

TRABAJOS ORIGINALES

Determinación de autoanticuerpos contra lipoproteínas de baja densidad oxidadas y nativas en el suero de pacientes sometidos a coronariografía en el CIMEQ**Determination of auto-antibodies to native and oxidized low-density lipoproteins (LDL) in serum of patients underwent coronariography in the Medical-Surgical Research Center (MSRC)**

Héctor Conde Cerdeira^I; Yosdel Soto López^{II}; Ronald Aroche Aportela^{III}; Víctor Brito Navarro^{IV}; Patricia Luaces Álvarez^V; Alfredo Nasiff Hadad^{VI}; Ángel Obregón Santos^{VII}; Ana María Vázquez López^{VIII}

^IEspecialista de II Grado en Cardiología. Investigador Auxiliar. Instructor. Centro de Investigaciones Medicoquirúrgicas. La Habana, Cuba.

^{II}Licenciado en Bioquímica. Aspirante a Investigador. Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de II Grado en Cardiología. Instructor. Centro de Investigaciones Medicoquirúrgicas. La Habana, Cuba.

^{IV}Licenciado en Farmacia. Aspirante a Investigador. Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba.

^VLicenciada en Matemáticas. Investigador Agregado. Asistente. Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba.

^{VI}Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular Investigador Titular. Escuela de Medicina "Victoria de Girón". Hospital "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{VII}Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Titular. Investigador Auxiliar. Centro de Investigaciones Medicoquirúrgicas. La Habana, Cuba.

^{VIII}Doctora en Ciencias Biológicas. Investigadora Titular. Profesora Titular. Facultad de Biología, Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDLox) es un evento importante en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis y la respuesta inmune contra estas moléculas puede modular la aterogénesis. La relación entre los autoanticuerpos anti-LDLox y la cardiopatía isquémica (CI) es aún controversial. En el presente estudio se determinaron los valores de las IgM e IgG anti-LDLox, en 20 pacientes a quienes se les indicó una coronariografía por alguna razón en la consulta de cardiología. Se tomó como grupo control a 10 voluntarios jóvenes sanos

trabajadores del Centro de Inmunología Molecular. Los niveles de anticuerpos de tipo IgM contra las LDLox no fueron diferentes entre los pacientes sin evidencia de CI y los sujetos jóvenes sanos. En cambio, los niveles de IgM anti-LDLox de estos grupos fueron estadísticamente superiores a los del grupo de pacientes con evidencia de CI. Nuestros resultados, aunque preliminares, sustentan la hipótesis de que este tipo de autoanticuerpos pudiera estar inversamente asociado con la presencia de aterosclerosis.

Palabras clave: LDL oxidadas, autoanticuerpos, cardiopatía isquémica, aterosclerosis.

ABSTRACT

Low-density lipoprotein (LDL) oxidation is an important event in atherosclerosis development. The relationship between oxidized LDL (oxLDL) autoantibodies and coronary artery disease (CAD) remains controversial. IgM and IgG autoantibodies to oxLDL were measured in twenty patients undergoing clinically indicated coronary angiography, and in ten young healthy volunteers from the Center of Molecular Immunology. The levels of IgM autoantibodies to oxLDL did not differ between no CAD patients and healthy subjects, but the levels of IgM autoantibodies to oxLDL of these two groups were higher compared with the one of CAD patient group. Our results, although preliminary, supports the hypothesis that this kind of Abs might be inversely associated with the presence of atherosclerosis.

Key words: Oxidized LDL, auto antibodies, ischemic heart disease, atherosclerosis.

