (n = 1.004)	Con eventos (n = 270)	p
Edad	57,3 ± 10,6	59,1 ± 10,6	0,009
Mujeres (%)	15,3%	21,8%	0,011
Pacientes sin FR clásicos	9,8%	8,1%	0,409
IMC (kg/m ²)	27,5 ± 4,0	27,5 ± 5,0	0,877
Obesidad (IMC > 30)	22,9%	23,2%	0,919
Cintura (varones > 102 cm; mujeres > 88 cm)	40,5%	42,9%	0,578
Glucemia al ingreso (mg/dl)	137 ± 59	139 ± 59	0,674
Triglicéridos (mg/dl)	160 ± 100	148 ± 83	0,090
Colesterol total (mg/dl)	212 ± 45	209 ± 43	0,414
cLDL (mg/dl)	138 ± 38	137 ± 40	0,830
cHDL (mg/dl)	42 ± 12	42 ± 12	0,698
PAS (mmHg)	114 ± 16	111 ± 16	0,010
PAD (mmHg)	67 ± 11	65 ± 10	0,003
Antecedente de dislipemia	45,1%	45,8%	0,857
Antecedente de diabetes	21,8%	20,3%	0,616
Antecedente de HTA	43,1%	50,2%	0,047
Hábito tabáquico	56,2%	52,4%	0,268
Actividad física (kcal/día), mediana [intervalo intercuartílico]	210 [54-452]	210 [46-436]	0,608
Características clínicas y manejo			
Killip III-IV al ingreso	2,5%	5,2%	0,023
FE > 45%	81,4%	76,8%	0,130
IAMCEST	78,4%	73,3%	0,077
IAMSEST	21,6%	26,7%	0,077
FR emergentes			
LDL oxidada (U/l)			
< 48,1	33,7%	30,5%	0,177
48,1-68,6	33,9%	32,2%	
> 68,6	32,4%	37,3%	
Lipoproteína (a) (mg/dl)			
10,1-14,6	35,2%	26,8%	0,007
14,6-47,7	33,7%	35%	
> 47,7	31,2%	38,1%	
PCRus (mg/dl)			
< 0,3	33,2%	35,3%	0,953
0,3-0,8	33,9%	30,2%	
> 0,8	32,9%	34,5%	
Positividad anti- <i>Chlamydia</i> (%)	84,2%	83,0%	0,641
Fibrinógeno (mg/dl)			
< 275	34,7%	29,9%	0,319
275-365	32,9%	35,8%	
> 365	32,4%	34,2%	
Homocisteína (μmol/l)			
< 9,2	33,4%	37,7%	0,406
9,2-12,4	33,6%	29,8%	
> 12,4	33%	32,5%	

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; FE: fracción de eyección; FR: factores de riesgo; HTA: hipertensión arterial; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación de ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación de ST; IMC: índice de masa corporal; PCRus: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

DISCUSIÓN

Prevalencia de FR clásicos y emergentes en los pacientes que sufren un IAM

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran que la prevalencia de pacientes con IAM sin FR clásicos entre el total de pacientes con IAM, cuando se lleva a cabo una medida precisa de éstos

además de preguntar por el antecedente, es sólo del 8%. La prevalencia hubiera sido del 13,2% si únicamente se atiende a los antecedentes informados por el paciente. Este hecho es seguramente consecuencia del desconocimiento por parte del paciente o porque no hubo una adecuada medición de los FR clásicos previa al ingreso. Este valor es similar al encontrado en un metaanálisis² y en el estudio

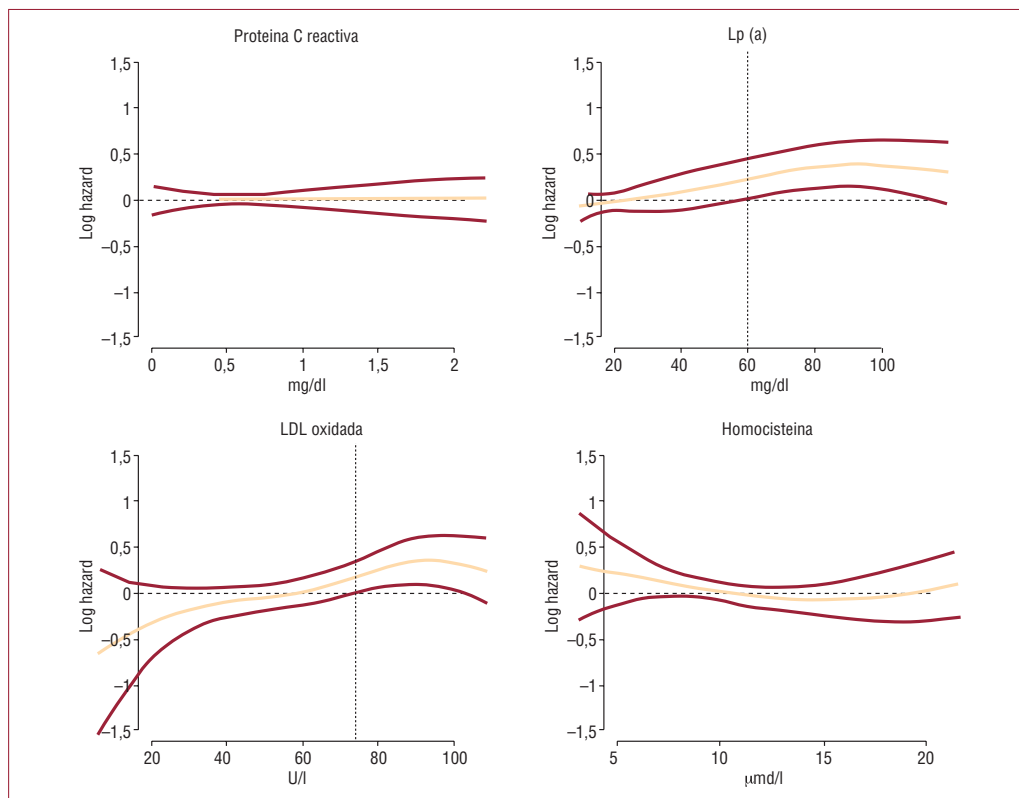
Gómez M et al. LDLox, Lp(a) y otros factores de riesgo emergentes en el IAM

TABLA 4. Distribución en terciles de los factores de riesgo emergentes. Hazard ratio ajustada de morbimortalidad a 6 meses

		Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Número de eventos
LDL oxidada (U/l)	< 48,1	1	1	1	74
	48,1-68,6	1,18 (0,78-1,79) (n = 761)	1,18 (0,78-1,80) (n = 761)	1,21 (0,78-1,86) (n = 732)	77
	> 68,6	1,61 (1,08-2,42) (n = 761)	1,65 (1,09-2,49) (n = 761)	1,66 (1,07-2,57) (n = 732)	87
Lipoproteína (a) (mg/dl)	10,1-14,6	1	1	1	74
	14,6-47,7	1,32 (0,92-1,90) (n = 987)	1,30 (0,90-1,88) (n = 987)	1,48 (0,99-2,21) (n = 874)	91
	> 47,7	1,68 (1,18-2,39) (n = 987)	1,65 (1,15-2,35) (n = 987)	1,82 (1,23-2,68) (n = 874)	100
PCRus (mg/dl)	< 0,3	1	1	1	91
	0,3-0,8	0,91 (0,65-1,28) (n = 983)	0,90 (0,64-1,27) (n = 983)		80
	> 0,8	0,98 (0,70-1,38) (n = 983)	1,02 (0,72-1,44) (n = 983)		92
Anti- <i>Chlamidia</i> (positividad)	No	1	1	1	43
	Sí	0,91 (0,61-1,36) (n = 900)	0,91 (0,61-1,36) (n = 900)		206
Homocisteína (μmol/l)	< 9,2	1	1	1	96
	9,2-12,4	0,87 (0,62-1,21) (n = 970)	0,86 (0,61-1,21) (n = 970)		76
	> 12,4	0,84 (0,60-1,19) (n = 970)	0,85 (0,60-1,21) (n = 970)		87

LDL: lipoproteína de baja densidad; LDLox: lipoproteína de baja densidad oxidada; PCRus: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

Modelo 1: ajustado por edad, sexo, antecedentes de hipercolesterolemia, antecedentes de diabetes, antecedentes de hipertensión y tabaquismo. Para LDLox también uso de estatinas; modelo 2: ajustado por las variables del modelo 1 y hospital (como factor de efectos aleatorios); modelo 3: LDLox ajustada para LDL y lipoproteína (a) ajustada por LDLox.0

**Fig. 1.** Relación de los factores de riesgo emergentes con el pronóstico a 6 meses en pacientes con un primer infarto. Análisis por splines (ajustado por factores de riesgo clásicos, edad y sexo). LDLox también se ajustó por uso de estatinas al ingreso.

Gómez M et al. LDLox, Lp(a) y otros factores de riesgo emergentes en el IAM

InterHeart⁴, donde entre el 15 y el 20% de los pacientes no presentaron FR clásicos. Estos datos confirman que la proporción real de pacientes que carecen de FR clásicos en el IAM es realmente baja y sensiblemente inferior a lo publicado en algunas series¹⁶.

Los pacientes sin FR clásicos eran mayores, datos concordantes con series previas donde en mujeres mayores de 75 años y en varones mayores de 65, la ausencia de FR clásicos era superior al 20%¹. Este hecho puede explicarse por la disminución de fumadores en los pacientes de mayor edad. En este sentido, en los varones que sufrieron un IAM con menos de 55 años o en las mujeres de menos de 65, sólo se observó ausencia de FR clásicos en el 10%¹. Entre los FR clásicos, el hábito tabáquico fue el más observado en los pacientes jóvenes, como ocurre en otros estudios donde más del 70% de los pacientes que sufren un IAM antes de los 45 años son fumadores activos^{5,6}.

En nuestro estudio se hipotetizaba que los pacientes con un IAM sin FR clásicos podrían estar más expuestos a FR emergentes, extremo que no se ha confirmado. Destaca la proporción elevada de serologías positivas para *Chlamydia pneumoniae* en ambos grupos, hecho también observado en otros estudios que identificaron el germen en placas de aterosclerosis^{17,18}. Aun así no se ha podido demostrar la utilidad del tratamiento antibiótico para disminuir la progresión de la enfermedad coronaria¹⁸. La asociación observada con la Lp(a) es concordante con diversas publicaciones, entre ellas algún metaanálisis, donde se establece dicha relación de forma independiente de otros fracciones lipídicas^{6,19}.

FR emergentes y pronóstico a 6 meses

El valor pronóstico de los FR emergentes es en general controvertido, pero el valor de la LDLox ha cobrado especial interés recientemente¹². En nuestro estudio únicamente la LDLox y la Lp(a) se relacionaron de forma independiente con el pronóstico a 6 meses en pacientes con un IAM de bajo riesgo. La LDLox es uno de los factores necesarios para la formación de la placa coronaria mediante la acción de los macrófagos en el espacio subendotelial^{8,10}. En diversos trabajos se ha observado que pacientes afectados de cardiopatía isquémica presentan concentraciones superiores de LDLox que personas sanas²⁰, y sus concentraciones séricas guardan relación con su extensión y su gravedad^{11,21}. En varones de mediana edad las cifras de LDLox han mostrado capacidad predictora de acontecimientos cardiovasculares¹¹; aun así, no se disponía hasta ahora de datos sobre el valor pronóstico de esta medida de estrés oxidativo en pacientes que han sufrido un IAM¹². El uso de estatinas disminuye de

forma marcada la concentración de los fosfolípidos asociados a la apolipoproteína B-100 en pacientes con enfermedad coronaria²² y diversas investigaciones otorgan capacidad antioxidante a estos fármacos²³. Por este motivo en nuestro modelo de Cox se ajustaron los niveles de LDLox por tratamiento hipolipemiente.

Por otro lado la Lp(a), por su actividad quimiotáctica e inhibitoria de la trombolisis en zonas vasculares lesionadas²⁰, se ha relacionado con la presencia y la extensión de la enfermedad coronaria¹⁰ y ha demostrado su poder predictor de acontecimientos cardiovasculares, especialmente en pacientes diabéticos²⁴.

En nuestro estudio las concentraciones de PCR fueron similares en los pacientes que sufrieron un IAM con y sin FR clásicos. No observamos, por otro lado, un valor pronóstico añadido para la PCR tras ajustar por FR clásicos. En algunas publicaciones se ha mostrado un aumento de riesgo asociado a valores elevados de PCR²⁵⁻²⁸, especialmente > 3 mg/l. Sin embargo, otros trabajos muestran que la PCR fue un moderado o nulo predictor de riesgo²⁹. La falta de poder predictivo de la PCR en nuestra cohorte de relativamente bajo riesgo puede haberse visto influida por la exclusión de los pacientes que fallecieron en las primeras 24 h del ingreso.

El fibrinógeno, un posible indicador de riesgo tanto en enfermedad coronaria como en enfermedad cerebrovascular⁵, no se encontraba elevado en nuestros pacientes sin FR clásicos ni se evidenció un papel pronóstico. Se excluyó del análisis a los pacientes tratados con fibrinolíticos (en los que la concentración de fibrinógeno pueden caer de forma abrupta). No se encontraron diferencias en las concentraciones de homocisteína entre ambos grupos (con y sin FR clásicos). Si bien existen trabajos que le atribuyen valor pronóstico debido a su papel en la activación plaquetaria, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial, la hipercoagulabilidad o la proliferación celular⁷, en nuestra serie no se observó relación con el pronóstico.

Limitaciones e implicaciones clínicas

En el presente trabajo se incluyó a los pacientes que sobrevivieron a las primeras 24 h del infarto. Esta selección, requerida para obtener muestras de sangre en ayunas así como una medición activa de FR, puede haber influido en la evaluación de la capacidad pronóstica de los FR. La selección de primeros infartos reduce la posible influencia confusora del antecedente de acontecimientos coronarios previos en el pronóstico y en el manejo de los FR. Destacamos la exclusión de pacientes de más de 74 años en nuestro estudio, cuya comorbilidad podría

llevar a algunas dificultades en la interpretación del estrés oxidativo.

Nuestros resultados en cuanto a LDLox y Lp(a) pueden tener implicaciones clínicas para el pronóstico de pacientes que han sufrido un IAM, en especial en aquellos que no presentan FR clásicos. Atendiendo a su efecto pleotrópico como agente antioxidante²³, la intensificación del tratamiento con estatinas podría estar justificada en pacientes que presentasen elevación de alguno de estos dos indicadores de riesgo.

La ausencia de diferencias estadísticamente significativas en el pronóstico a 6 meses con relación a la FE y la extensión de enfermedad coronaria refleja el bajo riesgo de nuestra cohorte de pacientes de menos de 75 años con un primer IAM y que sobrevivieron a las primeras 24 h. Esto hace que el número de acontecimientos en cada categoría haya sido pequeño, lo que podría dar lugar a resultados extremos e inestables. El hecho de que el estudio se centre en los supervivientes a las primeras 24 h de ingreso por un IAM hace que los resultados no sean extrapolables a todos los pacientes con IAM, como aquellos que no llegan a ingresar en un hospital. En el estudio no se incluyeron los IAM relacionados con procedimientos percutáneos.

La asociación de la LDLox y la Lp(a) con el pronóstico es significativa e independiente, al haber ajustado el análisis por las variables confusoras; aun así, la fuerza de ésta es modesta (HR = 1,40 y HR = 1,48), por lo que sería conveniente replicar estos hallazgos en nuevos estudios.

CONCLUSIONES

El registro de los FR en un paciente con IAM basada no únicamente en los datos que el paciente aporta a la historia clínica, sino en una medición activa, hace que la proporción de pacientes con un IAM sin FR clásicos observada sea realmente muy baja. Estos pacientes tienen un pronóstico a 6 meses similar a los que sí presentan FR clásicos. Ninguno de los FR emergentes analizados fue más prevalente en los pacientes con IAM sin FR clásicos, sin embargo el pronóstico fue peor en los pacientes que presentaron niveles elevados de Lp(a) y LDLox al ingreso hospitalario, independientemente de la presencia de FR clásicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khot U, Khot M, Bajzer C, Sapp S, Ohman E, Brener S, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290:898-904.
2. Greenland P, Knoll M, Stamler J, Neaton J, Dyer A, Garside D, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA*. 2003;290:891-7.

Gómez M et al. LDLox, Lp(a) y otros factores de riesgo emergentes en el IAM

3. Fiol M, Cabades A, Sala J, Marrugat J, Elosua R, Vega G, et al. Variabilidad en el manejo hospitalario del infarto agudo de miocardio en España. Estudio IBERICA (Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda). *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:443-52.
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study). *Lancet*. 2004;64:937-52.
5. Hackam D, Anand S. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease. *JAMA*. 2003;290:932-40.
6. Rosengren A, Wilhelmsen L, Eriksson E, Risberg B. Lipoprotein (a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a general population sample of middle aged men. *BMJ*. 1990;301:1248-51.
7. Braunwald E. Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns and opportunities. *N Engl J Med*. 1997;337:1360-9.
8. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet*. 1994;344:793-5.
9. Tsimikas S, Lau HK, Han KR, Shortal B, Miller ER, Segev A, et al. Percutaneous coronary intervention results in acute increases in oxidized phospholipids and lipoprotein(a): Short-term and long-term immunologic responses to oxidized low-density lipoprotein. *Circulation*. 2004;109:3164-70.
10. Tsimikas S, Brilakis E, Miller E, McConnell J, Lennon R, Kornman K, et al. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;353:46-57.
11. Meisinger C, Baumert J, Khuseynova N, Loewel H, Koenig W. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation*. 2005;112:651-7.
12. Armstrong E, Morrow D, Sabatine M. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes. Part III. Biomarkers of oxidative stress and angiogenic growth factors. *Circulation*. 2006;113:289-92.
13. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:959-69.
14. Elosua R, Marrugat J, Molina L, Pons S, Pujol E. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish men. *Am J Epidemiol*. 1994;139:1197-209.
15. Elosua R, Garcia M, Aguilar A, Molina L, Covas M, Marrugat J. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish women. *MARATHOM Group. Med Sci Sports Exerc*. 2000;32:1431-7.
16. Futterman LG, Lemberg L. Fifty percent of patients with coronary artery disease do not have any of the conventional risk factors. *Am J Crit Care*. 1998;7:240-4.
17. Dahlen G, Boman J, Birgander L, Lindblom B. Lp(a) lipoprotein, IgG, IgA and IgM antibodies to Chlamydia pneumoniae and HLA class II genotype in early coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 1995;114:165-74.
18. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Grayston JT, Muhlestein B, Giugliano RP, et al. Antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352:1646-54.
19. Maher VMG, Brown BG. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*. 1995;6:229-35.
20. Weinbrenner T, Cladellas M, Covas MI, Fito M, Tomas M, Senti M, et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2003;168:99-106.
21. Ehara S, Ueda M, Naruko T. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;103:1955-60.
22. Tsimikas S, Witztum J, Miller E, Sasiela W, Szarek M, Olsson A, et al. High-dose atorvastatin reduces total plasma levels

Gómez M et al. LDLox, Lp(a) y otros factores de riesgo emergentes en el IAM

- of oxidized phospholipids and immune complexes present on apolipoprotein B-100 in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL trial. *Circulation*. 2004;110:1406-12.
23. Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis*. 2004;173:1-12.
24. Saely CH, Koch L, Schmid F, Marte T, Aczel S, Langer P, et al. Lipoprotein(a), type 2 diabetes and vascular risk in coronary patients. *Eur J Clin Invest*. 2006;36:91-7.
25. Sánchez P, Rodríguez M, Villacorta E, Albarran C, Cruz I, Moreiras JM, et al. Cinética de la proteína C reactiva en las distintas manifestaciones clínicas del síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:441-7.
26. Fournier JA, Delgado-Pellecin C, Cayuela A, Cabezón S, Mendoza MD. La PCRas al mes de implantar un stent coronario metálico puede ser predictora de acontecimientos clínicos tardíos. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:313-6.
27. Acevedo M, Arnáiz P, Barja S, Bambs C, Berrios X, Guzmán B, et al. Proteína C reactiva y su relación con adiposidad, factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica en niños sanos. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1051-8.
28. Huelmos A, Jiménez J, Guijarro C, Belinchón J, Puras E, Sánchez C, et al. Enfermedad arterial periférica desconocida en pacientes con síndrome coronario agudo: prevalencia y patrón diferencial de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y emergentes. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1403-10.
29. Danesh J, Wheeler J, Hirschfield G, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-Reactive Protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Eng J Med*. 2004;350:1387-97.

Gómez M, Molina L, Bruguera J, Sala J, Masià R, Muñoz-Aguayo D, Tomás Ma, Heredia S, Blanchart G, Gaixas S, Vila J, Fitó M

Oxidized low-density lipoprotein antibodies in myocardial infarction patients without classical risk factors

Journal of Cardiovascular Medicine (Jul 2013)

Original article



Oxidized low-density lipoprotein antibodies in myocardial infarction patients without classical risk factors

Miquel Gómez^{a,b,c}, Lluís Molina^{a,b,c}, Jordi Bruguera^{a,c}, Joan Sala^{c,e}, Rafel Masià^{c,e}, Daniel Muñoz-Aguayo^{c,f}, Marta Tomás^{c,d}, Saray Heredia^{c,d}, Gemma Blanchart^{c,d}, Sonia Gaixas^{c,d}, Joan Vila^{c,d} and Montserrat Fitó^{c,f,g}

Aim To determine whether circulating antibodies against oxidized low-density lipoprotein (LDL; OLAB) levels are associated with acute myocardial infarction (AMI) in individuals without classical cardiovascular risk factors.

Methods A case-control study including 34 first AMI patients without classical risk factors (smoking, dyslipidemia, hypertension or diabetes) and 45 population-based healthy controls.

Results There were no differences in anthropometric variables between cases and controls. Oxidized LDL levels were similar in both groups. Total cholesterol, LDL cholesterol, apolipoprotein B and physical activity were lower in cases than in controls. OLAB levels were also lower in cases than controls (128 versus 447 U/l, $P < 0.001$). After adjusting for age, oxidized LDL and physical activity, participants with OLAB levels of 165 U/l or less had a higher risk of AMI (odds ratio, OR = 7.48, 95% confidence interval: 1.57–35.66). When the model was fitted with OLAB as a continuous variable, the natural logarithm (LnOLAB) levels were independently associated with AMI with an OR of 0.40 (95% confidence interval: 0.19–0.86). After adjusting the model by Framingham-risk-adapted score and oxidized

LDL, the LnOLAB levels maintained their independent association (OR of 0.43, 95% confidence interval: 0.23–0.79).

Conclusion First AMI patients without classical risk factors had lower levels of OLAB compared with healthy controls. It is likely that the immunological reaction due to oxidized LDL participates as a preventive factor in the physiopathology of atherosclerosis.

J Cardiovasc Med 2013, 14:000–000

Keywords: cholesterol, coronary heart disease, low-density lipoprotein, oxidation

^aCardiology Department, Parc de Salut Mar, ^bMedicine Department, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), ^cInflammatory and Cardiovascular Disease Programme (RICAD), ^dCardiovascular and Genetic Epidemiology Research Group (EGEC), IMIM (Hospital del Mar Research Institute), Barcelona, ^eCardiology Department, Hospital Josep Trueta, Girona, ^fCardiovascular Risk and Nutrition Research Group (CARIN), IMIM, Barcelona and ^gCIBER of Obesity Physiopathology and Nutrition (CIBEROBN), Madrid, Spain

Correspondence to Montserrat Fitó, MD, PhD, Cardiovascular Risk and Nutrition Research Group (CARIN), IMIM (Hospital del Mar Research Institute), Dr Aiguader 88, 08003 Barcelona, Spain
Tel: +34 93 3160724; fax: +34 93 2257550; e-mail: mfito@imim.es

Received 10 September 2012 Revised 31 March 2013
Accepted 20 April 2013

Introduction

The proportion of patients without classical risk factors who suffer an acute myocardial infarction (AMI) is low, but constitutes a unique opportunity to study novel coronary heart disease (CHD) predictors. The proportion of AMI patients without classical risk factors was 16% in the InterHeart Study¹ and 8% in a recent registry of consecutive first AMI patients.² Emerging risk factors could contribute in part to a better understanding of the development of CHD in a population without classical risk factors.

The oxidized fraction of low-density lipoprotein (oxLDL) plays a key role in the development of atherosclerosis. Oxidation of LDL activates the scavenger receptors that lead to an accumulation of LDL in macrophages and their transformation into foam cells in the atherosclerotic plaque.³ Circulating oxLDL has been shown to be a predictor of new acute coronary syndromes in the general population,⁴ and of recurrences in CHD patients.⁵ In the latter, oxLDL levels were additionally

related to the severity of acute coronary syndromes.⁶ One of the earliest steps in the generation of oxidatively modified LDL is the lipid oxidation of its polyunsaturated fatty acids. The oxidative breakdown of these fatty acids, such as malondialdehyde and 4-hydroxynonenal, forms covalent bonds with lysine residues of apolipoprotein (Apo) B.⁷ The modified ApoB presents immunogenic epitopes that stimulate the production of autoantibodies by B cells.⁸ Thus, autoantibodies against oxLDL are an indirect marker of lipid oxidative status that can be easily measured in human serum.⁹

Controversial data exist on the physiopathologic role of antibodies against oxLDL (OLAB) levels in atherosclerosis development.³ There are studies that have reported that circulating immunoglobulin G (IgG) OLAB levels are inversely associated with atherosclerosis development in humans.^{10–12} Other reports have shown high levels of OLAB to be associated with atherosclerosis-related diseases.^{9,13–15} In addition, other authors have

described a null association between OLAB concentration and cardiovascular events.^{16,17}

The aim of our study was to determine whether OLAB levels were associated with AMI in a population without classical cardiovascular risk factors and not receiving lipid-lowering and/or hypotensive therapies.

Methods

A multicenter, case-control study, including 79 participants was designed. Cases consisted of first AMI patients without classical risk factors (diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia or smoking) and without a family history of coronary heart disease (coronary artery disease, CAD), who were selected from the FORTIAM study (Factores Ocultos de Riesgo Tras un Infarto Agudo de Miocardio).² In this study, 1371 first AMI patients were prospectively included; 126 were patients without classical risk factors. The events of interest in the overall group of the multicenter study were assessed by a phone interview follow-up and clinical history reviews. Thirty-four participants from two hospitals agreed to attend an additional visit, with medical examination, 6–12 months after the event with the extraction of a new blood sample to determine their OLAB concentration after the acute phase of the coronary syndrome. A total of 74.3% of them presented an ST elevation AMI and 26.7% non-ST elevation AMI. The angiogram of these patients showed multivessel disease in 43.2%, and single-vessel disease in 56.8%. Killip class on admission was I or II in all cases with the exception of one. Ejection fraction was less than 45% in 22.3%.

We compared the 34 AMI cases (without classical risk factors) with 45 controls, randomly recruited from the national census, without a previous history of CHD and no classical risk factors. Controls were selected among those participating in an ongoing follow-up of a population-based survey.¹⁸ None of the participants were receiving lipid-lowering and/or hypotensive drugs. The institutional ethics committee approved the protocol and all the participants gave written informed consent before initiation of the study.

Definitions of the classical risk factors

Standard definitions of classical risk factors used in the study are as follows:

- (1) Dyslipidemia
 - (a) History of hypercholesterolemia
 - (b) Previous treatment with lipid-lowering drugs
 - (c) LDL cholesterol more than 160 mg/dl
 - (d) High-density lipoprotein (HDL) cholesterol less than 35 mg/dl (men) or less than 45 mg/dl (women)
- (2) Diabetes
 - (a) History of diabetes mellitus
 - (b) Previous treatment (oral or insulin)

- (c) Blood glucose during hospitalization at least 200 mg/dl
- (d) Two fasting blood glucose more than 125 mg/dl during the hospitalization period
- (3) Hypertension
 - (a) History of hypertension
 - (b) Antihypertensive drug treatment
 - (c) SBP at least 140 mmHg or DBP at least 90 mmHg, measured 48 h before discharge in stable hemodynamic conditions
- (4) Smoking
 - (a) Current smoker (one cigarette/day on average) or ex-smoker of less than 1 year.

History of classical risk factors and previous treatments was collected with a standardized questionnaire as previously described.²

Measurements

Waist circumference was measured at the middle point between the last rib and iliac crest. Height and weight were measured with calibrated instruments; participants were in underwear. BMI was calculated as weight (kg)/height (m)². Blood pressure measurements were recorded by a calibrated mercury sphygmomanometer after a minimum of 10-min rest in the seated position. An average of two measurements was taken. AMI patients were examined between 6 and 12 months after the index event. Physical activity was assessed by the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire, which has been validated for use in Spanish men and women.

Laboratory determinations

Biological samples from the population controls were obtained after 10–14-h fasting, they were coded and shipped to a central laboratory, and frozen at –80°C until the assay. Blood samples from AMI patients were extracted in a fasting state between 6 and 12 months after the event. After collection, the samples were shipped to and centralized in the same laboratory. Serum glucose, total cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides were determined by enzymatic methods (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) in a Cobas Mira Plus autoanalyzer (Roche Diagnostics). Quality control was performed with External Quality Assessment-WHO Lipid Program (WHO, Prague, Czech Republic) and Monitor-Quality Control Program (Baxter Diagnostics, Duding, Switzerland). LDL cholesterol was calculated by the Friedewald equation whenever triglycerides were less than 300 mg/dl. ApoB and ApoA1 were determined by immunoturbidimetry (ABX Diagnostic, Montpellier, France). OLABs were measured in serum by ELISA, using copper-oxidized LDL coated on to microtiter strips as antigen and specific peroxidase-conjugated antihuman IgG antibodies to detect the presence of bound antibodies (OLAB; Biomedica, Vienna, Austria). OxLDL was determined in serum by a sandwich ELISA

procedure using the murine monoclonal antibody mAB-4E6 as capture antibody, and a peroxidase-conjugated antibody against oxidized ApoB bound to the solid phase (ox-LDL, Mercodia AB, Uppsala, Sweden). The oxLDL values were adjusted by LDL cholesterol. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) concentration was determined by immunoturbidimetry test (ABX Diagnostic).

Statistical analyses

Chi-square tests for categorical variables, and Student's *t*-test or Mann-Whitney *U*-tests for continuous variables, were used as appropriate to assess differences between cases and controls. A logistic regression analysis was performed to estimate adjusted odds ratio (OR) of AMI. Model A was adjusted by age, sex, physical activity and oxLDL, whereas model B was adjusted by oxLDL and Regicor-Risk score. The Regicor-score is a version of the Framingham-risk-adapted score to Spanish population.¹⁹ This score includes data of age, sex, total cholesterol, HDL cholesterol, hypertension categories, smoking and diabetes status to predict 10-year risk of cardiovascular event.

The linearity assumption for continuous variables in logistic regression analysis was tested by smoothing spline. The optimum cut-off to discriminate cases and controls for OLAB was estimated by a bootstrap method with 1000 replications. The statistical analyses were performed by R version 2.11.1 (R: a language and environment for statistical computing; R Foundation for Statistical Computing; Vienna, Austria).

Results

Both groups were similar regarding anthropometric variables (Table 1). Cases were slightly older, presented

higher SBP, and performed less physical activity. There were no differences between both groups in basal glucose, triglycerides, HDL cholesterol, ApoA1, hs-CRP and oxLDL. Total cholesterol, LDL cholesterol and ApoB were lower in cases than in controls. AMI patients had lower levels of OLAB (128 versus 447 U/l, $P < 0.001$; Table 1). A bootstrap method with 1000 replications suggested the optimum cut-off value of OLAB for AMI risk to be 165 U/l. The general characteristics and classical cardiovascular risk factors according to OLAB levels are represented in Table 2. The crude OR of AMI for individuals with OLAB 165 U/l or less was 6.15 (95% confidence interval: 2.24–16.9). After adjusting for age, physical activity and oxLDL, OLAB levels 165 U/l or less were independently associated with AMI with an OR of 7.48 (95% confidence interval: 1.57–35.66). When the model was fitted with OLAB as a continuous variable, the natural logarithm (LnOLAB) levels were independently associated with AMI with an OR of 0.40 (95% confidence interval: 0.19–0.86; Table 3, Panel A). After adjusting the model by Framingham-risk-adapted score and oxLDL, the LnOLAB levels maintained their independent association (OR of 0.43, 95% confidence interval: 0.23–0.79; Table 3, Panel B). Figure 1 shows the density distribution function of OLAB, which significantly differed ($P < 0.001$) between AMI cases and population controls.

Discussion

Our results show OLAB levels to be lower in stable AMI patients than in healthy controls. Both groups were without classical cardiovascular risk factors and lipid-lowering or hypotensive treatment. A number of studies have observed similar results indicating that OLAB levels inversely correlate with several manifestations of

Table 1 Characteristics of patients with stable acute myocardial infarction and healthy control group

	Control <i>n</i> = 45	Case <i>n</i> = 34	<i>P</i> value
Age	61.9 (10.7)	66.1 (7.60)	0.046
Women (%)	5 (11.1)	7 (20.6)	0.398
Weight (kg)	70.7 (10.9)	74.0 (9.69)	0.167
Height (cm)	166 (7.28)	165 (7.20)	0.904
BMI (kg/m ²)	25.7 (3.19)	27.1 (3.56)	0.09
Waist (cm)	90.6 (10.0)	95.6 (12.4)	0.076
SBP (mmHg)	125 (9.62)	136 (19.7)	0.009
DBP (mmHg)	75.2 (8.09)	76.5 (9.08)	0.552
Physical activity (kcal/week) ^a	1729 [485; 3565]	315 [123; 567]	<0.001
Glucose (mg/dl)	97.8 (9.47)	98.6 (11.6)	0.77
Total cholesterol (mg/dl)	201 (25.9)	165 (27.2)	<0.001
HDL cholesterol (mg/dl)	51.5 (12.7)	50.5 (9.31)	0.671
LDL cholesterol (mg/dl)	130 (24.6)	95.8 (25.0)	<0.001
Triglycerides ^a (mg/dl)	92.0 [68.0; 120]	89.5 [68.2; 110]	0.917
Apolipoprotein B (g/l)	1.04 (0.17)	0.89 (0.16)	<0.001
Apolipoprotein A1 (g/l)	1.52 (0.20)	1.51 (0.20)	0.747
hs-C-reactive protein (g/l)	0.70 [0.20; 2.40]	0.75 [0.23; 2.60]	0.818
OLAB (U/l)	447 [194; 1081]	128 [103; 235]	<0.001
Oxidized LDL (U/mg of cholesterol)	0.047 (0.015)	0.048 (0.019)	0.875

HDL, high-density lipoprotein; hs-C-reactive protein, high-sensitivity C-reactive protein; LDL, low-density lipoprotein; OLAB, antibodies against oxidized LDL. ^a Median (first quartile, third quartile).

Table 2 Characteristics according to antibodies against oxidized low-density lipoprotein levels in the case-control study

	OLAB		P value
	OLAB ≤165 U/l n=29	OLAB >165 U/l n=49	
Case, n (%)	20 (69.0)	13 (26.5)	0.001
Age	63.1 (10.2)	64.0 (9.49)	0.704
Women (%)	6 (20.7)	6 (12.2)	0.346
Weight (kg)	70.9 (12.1)	72.8 (9.47)	0.459
Height (cm)	165 (7.65)	166 (7.00)	0.671
BMI (kg/m ²)	26.1 (4.35)	26.5 (2.74)	0.644
Waist (cm)	92.7 (10.8)	92.4 (11.7)	0.914
SBP (mmHg)	132 (18.5)	128 (13.5)	0.332
DBP (mmHg)	75.9 (9.74)	75.7 (7.89)	0.94
Physical activity (kcal/week) ^a	446 [260; 800]	791 [251; 3064]	0.036
Glucose (mg/dl)	101 (11.6)	96.4 (9.37)	0.067
Total cholesterol (mg/dl)	169 (32.0)	195 (27.7)	0.001
HDL cholesterol (mg/dl)	51.9 (11.7)	50.6 (11.3)	0.636
LDL cholesterol (mg/dl)	99.1 (27.5)	125 (27.4)	<0.001
Triglycerides ^b (mg/dl)	84.0 [64.0; 117]	94.0 [70.0; 116]	0.282
Apolipoprotein B (g/l)	0.92 (0.19)	1.01 (0.17)	0.06
Apolipoprotein A1 (g/l)	1.54 (0.22)	1.51 (0.19)	0.514
hs-CRP ^a (g/l)	0.50 [0.27; 2.05]	0.80 [0.20; 2.85]	0.486
OLAB ^a (U/l) ^b	110 [82.8; 127]	541 [281; 1081]	<0.001
Oxidized LDL (U/mg of cholesterol)	0.051 (0.21)	0.045 (0.014)	0.164

HDL, high-density lipoprotein; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; LDL, low-density lipoprotein; OLAB, antibodies against oxidized LDL. ^a Median (first quartile, third quartile). ^b One OLAB determination in the case group is lacking.

atherosclerosis. In this sense, low levels of OLAB have been reported in hypertensive, hypercholesterolemic, and type 2 diabetes mellitus patients.³ A recent paper indicated that circulating IgG antibodies against modified ApoB-100 were associated with a lower risk of myocardial infarction, and inversely related to the severity of coronary atherosclerosis.¹⁰ In another study, low anti-oxLDL antibody was an independent predictor of arterial thickness¹¹ and of cardiovascular mortality in a cohort of patients with renal disease.¹² In addition, plasma interleukin-5 concentration has been related to the levels of OLAB and to decreased subclinical atherosclerosis.²⁰ These findings could suggest a protective role of OLAB in atherosclerotic development or extension.^{3,10-12,21,22} The protective mechanism of OLAB has been assessed in some animal models using different approaches. Transfer of B cells from ApoE-knockout mice appeared to protect against the development of atherosclerosis.^{22,23}

Immunization of LDL receptor-deficient rabbits with homologous malondialdehyde-LDL produced an increase in IgG and IgA OLAB concentrations and reduced atherogenesis.²⁴ In addition, atherosclerosis-prone ApoE-deficient mice IgG-immunized with malondialdehyde-LDL showed a reduction of atheromatous lesions.²⁵

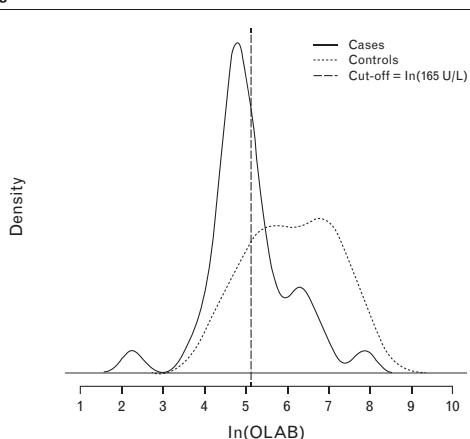
Results from some other studies have not concurred with ours. High levels of OLAB have been associated with atherosclerosis-related diseases in humans,^{13,14} and they have been proposed as a predictor of cardiovascular endpoints, such as myocardial infarction¹⁵ and atherosclerosis progression.⁹ In addition, higher levels of OLAB have been found in AMI patients in a case-control study, the lipid oxidation analyses being performed at admission of the patients.²⁶ In contrast, in the present work, the OLAB and oxLDL measurement was done at the stable period of the CHD to avoid the acute inflammatory reactions

Table 3 Adjusted odds ratio of acute myocardial infarction in the case-control study for antibodies against oxidized low-density lipoprotein

	OR	95% confidence interval		P value
		Lower	Upper	
Panel A				
Age (years)	1.07	1.00	1.15	0.065
Sex (man)	0.40	0.19	0.86	0.019
Physical activity (×100 kcal/week)	0.86	0.76	0.97	0.016
Oxidized LDL (U/l)	2.64	0.02	289.78	0.685
LnOLAB (U/l)	0.40	0.19	0.86	0.019
Panel B				
Framingham-adapted score (%)	1.03	0.940	1.126	0.535
Oxidized LDL (U/l)	1.32	0.045	38.51	0.872
LnOLAB (U/l)	0.43	0.230	0.791	0.007

The Framingham-adapted score includes data of age, sex, total cholesterol, HDL cholesterol, hypertension categories, smoking and diabetes status to predict 10-year risk of cardiovascular event. HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; OLAB, antibodies against oxidized LDL.

Fig. 1



Antibodies against oxidized low-density lipoprotein distributions in stable first myocardial infarction patients and population controls without classical risk factors.

intimately linked to an AMI. OxLDL levels have been described as being significantly higher, whereas OLAB concentrations were lower, in stable CHD patients compared to the control group.²⁷ Moreover, an inverse correlation between OLAB and oxLDL has been reported in healthy individuals.²⁰ In the present work, the stable CHD patients presented similar oxLDL values between 6 and 12 months after an AMI as compared to the control group. The selection of AMI patients who are not on statin and/or hypotensive treatment is quite difficult nowadays and results in a group with extremely low cholesterol levels. The improvement in lifestyle after an AMI may have also contributed to a similar lipid oxidation in both groups.

The discrepancies among studies are difficult to interpret because of differences in the laboratory techniques employed. Other factors include the studied populations, the stage of the atherosclerotic disease of CHD patients investigated, and the time elapsed since the last CHD acute event.²⁷ It is important to bear in mind that OLABs are detectable in conditions other than atherosclerosis, such as autoimmune diseases, including psoriasis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, uremia, eclampsia, beta-thalassemia or hepatocellular carcinoma, which were excluded in our study. The physiological role of OLAB may consist of removing the circulating oxLDL by means of soluble antigen-antibody immune complexes, which may interfere with OLAB determination in some methodologies.²⁸ Lower OLAB levels in diabetic patients who developed CHD were observed, although these patients had higher levels of circulating immune complexes.²⁸ Thus, the results

could depend on the OLAB methodology performed which can detect or not the immune complexes. Additional variables that might be determinant for atheroprotection, and which are not discriminated by conventional techniques, include the epitopes recognized in oxLDL by OLAB. In particular, the IgG subtypes produced are known to differ in their ability to interact with FcR and promote the opsonization of immune complexes.²⁹

Clinical implications of our findings include the possibility of the use of low OLAB levels as a biomarker of susceptibility to CHD, especially in patients without classical risk factors. The 8–16% proportion of AMI patients reported in the literature with no classical risk factors is not negligible.^{1,2} The development of a vaccine against oxLDL entails a generation of OLAB and a potential protection against CHD risk.³⁰ A recent paper suggested that increased oxLDL levels may be the background for the south-to-north gradient observed for CHD incidence and mortality rates in Europe.³¹ As oxLDL is crucial in unleashing the atherosclerotic process in arteries, the hypothesis of the protective immunological reaction due to oxLDL participating in the pathophysiology of atherosclerosis becomes likely.

Characteristics and limitations of the study

The observational nature of our study limits the causal interpretation of the results. Nevertheless, the strict selection of stable AMI patients and healthy controls, both groups free from classical cardiovascular risk factors (neither group requiring lipid-lowering or antihypertensive drugs), permitted us to obtain a clear, unbiased estimate of the risk associated with OLAB levels in these patients. Our sample size of low cardiovascular profile patients, although modest, was sufficient to identify the OLAB effect. Further research is warranted to analyze the independence of the relationship of OLAB with classical risk factors in larger samples. The complexity involved in the recruitment of AMI patients without classical risk factors who are not on hypolipidemic and/or hypotensive treatment should be taken into account. The AMI patient samples analyzed in the present study were obtained at stable state 6–12 months after the event, bearing in mind that maximal changes in lipid profile occur within the first week after an AMI.³² Another limitation of our study was the inability to measure oxLDL-OLAB immune complexes, which could have hindered the interpretation of the results.

Our findings suggest that low levels of OLAB, an immunological marker of lipid oxidation, may contribute to explain a higher susceptibility to CHD, particularly in the absence of classical risk factors.

Acknowledgements

This study was funded by a grant from the Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 01/0105/01–05), FEDER-Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud

Carlos III, (Red HERACLES RD06/0009), MARATO TV3 081630, Joint contract of the Instituto de Salud Carlos III, and the Health Department of the Catalan Government Generalitat de Catalunya (CP 06/00100), Comissionat per la Universitat i Recerca del Departament d'Innovació, Universitats i Empresa de la Generalitat de Catalunya (2007-BP-B1-0068 for Marta Tomás) and by an unrestricted educational grant from Sanofi-Aventis. The CIBEROBN is an initiative of the Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. The authors appreciate the English revision of the article by Stephany Longsdale.

FORTIAM Investigators (a full roster of the FORTIAM investigators can be found at www.regicor.org/fortiam_inv) are as follows: A Alonso (H Puerta de Hierro, Madrid), N Alonso-Orcajo (H Virgen Blanca, León), R Amezcaga (H Son Dureta, Palma de Mallorca), F Arós (H Txagorritxu, Vitoria), M Ballester (H Arnau de Vilanova, Lleida), J Bruguera (H del Mar, Barcelona), MI Covas (IMIM, Barcelona), A Domínguez-Rodríguez (H Universitario de Canarias, La Laguna), R Elosua (IMIM, Barcelona), J Figueras (H Vall de Hebron, Barcelona), M Fiol (H Son Dureta, Palma de Mallorca), M Fitó (IMIM, Barcelona), C García (H Germans Trias i Pujol, Badalona), M García-González (H Universitario de Canarias, La Laguna), M Gómez (H del Mar, Barcelona), R Llorián (H Central de Asturias, Oviedo), J Marrugat (IMIM, Barcelona), H Martí (IMIM, Barcelona), T Martorell (H Clinic, Barcelona), R Masia (H Josep Trueta, Girona), L Molina (H del Mar, Barcelona), M Piqué (H Arnau de Vilanova, Lleida), JC Rodríguez Yáñez (H Universitario, Puerto Real), JM SanJosé-Garagarza (H Universitario Marqués de Valdecilla, Santander), MA Suarez-Pinilla (H Clínico Universitario, Zaragoza), J Sala (H Josep Trueta, Girona), G Sanz (H Clinic, Barcelona), E Sanz (H Txagorritxu, Vitoria), S Tello (IMIM, Barcelona), V Valle (H Germans Trias i Pujol, Badalona).