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis constituye la primera causa de muerte y morbilidad, tanto en los países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo.¹ Está considerada una respuesta inflamatoria crónica que causa lesiones en la pared arterial y que puede producir isquemia en el corazón, cerebro y extremidades, lo que puede causar infarto del miocardio y cerebral, y trombosis con amputación de algún miembro inferior.² Una de las causas que favorece la aterosclerosis es la hipercolesterolemia. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en su tránsito a través de la pared arterial son atrapadas en la matriz extracelular de la íntima, debido a la interacción con los proteoglicanos, lo que favorece las modificaciones oxidativas.³ Las LDL oxidadas (LDL_{ox}) son internalizadas por los macrófagos por medio de los receptores basureros presentes en la superficie de estas células, esto contribuye al acúmulo de colesterol intracelular con la subsiguiente formación de células espumosas.⁴ Estos son los eventos que inician la respuesta inflamatoria con la intervención de monocitos, macrófagos, mastocitos, células dendríticas, linfocitos T y células T asesinas naturales. En cambio, no se han encontrado linfocitos B infiltrando la lesión, pero sí en la adventicia de los vasos y en los nódulos linfáticos.⁵

En los últimos años se han mostrado evidencias del importante papel desempeñado por la inmunidad innata en la aterogénesis, especialmente de los anticuerpos contra

los epitopos presentes en las LDLox, lo que sugiere un papel ateroprotectivo de los primeros.⁶

No está clara aún la relación entre las LDLox y los autoanticuerpos circulantes con la severidad de la aterosclerosis, medida esta última por el grosor de la capa media de la íntima de la arteria carótida o por coronariografía.⁷

Los resultados de recientes estudios que detectaron autoanticuerpos de tipo IgM e IgG contra LDLox no han encontrado asociación entre la lesión aterosclerótica y la presencia de anticuerpos IgM contra LDLox.^{8,9}

El propósito de nuestro estudio fue determinar si existen diferentes patrones de autoanticuerpos anti-LDLox en el suero de pacientes con y sin evidencias de cardiopatía isquémica (CI), y si estas diferencias se relacionan con los resultados de la coronariografía.

MÉTODOS

Sujetos

El estudio fue realizado en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ) y el Centro de Inmunología Molecular (CIM). De los pacientes remitidos al laboratorio de hemodinámica del CIMEQ para realizarse coronariografía, fueron incluidos 8 con angina inestable clase II o III de la clasificación de Braunwald,¹⁰ 4 con angina estable clase III o IV,¹¹ 5 pacientes asintomáticos, pero con alguna prueba de isquemia no invasiva positiva y 3 con valvulopatía reumática pendiente de cirugía cardíaca. De cada paciente se anotaron los antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus y hábito de fumar.

En el momento de la coronariografía se extrajeron aproximadamente 10 mL de sangre de las arterias coronarias colectadas en tubos sin EDTA. Las muestras fueron incubadas durante 30 minutos a 37 °C y luego 1 hora a 4 °C. Posteriormente, los sueros fueron separados por centrifugación a 2000 rpm durante 10 minutos y se mantuvieron a -20 °C hasta el momento de ser analizados para determinar colesterol total, triglicéridos y autoanticuerpos contra LDLox.

Los niveles de colesterol y triglicéridos fueron determinados por procedimientos enzimáticos automatizados (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania), con el empleo de un analizador Roche-Hitachi 912. Los autoanticuerpos anti-LDLox fueron medidos como se describirá posteriormente.

Como grupo control se utilizaron los sueros de 10 jóvenes voluntarios sanos trabajadores del CIM.

Evaluación de la angiografía coronaria

La coronariografía fue realizada con un angiógrafo Philips Integris H3000. La evaluación se realizó por cardiólogos intervencionistas del CIMEQ; la severidad de la enfermedad coronaria fue determinada por el número y nivel de estenosis de las arterias coronarias,¹² lo que permitió clasificar a los pacientes en pacientes con coronarias normales, con obstrucción menor o mayor del 50 % y, según el número de arterias afectadas, en enfermedad de uno, dos o tres vasos.

Preparación de las lipoproteínas

Las LDL nativas (LDL_n) fueron aisladas del plasma de voluntarios sanos por ultracentrifugación en presencia de 2,7 mM Na₂-EDTA, 25 μM BHT y 1 mM PMSF. Posteriormente, fueron dializadas en solución salina tamponada con fosfato (SSTF) que contenía 2,7 mM Na₂-EDTA, 25 μM BHT, pH 7,4. Antes del tratamiento con sulfato cúprico (SO₄Cu), las LDL_n fueron dializadas a 4 °C durante 18 horas en SSTF, pH 7,4.