References

- 1 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *Lancet* 2004; **64**:937–952.
- 2 Gomez M, Valle V, Aros F, *et al.* Oxidized LDL, lipoprotein (a) and other emerging risk factors in acute myocardial infarction (FORTIAM Study). *Rev Esp Cardiol* 2009; **62**:373–382.
- 3 Shoenfeld Y, Wu R, Dearing L, Matsuura E. Are anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies pathogenic or protective? *Circulation* 2004; **110**:2552–2558.
- 4 Meisinger C, Baumert J, Khuseynova N, *et al.* Plasma oxidized low-density lipoprotein a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation* 2005; **112**:651–657.
- 5 Holvoet P, Mertens A, Vehamme P, *et al.* Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; **21**:844–848.
- 6 Ehara S, Ueda M, Naruko T, *et al.* Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; **103**:1955–1960.
- 7 Hoff H, O'Neil J, Chisolm GM, *et al.* Modification of low density lipoprotein with 4-hydroxynonenal induces uptake by macrophages. *Arteriosclerosis* 1989; **9**:538–549.
- 8 Matsuura E, Kobayashi K, Tabuchi M, Lopez R. Oxidative modification of low-density lipoprotein and immune regulation of atherosclerosis. *Prog Lipid Res* 2006; **45**:466–486.
- 9 Salonen JT, Korpela H, Salonen R, *et al.* Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992; **339**:883–887.
- 10 Sjögren P, Fredrikson GN, Samnegard A, *et al.* High plasma concentrations of autoantibodies against native peptide 210 of apoB-100 are related to less coronary atherosclerosis and lower risk of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008; **29**:2218–2226.
- 11 Shoji T, Kimoto E, Shinohara K, *et al.* The association of antibodies against oxidized low-density lipoprotein with atherosclerosis in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2003; **131**:S128–S133.
- 12 Shoji T, Fukumoto M, Kimoto E, *et al.* Antibody to oxidized low-density lipoprotein and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2002; **62**:2230–2237.
- 13 Monaco C, Crea F, Niccoli G, *et al.* Autoantibodies against oxidized low density lipoproteins in patients with stable angina, unstable angina or peripheral vascular disease: pathophysiological implications. *Eur Heart J* 2001; **22**:1572–1577.
- 14 Erkkilä AT, Närvenen O, Lehto S, *et al.* Autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein and cardiolipin in patients with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; **20**:204–209.
- 15 Wu R, Nityanand S, Berglund L, *et al.* Antibodies against cardiolipin and oxidatively modified LDL in 50-year-old men predict myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; **17**:3159–3163.
- 16 Rossi G, Cesari M, De Toni R, *et al.* Antibodies to oxidized low-density lipoproteins and angiographically assessed coronary artery disease in white patients. *Circulation* 2003; **108**:2467–2472.
- 17 Wilson P, Ben-Yehuda O, McNamara J, *et al.* Autoantibodies to oxidized LDL and cardiovascular risk: the Framingham Offspring Study. *Atherosclerosis* 2006; **189**:364–368.
- 18 Marrugat J, Vila J, Baena-Diez JM, *et al.* Validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR Study. *Rev Esp Cardiol* 2011; **64**:385–394.
- 19 Marrugat J, Subirana I, Comin E, *et al.* Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA study. *J Epidemiol Community Health* 2007; **61**:40–47.
- 20 Sämpi M, Ukkola O, Päivänsalo M, *et al.* Plasma interleukin-5 levels are related to antibodies binding to oxidized low-density lipoprotein and to decreased subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2008; **21**:1370–1378.
- 21 Shoji T, Nishizawa Y, Fukumoto M, *et al.* Inverse relationship between circulating oxidized low density lipoprotein (oxLDL) and anti-oxLDL antibody levels in healthy subjects. *Atherosclerosis* 2000; **148**:171–177.
- 22 Caliguri G, Nicoletti A, Poinier B, Hansson GK. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice. *J Clin Invest* 2002; **109**:745–753.
- 23 Zhou X, Stemme S, Hansson G. Evidence for a local immune response in atherosclerosis. CD4⁺ T cells infiltrate lesions of apolipoprotein-E-deficient mice. *Am J Pathol* 1996; **149**:359–366.
- 24 Palinski W, Miller E, Witztum JL. Immunization of low density lipoprotein (LDL) receptor-deficient rabbits with homologous malondialdehyde-modified LDL reduces atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; **92**:821–825.
- 25 George J, Afek A, Gilburd B, *et al.* Hyperimmunization of apo-E-deficient mice with homologous malondialdehyde low-density lipoprotein suppresses early atherogenesis. *Atherosclerosis* 1998; **138**:147–152.
- 26 Inoue T, Yaguchi I, Uchida T, *et al.* Clinical significance of the antibody against oxidized low-density lipoprotein in acute myocardial infarction. *Cardiology* 2002; **98**:13–17.
- 27 Weinbrenner T, Cladellas M, Covas MI, *et al.* High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2003; **168**:99–106.
- 28 Lopes-Virella MF, Virella G, Orchard TJ, *et al.* Antibodies to oxidized LDL and LDL-containing immune complexes as risk factors for coronary artery disease in diabetes mellitus. *Clin Immunol* 1999; **90**:165–172.
- 29 Ravetch JV, Kinet JP. Fc receptors. *Annu Rev Immunol* 1991; **9**:457–492.
- 30 Keren G, Keren P, Barshack I, Pri-Chen S, George J. The effect of intravenous immunoglobulins on intimal thickening in a mouse model of arterial injury. *Atherosclerosis* 2001; **159**:77–83.
- 31 Grau M, Guxens M, Subirana I, *et al.* AIRGENE Study Group. South-to-North gradient in lipid peroxidation in men with stable coronary artery disease in Europe. *Eur Heart J* 2007; **28**:2841–2849.
- 32 Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis* 2004; **173**:1–12.

Relationship of lipid oxidation with subclinical atherosclerosis and 10-year coronary events in general population.

Gómez M, Vila J, Elosua R, Molina L, Bruguera J, Sala J, Masia R, Covas MI, Marrugat J, Fito M.

Atherosclerosis 2014;232:134-140



Contents lists available at ScienceDirect

Atherosclerosis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/atherosclerosis

Relationship of lipid oxidation with subclinical atherosclerosis and 10-year coronary events in general population



Miquel Gómez^{a,b,c}, Joan Vila^{c,d,e}, Roberto Elosua^{c,d}, Lluís Molina^{a,b,c,e}, Jordi Bruguera^{a,b,c}, Joan Sala^{c,f}, Rafel Masjà^{c,f}, Maria Isabel Covas^{c,g,h}, Jaume Marrugat^{c,d,1}, Montserrat Fitó^{c,g,h,*,1}

^a Cardiology Department, Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain

^b Medicine Department, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain

^c Inflammatory and Cardiovascular Disease Programme (RICAD), IMIM-Hospital del Mar Medical Research Institute, Barcelona, Spain

^d Cardiovascular and Genetic Epidemiology Research Group (EGEC, REGICOR Study Group), IMIM, Spain

^e CIBER of Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Spain

^f Cardiology Department, Hospital Josep Trueta, Girona, Spain

^g Cardiovascular Risk and Nutrition Research Group (CARIN, REGICOR Study Group), IMIM, Spain

^h CIBER of Obesity Physiopathology and Nutrition (CIBEROBN), Spain

ARTICLE INFO

Article history:
Received 2 July 2013
Received in revised form
10 October 2013
Accepted 23 October 2013
Available online 7 November 2013

Keywords:
Cohort study
Biomarkers
Intima-media thickness
Oxidation
Atherosclerosis
Ankle-brachial index

ABSTRACT

Objectives: To assess 1) the association of lipid oxidation biomarkers with 10-year coronary artery disease (CAD) events and subclinical atherosclerosis, and 2) the reclassification capacity of these biomarkers over Framingham-derived CAD risk functions, in a general population.

Methods: Within the framework of the REGICOR study, 4782 individuals aged between 25 and 74 years were recruited in a population-based cohort study. Follow-up of the 4042 who met the eligibility criteria was carried out. Plasma, circulating oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) and oxLDL antibodies (OLAB) were measured in a random sample of 2793 participants.

End-points included fatal and non-fatal acute myocardial infarction (AMI) and angina. Carotid intima-media thickness (IMT) in the highest quintile and ankle-brachial index <0.9 were considered indicators of subclinical atherosclerosis.

Results: Mean age was 50.0 (13.4) years, and 52.4% were women. There were 103 CAD events (34 myocardial infarction, 43 angina, 26 coronary deaths), and 306 subclinical atherosclerosis cases. Oxidized LDL was independently associated with higher incidence of CAD events (HR = 1.70; 95% Confidence Interval: 1.02–2.84), but not with subclinical atherosclerosis. The net classification index of the Framingham-derived CAD risk function was significantly improved when ox-LDL was included (NRI = 14.67% [4.90; 24.45], $P = 0.003$). No associations were found between OLAB and clinical or subclinical events. The reference values for oxLDL and OLAB are also provided (percentiles).

Conclusions: OxLDL was independently associated with 10-year CAD events but not subclinical atherosclerosis in a general population, and improved the reclassification capacity of Framingham-derived CAD risk functions.

© 2013 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Several markers of inflammation and oxidation are associated with the atherosclerotic process. Because of the relationship

between their systemic levels and the occurrence and extent of atherosclerosis, these biomarkers have been evaluated as predictors of cardiovascular events, promoters of disease progression, and determinants of the effectiveness of cardiovascular therapies [1–3]. The oxidative conversion of low-density lipoprotein (LDL) to oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) is considered to be a key factor in the physiopathologic process that initiates and accelerates the development of the early atherosclerotic lesion [2]. Several short- to medium-term follow-up studies have reported that circulating oxLDL could be a predictor of acute coronary syndromes in the general population [4] and in coronary artery disease (CAD)

* Corresponding author. Cardiovascular Risk and Nutrition Research Group (CARIN), IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Dr. Aiguader, 88, 08003 Barcelona, Spain. Tel.: +34 93 3160724; fax: +34 93 2257550.

E-mail addresses: mfito@imim.es, mgpcaelum@hotmail.com (M. Fitó).

¹ Equally contributed as senior co-authors.

Author's personal copy

M. Gómez et al. / *Atherosclerosis* 232 (2014) 134–140

135

patients [5,6]. A few studies have looked at the relationship between oxLDL and subclinical atherosclerotic markers [7–9]. In addition, levels of antibodies against oxLDL (OLAB), the immune response to the oxLDL particle by lymphocytes, could be predictive for the progression of carotid or femoral atherosclerosis in apparently healthy subjects [10,11].

Carotid intima-media thickness (IMT) and ankle-brachial index (ABI) have been used as simple, inexpensive, and safe non-invasive indicators for the atherosclerotic process, even at the pre-symptomatic phase when intervention can improve prognosis and prevent or delay severe complications [12].

The objectives of this study were to assess 1) the association of lipid oxidation biomarkers with 10-year CAD events, and with subclinical signs of atherosclerosis and 2) the reclassification capacity of lipid oxidation biomarkers over the Framingham-derived CAD risk functions in general population. The general population reference values of circulating oxLDL and OLAB are also presented.

2. Methods

2.1. Design and participants

A population-based cohort study was designed and recruited 4782 individuals, aged between 25 and 74 years, in the province of Girona, Spain (1748 in the period 1994–96 and 3034 in the period 1999–2002), within the framework of the REGICOR study [13]. Participants who declined follow-up, or who already had symptomatic heart disease at study inclusion, or who moved out of the area under study or presented a terminal disease were excluded from the present analysis. Follow-up of the 4042 who met the eligibility criteria was carried out (See flowchart, Fig. 1). From this group 107 patients (3.8%) were lost during the long-term follow up, especially due to change in their permanent address.

Participants were initially chosen by 2-phase random sampling. In the first phase, populations were selected; in the second, the same number of men and women for each population, stratified by 10-year age groups, was selected from the most recent census (1991

and 1999, respectively). The participation rate was above 71% [13]. All participants were duly informed and signed their consent. The local ethics committee approved the study.

2.2. Lipid oxidation biomarkers and routine laboratory determinations

Biological samples from the population controls were obtained in the baseline recruitment visit after 10–14 h fasting, coded, shipped to a central laboratory, and frozen at -80°C until the assay. To guarantee the technical quality of the assays, no previous freeze–thaw cycles were permitted.

Two markers of systemic lipid oxidation, oxLDL and OLAB, were determined in a random sample of 2793 participants out of the 4042 that were potentially eligible. Plasma oxLDL was determined by an ELISA sandwich procedure using the murine monoclonal antibody mAB-4E6 as capture antibody and a peroxidase-conjugated antibody against oxidized ApoB bound to the solid phase (oxLDL, Mercodia AB, Uppsala, Sweden) [2]. Levels of OLAB were measured in plasma by ELISA, using copper-oxidized LDL coated onto microtiter strips as antigen and specific peroxidase-conjugated anti-human IgG antibodies to detect the presence of bound antibodies (OLAB, Biomedica, Vienna, Austria). The inter-serial coefficients of variation were 11.45% and 9.98% for OLAB and oxLDL, respectively. Analytical inter-assay imprecision, expressed as coefficient of variation, was assessed from 20 day-to-day measurements of control samples.

Serum glucose, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides were determined by enzymatic methods (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) in a Cobas Mira Plus autoanalyzer (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). Whenever triglycerides were $<300\text{ mg/dL}$, LDL cholesterol was calculated by the Friedewald equation. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) was determined by immunoturbidimetry (ABX Diagnostic, Montpellier, France). Quality control was performed with the External Quality Assessment-WHO Lipid Program (WHO, Prague, Czech Republic) and Monitor-Quality Control Program (Baxter Diagnostics, Duding, Switzerland).

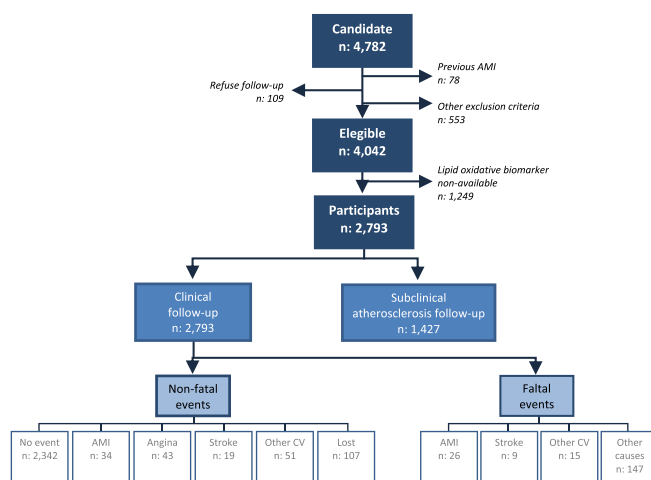


Fig. 1. Flowchart of participants included in the study. AMI: acute myocardial infarction; CV: cardiovascular.

Author's personal copy

136

M. Gómez et al. / Atherosclerosis 232 (2014) 134–140

2.3. Follow-up for CAD events of interest

All participants were contacted by telephone every two years until 2010 to detect incident CAD events. Follow-up of those participants included in the first survey (1994–96) was censored at 10 years. Non-fatal events during follow-up were ascertained by a standardized telephone questionnaire, review of medical records, linkage with a regional myocardial infarction population registry, and cross-check of all these data. Fatal events were identified from the regional and national mortality registers covering the whole population included in this study. Deaths and suspected cardiovascular events were classified by an Event Committee using standardized criteria. Admission due to fatal or non-fatal acute myocardial infarction, angina pectoris, or death from coronary artery disease were the events of interest.

2.4. Follow-up for subclinical atherosclerosis

All the REGICOR participants were invited to a follow-up examination undertaken between 2007 and 2010. ABI and IMT were measured at the end of the follow up period in 1427 participants of those with lipid oxidation biomarkers. ABI was measured with a continuous 8 MHz probe Doppler device (SONICAID 421, Oxford Instruments). Systolic blood pressure was measured in both brachial arteries and posterior tibial and dorsalis pedis arteries of both lower limbs after 5 min rest. Right and left ABIs were then calculated, taking the highest distal vessel pressure of each lower limb and the mean brachial pressure. ABI <0.9 in either leg was considered pathological, ABI of 0.9–1.39 was considered normal, and ABI >1.39 was excluded from evaluation because the possible influence of arterial wall stiffness made it impossible to discard arterial obstruction [12].

An Acuson Aspen[®] ultrasound instrument equipped with an L7 5–12 MHz near-field small-parts vascular transducer was used to non-invasively measure carotid IMT. The IMT was defined as the distance between the leading edges of the lumen-intima interface and the media-adventitia interface of the far wall. The provided results are the maximum IMT (in millimeters) between both sides at common carotid artery. We considered the top-quintile of IMT as a significant plaque.

2.5. Other measurements

Smoking habit and cholesterol treatment were determined by a standardized questionnaire. Hypertension was defined as use of antihypertensive agents or systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg, calculated as the average of 2 readings taken at least 5 min apart. Diabetes was defined as use of insulin or hypoglycaemic agents or fasting blood glucose >125 mg/dl. Body mass index (BMI) was calculated as weight (kg) divided by height (m) squared.

2.6. Statistical analyses

The OxLDL values were log-transformed owing to their non-normal distribution. Chi-square tests for categorical variables and Student *t*-test or Mann Whitney *U*-tests were used. Areas under the receiver operating characteristics (ROC) curves were calculated using Somers Dxy rank correlation for a censored response variable. Net reclassification index (NRI) was computed to assess whether the inclusion of oxLDL improved individual risk stratification calculated with REGICOR-Framingham adapted cardiovascular risk charts [14]. To deal with missing values in covariates, a multiple imputation analysis was done. The statistical analyses were performed by R version 2.15.1 (R: a language and environment for

statistical computing R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

3. Results

The median follow-up for coronary events was 9.06 years. There were no differences in the sociodemographic and main clinical characteristics between participants with and without lipid oxidation biomarkers determined.

The baseline characteristics of the population included in the study are shown in Table 1 by development of CAD event (Panel A) and by presence of subclinical signs of atherosclerosis (Panel B). Of the 2793 subjects (mean age 50.0 (13.4), 52.4% women), 103 had a CAD clinical event (34 non-fatal AMI, 43 angina and 26 CAD deaths). Of the 306 participants with a subclinical atherosclerosis, 268 were at the top quintile of IMT values and 57 had an ABI <0.9 (19 had both). In our study, oxLDL was higher in those with clinical and subclinical events. OLAB concentration was not associated with subclinical atherosclerosis or coronary clinical events.

Bivariate analysis of the top oxLDL quintile versus all other quintiles (1–4 quintiles) with other participant characteristics is summarized in Table 2. In the follow-up, subjects in the top oxLDL

Table 1
Baseline characteristics of a general population cohort by coronary artery disease event in Panel A and by subclinical atherosclerosis in Panel B.

Panel A	Clinical event		P-value
	No	Yes	
	N = 2690	N = 103	
Age mean (years) ^a	49.5 (13.5)	60.0 (9.94)	<0.001
Sex: female	1451 (53.9%)	31 (30.1%)	<0.001
Diabetes	301 (11.4%)	26 (26.0%)	<0.001
Hypertension	1045 (39.8%)	75 (75.0%)	<0.001
Smoker	687 (25.9%)	27 (26.5%)	0.992
Cholesterol treatment	137 (5.09%)	12 (11.7%)	0.007
Total cholesterol (mg/dl) ^a	221 (42.1)	241 (45.9)	<0.001
LDL cholesterol (mg/dl) ^a	149 (37.4)	167 (41.6)	<0.001
HDL cholesterol (mg/dl) ^a	52.0 (13.2)	44.6 (12.6)	<0.001
C-reactive protein (mg/dL)	0.11 [0.04; 0.34]	0.29 [0.12; 0.75]	<0.001
Triglycerides (mg/dl)	88.0 [67.0; 121]	125 [91.0; 176]	<0.001
Body mass index (Kg/m ²) ^a	27.3 (4.51)	29.1 (4.41)	0.003
Ankle-brachial index < 0.9	57 (3.00%)	6 (12.2%)	0.004
Maximum IMT (mm)	0.66 [0.58; 0.77]	0.82 [0.71; 0.90]	<0.001
Top-quintile IMT	268 (19.0%)	17 (53.1%)	<0.001
Oxidized LDL (U/L)	53.2 [38.5; 71.8]	65.1 [47.1; 84.2]	<0.001
Top-quintile oxidized LDL	509 (18.9%)	31 (30.1%)	0.007
Antibodies against oxLDL (U/L)	343 [193; 627]	291 [153; 569]	0.118
Panel B	Subclinical event		P-value
	No	Yes	
	N = 1121	N = 306	
Age mean (years) ^a	45.4 (12.4)	58.1 (10.0)	<0.001
Sex: female	642 (57.2%)	132 (43.1%)	<0.001
Diabetes	87 (7.87%)	50 (16.7%)	<0.001
Hypertension	341 (30.9%)	195 (65.4%)	<0.001
Smoker	289 (26.0%)	63 (20.9%)	0.082
Cholesterol treatment	40 (3.57%)	20 (9.48%)	<0.001
Total cholesterol (mg/dl) ^a	216 (41.4)	232 (42.9)	<0.001
LDL cholesterol (mg/dl) ^a	143 (36.6)	157 (37.6)	<0.001
HDL cholesterol (mg/dl) ^a	53.0 (13.1)	51.2 (13.2)	0.043
C-reactive protein (mg/dL)	0.08 [0.03; 0.29]	0.18 [0.08; 0.40]	<0.001
Triglycerides (mg/dl)	85.0 [65.0; 117]	102 [76.0; 138]	<0.001
Body mass index (Kg/m ²) ^a	26.9 (4.48)	28.3 (4.22)	<0.001
Oxidized LDL	51.8 [37.1; 69.3]	57.8 [42.6; 76.7]	<0.001
Top-quintile oxidized LDL	187 (16.7%)	75 (24.5%)	0.002
Antibodies against oxLDL (U/L)	342 [192; 649]	334 [183; 657]	0.683

OLAB, oxidized low-density lipoprotein antibodies; IMT, intima-media thickness; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein.

^a Standard deviation.

Author's personal copy

M. Gómez et al. / Atherosclerosis 232 (2014) 134–140

137

quintile had a higher incidence of AMI or angina ($P = 0.007$), carotid atheroma plaques (top IMT quintile) ($P = 0.002$), and abnormal ABI ($P = 0.029$). Of all the risk factors, only diabetes and smoking were not associated with the higher quintile of oxLDL. In the multivariate analyses, oxLDL was independently associated with CAD events, but not with subclinical events (Table 3). In the multiple imputation analyses the magnitude of the association between oxLDL and clinical events was similar and consistent with the main analyses, although the association in model 2 and 3 was not statistically significant. From the overall group, 248 participants (8.88%) commenced lipid-lowering therapy during the follow-up. The inclusion of this variable in both previous models did not modify the independent association of oxLDL in the analysis for clinical events ($P = 0.235$) and for subclinical events ($P = 0.222$). The discriminant capacity of the predictive models (REGICOR-Framingham adapted cardiovascular risk function) with classical risk factors did not change when oxLDL was added to the model (c -statistics = 0.79 for both models, without and with oxLDL). However, reclassification improved when oxLDL was added to the classical predictive model (NRI = 14.67% [4.90; 24.45], $P = 0.003$).

The Spearman correlation coefficient between IMT and oxLDL was 0.133 ($P < 0.001$), and between ABI and oxLDL was 0.001 ($P = 0.967$). There was no significant correlation between IMT and ABI ($r = 0.005$, $P = 0.836$). The relationship between level of oxLDL and the age of patient at the time of an event was not significant too ($P = 0.774$).

Fig. 2 shows the oxLDL and OLAB distribution for men and women by age group in our general population.

4. Discussion

4.1. OxLDL and clinical events

In this prospective 10-year population-based cohort study, circulating oxLDL was independently associated with the onset of CAD events but not with subclinical atherosclerosis indicators. Moreover oxLDL improves the predictive capacity of classical risk function measured by the reclassification.

Table 2

Participant characteristics by top quintile versus rest of oxidized low-density lipoprotein values.

	Oxidized LDL		P-value
	1–4 Quintiles N = 2253	Top quintile N = 540	
AMI or angina in follow-up	3.20%	5.74%	0.007
Ankle-brachial index < 0.9	2.76%	5.10%	0.029
Top-quintile IMT	18.2%	26.6%	0.002
Maximum IMT (mm)	0.80 [0.70; 0.95]	0.85 [0.73; 1.01]	0.001
Antibodies against oxLDL (U/L)	346 [197; 638]	326 [171; 570]	0.082
Age mean (years) ^a	49.1 (13.6)	53.4 (12.3)	<0.001
Sex: female	54.9%	45.4%	<0.001
Diabetes	11.7%	13.2%	0.367
Hypertension	39.1%	49.7%	<0.001
Smoker	26.7%	22.6%	0.058
Cholesterol treatment	4.62%	8.33%	0.001
Total cholesterol (mg/dl) ^a	216 (40.5)	246 (41.3)	<0.001
LDL cholesterol (mg/dl) ^a	144 (35.9)	173 (36.3)	<0.001
HDL cholesterol (mg/dl) ^a	52.5 (13.3)	48.6 (12.3)	<0.001
C-reactive protein (mg/dL)	0.11 [0.04; 0.33]	0.16 [0.06; 0.40]	0.002
Triglycerides (mg/dl)	85.0 [65.0; 117]	110 [80.0; 150]	<0.001
Body mass index (Kg/m ²) ^a	27.2 (4.53)	28.1 (4.38)	<0.001

AMI, acute myocardial infarction; OLAB, oxidized low-density lipoprotein antibodies; IMT, intima-media thickness; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein.

^a Standard deviation.

Table 3

Hazard ratio of coronary artery disease event [panel A] and odds ratio of subclinical atherosclerotic disease [panel B] for one unit of the log (oxidized LDL).

	Multivariate analyses 95% CI			Multiple imputation of covariates 95% CI		
	HR	Lower	Upper	HR	Lower	Upper
Panel A						
Coronary artery disease event						
Model 1	1.93	1.22	3.03	1.75	1.07	2.84
Model 2	1.72	1.03	2.87	1.53	0.92	2.53
Model 3	1.70	1.02	2.84	1.52	0.92	2.52
Panel B						
Subclinical atherosclerosis						
Model 1	1.24	0.90	1.70	1.10	0.81	1.51
Model 2	0.97	0.68	1.39	1.00	0.71	1.40
Model 3	0.96	0.67	1.37	0.99	0.70	1.39

LDL, low-density lipoprotein; CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

Model 1: adjusted for age, sex and cohort (1995–96 or 1999–2002).

Model 2: adjusted as model 1 and LDL cholesterol, smoking, hypertension and diabetes mellitus.

Model 3: adjusted as model 2 and lipid lowering treatment and 2000 cohort.

Our findings concur with previous reports [3–5] showing the association between circulating oxLDL and cardiovascular diseases. In a series of 135 CAD patients, oxLDL levels were positively correlated with the severity of acute coronary syndromes [3]. Nishi et al. reported that oxLDL levels in plasma and carotid plaques from patients undergoing carotid endarterectomy were related to plaque instability [8]. Other authors have also reported high oxLDL levels in CAD patients versus control subjects [2,15]. In a recent 10-year follow-up study including 1260 elderly inhabitants, circulating oxLDL stand out as a risk factor for all-cause mortality independent of major confounding attributes [16]. Another population-based study recently showed that increased oxLDL concentrations were associated with an increased risk of incident CAD, in the follow-up of 2060 individuals [17]. Nevertheless, this significance is attenuated after additional adjustment for lipid and inflammatory profile and endothelial dysfunction markers. It must be highlighted that the available assays to measure oxLDL, and lipid oxidation markers in general, vary considerably and this makes it difficult to compare data [10,18].

Possible associated mechanisms linked to LDL oxidation that could explain plaque instability and the association of oxLDL with incident coronary events includes collagen synthesis in smooth muscle cells, induction of apoptosis, inhibition of nitric oxide function (vasospasm), and increases in a wide variety of proinflammatory cytokines in macrophages [19].

4.2. OxLDL and subclinical events

We observed an association between oxLDL levels with subclinical events (maximal IMT and ABI <0.9) in the bivariate analysis. However, the odds ratio (OR) for oxLDL was no longer significant after adjustment for potential confounders.

Carotid IMT measurement is useful in screening for atherosclerosis and as a surrogate measurement for response to disease interventions [20]. In a series of 146 men with previous coronary artery bypass graft surgery, the IMT was related to risk for coronary events beyond that predicted by coronary artery measures of atherosclerosis in the coronary angiography and lipid measurements [21]. In a meta-analysis of 8 studies with 37,197 subjects, carotid IMT was a strong predictor of future vascular events, although the relative risk per IMT difference was slightly higher for stroke than for myocardial infarction [22].

In very specific population subgroups, oxLDL has been related to subclinical events, as in Swedish men with a mean age of 58 years and higher levels than our population for total cholesterol

Author's personal copy

138

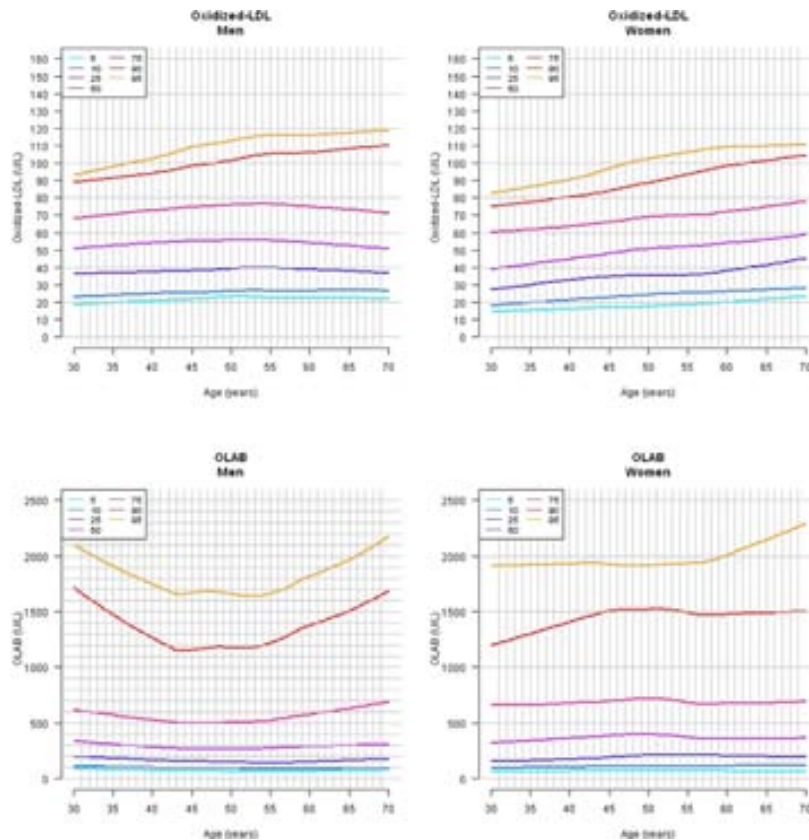
M. Gómez et al. / *Atherosclerosis* 232 (2014) 134–140

Fig. 2. Percentile population distribution of oxidized low-density lipoprotein (LDL) -for the Mercodia method- and oxidized low-density lipoprotein antibodies (OLAB) by age and sex in a general population cohort. (OxLDL (mean): 60.0 U/L (SD 27.0) U/L and 54.4 U/L (SD 26.0) for men and women respectively. OLAB (median): 300 U/L (5th–95th percentile: 74.4–1681) and 363 U/L (5th–95th percentile: 80.4–1810), for men and women respectively)

(233 mg/dl versus 221 mg/dl) and oxLDL (85 U/l versus 58 U/l) [9]. In another subgroup, asymptomatic members of Familial Combined Hyperlipidemia families, oxLDL was independently associated with carotid IMT and could be used as a marker of early atherosclerosis [23].

In our study, oxLDL was not related to ABI <0.9, which has a sensitivity and specificity of 95% for detecting angiographically positive peripheral artery disease [24]. Other authors report that oxLDL was independently associated with femoral plaques, but not with carotid artery wall damage [25]. In their study, oxLDL was also related to the presence of femoral plaques in 54% of cases with carotid plaques and elevated oxLDL concentrations. Circulating oxLDL has been proposed as a marker of unstable echolucent plaque phenotype in the femoral artery in men as well as a marker of progression in small-vessel disease stroke [26].

4.3. Antibodies against oxidized LDL

In our work and others [27], OLAB concentration was not related to clinical events or subclinical signs of atherosclerosis. In contrast, low IgM antibodies against phosphorylcholine could predict

cardiovascular disease in a 5- to 7-year follow-up [28]. In addition, Fukumoto et al. reported an inverse relationship between OLAB and carotid IMT in healthy subjects [11]. OLAB indirectly measures the immunologic individual response to lipid oxidation, thus a high inter-individual variability exists. Together with the fact that the available OLAB laboratory methodologies vary considerably, this limits comparability of the scarce number of publications [10]. This variability probably renders OLAB assessment less useful than the more specific oxLDL analysis.

4.4. Role of hypocholesterolemic therapy

In our follow-up recruiting of a general population, in which only 5.33% received lipid-lowering drugs, higher levels of oxLDL in the treated group were observed but had no effect on outcome after adjusting by other co-variables (Table 3). Statins interfere with oxidation in several ways that may contribute to reducing the atherogenic process. In addition to direct antioxidant effects, statins reduce circulating oxLDL and inhibit their uptake by macrophages. They also reduce circulating markers of oxidation such as F2-isoprostane and nitrotyrosine and inhibit oxidant enzymes activity.

Author's personal copy

M. Gómez et al. / *Atherosclerosis* 232 (2014) 134–140

139

Otherwise, in acute coronary syndromes patients, MIRACL researchers reported that atorvastatin treatment could increase oxidized phospholipids on apolipoprotein B [6]. Similarly, statin therapy could increase levels of lipoprotein (a) and of oxidized phospholipids and malondialdehyde on apolipoprotein B particles [7]. These studies hypothesize that mobilization of oxidized phospholipids may occur from sites of inflammation of atherosclerotic lesions, even via transfer from other lipoproteins to oxidized phospholipids acceptors, such as lipoprotein(a), which strongly binds oxidized phospholipids [28].

4.5. Study strengths and limitations

The cohort analyzed in the present study was recruited in two periods (1994–6 and 1999–2002). To ensure consistency we compared their baseline characteristics and no clinically relevant differences were observed. In addition, we stratified the analyses by survey and adjusted our models for period of recruitment; the main results and conclusion remained similar.

Careful sample preservation, centralization of analyses, and rigorous quality control assurance were performed to avoid variability between methodologies and guarantee the comparability of results between surveys conducted in different time periods. Longitudinal stability of the oxLDL determination has been reported when samples were well preserved [29]. In addition, the randomized subsample with no oxLDL determination in the study did not differ from the overall group. Nevertheless, the intra-individual variability of oxLDL during the follow-up was not assessed and this is a limitation inherent to the design of our study. Further studies are warranted to analyze the association between changes in oxLDL and CAD incidence.

A limitation of this study, and most other current population series, is that subclinical coronary atherosclerosis was not directly assessed by coronary angiography. Carotid IMT and ABI are indirect methods to measure subclinical atherosclerosis. However, their predictive capacity is well established for both in clinical practice. To our knowledge, this is one of the largest cohort, with the longest follow-up, reported with carotid IMT, ABI, OLAB and oxLDL measurements. Even so, our findings must be confirmed in other cohorts, and cost-benefit studies are required before oxLDL can be embraced as a clinically useful screening tool for the general population. Data from this cohort also provide reference values for oxLDL and OLAB in our general population.

5. Conclusions

In a population-based cohort with low incidence of CAD, increased plasma levels of oxLDL are an independent risk factor of future clinical events and improve the reclassification capacity of Framingham-derived CAD risk functions. This relationship is independent of other traditional cardiovascular risk factors. In contrast, this biomarker was not related to subclinical atherosclerosis as assessed by carotid IMT or ABI examinations. Also we presented the table of normal values of oxLDL and OLAB in the general population.

Acknowledgments

This study was funded by a grant from the Instituto de Salud Carlos III FEDER-Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) PI010105, PI081327, and PI1101801; FEDER-Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III (Red HERACLES RD06/0009); MARATO TV3 (081630), Miguel Servet SNS contract (CP06/00100); Comissionat per la Universitat i Recerca, Departament d'Innovació, Universitats i Empresa of the Generalitat de Catalunya,

Agència de gestió ajuts universitaris de recerca (AGAUR 2009 SGR 1195); Sociedad Española De Cardiología (SEC 2010); The CIBEROBN and CIBERESP are initiatives of the Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. We appreciate the English revision of the manuscript by Elaine Lilly, PhD.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.026>.

References

- [1] Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–26.
- [2] Holvoet P, Mertens A, Vehamme P, et al. Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:844–8.
- [3] Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;103:1955–60.
- [4] Meisinger C, Baumert J, Khuseynova N, Loewel H, Koenig W. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation* 2005;112:651–7.
- [5] Gomez M, Valle V, Arós F, et al. Oxidized LDL, lipoprotein (a) and other emerging risk factors in acute myocardial infarction (FORTIAM Study). *Rev Esp Cardiol* 2009;62:373–82.
- [6] et al. MIRACL Study Investigators. Relationship of oxidized phospholipids and biomarkers of oxidized low-density lipoprotein with cardiovascular risk factors, inflammatory biomarkers, and effect of statin therapy in patients with acute coronary syndromes: results from the MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2186–96.
- [7] Choi SH, Chae A, Miller E, et al. Relationship between biomarkers of oxidized low-density lipoprotein, statin therapy, quantitative coronary angiography, and atheroma: volume observations from the REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:24–32.
- [8] Nishi K, Itabe H, Uno M, et al. Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1649–54.
- [9] Wallenfeldt K, Fagerberg B, Wikstrand J, Hulthe J. Oxidized low-density lipoprotein in plasma is a prognostic marker of subclinical atherosclerosis development in clinically healthy men. *J Intern Med* 2004;256:413–20.
- [10] Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R, et al. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992;339:883–7.
- [11] Fukumoto M, Shoji T, Emoto M, Kawagishi T, Okuno Y, Nishizawa Y. Antibodies against oxidized LDL and carotid artery intima-media thickness in a healthy population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:703–7.
- [12] Barth J. An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. *Am J Cardiol* 2002;89(Suppl.):32B–9B.
- [13] et al. on behalf of the REGICOR Investigators. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995–2000–2005) in northeastern Spain. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:653–9.
- [14] Marrugat J, Subirana I, Comin E, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA study. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:40–7.
- [15] Weinbrenner T, Cladellas M, Covas MI, et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2003;168:99–106.
- [16] Linna M, Ahotupa M, Loppinen MK, Irjala K, Vasankari T. Circulating oxidized LDL lipids, when proportioned to HDL-c, emerged as a risk factor of all-cause mortality in a population-based survival study. *Age Ageing* 2013;42:110–3.
- [17] Koenig W, Karakas M, Zierer A, et al. Oxidized LDL and the risk of coronary heart disease: results from the MONICA/KORA Augsburg study. *Clin Chem* 2011;57:1196–200.
- [18] Fraley AE, Tsimikas S. Clinical applications of circulating oxidized low-density lipoprotein biomarkers in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:502–9.
- [19] Steinberg D. The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update. *J Lipid Res* 2009;50:S376–81.
- [20] Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* 1994;236:567–73.
- [21] Hodis H, Mack W, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998;128:262–9.
- [22] Lorenz M, Markus H, Bots M, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459–67.
- [23] Liu M, Ylitalo K, Salonen R, Salonen J, Taskinen MR. Circulating oxidized low-density lipoprotein and its association with carotid intima-media thickness in

Author's personal copy

140

M. Gómez et al. / *Atherosclerosis* 232 (2014) 134–140

- asymptomatic members of Familial Combined Hyperlipidemia families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1492–7.
- [24] Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1463–9.
- [25] , et alon behalf of the Asklepios Investigators. Femoral plaques confound the association of circulating oxidized low-density lipoprotein with carotid atherosclerosis in a general population aged 35 to 55 Years. The Asklepios study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1563–8.
- [26] Cuadrado-Godia E, Ois A, Garcia-Ramallo E, et al. Biomarkers to predict clinical progression in small vessel disease strokes: prognostic role of albuminuria and oxidized LDL cholesterol. *Atherosclerosis* 2011;219:368–72.
- [27] Tsouli SG, Kiortsis DN, Xydis V, Argyropoulou MI, Elisaf M, Tselepis AD. Antibodies against various forms of mildly oxidized low-density lipoprotein are not associated with carotid intima-media thickness in patients with primary hyperlipidemia. *Angiology* 2006;57:615–22.
- [28] de Faire U, Su J, Hua X, et al. Low levels of IgM antibodies to phosphorylcholine predict cardiovascular disease in 60-year old men: effects on uptake of oxidized LDL in macrophages as a potential mechanism. *J Autoimmun* 2010;34:73–9.
- [29] Holvoet P, Macy E, Landeloos M, et al. Analytical performance and diagnostic accuracy of immunometric assays for the measurement of circulating oxidized LDL. *Clin Chem* 2006;52:760–4.

Supplementary Table 1. Baseline characteristics of participants stratified by subgroup with oxLDL determinations and subgroup without

	Determination of oxLDL		P-value
	Yes	No	
	N=2,793	N=1249	
Age mean (years) *	49.9 (13.5)	50.0 (13.2)	0.834
Sex: Female	1482 (53.1%)	635 (50.8%)	0.203
Diabetes	327 (12.0%)	157 (13.4%)	0.239
Hypertension	1120(41.1%)	490 (42.3%)	0.505
Smoker	714 (25.9%)	315 (25.8%)	0.959
Cholesterol treatment	149 (5.33%)	70 (5.60%)	0.783
Total cholesterol (mg/dl) *	221 (42.4)	220 (43.2)	0.279
LDL cholesterol (mg/dl) *	149 (37.7)	148 (39.1)	0.279
HDL cholesterol (mg/dl) *	51.8 (13.2)	50.7 (13.0)	0.025
Triglycerides (mg/dl)	89.0 [67.0; 123]	92.0 [70.0; 128]	0.042
Body mass index (Kg/m ²)*	27.4 (4.52)	27.5 (4.60)	0.587
Right Ankle brachial index < 0.9	1.12 (0.14)	1.12 (0.14)	0.534
Left Ankle brachial index < 0.9	1.12 (0.14)	1.12 (0.16)	0.810
Systolic Blood Pressure (mmHg)	130 (20.8)	129 (20.6)	0.398
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	78.1 (10.6)	78.7 (10.7)	0.107

* (Standard deviation)

LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein

Supplementary Table 2. Baseline characteristics of participants stratified by survey

	1994-96 survey	1999-2002 survey	P-value
	N=1,206	N=1,587	
Age mean (years) *	50.3 (13.8)	49.6 (13.2)	0.197
Sex: Female	650 (53.9%)	832 (52.4%)	0.463
Diabetes	149 (12.4%)	178 (11.7%)	0.622
Hypertension	476 (39.56%)	644 (42.4%)	0.133
Smoker	305 (25.5%)	409 (26.2%)	0.715
Cholesterol treatment	58 (4.81%)	91 (5.73%)	0.321
Total cholesterol (mg/dl) *	222 (43.8)	221 (41.3)	0.336
LDL cholesterol (mg/dl) *	150 (39.2)	148 (36.5)	0.154
HDL cholesterol (mg/dl) *	51.9 (13.2)	51.7 (13.3)	0.658
Triglycerides (mg/dl)	90.0 [67.0; 1263]	89.0 [68.0; 120]	0.481
Systolic Blood Pressure (mmHg)	130 (20.1)	129 (21.1)	0.578
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	75.6 (11.4)	80.0 (9.57)	<0.001

* (Standard deviation)

LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein

Supplementary Table 3. Reclassification table to assess whether the inclusion of Ox-LDL improves the classification of individuals among risk groups calculated with REGICOR-adapted risk function.

	≤0.05	> 0.05 & ≤ 0.10	> 0.10 & ≤ 0.15	> 0.15
ALL				
<0.05	1397	74	0	0
≥ 0.05 & < 0.10	57	397	56	0
≥ 0.10 & < 0.15	0	21	83	28
≥ 0.15	0	1	11	63
OUTCOME				
<0.05	28	6	0	0
≥ 0.05 & < 0.10	1	27	6	0
≥ 0.10 & < 0.15	0	0	10	6
≥ 0.15	0	0	1	12
NO-OUTCOME				
<0.05	1369	68	0	0
≥ 0.05 & < 0.10	56	370	50	0
≥ 0.10 & < 0.15	0	21	73	22
≥ 0.15	0	1	10	51

10.1 Factors de risc emergents i absència *real* de factors de risc clàssics a l'infart agut de miocardi

Els resultats de la primera publicació d'aquesta tesi mostren com la prevalença *real* de pacients amb un IAM sense FR clàssics, quan es porta a terme una recerca exhaustiva d'aquests FR (dislipèmia, hipertensió arterial, diabetes mellitus i hàbit tabàquic), i no només basada en l'anecedent referit pel pacient, com es fa a la pràctica clínica habitual, és d'un 8% (la prevalença basada en la informació aportada pel pacient hagués estat d'un 13,2%). Les dades obtingudes pel que fa a la presència de FR clàssics són lleugerament inferiors a les de l'estudi InterHeart (Yusuf S, 2004) i altres sèries (Greenland P, 2003), que estimen l'absència de FR clàssics a l'IAM entre un 15 i un 20%. Aquestes dades ens confirmen que la proporció real de pacients que no presenten cap factor de risc a l'IAM és baixa i sensiblement inferior al que s'havia publicat en altres sèries, llurs resultats no s'han replicat posteriorment (Futterman LG, 1998).

A la nostra sèrie els pacients sense FR clàssics eren els de major edat, fet explicable per la menor taxa de fumadors a edats avançades tal com reflexen publicacions prèvies (Khot U, 2003). En canvi entre els més joves, el FR clàssic que més freqüentment presentaven era l'hàbit tabàquic, fet també observat a altres treballs, on més del 70% dels pacients que presenten un IAM abans dels 45 anys eren fumadors actius (Hackam D, 2003) (Rosengren A, 1990).

Al nostre estudi es formulava la hipòtesi de que els pacients amb un IAM sense FR clàssics podrien estar més exposats a FR emergents, fet suggerit a altres publicacions (Helfand M, 2009) però que no s'ha confirmat als nostres resultats.

En el primer treball que conforma aquesta tesi, únicament la LDLox i la Lp(a) es van relacionar de forma independent amb el pronòstic a 6 mesos en un grup de pacients que podem considerar amb un IAM de baix risc. Pel que fa a la LDLox, diverses publicacions han mostrat que els pacients afectes de CI presenten nivells superiors de LDLox que les persones sanes (Weinbrenner T, 2003), i que les seves concentracions sèriques poden relacionar-se amb més events coronaris (Meisinger C, 2005), fins i tot, amb major extensió de la malaltia ateroscleròtica (Tsimikas S, 2005) (Ehara S, 2001). Pel que fa al valor pronòstic dels marcadors d'oxidació lipídica a les síndromes coronàries agudes, el present estudi complementa a treballs previs, especialment pel que fa als pacients sense FR clàssics (Armstrong E, 2006). En aquests pacients l'ús d'estatines ha demostrat disminuir els fosfolípids associats a la apolipoproteïna B-100, com la LDLox, en pacients amb malaltia coronària (Tsimikas S, 2004). Diverses investigacions han demostrat la capacitat antioxidant d'aquests fàrmacs (Rosenson R, 2004).

L'altre factor de risc emergent amb valor pronòstic en aquest treball, ha estat la Lp(a), partícula amb capacitat quimiotàctica i inhibidora de la trombólisi a regions vasculars lesionades, s'ha relacionat amb la presència i extensió de malaltia coronària (Tsimikas S, 2005) i ha demostrat, a treballs previs, el seu potencial predictor d'events cardiovasculars, especialment en

pacients diabètics (Saely CH, 2006). No trobem a la literatura publicats punts de tall amb valor pronòstic per aquests dos factors emergents de risc (60 mg/dl per Lp(a) i 74 U/l per LDLox), en pacients després d'un IAM sense FR clàssics.

Crida l'atenció que al nostre treball, la proteïna C reactiva d'alta sensibilitat (PCRas) no presentés poder pronòstic a 6 mesos en aquest grup de pacients, donat que en algunes publicacions s'ha mostrat un augment de risc en pacients amb PCRas elevada (Sánchez P, 2006) (Fournier JA, 2008) (Acevedo M, 2007) (Huelmos A, 2005), especialment si són superiors a 3 mg/l. Tot i això, també podem veure altres treballs, que mostren que la PCRas en alguns grups pot tenir un poder de predicció d'events moderat o nul (Danesh J, 2004). A la nostra sèrie, la manca de poder predictiu de la PCRas podria explicar-se per l'exclusió dels pacients que no van sobreviure les primeres 24 hores de l'ingrés, moment en que es va recollir la mostra sèrica. Al nostre grup de pacients tampoc vam trobar relació amb el fibrinogen ni la homocisteïna, a diferència d'altres treballs que suggerien la seva utilitat clínica (Hackam D, 2003) (Braunwald E, 1997).

10.2 Els pacients amb un IAM sense factors de risc clàssics, tenen baixos nivells d'anticossos anti-LDL oxidada

En aquest segon treball apreciem que els pacients que han patit un IAM sense cap FR clàssic, mesurats fora de la fase aguda, presenten nivells inferiors d'anticossos anti-LDL oxidada que els controls sans (també sense FR clàssics). Tenint en consideració que cap dels dos grups rebia fàrmacs que poguessin interferir en l'estat oxidatiu d'aquests, com ara fàrmacs hipolipemians ni hipotensors. Altres estudis han publicat resultats similars als nostres, mostrant una relació inversa entre els nivells d'aquests auto-anticossos i diverses manifestacions d'aterosclerosi, com també en pacients amb un alt perfil de risc (com els que acumulen diversos FR clàssics (Shoenfeld Y, 2004). Aquest paper protector ha estat demostrat a diverses series, en pacients amb un risc inferior d'IAM i una menor extensió de la malaltia coronària (Sjögren P, 2008). En el mateix sentit, s'ha demostrat una relació inversa entre els nivells d'anticossos anti-oxLDL i la càrrega ateroscleròtica en pacients amb insuficiència renal avançada (Shoji T, 2003), així com amb la mortalitat de causa cardiovascular (Shoji T, 2002).