Las LDLox se obtuvieron a partir de la oxidación de las LDL_n a 100 μg/mL en presencia de 10 μmol/L CuSO₄ durante 20 h a 37 °C.¹³ El grado de oxidación fue verificado mediante la determinación de los nmol equivalentes de malondialdehído por mg de proteína, medido en un ensayo de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARs);¹⁴ y por el reconocimiento del anticuerpo monoclonal IA/CB VLDL-1 MAb por ELISA.¹⁵ Este anticuerpo reconoce modificaciones químicas en la apolipoproteína B-100 (Apo B-100) en estadios tempranos del proceso oxidativo.

Detección de autoanticuerpos contra las LDLox

La detección de anticuerpos dirigidos contra las LDLox se realizó a través de una técnica de ELISA. Placas de 96 pozos (MaxiSorp, Nunc) se recubrieron con 50 μL/pozo de las LDL nativas y oxidadas a una concentración de 10 μg/mL en solución tampón de carbonato-bicarbonato, pH 9,6, y se incubó toda la noche a 4 °C. Después de lavar las placas tres veces con SSTF-Tween 20 al 0,05 %, se bloqueó con 200 μL de seroalbúmina bovina (SAB) al 1 % en SSTF. Posteriormente, se incubaron durante 1h a 37 °C con los sueros de los pacientes y jóvenes sanos (dilución 1/80 en la solución de bloqueo). Se lavó tres veces con SSTF-Tween 20 al 0,05 % y se incubó 1h a 37 °C con 50 μL de sueros de cabra anti-IgM e -IgG humana-biotinilados (Jackson ImmunoResearch Laboratory), a una dilución 1/10000. Seguidamente, se realizaron tres lavados de igual forma que en los pasos anteriores y se añadió un complejo de estreptavidina conjugada a peroxidasa (Jackson ImmunoResearch Laboratory), diluido 1/20000 y se incubó en iguales condiciones. Las placas se lavaron tres veces nuevamente y finalmente se añadieron 100 μL/pozo de la solución de sustrato consistente en 0,4 mg/mL de ortofenilendiamina (Sigma) en solución tampón citrato-fosfato 80 mM, pH 5,0, que contenía 0,12 % de peróxido de hidrógeno (Merck). La reacción se detuvo con 50 μL/pozo de ácido sulfúrico al 10 % y la absorbancia del producto de reacción se midió, luego de 10 minutos de incubación a temperatura ambiente, en un lector de ELISA (Organon Teknica) a 492 nm.

Los niveles de anticuerpos se expresaron en unidades de densidad óptica (DO), luego de sustraerles la media de los valores obtenidos en los pozos donde no se adicionaron sueros de los pacientes. Todos los ensayos fueron realizados en triplicado para cada una de las muestras y el coeficiente de variación (CV) fue menor del 15 %.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 11,5 de Windows. La normalidad de la distribución de las variables fue comprobada con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La prueba de Fisher se utilizó para comparar las variables categóricas. Las diferencias entre los niveles de autoanticuerpos contra LDL_n y LDLox dentro de un grupo se determinaron mediante la prueba t de Student para muestras independientes. Las diferencias en los niveles de autoanticuerpos específicos contra LDLox, colesterol total y triglicéridos entre los grupos fueron demostradas por la prueba de ANOVA de una vía, seguida por la prueba de

Bonferroni. Fue considerado estadísticamente significativo el valor de $p < 0,05$. Los valores presentados en el texto son el valor de la media \pm SD.

RESULTADOS

La [tabla](#) muestra las características básicas de los grupos estudiados. Siete de los pacientes estudiados tuvieron sus arterias coronarias angiográficamente normales y 13 pacientes presentaron obstrucción significativa de las arterias coronarias (≥ 50 %). De estos últimos, 6, 2 y 5 pacientes presentaron 1, 2 y 3 arterias afectadas, respectivamente.

Los niveles de colesterol y triglicéridos no presentaron diferencias entre los grupos con y sin CI. Aunque los porcentajes de hipertensión arterial (69 % vs. 29 %), diabetes mellitus (23 % vs. 0 %) y fumadores (46 % vs. 29 %) fueron mayores en el grupo con CI, estos no fueron estadísticamente significativos (prueba de Fisher, $p > 0,05$). Los jóvenes utilizados como controles sanos no eran diabéticos, hipertensos ni fumadores.

Tabla. Características de los grupos estudiados

Variable	Pacientes con CI (≥ 50 % estenosis) n = 13	Pacientes sin CI n = 7	Jóvenes sanos n = 10
Edad, años	59 \pm 10	53 \pm 14	25 \pm 3
Hombre/ Mujer n/n	13/0	4/3	5/5
Hipertensión, n (%)	9 (69 %)	2 (29 %)	0 (0 %)
Diabetes mellitus, n (%)	3 (23 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Fumadores, n (%)	6 (46 %)	2 (29 %)	0 (0 %)
Colesterol total, mol/L	4,46 \pm 0,88	4,45 \pm 1,82	4,07 \pm 0,40
Triglicéridos, mmol/L	1,48 \pm 1,26	1,26 \pm 0,71	0,97 \pm 0,37

Valores expresados como la media \pm DS o número (%) de sujetos
Fuente: Base de datos Angycor, CIMEQ

La [figura 1A](#) muestra que los niveles de autoanticuerpos contra LDLox y LDLn no presentaron diferencias en el grupo de pacientes con CI (IgM anti-LDLox 0,658 \pm 0,290 vs IgM anti-LDLn 0,535 \pm 0,272, prueba t-Student, $p = 0,273$; IgG anti-LDLox 0,493 \pm 0,249 vs 0,404 \pm 0,164, $p = 0,292$). Por el contrario, en el grupo sin CI los niveles de IgM contra LDLox fueron mayores que contra las LDLn (IgM anti-LDLox 0,891 \pm 0,194 vs. IgM anti-LDLn 0,455 \pm 0,097, $p = 0,001$). En este grupo no se encontraron diferencias significativas con respecto a los niveles de IgG contra las LDL nativas y modificadas (IgG anti-LDLox 0,682 \pm 0,402 vs. IgG anti-LDLn 0,403 \pm 0,249, $p = 0,149$) ([figura 1B](#)).

Por otra parte, se observaron mayores niveles de autoanticuerpos contra las LDLox que contra las LDLn, tanto del isotipo IgM como IgG, en el grupo de jóvenes sanos (IgM anti-LDLox 1,201 \pm 0,335 vs. IgM anti-LDLn 0,835 \pm 0,391, $p = 0,037$; IgG anti-LDLox 1,032 \pm 0,414 vs. IgG anti-LDLn 0,520 \pm 0,023, $p = 0,004$) ([figura 1C](#)).

Con el propósito de comparar los niveles de autoanticuerpos IgM e IgG específicos para las LDLox entre los grupos, se sustrajo los valores de DO obtenidos a 492 nm con las LDLn a los valores obtenidos con las LDLox, para cada muestra. Existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en los niveles de ambos isotipos de autoanticuerpos contra las LDL modificadas (autoanticuerpos IgM anti-LDLox $p = 0.002$; IgG anti-LDLox $p < 0,0001$; ANOVA de una vía).

Como se muestra en la [figura 2A](#) las reactividades de las IgM contra las LDLox no difieren entre pacientes sin CI y los individuos sanos ($0,436 \pm 0,162$ vs. $0.366 \pm 0,211$; Bonferroni $p=0,152$). Sin embargo, los niveles de autoanticuerpos de dicho isotipo dirigidos contra las LDLox de estos dos grupos, fueron mayores comparados con los detectados en el suero del grupo de pacientes con CI ($0,137 \pm 0,120$; $p = 0,018$, adultos sanos vs. pacientes con CI; y $p = 0,004$, pacientes sin CI vs. pacientes con CI). Por otro parte, los niveles de IgG contra LDLox solo difirieron entre los grupos de adultos sanos ($0,476 \pm 0,283$) y pacientes con CI ($0,093 \pm 0,111$) ($p < 0,0001$) ([figura 2B](#)).