Tanmateix, els nivells d'interleucina-5, un mediador de la inflamació en les plaques ateromatoses, han estat relacionats amb els nivells d'anti-LDLox i amb menor càrrega d'aterosclerosi subclínica (Sämpi M, 2008). Totes aquestes evidències ens parlen d'un paper protector, mediat per la immunitat humoral, en front del desenvolupament d'aterosclerosi, com també ho recolzen altres treballs (Shoji T, 2000) (Caliguri G, 2002) (Mayr M, 2006). El paper fisiològic que fan els anticossos anti-LDLox podria ser l'eliminació de molècules de LDLox circulants, formant immunocomplexes antigen-anticòs, disminuint així la probabilitat de formació de plaques d'ateroma potencialment inestables (Lopes-Virella MF, 1999).

El mecanisme pels quals es dona aquesta protecció immunològica han estat estudiats en models animals. Per exemple, al transferir limfòcits B a ratolins hipercolesterolèmics, aquests desenvolupen menys aterosclerosi (Caliguri G, 2002). També s'ha demostrat immunitzant a conills o ratolins amb derivats de LDL, que aquest produïen un pic d'anticossos IgG anti-LDL i presentaven menys aterosclerosi (Palinski H, 1995) (George J, 1998).

Però d'altra banda, també hi han treballs que parlen del paper aterogènic dels anticossos contra LDLox, aquest fet s'explica per què s'han fet servir altres mètodes de detecció d'anticossos com ara la identificació d'anticossos que formen immunocomplexes circulants (i no lliures) (Shoenfeld Y, 2004) (Lopes-Virella MF, 1999) –al nostre estudi es determinen anticossos lliures o bé tècniques poc convencionals que detecten altres epítops de les LDLox (Ravetch JV, 1991). En aquests treballs es publica just el contrari, el que ha donat peu a no poques controvèrsies (Shoenfeld Y, 2004). En aquests estudis nivells elevats d'anti-LDLox s'associen a aterosclerosi en humans (Monaco C, 2001)(Erkkilä AT, 2000) inclús han estat proposats com a predictors d'events coronaris (Wu R, 1997) (Inoue T, 2002) o de progressió de la càrrega ateroscleròtica (Salonen JT, 1992).

Es important destacar que les determinacions sèriques al nostre treball s'han realitzat fora de la fase aguda de l'IAM, per tal d'evitar els canvis inflamatoris que tenen lloc a la fase aguda de l'event coronari. En pacients amb cardiopatia isquèmica estable, els nivells de LDLox són majors i els nivells d'anticossos anti-LDLox són menors que els controls sans (Weinbrenner T, 2003).

En el nostres pacients, els nivells de LDLox fora de la fase aguda de la CI, varen ser similars als 6 i 12 mesos de l'IAM, i similars també als del grup control. Aquest fet seria explicable, pel fet de que els nostres pacients són un grup seleccionat amb nivells de colesterol molt baixos (recordem que no prenen cap fàrmac hipotensor ni hipolipemiant). A més probablement hi han canvis a l'estil de vida dels pacients després de l'IAM que poden millorar l'estat oxidatiu. És important destacar que altres patologies com les malalties autoimmunitàries (psoriasi, lupus, artritis reumatoide), la urèmia, eclàmpsia, beta-talassèmia o el carcinoma hepatocel.lular, poden modificar els nivells sèrics d'anticossos anti-LDLox (Matsuura E, 2006); patologies que varen ser excloses de l'estudi.

10.3 Relació entre l'oxidació lipídica i el desenvolupament d'aterosclerosi subclínica i la probabilitat de presentar events coronaris a 10 anys, a la població general.

LDL oxidada i events clínics

En aquest estudi prospectiu a 10 anys, d'una cohort de la població general, els nivells de LDLox circulants es van relacionar de forma independent amb l'aparició d'events coronaris aguts, encara que no es van relacionar amb els indicadors d'aterosclerosi subclínica analitzats (com s'explicarà en el proper apartat). A més la LDLox millora la capacitat predictiva d'events de la funció de Framingham. Aquestes troballes estan en acord amb estudis previs que varen mostrar una associació entre LDLox i diverses formes de malaltia cardiovascular (Ehara S, 2001) (Meisinger C, 2005) (Gómez M, 2009).

A una sèrie de 135 pacients amb malaltia coronària documentada, els nivells de LDLox es van correlacionar positivament, no únicament amb probabilitat, sinó també amb la severitat dels seus events coronaris (Ehara S, 2001). D'altra banda Nishi i cols. van mostrar com els nivells de LDLox mesurats a plasma i a peces d'endoarteriectomia carotídia de pacients intervinguts, es van relacionar a inestabilitat d'aquestes plaques (Nishi K, 2002). Altres autors han publicat, a estudis de cas i control, nivells elevats de LDLox en pacients amb malaltia coronària respecte a subjectes sans (Weinbrenner T) (Holvoet P, 2001).

A un estudi similar al nostre, amb seguiment a 10 anys d'una cohort de 1260 persones d'edat avançada, els nivells circulants de LDLox van predir de forma independent la mortalitat per qualsevol causa (Linna M, 2013). A un altre estudi poblacional de 2060 individus es va observar que nivells elevats de LDLox estaven relacionat amb major risc de presentar episodis coronaris (Koenig H, 2011), tot i que aquest poder predictiu va quedar atenuat a l'ajustar per perfil lipídic i marcadors inflamatoris i de disfunció endotelial. Tsimikas i cols. han publicat recentment un estudi similar a aquest tercer article de la tesi, on es segueix a una cohort poblacional (encara que més petita) durant 15 anys, valorant els mateixos marcadors d'oxidació lipídica. Les seves conclusions són idèntiques pel que fa a la LDLox i a la predicció d'events clínics. En canvi sí identifiquen nivells elevats d'anticossos IgM anti-LDLox com a protectors (i els IgG com a predictors) dels esmentats events clínics (Tsimikas T, 2012).

Com ja s'ha comentat a la introducció d'aquesta tesi, els mecanismes que podrien explicar la relació entre l'oxidació de la LDL i la inestabilitat de les plaques d'ateroma i, per tant amb events coronaris aguts, són: la inducció d'apoptosi, estimulació de la síntesi de col·lagen per part de cèl·lules musculars llises, inhibició de l'acció de l'òxid nítric (per tant vasoconstricció) i increment de citocines inflamatòries i macròfags (Steinberg D, 2009).

LDL oxidada i marcadors d'aterosclerosi subclínica

Si bé observem associació significativa entre els nivells de LDLox i l'aparició d'aterosclerosi subclínica mesurada amb el Gruix de la Íntima-Mèdia carotídia (GIMc) i l'Índex Turmell-Braç (ITB), aquesta significació es perd a l'ajustar per altres covariables. Per tant, el nostre treball no prediu, a la submostra de pacients analitzada, l'aparició de vasculopatia carotídia o perifèrica, mesurada de forma no invasiva per tècniques avui en dia disponibles a la pràctica diària.

La mesures del GIMc han demostrat ser útils a l'screening de la malaltia ateroscleròtica, i és una variable de gran interès en resposta a tractaments, tant a estudis clínics petits com a grans assajos clínics (Grobbee DE, 1994). A una sèrie de 146 homes amb antecedent de cirurgia coronària, el GIMc es va relacionar amb events coronaris després d'ajustar per extensió de la seva malaltia coronària a la coronariografia i el seu perfil lipídic (Hodis H, 1998). A una metaanàlisi de 8 estudis que inclouen 37.197 subjectes, el GIMc va ser un predictor potent d'events vasculars, especialment per predir l'aparició d'accidents cerebrovasculars (menys per IAM) (Lorenz M, 2007). A diferència del nostre estudi, en alguns subgrups específics la LDLox s'ha relacionat amb events subclínic; com a un estudi suec que incloïa homes amb edat mitjana de 58 anys i un perfil lipídic més desfavorable que el de la nostra població (Wallenfeldt K, 2004). En altres grups, com a membres asimptomàtics de famílies amb Hipercolesterolèmia Combinada Familiar, també LDLox s'ha associat a les mesures de GIMc, podent-se fer servir com un marcador precoç d'aterosclerosi en aquests pacients (Liu M, 2004). En aquest tercer estudi de la tesi, la LDLox no es va relacionar amb ITB patològic, aquest ha demostrat una sensibilitat i especificitat del 95% per la detecció de vasculopatia perifèrica demostrada de forma angiogràfica (Dobay AV, 2005). A altres series, la LDLox es va relacionar amb plaques ateromatoses femorals de forma independent, tot i que en aquest mateix treball no es va relacionar amb vasculopatia carotídia (Langlois M, 2008). Per aquests motius els nivells de LDLox han estat proposats com a marcadors de progressió o events vasculars perifèrics o centrals (Cuadrado-Godia E, 2011).

Anticossos anti-LDL oxidada

En aquest estudi, els nivells d'anticossos anti-LDLox no es van relacionar amb events clínics o desenvolupament d'aterosclerosi subclínica, en concordança amb altres sèries (Tsouli SG, 2006). Tot i això, altres estudis sí han reportat aquesta associació; per exemple de Faire i cols, van demostrar relació d'anticossos anti-LDLox i la presència de malaltia cardiovascular subclínica als 7 anys (de Faire, 2010). Fukumoto i cols. també van publicar una relació inversa entre anticossos anti-LDLox i GIMc en subjectes sans (Fukumoto M, 2000). Com hem comentat a l'apartat 2, els resultats publicats fins ara i les diferències metodològiques en la determinació dels anticossos anti-LDLox fan que aquesta mesura sigui, a dia d'avui, menys robusta i per tant menys útil a l'hora de predir events coronaris que els nivells de LDLox (Salonen JT, 1992).

Al nostre treball, que inclou subjectes de la població general, només un 5,33% de persones prenen fàrmacs hipolipemians (essencialment estatines) i no van interferir en la interpretació global dels resultats després d'ajustar per totes les covariables. Les estatines interfereixen al procés d'oxidació lipídica, tal i com ja s'ha publicat (Jacob RF, 2013) (Bauer AJ, 2013). A part dels efectes antioxidants directes, les estatines redueixen els nivells de LDLox modificant així la seva captació pels macròfags i interferint l'acció d'enzims oxidants. A dia d'avui, cap estatina en concret, ha demostrat tenir un efecte antioxidant significativament superior a altres estatines equipotents (Moutzouri E, 2013). Es d'interès destacar que en els pacients amb SCA, les estatines ha demostrat incrementar de forma transitòria els nivells de LDLox (just al contrari del que passa a la fase estable de la cardiopatia isquèmica o en subjectes sans) (Fraleley A, 2009). Les estatines en aquesta fase també poden incrementar els nivells de lipoproteïna (a) i en general els fosfolípids oxidants ensamblats amb l'apolipoproteïna B (Choi SH, 2008). Aquests estudis proposen que la mobilització de fosfolípids oxidants es dona des de lesions ateroscleròtiques amb alt contingut inflamatori cap a lipoproteïnes com la Lp(a) (de Faire U, 2010).

10.4 Limitacions

La principal limitació de l'estudi FORTIAM és que només es van incloure els pacients que van sobreviure les primeres 24 hores de l'IAM, donat que es precisava una mostra de sang en dejú i una mesura activa dels FR clàssics. Aquest fet, acompanyat de que només es van incloure pacients amb un primer IAM reflexa el baix risc de la cohort. Això fa que els resultats puguin no ser extrapolables a tots els pacients amb un IAM. En els pacients sense FR clàssics de l'estudi FORTIAM, l'associació dels 2 factors de risc emergents amb valor pronòstic, LDLox i la Lp(a) és en ambdós casos modesta, pel que seria convenient replicar els resultats amb nous estudis.

Si bé a la primera i tercera publicació el nombre de subjectes estudiats és molt ampli, al segon treball la mostra és modesta, donat que seleccionem un grup de pacients molt difícil de seleccionar, ja que a la cardiologia actual la gran majoria de pacients amb IAM reben fàrmacs que poden afectar l'estat oxidatiu, com són els fàrmacs hipolipemians o hipotensors. Aquest pacients no rebien cap d'aquests tractaments, el que reflexa el baix risc d'aquest grup. Tot i això, la mostra és suficient per demostrar diferències significatives entre el nivells dels anticossos anti-LDLox. Aquest fet, i el ja comentat a la discussió, en relació als resultats controvertits d'aquests marcador a altres treballs, fan que sigui necessari replicar aquests resultats en mostres més amples de pacients. Especialment a l'hora de demostrar la seva independència respecte als FR clàssics. És crucial que a l'hora d'interpretar resultats es diferenciïn bé les metodologies emprades en la mesura dels anti-LDLox, per exemple diferenciar la determinació d'immunoglobulines circulants aïllades d'immunocomplexes anti-LDLox-LDLox que es reporten a altres treballs. Al nostre estudi no es van mesurar immunocomplexes, si no anticossos lliures, el que pot dificultar la seva comparació amb altres estudis. Un altre aspecte a considerar a l'hora de mesurar l'estat oxidatiu dels pacients, és que a la fase aguda de l'IAM es donen canvis molt

rellevants, paral·lelament a canvis inflamatoris que podrien modificar de forma substancial les seves determinacions.

Al tercer estudi es van fer servir dades de dos períodes de reclutament de voluntaris diferents. Al final, es pot trobar un material suplementari on s'analitza la consistència dels resultats entre els 2 períodes on es van recollir les mostres, apreciand-se que no hi han diferències significatives que puguin afectar a la interpretació global dels resultats.

Els resultats d'aquests estudis parlen del poder predictor d'un biomarcador extret del plasma d'un subjecte fins a 10 anys abans de l'event, pel que la preservació, centralització de les mostres i el rigor en els controls de qualitat han hagut de garantir-se per evitar variabilitat en els resultats. Holvoet i cols. van demostrar que si les mostres en conserven en condicions estables, els LDLox es mantenen de forma longitudinal en el temps sense canvis (Holvoet P, 2006).

Un fet destacable és que la valoració de l'aterosclerosi subclínica es va fer per mètodes indirectes, encara que ben validats, com són el GIMc i l'ITB; no es va fer servir un mètode directe, encara que més cruent, com podria haver estat la coronariografia. Encara que aquest és un dels estudis amb més població i a més llarg temps de seguiment que hi han publicats a la literatura, incloent LDLox, anticossos anti-LDLox, GIMc i ITB, caldrà fer estudis de cost-benefici abans de fer servir aquest marcadors d'oxidació lipídica com a mètode de clivatge a la població general.

Una de les limitacions de l'estudi és el seu caràcter observacional, el que no permet establir de forma absolutament directa una relació causal entre els factors emergents estudiats i l'aparició d'events coronaris. Però sí podem estudiar els criteris de causalitat descrits per Hill (Hill AB, 1965) i revisats per altres autors (Marrugat J, 1997) (força d'associació, temporalitat, consistència, gradient biològic, plausibilitat, evidència experimental, coherència i especificitat) als nostres resultats i altres estudis publicats a la literatura i que reforcen el paper dels biomarcadors estudiats com a factors de risc emergents en cardiopatia isquèmica:

a) Força d'associació: al nostre estudi i a altres hi ha una associació estadísticament significativa entre els marcadors d'oxidació lipídica i els events CV estudiats, especialment per LDLox i la lipoproteïna (a). Pels anticossos anti-LDLox les associacions són més modestes.

b) Temporalitat: La predicció d'events fins a 10 anys, i també fora de la fase aguda de l'IAM, reforça el paper predictiu dels biomarcadors estudiats.

c) Consistència: La majoria dels estudis revisats han trobat associació entre LDLox i la Lp(a) i els events clínics analitzats. Pel que fa als anticossos anti-LDLox hi han, com s'ha explicat, controvèrsia i metodologies d'anàlisi heterogènies pel que són necessaris més estudis amb uni-

formitat metodològica per validar el paper predictiu del marcador, tant per variables clíniques com per subclíniques.

d) Gradient biològic: hi ha una relació entre nivells dels biomarcadors, expressada en quintils, i els events cardiovasculars d'interès.

e) Plausibilitat: s'ha observat a altres treballs *in vitro* en models animals i humans, així com a la clínica en el nostre i altres series, que els canvis ens els biomarcadors poden explicar els efectes biològics i clínics.

f) Evidència experimental: hi ha un ampli nombre d'estudis experimentals que recolzen els nostres resultats.

g) Coherència: les dades són coherents amb que l'oxidació lipídica és un procés biològic en humans i que aquesta pot modifica-se de manera natural i influir en l'aparició d'events cardiovasculars.

h) Especificitat: la relació entre els marcadors d'oxidació lipídica i els events clínics és concordant amb els canvis en el perfil lipídic global, i aquests canvis milloren de forma demostrada l'evolució clínica dels pacients amb CI.

Pel que fa a la validesa externa, els resultats obtinguts en aquesta tesi poden ser aplicables a la població general d'homes i dones, fins a 75 anys. Els resultats no són extrapolables a pacients amb IAM previs o aquells que presenten dislipèmies primàries, on el paper de la oxidació lipídica s'haurà d'estudiar en el seu context clínic.

Capítol 1

- La prevalença de pacients amb infart agut de miocardi sense factors de risc clàssics es baixa (del 8%), quan es realitza una recerca exhaustiva d'aquest factors i no ens basem únicament en les dades de la història clínica
- L'absència de factors de risc clàssics en pacients que han patit un infart agut de miocardi no modifica el pronòstic a 6 mesos
- Cap dels factors de risc emergents testats va ser més prevalent en els pacients sense factors de risc clàssics; tot i això la lipoproteïna (a) i la lipoproteïna de baixa densitat oxidada (Lp(a) i LDLox) es van associar a un pitjor pronòstic de forma independent
- Els punts de tall indicatius d'un augment de risc varen ser: de 60 mg/dl per Lp(a) i de 74 U/l per LDLox

Capítol 2

- Els pacients amb un primer infart agut de miocardi sense factors de risc clàssics presenten nivells inferiors d'anticossos anti-LDL oxidada comparat amb els controls sans
- La reacció immunològica natural contra la LDL oxidada podria ser un factor protector contra els desenvolupament d'aterosclerosi i les seves manifestacions clíniques

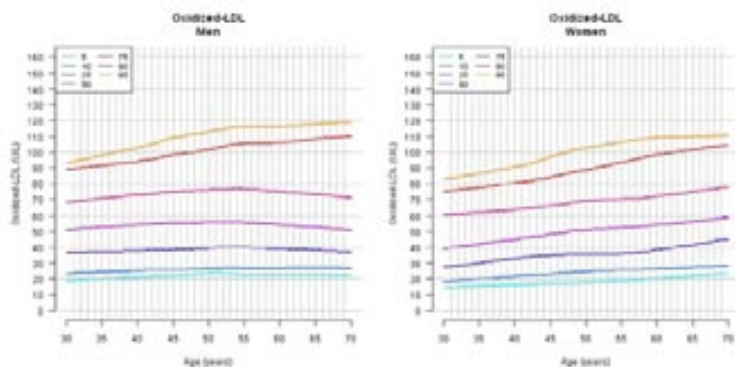
Capítol 3

- La LDL oxidada s'associa de forma independent a l'aparició d'events coronaris als 10 anys a la població general
- Aquesta associació no ha estat corroborada en el desenvolupament d'aterosclerosi subclínica, mesurada amb el Gruix Íntima-Media carotídia i l'Índex Turmell Braç
- La LDLox sembla associar-se a inestabilització de la placa i no tant la càrrega ateroscleròtica
- La LDL oxidada millora la capacitat predictora de la funció de risc de Framingham per malaltia coronària
- S'aporten els valors poblacionals de LDL oxidada i anticossos anti-LDL oxidada, estratificats per edat i gènere

Implicacions clíniques

12

1. A la pràctica clínica cardiològica es recomanable fer una recerca activa i exhaustiva dels factors de risc clàssics en els pacients amb cardiopatia isquèmica, i no només basada en la història auto-referida pel pacient. Això fa que la proporció de pacients sense factors de risc clàssics sigui realment baixa
2. La determinació de LDLox i Lp(a) pot predir el pronòstic dels pacients que han patit un infart, en especial en aquells que no presenten factors de risc clàssics
3. En els pacients amb un infart de baix risc sense factors de risc clàssics, la determinació d'homocisteïna, fibrinogen, serologies per *Chlamydia pneumoniae* o PCRas, ha mostrat poc valor pronòstic
4. El tractament amb estatines (donat el seu efecte antioxidant) i la recerca de nous tractaments que interfereixin en l'oxidació lipídica, podria estar justificada en els pacients que presentessin elevació de LDLox o Lp(a) en pacients sense factors de risc clàssics
5. Baixos nivells d'anticossos anti-LDLox podrien ser un marcador de risc de patir events coronaris, especialment en pacients sense factors de risc
6. Les dades obtingudes reforcen el paper de la regulació immunògena a l'aterosclerosi, com a un factor preventiu dels seu desenvolupament. Els estudis encaminats a la recerca de vacunes immunogèniques protectores contra l'aterosclerosi estan justificats
7. Els nivells de LDLox podrien ser un marcador predictor d'events coronaris a llarg termini a la població general, d'inestabilització de placa (events clínics) més que d'increment de la càrrega aterogènica. La seva determinació millora la capacitat de predicció de les funcions de risc de Framingham, el que justificaria la seva utilització a la població general, una vegada s'hagin estudiat des del punt de vista del cost-benefici
8. Els valors normals poblacionals per edat i gènere (metodologia ELISA, Mercodia) són:



Possibles línies d'investigació futures

1. Estudiar els marcadors de risc amb resultats predictius d'aquesta tesi, especialment la LDL oxidada, la lipoproteïna (a) i els anticossos anti-LDLox, en els pacients amb estenosi aòrtica, una patologia menys estudiada on l'aterosclerosi podria tenir un paper cabdal. A aquesta línia, ja iniciada, es proposa que els marcadors d'oxidació lipídica podrien identificar els pacients amb estenosi aòrtica que presenten progressió ràpida de la seva malaltia
2. Estudiar el paper de nous fàrmacs que puguin interferir en l'estat oxidatiu, i per tant tenir una repercussió clínica beneficiosa en els pacients amb cardiopatia isquèmica, entre ells caldria considerar els fàrmacs immunomoduladors
3. Estudiar altres factors de risc emergents en patologia cardiovascular, alguns d'ells comentats i referenciats a la introducció, com marcadors biològics més específics o aprofundir en els factors psicosocials
4. Estudiar factors pronòstics en patologia cardiovascular basats en les tècniques d'imatge cardíaca (línia ja iniciada i en fase de publicació)
5. Realitzar estudis de cost-eficàcia dels marcadors de risc estudiats, de cara a la seva aplicabilitat clínica
6. Estudiar en els pacients amb cardiopatia isquèmica, sense factors de risc clàssics, variants genètiques que permetin identificar poblacions d'alt risc, als que caldria tractar de forma personalitzada
7. Desenvolupar a partir dels marcadors identificats a aquests i altres treballs, eines diagnòstiques i pronòstiques útils que permetin posar en valor aquests coneixements en forma de patents