DISCUSIÓN

El principal resultado de este estudio exploratorio fue que los niveles de autoanticuerpos circulantes de isotipo IgM anti- LDLox diferenciaron a los pacientes sin CI de los pacientes con evidencia angiográfica de CI.

La relación entre los autoanticuerpos anti-LDLox y la presencia de aterosclerosis sigue siendo controversial. Diferentes estudios han encontrado altos niveles de autoanticuerpos anti-LDLox en sujetos con CI, con enfermedad arterial periférica, con aterosclerosis carotídea y con infarto agudo del miocardio.¹⁶⁻¹⁹ Otros grupos han demostrado que no existen evidencias que asocien los niveles de estos autoanticuerpos con la CI o el infarto cerebral.²⁰⁻²² Por otra parte, algunos grupos que han estudiado la relación entre la presencia de aterosclerosis y los niveles de autoanticuerpos contra las LDLox en poblaciones supuestamente sanas, encontraron que los niveles de autoanticuerpos contra LDLox, en particular los anticuerpos de tipo IgM, estuvieron inversamente relacionados con la presencia de aterosclerosis subclínica, determinada por la medición del grosor de la capa media de la íntima de las arterias carotídeas o femorales.⁹

Recientemente Tsimikas y colaboradores⁸ reportaron que, en un análisis univariado, los niveles de IgM contra las LDLox se asociaban de manera inversa con la presencia de CI demostrada por angiografía coronaria, mientras que las IgG anti-LDLox se asociaban positivamente, aunque estos autoanticuerpos no fueron predictores independientes de CI.

Actualmente, las evidencias sostienen la idea de que los anticuerpos IgG contra LDLox están asociados con la aterosclerosis mientras que a los anticuerpos IgM se les confiere un papel ateroprotectivo.²³

En nuestro estudio, los niveles más elevados de autoanticuerpos IgG anti-LDLox detectados en el grupo de adultos jóvenes (25 ± 3 años) en comparación con los encontrados en pacientes con CI (59 ± 10 años), pudieran ser explicados por la diferencia en las edades entre ambos grupos. De hecho, se ha reportado que los niveles de autoanticuerpos anti-LDLox en individuos jóvenes sanos en edades entre 15 a 34 años son significativamente más altos en comparación con los detectados en personas mayores de 36 años.²⁴ Pero, las diferencias encontradas por nosotros en los niveles de autoanticuerpos IgM anti-LDLox entre los pacientes con y sin CI

no puede ser explicado por el factor edad. Además, es de destacar que no existieron diferencias significativas en los niveles de autoanticuerpos IgM anti-LDLox entre los grupos de pacientes sin evidencia de CI y los individuos jóvenes sanos, resultado que apoya la hipótesis de que altos niveles de autoanticuerpos anti-LDLox de isotipo IgM pudieran estar inversamente asociados con la presencia de aterosclerosis. Actualmente, estamos llevando a cabo un estudio con mayor número de pacientes para confirmar los presentes resultados.

Conclusiones

1. Los autoanticuerpos de tipo IgM distinguieron entre las LDLox y las LDLn en el grupo de pacientes sin CI y de jóvenes sanos.
2. Los niveles de IgM contra LDLox fueron mayores en el grupo de jóvenes sanos y de pacientes sin CI.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The top ten causes of death. World Health Organization 2004.
2. Greaves DR, Gordon S. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *Trends Immunol.* 2001;22:180-1.
3. Camejo G, Olsson U, Hurt-Camejo E, Baharamian N, Bondjers GN. The extracellular matrix on atherogenesis and diabetes-associated vascular disease. *Atheroscler Suppl.* 2002;3:3-9.
4. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hulten LM, Wiklund O, Innerarity TL, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature.* 2002;417:750-4.
5. Nilsson J, Hansson GK. Autoimmunity in atherosclerosis: a protective response losing control? *J Intern Med.* 2008;263:464-78.
6. Ylä-Herttua S, Butler S, Picard S, Palinski W, Steinberg D, Witztum JL. Rabbit and human atherosclerotic lesions contain IgG that recognizes epitopes of oxidized LDL. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:32-40.
7. de Carvalho JF, Sherer Y, Shoenfeld Y. The fine-tuning of anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies in cardiovascular disease and thrombosis. *Thromb Haemost.* 2007;98:1157-9.
8. Tsimikas S, Brikalis ES, Lennon RJ, Miller ER, Witztum JL, McConnell JP, et al. Relationship of IgG and IgM autoantibodies to oxidized low density lipoprotein with coronary artery disease and cardiovascular events. *J Lipid Res.* 2007;48:425-33.
9. Chen HW, Kuo CL, Huang CS, Kuo SJ, Liu CS. Oxidized low-density lipoproteins, autoantibodies against oxidized low-density lipoproteins and carotid intima media thickness in a clinically healthy population. *Cardiology.* 2008;110:252-9.
10. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation.* 2000;102:118-22.

11. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr., et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the management of patients with unstable angina). *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:e1-e157.
12. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part 1. *Circulation*. 2003;108:1664-72.
13. Palinski W, Yla-Herttuala S, Rosenfeld ME, Butler SW, Socher SA, Parthasarathy S, et al. Antisera and monoclonal antibodies specific for epitopes generated during oxidative modification of low density lipoprotein. *Arteriosclerosis* 1990;10:325-35.
14. Buege J, Aust S. Microsomal lipid peroxidation, *Methods Enzymol*. 1978;52:302-10.
15. Sorell L, Ayala M, Simón R, López J, Pérez ME, Cívico A, et al. Detection of Apo B in peroxidated lipoproteins with a monoclonal antibody. *Biotechnologia Aplicada*. 1991;8:298-310.
16. Monaco C, Crea F, Niccoli G, Summaria F, Cianflone D, Bordone R, et al. Autoantibodies against oxidized low density lipoproteins in patients with stable angina, unstable angina or peripheral vascular disease. Pathophysiological implications. *European Heart Journal*. 2001;22:1572-77.
17. Bergmark C, Wu R, de Faire U, Lefvert AK, Swedenborg J. Patients with early-onset peripheral vascular disease have increased levels of autoantibodies against oxidized LDL. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:441-5.
18. Salonen JT, Nyyssönen K, Salonen R, Porkkala-Saratho E, Tuomainen T-P, Diczfaluzy U, et al. Lipoprotein oxidation and progression of carotid atherosclerosis, *Circulation*. 1997;95:840-5.
19. Erkillä AT, Narvanen O, Lehto S, Uusitupa MI, Ylä-Herttuala S. Autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein and cardiolipin in patients with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:204-9.
20. Soltesz P, Veres K, Laczik R, Der H, Csipo I, Timar O, et al. Evaluation of antibodies to oxidized low-density lipoprotein and assessment of C-reactive protein in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. *Thromb Haemost*. 2007;98:413-19.
21. Ahmed E, Trifunovic J, Stegmayr B, Hallmans G, Lefvert AK. Autoantibodies against oxidatively modified LDL do not constitute a risk factor for stroke. A nested case-control study. *Stroke*. 1999;30:2541-46.
22. Rossi GP, Cesari M, de Toni R, Zanchetta M, Maiolino G, Pedon L, et al. Antibodies to oxidized low-density lipoproteins and angiographically assessed coronary artery disease in white patients. *Circulation*. 2003; 108:2467-72.
23. Gounopoulos P, Merki E, Hansen LF, Choi SH, Tsimikas S. Antibodies to oxidized low density lipoprotein: epidemiological study and potential clinical applications in cardiovascular disease. *Minerva Cardioangiol*. 2007;55:821-37.

24. Tinahones FJ, Gómez-Zumaquero JM, Garrido-Sánchez L, García-Fuentes E, Rojo-Martínez G, Esteva S, et al. Influence of age and sex on levels of anti-oxidized LDL antibodies and anti-LDL immune complexes in the general population. J Lipid Res. 2005;46:452-57.