- Acevedo M, Arnáiz P, Barja S, Bambs C, Berríos X, Guzmán B, et al. Proteína C reactiva y su relación con adiposidad, factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica en niños sanos. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1051-8
- Agüero F, Dégano IR, Subirana I, Grau M, Zamora A, Sala J, et al. Impact of a partial smoke-free legislation on myocardial infarction incidence mortality and case-fatality in a population-based registry: the REGICOR Study. *Plos One.* 2013;8:e53722
- Allen N, Berry JD, Ning H, et al. Impact of blood pressure and blood pressure change during middle age on the remaining lifetime risk for cardiovascular disease: the cardiovascular lifetime risk pooling project. *Circulation.* 2012;125:37-44
- Alsheikh-Ali AA, Lin JL, Abourjaily P, Ahearn D, Kuvit JT, Karas RH. Prevalence of low high-density lipoprotein cholesterol in patients with documented coronary heart disease or risk equivalent and controlled low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol.* 2007;100:1499-501
- Angeloni E, Paneni F, Landmesser U, Benedetto U, Melina G, Lüscher TF, Volpe M, Sinatra R, Cosentino F. Lack of protective role of HDL-C in patients with coronary artery disease undergoing elective coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J.* 2013;34:3557-62
- Armstrong E, Morrow D, Sabatine M. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes. Part III. Biomarkers of oxidative stress and angiogenic growth factors. *Circulation.* 2006;113:289-92
- Arós F, Cuñat J, Loma-Osorio A, Torrado E, Bosch X, Rodríguez JJ, et al. Tratamiento del infarto agudo de miocardio en España en el año 2000. El estudio PRIAMHO II. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:1165-73
- Arroyo-Espliguero R, Avanzas P, Cosín-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Kaski JC. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2004;25:401-8
- Awadallah SM, Hamad M, Jbarah I, Salem NM, Mubarak MS. Autoantibodies against oxidized LDL correlate with serum concentrations of ceruloplasmin in patients with cardiovascular disease. *Clin Chim Acta.* 2006; 365: 330-6
- Badimon JJ, Fuster V, Badimon L. Role of high density lipoproteins in the regression of atherosclerosis. *Circulation.* 1992;86(6 Suppl):III86-94

- Bansal N, Vittinghoff E, Peralta CA, Shlipak MG, Grubbs V, Jacobs DR, Siscovick D, Steffes M, Carr JJ, Bibbins-Domingo K. Estimated kidney function based on serum cystatin C and risk of subsequent coronary artery calcium in young and middle-aged adults with preserved kidney function: results from the CARDIA study. *Am J Epidemiol.* 2013;178:410-7
- Bauer AJ, Banek CT, Needham K, Gillham H, Capoccia S, Regal JF, Gilbert JS. Pravastatin attenuates hypertension, oxidative stress, and angiogenic imbalance in rat model of placental ischemia-induced hypertension. *Hypertension.* 2013;61:1103-10
- Bluemke DA, Achenbach S, Budoff M, Gerber TC, Gersh B, Hillis LD, et al. Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the american heart association committee on cardiovascular imaging and intervention of the council on cardiovascular radiology and intervention, and the councils on clinical cardiology and cardiovascular disease in the young. *Circulation.* 2008;118:586-606
- Borisoff JI, Spronk HMH, Ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364:1746-60
- Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, Ordovas JM, Seman LJ, Wilson PW, et al. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA.* 1996;276:544-8
- Braunwald E. Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns and opportunities. *N Engl J Med.* 1997;337:1360-9
- Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, Nordestgaard BG. 25-Hydroxyvitamin D levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:2794-2802
- Brotman DJ, Walker E, Lauer MS, O'Brien RG. In search of fewer independent risk factors. *Arch Intern Med.* 2005;165:138-45
- Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J, Albers JJ. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med.* 2001;345:1583-92
- Brown MS, Goldstein JL. A receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science.* 1986;232:34-47

- Cabadés A, López-Bescós L, Arós F, Loma-Osorio A, Bosch X, Pabón P, et al. Variabilidad en el manejo y pronóstico a corto y medio plazo del infarto de miocardio en España: el estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:767-75
- Caliguri G, Nicoletti A, Poirier B, Hansson GK. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice. *J Clin Invest.* 2002;109:745-53
- Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald H. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8:1245-55
- Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J.* 2011;32:1484-92
- Chiuve SE, Fung TT, Rexrode KM, et al. Adherence to a low-risk, healthy lifestyle and risk of sudden cardiac death among women. *JAMA.* 2011;306:62-9
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289:2560-72
- de Faire U, Su J, Hua X, et al. Low levels of IgM antibodies to phosphorylcholine predict cardiovascular disease in 60-year old men: effects on uptake of oxidized LDL in macrophages as a potential mechanism. *J Autoimmun.* 2010;34:73-9
- Choi SH, Chae A, Miller E, et al. Relationship between biomarkers of oxidized low-density lipoprotein, statin therapy, quantitative coronary angiography, and atheroma: volume observations from the REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:24-32
- Christoffersen M, Frikke-Schmidt R, Schnohr P, et al. Xanthelasmata, arcus corneae, and ischaemic vascular disease and death in general population: prospective cohort study. *BMJ.* 2011;343:d5497
- Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3045-53

- Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, Paolillo S, Cesarano P, Brevetti G, et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:2006-20
- Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, Kragelund C, Kanaya AM, Zeller M, Park JS, Kober L, Torp-Pedersen C, Cottin Y, Lorgis L, Lee SH, Kim YJ, Thomas R, Roger VL, Somers VK, Lopez-Jimenez F. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57: 1877-86
- Critchley JA, Capewell S. WITHDRAWN: Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2: CD003041
- Cuadrado-Godia E, Ois A, Garcia-Ramallo E, et al. Biomarkers to predict clinical progression in small vessel disease strokes: prognostic role of albuminuria and oxidized LDL cholesterol. *Atherosclerosis* 2011;219:368-72
- Cutler JA, Psaty BM, MacMahon S, Furberg CD. Public health issues in hypertension control: what has been learned from clinical trials. In: Laragh JH, Brenner BM eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management.* 2nd ed. New York: Raven Press, 1995:253-70
- Danesh J, Wheeler J, Hirschfield G, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-Reactive Protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Eng J Med.* 2004;350:1387-97
- Das SR, Alexander KP, Chen AY, et al. Impact of Body Weight and Extreme Obesity on the Presentation, Treatment, and In-Hospital Outcomes of 50,149 Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Results From the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2642-50
- Das SR, Alexander KP, Chen AY, et al. Impact of Body Weight and Extreme Obesity on the Presentation, Treatment, and In-Hospital Outcomes of 50,149 Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Results From the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2642-50
- Davies MJ, Woolf N, Robertson WB. Pathology of acute myocardial infarction with particular reference to occlusive coronary thrombi. *Br Heart J.* 1976;38:659-64

- de Faire U, Su J, Hua X, et al. Low levels of IgM antibodies to phosphorylcholine predict cardiovascular disease in 60-year old men: effects on uptake of oxidized LDL in macrophages as a potential mechanism. *J Autoimmun* 2010;34:73-9
- Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 2005 y 2049. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:472-81
- Deo R, Vittinghoff E, Lin F, et al. Risk factor and prediction modeling for sudden cardiac death in women with coronary artery disease. *Arch Intern Med*. 2011;171:1703-9
- Dong JY, Zhang H, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1378-85
- Doo YC, Han SJ, Lee JH, Cho GY, Hong KS, Han KR, et al. Associations among oxidized low-density lipoprotein antibody, C-reactive protein, interleukin-6, and circulating cell adhesion molecules in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2004;93:554-8
- Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1463-9
- Dotevall A, Hulthe J, Rosengren A, Wiklund O, Wilhelmsen L. Autoantibodies against low-density lipoprotein and C-reactive protein are associated with diabetes and myocardial infarction in women. *Clin Sci*. 2001; 101:523-31
- Ehara S, Ueda M, Naruko T. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;103:1955-60
- Encuesta Europea de Salud de España. 2011. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?L=0&type=pcaxis&path=%2Ft15/p419&file=inebase>
- Endo A. The discovery and development of HMG-CoA inhibitors. *J Lipid Res*. 1992;33:1569-82
- Erkkilä AT, Närvänen O, Lehto S, et al. Autoantibodies against oxidized lowdensity lipoprotein and cardiolipin in patients with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:204-99

- Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al. MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) study. General findings. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:803-16
- Flores-Mateo G, Grau M, O'Flaherty M, Ramos R, Elosua R, Violan-Fors C, et al. Análisis de la disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria en una población mediterránea: España 1988-2005. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:988-9
- Fournier JA, Delgado-Pellecin C, Cayuela A, Cabezón S, Mendoza MD. La PCRas al mes de implantar un stent coronario metálico puede ser predictora de acontecimientos clínicos tardíos. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:313-6
- Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB Sr, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA*. 2004;292:2495-99
- Fraley A, Schwartz G, Olsson A, Kinlay S, Szarek M, Rifai N, Libby P, Ganz P, Witztum J, Tsimikas S, et al. MIRACL Study Investigators. Relationship of oxidized phospholipids and biomarkers of oxidized low-density lipoprotein with cardiovascular risk factors, inflammatory biomarkers, and effect of statin therapy in patients with acute coronary syndromes: results from the MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2186-96.
- Fukumoto M, Shoji T, Emoto M, Kawagishi T, Okuno H, Nishizawa H. Antibodies against oxidized LDL and carotid artery intima-media thickness in a healthy population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:703-7
- Futterman LG, Lemberg L. Fifty percent of patients with coronary artery disease do not have any of the conventional risk factors. *Am J Crit Care*. 1998;7:240-7
- George J, Afek A, Gilburd B, et al. Hyperimmunization of apo-E-deficient mice with homologous malondialdehyde low-density lipoprotein suppresses early atherogenesis. *Atherosclerosis*. 1998;138:147-52
- Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 2000;102:2473-8
- Gil M, Martí H, Elosua R, Grau M, Sala J, Masiá R, et al. Análisis de la tendencia en la letalidad, incidència y mortalidad por infarto de miocardio en Girona entre 1990-1999. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:349-56

- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-305
- Goff Jr DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, O'Donnell CJ, Coady S, Robinson J, D'Agostino Sr RB, Schwartz JS, Gibbons R, Shero ST, Greenland P, Smith Jr SC, Lackland DT, Sorlie P, Levy D, Stone NJ, Wilson PWF, 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2013 (12 nov online)
- Goldstein JL, Brown MS. History of discovery: the LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:431-8
- Goldstein JL, Kita T, Brown MS Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis. Lessons from an animal counterpart of familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 1983;309:288-96
- Gomez M, Valle V, Arós F, et al. Oxidized LDL, lipoprotein (a) and other emerging risk factors in acute myocardial infarction (FORTIAM Study). *Rev Esp Cardiol* 2009;62:373-82
- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation.* 1989;79:8-15
- Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein-the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med.* 1989;321:1311-6
- Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, Javier Félix F, Zorrilla B, Rigo F, Lapetra J, Gavrila D, Segura A, Sanz H, Fernández-Bergés D, Fitó M, Marrugat J. Cardiovascular risk factors in Spain in the first decade of the 21st Century, a pooled analysis with individual data from 11 population-based studies: the DARIOS study. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:295-304
- Grau M, Sala C, Sala J, Masia R, Vila J, Subirana I, et al. Sex-related differences in prognosis after myocardial infarction: changes from 1978 to 2007. *Eur J Epidemiol.* 2012;27:847-55
- Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:2182-99

- Greenland P, Knoll M, Stamler J, Neaton J, Dyer A, Garside D, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA*. 2003;290:891-7
- Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med*. 1994;236:567-73
- Grundy SM, Bazzarre T, Cleeman J, D'Agostino RB Sr, Hill M, Houston-Miller N, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: medical office assessment: Writing Group I. *Circulation*. 2000;101:E3-E11
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52
- Hackam D, Anand S. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease. *JAMA*. 2003;290:932-40
- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-234
- Heart Disease and Stroke Statistics -- 2009 Update. American Heart Association. Disponible a <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3000090> \t _blank.
- Heart statistics. British Heart Foundation; 2013. Disponible a: <http://www.bhf.org.uk/research/heart-statistics.aspx>
- Helfand M, Buckley D, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C, Humphrey L Emerging Risk Factors for Coronary Heart Disease: A Summary Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009;151:496-507
- Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58:295-300
- Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001;286:1317-24

- Hjemdahl P. Stress and the metabolic syndrome: an interesting but enigmatic association. *Circulation*. 2002;106:2634-6
- Hodis H, Mack H, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*. 1998;128: 262-9
- Holvoet P, Macy E, Landeloos M, et al. Analytical performance and diagnostic accuracy of immunometric assays for the measurement of circulating oxidized LDL. *Clin Chem*. 2006;52:760-4
- Holvoet P, Mertens A, Vehamme P, et al. Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:844-8
- Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology. *Circulation*. 2002;105:e132-7
- Huelmos A, Jiménez J, Guijarro C, Belinchón J, Puras E, Sánchez C, et al. Enfermedad arterial periférica desconocida en pacientes con síndrome coronario agudo: prevalencia proteínes patrón diferencial de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales proteínes emergentes. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1403-10
- Huxley RR, Barzi F, Lam TH, et al. Isolated Low Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol Are Associated With an Increased Risk of Coronary Heart Disease: An Individual Participant Data Meta-Analysis of 23 Studies in the Asia-Pacific Region. *Circulation*. 2011;124:2056-64
- Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet*. 2011;378:1297-305
- Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84:9265-9
- Ingelsson E, Lundholm C, Johansson AL, Altman D. Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2011;32:745-50
- Inoue T, Yaguchi I, Uchida T, et al. Clinical significance of the antibody against oxidized low-density lipoprotein in acute myocardial infarction. *Cardiology*. 2002;98:13-17

- Instituto Nacional de Estadística (INE). INE base, 2013. Disponible a: www.ine.es
- Jacob RF, Walter MF, Self-Medlin Y, Mason RP. Atorvastatin active metabolite inhibits oxidative modification of small dense low-density lipoprotein. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013;62:160-6
- Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, Gagnon DR. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J.* 1990;120:672-76
- Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J III. Factors of risk in the development of coronary heart disease— six-year follow-up experience: the Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961;55:33-50
- Keelan PC, Bielak LF, Ashai K, et al. Long-term prognostic value of coronary calcification detected by electron-beam computed tomography in patients undergoing coronary angiography. *Circulation.* 2001;104:412-7
- Kestenbaum B, Katz R, de Boer I, et al. Vitamin d, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1433-41
- Khot U, Khot M, Bajzer C, Sapp S, Ohman E, Brener S, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA.* 2003;290:898-904
- Koenig H, Karakas M, Zierer A, et al. Oxidized LDL and the risk of coronary heart disease: results from the MONICA/KORA Augsburg study. *Clin Chem.* 2011;57:1196-200
- L'Abbé KA, Detsky AS, Logan AG. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *JAMA.* 1985;253:3091-9
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002;288:2709-16
- Langlois M, Rietzschel E, De Buyzere M, De Bacquer D, Bekaert S, Blaton V, De Backer G, Gillebert T, et alon behalf of the Asklepios Investigators. Femoral plaques confound the association of circulating oxidized low-density lipoprotein with carotid atherosclerosis in a general population aged 35 to 55 Years. The Asklepiosstudy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:1563-8

- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1425-35
- Laugsand LE, Vatten LJ, Platou C, Janszky I. Insomnia and the risk of acute myocardial infarction: a population study. *Circulation.* 2011;124:2073-81
- Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischemic heart disease. *BMJ.* 1994;308:367-72
- Levi F, Chatenoud L, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world: an update. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16:333-50
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990;322:1561-6
- Liao F, Andalibi A, Qiao JH, Allayee Y, Fogelman AM, Lusis AJ. Genetic evidence for a common pathway mediating oxidative stress, inflammatory gene induction, and aortic fatty streak formation in mice. *J Clin Invest.* 1994;94:877-84
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature.* 2011;473:317-25
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:2045-51
- Linna M, Ahotupa M, Lopponen MK, Irjala K, Vasankari T. Circulating oxidized LDL lipids, when proportioned to HDL-c, emerged as a risk factor of all-cause mortality in a population-based survival study. *Age Ageing.* 2013;42:110-3
- Liu M, Ylitalo K, Salonen R, Salonen J, Taskinen MR. Circulating oxidized low-density lipoprotein and its association with carotid intima-media thickness in asymptomatic members of Familial Combined Hyperlipidemia families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1492-7
- Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, Taubert KA, Newburger JW, Gornik HL, Gewitz MH, Wilson WR, Smith SC Jr, Baddour LM. Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease: Does the Evidence Support an Independent Association?. *Circulation.* 2012; 125:2520-44

- Lopes-Virella MF, Virella G, Orchard TJ, et al. Antibodies to oxidized LDL and LDL-containing immune complexes as risk factors for coronary artery disease in diabetes mellitus. *Clin Immunol.* 1999;90:165–72
- Lorenz M, Markus H, Bots M, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007;115:459-67
- Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, et al. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies. *Circulation.* 2003;108:2543-9
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 1: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet.* 1990;335:765-74
- Maher VM, Brown BG, Marcovina SM, Hillger LA, Zhao XQ, Albers JJ. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). *JAMA.* 1995;274:1771-4
- Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, Asif S, Jones TH, Channer KS. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. *Heart.* 2010;96:1821-5
- Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J.* 2006;27:2285-93
- Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med.* 2002;347:716-25
- Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145:408-15
- Marrugat J, Elosua R, Aldasoro E, Tormo MJ, Vanaclocha H, Segura A, et al. Regional variability in population acute myocardial infarction cumulative incidence and mortality rates in Spain 1997 and 1998. *Eur J Epidemiol.* 2004;19:831-839

- Marrugat J, Sala J. Registries of morbimortality in cardiology: methods. *Rev Esp Cardiol*. 1997;50:48-57
- Matsuura E , Kobayashi K, Tabuchi M, Lopez L. Oxidative modification of low-density lipoprotein and immune regulation of atherosclerosis. *Progress in Lipid Research*. 2006;45:466–86
- Mayr M, Kiechl S, Tsimikas S, Miller E, Sheldon J, Willeit J, Witztum JL, Xu Q. Oxidized low-density lipoprotein autoantibodies, chronic infections, and carotid atherosclerosis in a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2436-43
- Meadows TA, Bhatt DL, Cannon CP, et al. Ethnic Differences in Cardiovascular Risks and Mortality in Atherothrombotic Disease: Insights From the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:960-67
- Meisinger C, Baumert J, Khuseyinova N, Loewel P, Koenig P. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation*. 2005;112:651-7
- Mendivil CO, Rimm EB, Furtado J, Chiuve SE, Sacks FM. Low-Density Lipoproteins Containing Apolipoprotein C-III and the Risk of Coronary Heart Disease. *Circulation*. 2011;124:2065-72
- Menotti A, Keys A, Aravanis C, Blackburn H, Dontas A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kromhout D, Nedeljkovic S, Nissinen A, et al. Seven Countries Study. First 20-year mortality data in 12 cohorts of six countries. *Ann Med*. 1989;21:175-9
- Millán J, Pedro-Botet J, Brea-Hernando A, Díaz-Rodríguez A, González-Santos P, Hernández-Mijares A, Mantilla-Morató T, Pintó-Sala X, Simó R. Consenso de expertos sobre propuestas para la mejora del manejo de la dislipemia aterogénica. *Rev Esp Cardiol*. 2014 (en prensa)
- Miller Y, Tsimikas S. En: Ballantyne. *Lipidología Clínica*. (Complemento al tratado de *Cardiología de Braunwald's Heart Heart Disease*). 2011: 94-107
- Monaco C, Crea F, Niccoli G, et al. Autoantibodies against oxidized low density lipoproteins in patients with stable angina, unstable angina or peripheral vascular disease: pathophysiological implications. *Eur Heart J*. 2001;22:1572-1577

- Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers [Editorial]. *Circulation*. 2007;115:949-52
- Moutzouri E, Liberopoulos EN, Tellis CC, Milionis HJ, Tselepis AD, Elisaf MS. Comparison of the effect of simvastatin versus simvastatin/ezetimibe versus rosuvastatin on markers of inflammation and oxidative stress in subjects with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2013;231:8-14
- Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1269-76
- Nabel E, Braunwald E. A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2012;366:54-63
- Neumann FJ, Kastrati A, Miethke T, Mehilli J, Pogatsa-Murray G, Koch H, Seyfarth M, Schömig A. Previous cytomegalovirus infection and restenosis after coronary stent placement. *Circulation*. 2001;104:1135-9
- Nishi K, Itabe Y, Uno M, et al. Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22: 1649-54
- Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, et al. Meta-analysis comparing mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med*. 2011;124:841-51
- O'Donnell CJ, Ridker PM, Glynn RJ, Berger K, Ajani U, Manson JE, Hennekens CH. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. *Circulation*. 1997;95:1132-7
- Oberg S, Cnattingius S, Sandin S, Lichtenstein P, Iliadou AN. Birth weight predicts risk of cardiovascular disease within dizygotic but not monozygotic twin pairs: a large population-based co-twin-control study. *Circulation*. 2011;123:2792-8
- Odegaard AO, Koh WP, Gross MD, Yuan JM, Pereira MA. Combined lifestyle factors and cardiovascular disease mortality in chinese men and women: the singapore chinese health study. *Circulation*. 2011;124:2847-54
- Orozco-Beltran D, Cooper RS, Gil-Guillen V, Bertomeu-Martinez V, Pita-Fernandez S, Durazo-Arvizu R, et al. Tendencias en mortalidad por infarto de miocardio. Estudio comparativo entre España y Estados Unidos: 1990-2006. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:1079-85

- Oskui PM, French W, Herring M, Mayeda G, Burstein S, Kloner R. Testosterone and the Cardiovascular System: A Comprehensive Review of the Clinical Literature. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000272
- Otvos JD, Jeyarajah EJ, Cromwell WC. Measurement issues related to lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol.* 2002;90:22-29
- Palinski H, Miller E, Witztum JL. Immunization of low density lipoprotein (LDL) receptor-deficient rabbits with homologous malondialdehydemodified LDL reduces atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92:821-25
- Park C, Guallar E, Linton JA, Lee DC, Jang H, Son DK, et al. Fasting Glucose Level and the Risk of Incident Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Diabetes Care.* 2013;36:1988-93
- Paynter NP, Mazer NA, Pradhan AD, et al. Cardiovascular Risk Prediction in Diabetic Men and Women Using Hemoglobin A1c vs Diabetes as a High-Risk Equivalent. *Arch Intern Med.* 2011;171:1712-8
- Paynter NP, Mazer NA, Pradhan AD, et al. Cardiovascular Risk Prediction in Diabetic Men and Women Using Hemoglobin A1c vs Diabetes as a High-Risk Equivalent. *Arch Intern Med.* 2011;171:1712-8
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al; Centers for Disease Control and Prevention. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107:499-511
- Pedro-Botet J. Vitamina D: ¿un nuevo factor de riesgo cardiovascular? *Clin Invest Arterioscl.* 2010;22:72-8
- Player MS, Mainous AG 3rd, Everett CJ, Diaz VA, Knoll ME, Wright RU. Chlamydia pneumoniae and progression of subclinical atherosclerosis. *Eur J Prev Cardiol.* 2012 Dec 19. [Epub ahead of print].
- Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, et al. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2011;365:213-21

- Ravetch JV, Kinet JP. Fc receptors. *Ann Rev Immunol*. 1991; 9:457-92
- Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC, et al. Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2002;137:494-500
- Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC, et al. Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2002;137:494-500
- REGICOR, Registre Gironí del Cor; 2013. Disponible a: www.regicor.org
- Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA*. 1998;280:1843-8
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207
- Ridker PM, Genest J, Boekholdt SM, Libby P, Gotto AM, Nordestgaard BG, et al. HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet*. 2010;376:333-9
- Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, et al. Endogenous tissue-type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. *Lancet*. 1993;341: 1165–68
- Roger VL, Weston SA, Gerber H, Killian JM, Dunlay SM, Jaffe AS, et al. Trends in incidence, severity, and outcome of hospitalized myocardial infarction. *Circulation*. 2010;121:863-9
- Rosenberg S, Elashoff MR, Beineke P, Daniels SE, Wingrove JA, Tingley WG, et al. Multi-center validation of the diagnostic accuracy of a blood-based gene expression test for assessing obstructive coronary artery disease in nondiabetic patients. *Ann Intern Med*. 2010;153:425-34
- Rosengren A, Wilhelmsen L, Eriksson E, Risberg B. Lipoprotein (a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a general population sample of middle aged men. *BMJ*. 1990;301:1248-51
- Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis*. 2004;173:1-12
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis— an update. *N Engl J Med*. 1986;314:488-500

- Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2002;23:51-61
- Saely CH, Koch L, Schmid F, Marte T, Aczel S, Langer P, et al. Lipoprotein(a), type 2 diabetes and vascular risk in coronary patients. *Eur J Clin Invest.* 2006;36:91-7
- Sala C, Grau M, Masia R, Vila J, Subirana I, Ramos R, et al. Trends in Q-wave acute myocardial infarction case fatality from 1978 to 2007 and analysis of the effectiveness of different treatments. *Am Heart J.* 2011;162:444-50
- Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R, et al. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet.* 1992;339:883-7
- Sämpi M, Ukkola O, Päivänsalo M, et al. Plasma interleukin-5 levels are related to antibodies binding to oxidized low-density lipoprotein and to decreased subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;21:1370-8
- Sánchez P, Rodríguez M, Villacorta E, Albarran C, Cruz I, Moreiras JM, et al. Cinética de la proteína C reactiva en las distintas manifestaciones clínicas del síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:441-7
- Sans S, Puigdefábregas A, Paluzie G, Monerde D, Balaguer-Vintró I. Increasing trends of acute myocardial infarction in Spain: the MONICA-Catalonia Study. *Eur Heart J.* 2005;26:505-15
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation.* 2007;115:450-8
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344:1383-9
- Shah AJ, Veledar E, Hong H, Bremner JD, Vaccarino V. Depression and history of attempted suicide as risk factors for heart disease mortality in young individuals. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68:1135-42
- Shah P. Jekyll and Hyde of HDL: a lipoprotein with a split personality. *Eur Heart J.* 2013;34:3531-4

- Shoenfeld Y, Harats D, George J. Heat shock protein 60/65, beta 2-glycoprotein I and oxidized LDL as players in murine atherosclerosis. *J Autoimmun.* 2000;15: 199-202
- Shoenfeld Y, Wu R, Dearing L, Matsuura E. Are Anti-Oxidized Low-Density Lipoprotein Antibodies Pathogenic or Protective? *Circulation.* 2004;110:2552-8
- Shoji T, Fukumoto M, Kimoto E, et al. Antibody to oxidized low-density lipoprotein and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2002;62:2230-37
- Shoji T, Kimoto E, Shinohara K, et al. The association of antibodies against oxidized low-density lipoprotein with atherosclerosis in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 2003;131:S128-S1
- Shoji T, Nishizawa H, Fukumoto M, et al. Inverse relationship between circulating oxidized low density lipoprotein (oxLDL) and anti-oxLDL antibody levels in healthy subjects. *Atherosclerosis.* 2000;148:171-7
- Sjögren P, Fredrikson GN, Samnegard A, et al. High plasma concentrations of autoantibodies against native peptide 210 of apoB-100 are related to less coronary atherosclerosis and lower risk of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2008;29:2218-26
- Sparrow CP, Parthasarathy S, Steinberg D. Enzymatic modification of low density lipoprotein by purified lipoxygenase plus phospholipase A2 mimics cell-mediated oxidative modification. *J Lipid Res.* 1988;29:745-53
- Stamatakis E, Hamer M, Dunstan DW. Screen-based entertainment time, all-cause mortality, and cardiovascular events: Population-based study with ongoing mortality and hospital events follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:292-9
- Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med.* 1989;320:915-24
- Steinberg D. The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update. *J Lipid Res.* 2009;50:S376-81
- Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part V: the discovery of the statins and the end of the controversy. *J Lipid Res.* 2006;47:1339-51

- Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention). *Circulation*. 2003;107:3109-16
- Torres JL, Ridker PM. Clinical use of high-sensitivity C-reactive protein for the prediction of adverse cardiovascular events. *Curr Opin Cardiol*. 2003;18:471-8
- Tsimikas S, Brilakis E, Miller E, McConnell J, Lennon R, Kornman K, et al. Oxidized phospholipids, lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;353:46-57
- Tsimikas T, Willeit P, Willeit J, Santer P, Mayr M, Xu Q, Mayr A, Witztum JL, Kiechl S. Oxidation-Specific Biomarkers, Prospective 15-Year Cardiovascular and Stroke Outcomes, and Net Reclassification of Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2218-29
- Tsimikas S, Witztum J, Miller E, Sasiela H, Szarek M, Olsson A, et al. High-dose atorvastatin reduces total plasma levels of oxidized phospholipids and immune complexes present on apolipoprotein B-100 in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL trial. *Circulation*. 2004;110:1406-12
- Tsouli SG, Kiortsis DN, Xydis V, Argyropoulou MI, Elisaf M, Tselepis AD. Antibodies against various forms of mildly oxidized low-density lipoprotein are not associated with carotid intima-media thickness in patients with primary hyperlipidemia. *Angiology*. 2006;57:615-22
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*. 1994;90:583-612
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet*. 1999;353:1547-57
- Tzoulaki I, Siontis KC, Evangelou E, Ioannidis JP. Bias in associations of emerging biomarkers with cardiovascular disease. *JAMA Intern Med*. 2013;173:664-71

- Van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med.* 2000;342:1-8
- Vasan RS, Larson MG, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. High normal blood pressure and risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1999;100 (18 suppl 1):34
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2001;345:1291-7
- Virani SS, Brautbar A, Davis BC, et al. Associations Between Lipoprotein(a) Levels and Cardiovascular Outcomes in Black and White Subjects: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 2012;125:241-9
- Virella G, Lopes-Virella MF. Lipoprotein autoantibodies: measurement and significance. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003;10:499-505
- Wald D, Law M, Morris J. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ.* 2002;325:1202-10
- Wallenfeldt K, Fagerberg B, Wikstrand J, Hulthe J. Oxidized low-density lipoprotein in plasma is a prognostic marker of subclinical atherosclerosis development in clinically healthy men. *J Intern Med.* 2004;256:413-20
- Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2006;355:2631-9
- Weinbrenner T, Cladellas M, Covas MI, Fito M, Tomas M, Senti M, et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2003;168:99-106
- Weinreich G, Wessendorf TE, Erdmann T, Moebus S, Dragano N, Lehmann N, Stang A, Roggenbuck U, Bauer M, Jöckel KH, Erbel R, Teschler H, Möhlenkamp S; Heinz Nixdorf Recall (HNR) study group. Association of obstructive sleep apnoea with subclinical coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2013;231:191-7

- Wen CP, Wai JP, Tsai MK, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2011;378:1244-53
- Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtzen K, et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1984;311:501-5
- Wilson PW. Homocysteine and coronary heart disease: how great is the hazard? *JAMA*. 2002;288:2042-43
- Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet*. 1994;344:793-5
- Wu CK, Lin JW, Caffrey JL, Chang MH, Hwang JJ, Lin YS. Cystatin C and long-term mortality among subjects with normal creatinine-based estimated glomerular filtration rates: NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey). *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1930-6
- Wu R, Nityanand S, Berglund L, et al. Antibodies against cardiolipin and oxidatively modified LDL in 50-year-old men predict myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:3159-63
- Yan RT, Bluemke D, Gomes A, et al. Regional Left Ventricular Myocardial Dysfunction as a Predictor of Incident Cardiovascular Events MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1735-44
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study). *Lancet*. 2004;64:937-52

IMPRESO RECOGIDA DE DATOS

ESTUDIO FORTIAM

(Factores Ocultos de Riesgo Tras un Infarto Agudo de Miocardio)

Patrocinado por:

**Sociedad Española de Cardiología
SANOFI-SYNTHELABO**

FORTIAM*Patrocinado por S.E. CARDIOLOGIA Y SANOFI-SYNTHELABO***ALGORITMO PARA ESTABLECER LA PRESENCIA O AUSENCIA DE FACTORES DE RIESGO CLASICOS**

FACTOR DE RIESGO	SI	NO	No sabe / No disponible
HIPERCOLESTEROLEMIA			
- Antecedentes personales de hipercolesterolemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Tratamiento previo con fármacos hipolipemiantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Colesterol LDL > 160 mg/dL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---
- Colesterol HDL < 35 mg/dL (hombres) o < 45 mg/dL (mujeres)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---
DIABETES			
- Antecedentes personales de diabetes mellitus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Tratamiento previo con antidiabéticos orales o insulina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Una glicemia durante el ingreso \geq 200 mg/dL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---
- Dos glicemias en ayunas durante el ingreso \geq 126 mg/dL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Hemoglobina glicosilada > 7,5%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---
HIPERTENSION			
- Antecedentes de hipertensión arterial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Tratamiento farmacológico antihipertensivo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- TAS durante ingreso determinada 48 horas antes del alta hospitalaria en condiciones de estabilidad hemodinámica y a primera hora de la mañana \geq 140 mmHg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- TAD durante ingreso determinada 48 horas antes del alta hospitalaria en condiciones de estabilidad hemodinámica y a primera hora de la mañana \geq 90 mmHg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TABACO			
- Fumador actual o ex-fumador de menos de 1 año	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---
PRESENCIA DE ALGUN FACTOR DE RIESGO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---

FORTIAM

Patrocinado por S.E. CARDIOLOGIA Y SANOFI-SYNTHELABO

IMPRESO DE RECOGIDA DE DATOS

13. FECHA DE NACIMIENTO |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

II-DATOS DEL ACONTECIMIENTO

14. FECHA DE INICIO DE LOS SÍNTOMAS / /
15. HORA DE INICIO DE LOS SÍNTOMAS :
16. TIEMPO SÍNTOMAS DE IAM-PRIMERA MONITORIZACION(Inferior a 24 horas) /
 88/88= si no monitorización o tiempo superior a 24 horas 99/99= Datos insuficientes (horas/minutos)
17. SÍNTOMAS DE IAM
 1= Típicos 2= Atípicos 3= Otros 4= Ningún síntoma 5= Mal descritos 9=Datos insuficientes
18. ELECTROCARDIOGRAMA DE INGRESO
 18-1 No valorable (BRIHH, Marcapasos, ...) Valorable (Si valorable contestar las preguntas 18-2 a 18-5)
- | | | | | |
|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 18-2- ↑ ST ≥ 1mm | Anterior <input type="checkbox"/> | Inferior <input type="checkbox"/> | Lateral <input type="checkbox"/> | Normal <input type="checkbox"/> |
| 18-3- ↓ ST ≥ 1mm | Anterior <input type="checkbox"/> | Inferior <input type="checkbox"/> | Lateral <input type="checkbox"/> | Normal <input type="checkbox"/> |
| 18-4- Onda Q patológica | Anterior <input type="checkbox"/> | Inferior <input type="checkbox"/> | Lateral <input type="checkbox"/> | Normal <input type="checkbox"/> |
| 18-5- Onda T negativa (≥ 1 mm) | Anterior <input type="checkbox"/> | Inferior <input type="checkbox"/> | Lateral <input type="checkbox"/> | Normal <input type="checkbox"/> |
19. ELECTROCARDIOGRAMA DIAGNOSTICO
 19-1 No valorable (BRIHH, Marcapasos, ...) Valorable (Si valorable contestar las preguntas 19-2 a 19-5)
- | | | | | |
|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 19-2- ↑ ST ≥ 1mm | Anterior <input type="checkbox"/> | Inferior <input type="checkbox"/> | Lateral <input type="checkbox"/> | Normal <input type="checkbox"/> |
| 19-3- ↓ ST ≥ 1mm | Anterior <input type="checkbox"/> | Inferior <input type="checkbox"/> | Lateral <input type="checkbox"/> | Normal <input type="checkbox"/> |
| 19-4- Onda Q patológica | Anterior <input type="checkbox"/> | Inferior <input type="checkbox"/> | Lateral <input type="checkbox"/> | Normal <input type="checkbox"/> |
| 19-5- Onda T negativa (≥ 1 mm) | Anterior <input type="checkbox"/> | Inferior <input type="checkbox"/> | Lateral <input type="checkbox"/> | Normal <input type="checkbox"/> |
20. ELECTROCARDIOGRAMA ALTA
 1=Q patológica anterior 2=Q patológica inferior 3=Q patológica lateral
 4=Q patológica en varias localizaciones 5=IAM no-Q 6=ECG no valorable (BRIHH, Marcapasos, ...)
 9=Datos insuficientes
21. MARCADORES DE NECROSIS MIOCARDICA
- | | | |
|--|----------------------------|----------------------|
| 1- CK ingreso | <input type="text"/> | (88888 No realizado) |
| 2- CK maxima | <input type="text"/> | (88888 No realizado) |
| 3- CK MB ingreso | <input type="text"/> | (88888 No realizado) |
| 4- CK MB maximo | <input type="text"/> | (88888 No realizado) |
| 5- Troponina I ingreso | <input type="text"/> | (88888 No realizado) |
| 6- Troponina I a las 16-24 h tras inicio síntomas..... | <input type="text"/> | (88888 No realizado) |
| 7- Troponina T ingreso | <input type="text"/> | (88888 No realizado) |
| 8- Troponina T a las 16-24 h tras inicio síntomas | <input type="text"/> | (88888 No realizado) |
22. 21. KILLIP AL INGRESO
 1= Normal 2= Crepitantes basales 3= EAP4= Shock cardiogénico 9=Datos insuficientes

III-ANTECEDENTES

III a: ENCUESTA DE TABACO

23. ¿Fuma usted cigarrillos actualmente?.....
 1 = Sí, regularmente 2= Ex-fumador de 0-1 años 3 = Ex-fumador de 1-5 años; 4= Ex-fumador de > 5 años
 5 = Nunca fumador 9 = Datos insuficientes
24. ¿Cuántos años ha fumado?.....
 99 = datos insuficientes
25. ¿Habitualmente cuantos cigarrillos fuma o fumaba por día?
 99 = datos insuficientes

III b: ANTECEDENTES DE HIPERTENSION

26. ¿Ha sido usted informado por personal sanitario, de que su tensión arterial es alta?
1 = sí; 2 = no; 9 = datos insuficientes;
27. ¿Ha tomado usted en las últimas dos semanas algún medicamento para disminuir la tensión arterial?
1 = sí; 2 = no; 3 = dudoso; 9 = datos insuficientes;

III c: ANTECEDENTES DE DIABETES

28. ¿Ha sido informado alguna vez por personal sanitario de que tiene una elevación de la glucosa (azúcar) en sangre?
1 = sí; 2 = no; 9 = datos insuficientes;
29. ¿Toma o ha tomado algún medicamento o se ha inyectado insulina para el control de la glucosa (azúcar)?
1 = Sí; antidiabéticos orales; 2 = Sí; insulina 3 = no; 4 = dudoso; 8 = no procede; 9 = datos insuficientes.

III d: ANTECEDENTES DE HIPERCOLESTEROLEMIA

30. ¿Ha sido usted informado por personal sanitario, de que tiene el colesterol elevado?
1 = sí; 2 = no; 9 = datos insuficientes;
31. ¿Toma o ha tomado en las últimas dos semanas alguna medicación prescrita por un médico para reducir el colesterol?
1 = sí; 2 = no; 3 = dudoso; 8 = no procede; 9 = datos insuficientes;

III e: ENCUESTA SOLO PARA MUJERES

32. ¿Tiene aun su período menstrual?
1 = sí; normalmente; 2 = sí; pero irregularmente; 3 = no; 8 = no procede; 9 = datos insuficientes;
33. ¿Qué edad tenía cuando inició la menopausia?
88 = no procede; 99 = datos insuficientes;
34. ¿Ha tomado (en el último mes) hormonas sexuales (estrógenos) para los síntomas de la menopausia?
1 = sí; 2 = no; 8 = no procede; 9 = datos insuficientes;
35. ¿Ha tomado (en los últimos dos meses) anticonceptivos en píldoras o inyecciones?
1 = sí; 2 = no; 8 = no procede; 9 = datos insuficientes;

III f: ANTECEDENTES DE CARDIOPATIA ISQUEMICA O ICC

36. ANGINA PREVIA
0= No 1= 0-48 horas 2= 48 horas a < 1 mes 3= 1 a < 3 meses 4= 3 - 12 meses
5= > 12 meses 6= Sí; pero no se puede precisar el tiempo 9= Datos insuficientes
37. 33. INSUFICIENCIA CARDÍACA (NYHA)
1= No disnea 2= Disnea de moderados, grandes esfuerzos 3= Disnea de pequeños esfuerzos
4= Disnea de reposo 5= Disnea, no se puede precisar el grado 9= Datos insuficientes

III g: ANTECEDENTES FAMILIARES DE CARDIOPATIA ISQUEMICA

38. ¿Algún familiar directo (padres, hermanos, tíos) ha fallecido por causas cardíacas o ha tenido angina o un infarto agudo de miocardio?
1 = sí; antes de los 55/65 años; 2 = no; 3 = sí; después de los 55/65 años; 9 = datos insuficientes;

III h: NIVEL SOCIOECONÓMICO

39. ¿Cuál es el nivel más alto de escolarización que ha completado?

1 = Titulado superior, Universidad o similares; 2 = Técnico Escuela Universitaria;
3 = Escuela secundaria, bachiller; 4 = Escuela primaria; 5 = No sabe leer ni escribir; 9 = Datos insuficientes;

40. ¿Cuál es su situación laboral actual?
1 = Est. trabajando; 2 = Est. buscando trabajo; 3 = Ama de casa; 4 = Estudiante;
5 = Jubilado; 6 = Otros; 9 = Datos insuficientes
41. ¿Cuál es la ocupación que desempeña o la última que ha desempeñado?
.....

IV-DATOS REFERENTES A LA HOSPITALIZACIÓN

42. PRUEBA DE ESFUERZO
0= No hecha 1= Positiva clínica 2= Positiva ECG 3= Positiva clínica y ECG 4= Negativa
5= No concluyente 6= Contraindicada 9= Datos insuficientes
43. METS EN LA PRUEBA DE ESFUERZO 88= No realizada 99= Datos insuficientes
44. FRACCION DE EYECCION CUANTITATIVA
45. FRACCION DE EYECCION CUALITATIVA
1= FE < 35 2= FE 35-44 3= FE 45-54 4= FE > 54 9= Datos insuficientes
46. METODO DE MEDIDA FRACCION DE EYECCION:
1= Ecocardiografía 2= Técnicas isotópicas 3= Cateterismo
47. CATETERISMO SOLICITADO DURANTE EL INGRESO:
0=No 1= Sí 9= Datos insuficientes
48. FECHA DE SOLICITUD DE CATETERISMO
(08/08/1988 si no se solicita cateterismo)
Día Mes Año
49. MOTIVO PARA LA SOLICITUD DE CATETERISMO
0=No realizado 1= Angina 2=Complicaciones mecánicas (CIV-IM) 3=Shock cardiogénico
4=ACTP primaria 5=Re-IAM 6=Evidencias de isquemia 7=Arritmias severas (>48 h)
8=IAM no-Q 9=Práctica rutinaria 10=Trombolisis no efectiva 11=Protocolo Ensayo clínico
12=FORTIAM 99= Datos insuficientes
50. FECHA DE REALIZACION DE CATETERISMO
(08/08/1988 si no se solicita cateterismo; 07/07/1977 si solicitado y no realizado al alta)
Día Mes Año
51. RESULTADO (vasos afectados)
0=Ausencia de lesiones 1=Enfermedad de 1 vaso 2=Enfermedad de dos vasos
3=Enfermedad de 3 vasos 4=Enfermedad de tronco común izquierdo
77=Cateterismo solicitado no realizado 88=Cateterismo no solicitado 99= Datos insuficientes
52. RESULTADO (número de lesiones).....
0=Lesiones no significativas 1= 1 lesión 2=2 lesiones 3=3 lesiones
4=4 lesiones 5=5 lesiones 6=Más de 5 lesiones
7=Cateterismo solicitado no realizado 8=Cateterismo no solicitado 9=Datos insuficientes

V-TRATAMIENTOS

53. REPERFUSIÓN (en caso de trombolisis, el primer trombolítico administrado)
0= No 1= Estreptoquinasa 2= rtPA 3= Otros trombolíticos 4= ACTP primaria 9=Datos insuficientes
54. TIEMPO INICIO SINTOMAS DE IAM-REPERFUSION (Trombolisis o ACTP primaria, horas/minutos)
88/88= no trombolisis ni ACTP primaria 99/99= Datos insuficientes

55. ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS DURANTE INGRESO HOSPITALARIO
 0= No 1= AAS 2= AAS + GPIIb 3=AAS + Otros antiagregantes
 4= Otros antiagregantes 5=Otros antiagregantes + GPIIb 9= Datos insuficientes
56. ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS AL ALTA
 0= No 1= AAS 2= Otros antiagregantes 3=AAS + Otros antiagregantes 9=Datos insuficientes
57. HEPARINA (administrada a dosis terapéuticas).....
 0=No 1= S□ en hospital 2= S□ al alta 3= S□ en hospital y al alta 9= Datos insuficientes
58. CUMARÍNICOS
 0=No 1= S□ en hospital 2= S□ al alta 3= S□ en hospital y al alta 9= Datos insuficientes
59. BLOQUEADORES □
 0=No 1= S□ en hospital 2= S□ al alta 3= S□ en hospital y al alta 9= Datos insuficientes
60. INHIBIDORES DE LA ECA
 0=No 1= S□ en hospital 2= S□ al alta 3= S□ en hospital y al alta 9= Datos insuficientes
61. HIPOLIPEMIANTES
 0=No 1= Estatina en hospital 2= Estatina al alta 3= Estatina en hospital y al alta 4= Otros en hospital
 5=Otros al alta 6= Otros en hospital y al alta 9= Datos insuficientes
62. CIRUGIA CORONARIA SOLICITADA DURANTE EL INGRESO
 0= No 1= S□ 9= Datos insuficientes
63. FECHA DE REALIZACION DE CIRUGIA CORONARIA
 (08/08/1988=si no solicitada; 07/07/1977= solicitada y no realizada al alta) Día Mes Año
64. ANGIOPLASTIA
 0= No 1= Electiva 2= Electiva + Stent 3= Primaria 4= Primaria + Stent
 5= De rescate 6= De rescate + Stent 9= Datos insuficientes
65. FECHA DE REALIZACION DE ANGIOPLASTIA
 (08/08/1988=si no solicitada; 07/07/1977=solicitada y no realizada al alta) Día Mes Año
- VI-COMPLICACIONES HOSPITALARIAS Y A 28 DIAS**
66. ARRITMIAS 0-48 horas
 1= Grave (FV o TV)+desfibrilación 0-48 horas 2= Grave(TV)+fármacos 0-48 horas
 3=Otras arritmias+tratamiento 4= Otras sin tratamiento
 5= No arritmias 9= Datos insuficientes
67. ARRITMIAS 48 horas-28 días
 1= Grave (FV o TV)+desfibrilación 48 h-28 d 2= Grave(TV)+fármacos 48 h-28 d
 3=Otras arritmias+tratamiento 4= Otras sin tratamiento
 5= No arritmias 9= Datos insuficientes
68. BLOQUEO AURICULO-VENTRICULAR CON MARCAPASOS TEMPORAL.....
 0= No 1= S□ 9=Datos insuficientes
69. GRADO MÁXIMO DE KILLIP ALCANZADO DURANTE EL INGRESO
 1=Normal 2=Crepitantes basales 3= EAP 4= Shock cardiogénico 9= Datos insuficientes
70. ANGOR POSTINFARTO 48h.-28 DIAS
 0= No 1= S□ con cambios ECG 2= Si, sin cambios ECG 9=Datos insuficientes
71. REINFARTO 48h.-28 DIAS
 0= No 1= S□ 9= Datos insuficientes
72. COMPLICACIONES MECÁNICAS
 0= No 1= C.I.V. 2= Rotura Mitral 3= Rotura cardíaca 9= Datos insuficientes
73. ACCIDENTE CEREBRO-VASCULAR.....
 0= No 1= S□ 2= S□ atribuible a trombolisis 9= Datos insuficientes
74. DEFUNCIÓN.....

0= No 1= Sí 9= Datos insuficientes

75. FECHA DE LA DEFUNCIÓN..... [] [] / [] [] / [] [] [] []

VIII- DATOS DE LABORATORIO76. Tiempo desde inicio de síntomas a extracción de muestra sanguínea de ingreso rutinaria [] [] / [] []
Hh / min

77. Colesterol total ingreso..... [] [] [] . [] [] Señalar unidades del laboratorio [] mg/dL [] mmol/L

78. HDL colesterol ingreso [] [] [] . [] [] Señalar unidades del laboratorio [] mg/dL [] mmol/L

79. LDL colesterol ingreso..... [] [] [] . [] [] Señalar unidades del laboratorio [] mg/dL [] mmol/L

80. Triglicéridos ingreso..... [] [] [] [] . [] [] Señalar unidades del laboratorio [] mg/dL [] mmol/L

81. Glicemia ingreso [] [] [] . [] [] Señalar unidades del laboratorio [] mg/dL [] mmol/L

82. Hemoglobina glicosilada (%) ingreso [] [] . [] [] %

83. Glicemia (ayunas 48 horas tras ingreso) [] [] [] . [] [] Señalar unidades del laboratorio [] mg/dL [] mmol/L

84. Glicemia (ayunas 72 horas tras ingreso) [] [] [] . [] [] Señalar unidades del laboratorio [] mg/dL [] mmol/L

85. Tiempo desde inicio de síntomas a extracción de muestra sanguínea para congelar [] [] / [] []
Hh / min**(NO RELLENAR)**

86. Lp (a) (mg/dl) (mg/dl) [] [] [] []

87. Fibrinógeno (mg/dl) [] [] [] []

88. LPA1 (mg/dl)..... [] [] [] []

89. Homocisteína [] [] [] []

90. Anticuerpos anti-Clamidia [] [] [] []

XI- EXPLORACION FISICA**TENSION ARTERIAL**91. Presión arterial sistólica en situación hemodinámica estable > 48 h
48 horas antes del alta [] [] [] []
24 horas antes del alta [] [] [] []92. Presión diastólica en situación hemodinámica estable > 48 h
48 horas antes del alta [] [] [] []
24 horas antes del alta [] [] [] []**DATOS ANTROPOMETRICOS**

93. Altura en centímetros [] [] [] []

94. Peso en gramos [] [] [] [] [] []

95. Cintura en centímetros [] [] [] []

96. Cadera en centímetros [] [] [] [] [] []

FORTIAM: Impreso de recogida de datos 9

X- ACTIVIDAD FÍSICA

LISTA DE ACTIVIDADES FÍSICAS

(Marque con una cruz la casilla correspondiente a las actividades físicas que haya realizado durante el último año)

Andar - Bailar - Subir escaleras

- 1 Pasear
 2 Andar de casa al trabajo y del trabajo a casa o en el periodo de descanso laboral
 3 Andar (llevando carrito de la compra)
 4 Andar (llevando bolsas de la compra)
 5 Subir escaleras
 6 Andar campo a través
 7 Excursiones con mochila
 8 Escalar montañas
 9 Ir en bicicleta al trabajo
 10 Bailar
 11 Aeróbic o ballet
 12 Jugar con los niños (corriendo, saltando,...)

Ejercicios de mantenimiento general

- 13 Hacer ejercicio en casa
 14 Hacer ejercicio en un gimnasio
 15 Caminar deprisa
 16 Trotar ("Jogging")
 17 Correr 8-11 km/h
 18 Correr 12-16 km/h
 19 Levantar pesas

Actividades acuáticas

- 20 Esquí acuático
 21 Surf
 22 Navegar a vela
 23 Ir en canoa o remar (por distracción)
 24 Ir en canoa o remar (en competición)
 25 Hacer un viaje en canoa
 26 Nadar (más de 150 metros en piscina)
 27 Nadar en el mar
 28 Bucear

Deportes de invierno

- 29 Esquiar
 30 Esquí de fondo
 31 Patinar (ruedas o hielo)

Otras actividades

- 32 Montar a caballo
 33 Jugar a los bolos
 34 Balonvolea

- 35 Tenis de mesa
 36 Tenis individual
 37 Tenis dobles
 38 Badminton
 39 Baloncesto (sin jugar partido)
 40 Baloncesto (jugando un partido)
 41 Baloncesto (actuando de árbitro)
 42 Squash
 43 Fútbol
 44 Golf (llevando el carrito)
 45 Golf (andando y llevando los palos)
 46 Balonmano
 47 Petanca
 48 Artes marciales
 49 Motociclismo
 50 Ciclismo de carretera o montaña

Actividades en el jardín

- 51 Cortar el césped con máquina
 52 Cortar el césped manualmente
 53 Limpiar y arreglar el jardín
 54 Cavar el huerto
 55 Quitar nieve con pala

Trabajos y actividades caseras

- 56 Trabajos de carpintería dentro de casa
 57 Trabajos de carpintería (exterior)
 58 Pintar dentro de casa
 59 Pintar fuera de casa
 60 Limpiar la casa
 61 Mover muebles

Caza y pesca

- 62 Tiro con pistola
 63 Tiro con arco
 64 Pescar en la orilla del mar
 65 Pescar con botas altas dentro del río
 66 Caza menor
 67 Caza mayor (ciervos, osos...)

Otras (Especificar)

- 68.....
 69.....
 70.....

CODIGO DE HOSPITAL <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> IDENTIFICADOR.... <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

XII- ENCUESTA DE ALCOHOL
(ATENCIÓN: sólo en la última semana)

Anote en las casillas de la derecha el número de vasos de las siguientes bebidas que ha consumido **en la última semana**.

Vasos de vino (50 cc)

Mosto | | vasos
 Vino negro
 Joven | | vasos
 Añejo | | vasos
 Vino blanco | | vasos
 Vino rosado | | vasos
 Cava | | vasos

Unidades de cerveza (330 cc: "medianas") | | vasos

Unidades de cerveza (125 cc: "quintos") | | vasos

Copas de brandy | | vasos

Vasos de bebidas destiladas (whisky, vodka y otros licores)

..... | | vasos
 | | vasos
 | | vasos

Número de carajillos (25cc.)

..... | | vasos

Número de bebidas largas (cubatas, entre 25-50cc licor) | | vasos

Chupitos (snaps- 25 cc de licor) | | vasos

CODIGO DE HOSPITAL _ _ _	IDENTIFICADOR... _ _ _ _ _ _
--------------------------------	--

XI- ENCUESTA DE DIETA

INSTRUCCIONES PARA CUMPLIMENTAR EL CUESTIONARIO

I. Normas generales.

1. Procure contestar el cuestionario en una habitaci3n tranquila dnde no pueda ser molestado/a durante el tiempo que emplee en cumplimentarlo.
2. Lea detenidamente todas las preguntas del cuestionario antes de empezar a contestarlo; tome para ello el tiempo que considere necesario.
3. Conc3ntrese cuando conteste las preguntas. Intente ser lo m3s exacto/a posible.
4. Conteste el cuestionario de forma seguida sin interrupciones, comenzando por la primera p3gina hasta acabarlo.
5. Aseg3rese de no dejar ninguna pregunta sin contestar.

II Normas especificas.

1. El cuestionario presenta unos recuadros que est3n situados a la derecha de los alimentos. Estos recuadros est3n dispuestos en columnas y tienen como encabezamientos las palabras: Nunca o menos de una vez al mes, 1-3 veces por mes, 1 vez por semana, 1-2 veces por semana, 3-4 veces por semana, 5-6 veces por semana, 1 vez por d3a, 2-3 veces por d3a, 4-5 veces por d3a, 6 o m3s veces por d3a.
2. Usted deber3 anotar la frecuencia con la que ha tomado cada alimento, en el 3ltimo a3o, poniendo una X en el recuadro que mejor la defina: Nunca o menos de una vez al mes, 1-3 veces por mes, 1 vez por semana, 1-2 veces por semana, 3-4 veces por semana, 5-6 veces por semana, 1 vez por d3a, 2-3 veces por d3a, 4-5 veces por d3a, 6 o m3s veces por d3a.

Ejemplos:

- a) Si no ha tomado nunca o s3lo cuatro veces leche de soja ponga una X en la casilla "Nunca o menos de una vez al mes".
 - b) Si toma tres vasos de leche entera cada d3a, deber3 poner una X en la casilla "2-3 veces por d3a".
 - c) Si toma 150 gramos de queso manchego, una vez a la semana (corresponden a 3 raciones de 50 gramos) deber3 poner una X en la casilla de "3-4 veces por semana".
3. Si en alg3n momento usted cree que expresa mejor la frecuencia con la que toma el alimento con sus propias palabras o quiere hacer alguna aclaraci3n, puede hacerlo en letras may3sculas en la l3nea correspondiente a ese alimento.

TOMA DE SUPLEMENTOS DIETÉTICOS O VITAMINAS

1.	Nombre Cantidad	_____	Tipo Frecuencia	_____
2.	Nombre Cantidad	_____	Tipo Frecuencia	_____
3.	Nombre Cantidad	_____	Tipo Frecuencia	_____
4.	Nombre Cantidad	_____	Tipo Frecuencia	_____
5.	Nombre Cantidad	_____	Tipo Frecuencia	_____
6.	Nombre Cantidad	_____	Tipo Frecuencia	_____
7.	Nombre Cantidad	_____	Tipo Frecuencia	_____
8.	Nombre Cantidad	_____	Tipo Frecuencia	_____

PROMEDIO DE CONSUMO DURANTE EL ÚLTIMO AÑO

Por cada alimento listado, marque con frecuencia ha consumido la cantidad especificada

ALIMENTOS-CANTIDADES	Nunca o menos de una vez al mes	1-3 veces por mes	1 vez por semana	1-2 veces por semana	3-4 veces por semana	5-6 veces por semana	1 vez por día	2-3 veces por día	4-5 veces por día	6 o más veces por día

12. DULCES Y POSTRE

Chocolate	(Chocolatina, 20g)									
Pastel	(Una porción, 150g)									

13. BEBIDAS

Bebidas carbonadas y similares (no light)	Cola, Fanta	(Un vaso, 200ml)								
Té negro		(Una taza, 200ml)								
Zumo de naranja		(Un vaso, 200ml)								
Zumo de tomate		(Un vaso, 200ml)								
Zumo de melocotón		(Un vaso, 200ml)								
Zumo de uva		(Un vaso, 200ml)								
Zumo de manzana		(Un vaso, 200ml)								
Cerveza sin alcohol		(Una mediana, 330ml)								
Cerveza con alcohol		(Una mediana, 330ml)								
Vino tinto		(Una copa, 100ml)								
Vino blanco/rosado		(Una copa, 100ml)								
Cava		(Una copa, 150ml)								
Destilados: Whisky, coñac y similares		(Una copa, 50ml)								
Licores y anisetes		(Una copa, 50ml)								

33. ¿Toma o ha tomado alguna vez comprimidos para el control de la glucosa (azúcar)?..... | 1
1 = sí; 2 = no; 3 = no procede; 9 = datos insuficientes
34. ¿Precisa insulina para el control de la glucosa?..... | 1
1 = sí; 2 = no; 3 = no procede; 9 = datos insuficientes
35. ¿Se ha realizado en el último año algún análisis para conocer sus niveles de glucosa (azúcar) en sangre?..... | 1
1 = sí; 2 = no; 9 = datos insuficientes
36. ¿Ha sido usted informado por personal sanitario que su tensión arterial es alta?..... | 1
1 = sí; 2 = no; 9 = datos insuficientes
- 36-b. ¿Algún sanitario (médico o enfermera) le ha aconsejado seguir una dieta pobre en sal para controlar su tensión arterial?..... | 1
1 = sí; 2 = no; 3 = dudoso; 8 = no procede; 9 = datos insuficientes
37. ¿Ha tomado usted en las últimas dos semanas algún comprimido para disminuir la tensión arterial?..... | 1
1 = sí; 2 = no; 3 = dudoso; 8 = no procede; 9 = datos insuficientes
38. ¿Se ha tomado usted la tensión arterial en el último año?..... | 1
1 = sí; 2 = no; 9 = datos insuficientes
39. ¿Ha tomado usted en las últimas dos semanas aspirinas para prevenir o tratar enfermedades del corazón?..... | 1
1 = sí; 2 = no; 3 = sí, pero no para el corazón; 9 = datos insuficientes
40. Antecedentes de Insuficiencia Cardíaca.
¿Se cansa excesivamente o le falta el aire al realizar algún ejercicio (subir escaleras, caminar, etc.)?..... | 1
1 = No disnea; 2 = Disnea a grandes esfuerzos (bailar, trabajos de jardinería, caminar durante media hora); 3 = Disnea a moderados esfuerzos (ducharse, vestirse); 4 = Disnea a mínimos esfuerzos (cualquier actividad: levantarse de la cama); 5 = Disnea sin poder especificar el grado; 9 = datos insuficientes

Sólo mujeres; preguntas de 41 a 44

41. ¿Tiene aun su período menstrual?..... | 1
1 = sí, normalmente; 2 = sí, pero irregularmente; 3 = no; 8 = no procede; 9 = datos insuficientes
42. ¿Qué edad tenía cuando inició la menopausia?..... | 1
88 = no procede; 99 = datos insuficientes
43. ¿Ha tomado (en el último mes) hormonas sexuales (estrógenos) para los síntomas de la menopausia?..... | 1
1 = sí; 2 = no; 8 = no procede; 9 = datos insuficientes
44. ¿Ha tomado (en los últimos dos meses) anticonceptivos en píldoras o inyecciones?..... | 1
1 = sí; 2 = no; 8 = no procede; 9 = datos insuficientes

Exploración física

45. Frecuencia cardíaca..... | 1 | 1 | 1
46. Presión sistólica manual registrada en la primera toma..... | 1 | 1 | 1
47. Presión diastólica manual registrada en la primera toma..... | 1 | 1 | 1
48. Presión sistólica automática registrada en la primera toma..... | 1 | 1 | 1
49. Presión diastólica automática registrada en la primera toma..... | 1 | 1 | 1

50. Presión sistólica manual registrada en la segunda toma.....	1	1	1
51. Presión diastólica manual registrada en la segunda toma.....	1	1	1
52. Presión sistólica automática registrada en la segunda toma.....	1	1	1
53. Presión diastólica automática registrada en la segunda toma.....	1	1	1

Datos de laboratorio

54. Colesterol total en suero (mg/dl).....	1	1	1
55. HDL colesterol (mg/dl).....	1	1	1
56. LDL colesterol (mg/dl).....	1	1	1
57. Triglicéridos (mg/dl).....	1	1	1
58. Lp(a) (mg/dl) (mg/dl).....	1	1	1
59. Fibrinógeno (mg/dl).....	1	1	1
60. Apo A1 (mg/dl).....	1	1	1
61. LpA-I (mg/dl).....	1	1	1
62. LpA-II (mg/dl).....	1	1	1
63. Paraoxonasa (U/L).....	1	1	1
64. 64a. Ac anti LDL oxidada.....	1	1	1
64b. SOD.....	1	1	1
64c. GPX.....	1	1	1
64d. TBARS.....	1	1	1
64e. VITE.....	1	1	1
65. PON1 Gln-Arg192.....	1	1	1
66. PON Met-Leu54.....	1	1	1
67. POLISOREISMO β	1	1	1
68. POLISOREISMO β	1	1	1
69. Glicemia (mg/dl).....	1	1	1
70. Péptido natriurético cerebral.....	1	1	1

Datos antropométricos

71. Altura en centímetros.....	1	1	1
72. Peso en kilogramos.....	1	1	1
73. Cintura en centímetros.....	1	1	1
74. Cadera en centímetros.....	1	1	1
75. Diámetro sagital.....	1	1	1

76. Electrocardiograma

76.1. Còdigo Minnesota 1 (ECG)	
76.1.1. Còdigo Minnesota 1 (ECG)	1 0 0 1
76.1.2. Còdigo Minnesota 1 & ECG	1 0 0 1
76.1.3. Còdigo Minnesota 1 & ECG	1 0 0 1
76.2. Còdigo Minnesota 2 (ECG)	1 0 0 1
76.3. Còdigo Minnesota 3 (ECG)	1 0 0 1
76.4. Còdigo Minnesota 4 (ECG)	1 0 0 1
76.5. Còdigo Minnesota 5 (ECG)	1 0 0 1
76.6. Còdigo Minnesota 6 (ECG)	1 0 0 1
76.7. Còdigo Minnesota 7 (ECG)	1 0 0 1
76.8. Còdigo Minnesota 8 (ECG)	1 0 0 1
76.9. Còdigo Minnesota 8 (ECG)	1 0 0 1

Ecocardiograma

76.10. Diàmetre telediastòlica	1 0 1
76.11. Diàmetre telesistòlica	1 0 1
76.12. Fracció de ejecció	1 0 1

77. Espirometria

FEV ₁ 1ª toma	1 0 1
FEV ₁ 2ª toma	1 0 1
FEV ₁ 3ª toma	1 0 1
FVC 1ª toma	1 0 1
FVC 2ª toma	1 0 1
FVC 3ª toma	1 0 1

Sólo para Circa

78. Disnea paroxística nocturna	1
1 = sí; 2 = no; 8 = no procede; 9 = datos insuficientes	
79. Antecedente de Edema Agudo Pulmón	1
1 = sí; 2 = no; 8 = no procede; 9 = datos insuficientes	
80. Tos nocturna	1
1 = sí; 2 = no; 8 = no procede; 9 = datos insuficientes	
81. Ortopnea	1
1 = sí; 2 = no; 9 = datos insuficientes	
82. Ingurgitación yugular	1
1 = sí; 2 = no; 8 = no procede; 9 = datos insuficientes	
83. Crepitancs	1
1 = sí; 2 = no; 8 = no procede; 9 = datos insuficientes	
84. 3r Ruido (Galope)	1
1 = sí; 2 = no; 8 = no procede; 9 = datos insuficientes	
85. Reflujo Hepatoyugular	1
1 = sí; 2 = no; 8 = no procede; 9 = datos insuficientes	
86. Edemas en los tobillos	1
1 = sí; 2 = no; 8 = no procede; 9 = datos insuficientes	
87. Hepatomegalia	1
1 = sí; 2 = no; 8 = no procede; 9 = datos insuficientes	

IMPRESO DE RECOGIDA DE DATOS ESTUDIO TRANSVERSAL



ENCUESTA DE ANGINA DE ROSE

Versión febrero 1999

1. ¿Ha sentido alguna vez dolor o molestias u opresión en el pecho? | |
1 = sí; 2 = no; 9 = datos insuficientes (Si la respuesta es negativa no continuar)
2. ¿Lo siente cuando sube una cuesta o camina con rapidez? | |
1 = sí; 2 = no; 3 = nunca sube cuestas o camina con rapidez;
8 = no procede; 9 = datos insuficientes
3. ¿Lo siente cuando camina a paso ordinario en terreno llano? | |
1 = sí; 2 = no; 8 = no procede; 9 = datos insuficientes
4. ¿Qué hace si el dolor o la molestia le aparecen al andar? | |
1 = se para o marcha más despacio;
2 = continúa;
8 = no procede;
9 = datos insuficientes
Marcar "1" si el sujeto continúa andando después de tomar nitratos
5. Si se detiene, ¿qué sucede? | |
1 = se siente aliviado; 2 = no se siente aliviado; 8 = no procede; 9 = datos insuficientes
6. ¿En cuánto tiempo? | |
1 = 10 minutos o menos; 2 = más de 10 minutos; 8 = no procede; 9 = datos insuficientes
7. ¿Quiere señalar dónde nota el dolor o la molestia? | |
1 = región esternal (superior o medial);
2 = región esternal (inferior);
3 = región anteroizquierda del tórax;
4 = brazo izquierdo;
5 = otras zonas del pecho;
8 = no procede;
9 = datos insuficientes
8. ¿Notó la molestia en otra región? | |
1 = sí; 2 = no; 8 = no procede; 9 = datos insuficientes
9. ¿Ha tenido alguna vez un dolor fuerte en la parte anterior del pecho que durara media hora o más? | |
1 = sí; 2 = no; 8 = dudoso; 9 = datos insuficientes
10. ¿Ha sido informado por algún médico de haber padecido un infarto de miocardio? | |
1 = sí; 2 = no; 3 = dudoso; 9 = datos insuficientes
11. ¿Ha sido informado por algún médico de que padece angina de pecho? | |
1 = sí; 2 = no; 3 = dudoso; 9 = datos insuficientes
12. ¿Toma o ha tomado alguna vez algún medicamento para la angina de pecho? | |
1 = sí; 2 = no; 8 = no procede; 9 = datos insuficientes

IMPRESO DE RECOGIDA DE DATOS ESTUDIO TRANSVERSAL



ENCUESTA DE SALUD RESPIRATORIA

Versión Febrero 1998

1. ¿Ha tenido silbidos o pitos en el pecho alguna vez en los últimos 12 meses? 1
- 1 = sí
2 = no
- SI "NO" PASAR A LA PREGUNTA 2, SI "SÍ":
- 1.1. ¿Tuvo estos silbidos o pitos cuando no estaba resfriado? 1
- 1 = sí
2 = no
3 = no procede
2. ¿Se ha despertado por la noche a causa de un ataque de falta de aire alguna vez en los últimos 12 meses? 1
- 1 = sí
2 = no
3. ¿Hasta ahora, ha tenido usted alguna vez asma? 1
- 1 = sí
2 = no
- 3.1. ¿Ha sido confirmado por un médico? 1
- 1 = sí
2 = no
3 = no procede
- 3.2. ¿Que edad tenía cuando tuvo su primer ataque de asma? 1
- 33 = no procede
- 3.3. ¿Ha tenido algún ataque de asma en los últimos 12 meses? 1
- 1 = sí
2 = no
- 3.4. ¿Toma actualmente alguna medicina (incluyendo inhaladores, aerosoles o pastillas) para el asma? 1
- 1 = sí
2 = no
4. ¿Tuvo su padre o su madre alguna vez asma?
- 4.1. Padre: 1 = sí; 2 = no; 3 = no sé 1
- 4.2. Madre: 1 = sí; 2 = no; 3 = no sé 1
5. ¿Alguna vez ha tenido que cambiar o dejar su trabajo porque afectaba a su respiración? 1
- 1 = sí
2 = no
- 5.1. ¿Cuál fue ese trabajo? (ser tan preciso como le sea posible)

**IMPRESO DE RECOGIDA DE DATOS
ESTUDIO TRANSVERSAL**

ENCUESTA DE CONSUMO DE ALCOHOL

Version Febrero 1999



CONSUMO DE ALCOHOL

(aplicar en los casos en la fase aguda)

ATENCIÓN: sólo en la última semana:

Vasos de vino (50 cc)

Mosto..... | |

Vino negro

Joven..... | |

Añejo..... | |

Vino blanco..... | |

Vino rosado..... | |

Cava..... | |

Unidades de cerveza (330 cc: "medianas")..... | |

Unidades de cerveza (125 cc: "quintos")..... | |

Copas de brandy..... | |

Vasos de bebidas destiladas (whisky, vodka y otros licores)..... | |

Número de carajillos (25cc.)..... | |

Número de bebidas largas (cubatas, entre 25-50cc licor)..... | |

"Chupitos" (snaps) (25 cc licor)..... | |

Otros..... | |

IMPRESO DE RECOGIDA DE DATOS ESTUDIO TRANSVERSAL



ENCUESTA DE ACTIVIDAD FÍSICA GENERALITAT DE CATALUNYA

Verdón Febrero 1999

1. ¿Qué actividad física hace en el trabajo, el estudio o en los trabajos de la casa?.....|_1

1. Básicamente, estoy sentado/da, y camino poco (funcionario, administrativo, lavista...)
2. Camino bastante, pero no hago ningún esfuerzo vigoroso (vendedor, industrial...)
3. Camino y hago esfuerzos vigorosos a menudo (cartero, transportista, payés...)
4. Básicamente, es vigoroso y de mucha actividad (construcción, cargadores, trabajo industrial intenso/energético...)

2. Su forma física la considera:|_1

1. Muy buena
2. Razonablemente buena (bastante buena)
3. Razonable (normal)
4. No muy buena
5. Mala o muy mala

3. ¿Ha intentado seriamente aumentar la actividad física en el tiempo de ocio?|_1

1. No, nunca
2. Sí, hace más de 6 meses
3. Sí, hace de 1 a 6 meses
4. Sí, durante este último mes

4. ¿Ha modificado su actividad física durante los últimos 6 meses?|_1

1. Sí, ha aumentado mucho
2. Sí, ha aumentado un poco
3. No
4. Sí, ha disminuido un poco
5. Sí, ha disminuido mucho

5. ¿Y en los últimos 2 años?|_1

1. Sí, ha aumentado mucho
2. Sí, ha aumentado poco
3. No
4. Sí, ha disminuido un poco
5. Sí, ha disminuido mucho

Aquesta tesi ha rebut una beca de la Fundació IMIM per a la seva impressió.