Recibido:13 de enero de 2010
 Aprobado: 14 de abril de 2010

Dr. Héctor Conde Cerdeira. Centro de Investigaciones Medicoquirúrgicas. La Habana, Cuba.

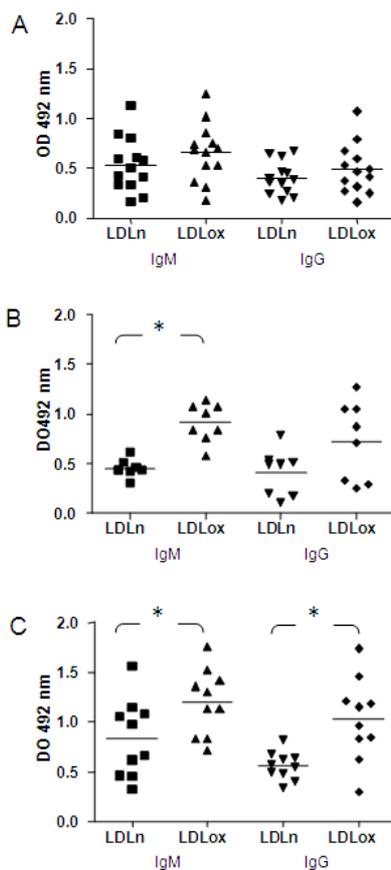


Figura 1. Niveles de auto-anticuerpos IgM e IgG contra LDLn y LDLox en pacientes con CI (A), pacientes sin CI (B) y en jóvenes sanos (C). Las barras indican los valores de las medias. Los valores están expresados en valores de OD. *p< 0,05, Prueba t-student.

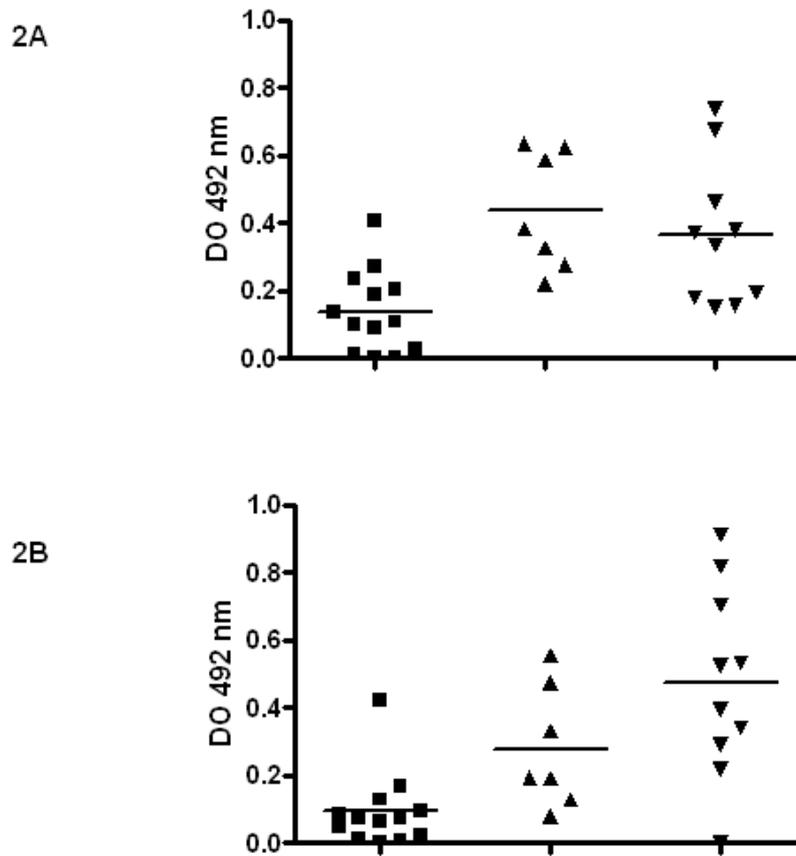


Figura 2. Niveles de IgM (A) e IgG (B) contra LDLox en los tres grupos de estudio. Las barras indican los valores de las medias. Los valores son expresados como valores de OD. * $p < 0,05$, pruebas de ANOVA de una vía y de Bonferroni.