

Anticorpos Contra Beta2-Glicoproteína I como Fatores de Risco para Infarto Agudo do Miocárdio

Aline Ranzolin, Jussara Marilú Bohn, Gary L. Norman, Euler Manenti, Luis Carlos Bodanese, Carlos Alberto von Mühlen, Henrique Luiz Staub
Porto Alegre, RS

Objetivo

Determinar se títulos elevados de anticorpos contra o cofator fosfolipídico beta2-glicoproteína I (beta2-gpl) se associam a risco aumentado de infarto agudo do miocárdio.

Métodos

Incluídos 82 pacientes com infarto agudo do miocárdio e 82 controles, avaliados quanto à idade, sexo, raça, hipertensão, tabagismo, cardiopatia prévia, história de diabetes mellitus e hipercolesterolemia. Anticorpos anticardiolipina e antibeta2-gpl IgA, IgG e IgM foram detectados por imunoensaio. Odds ratios (OR) ajustados para fatores de risco foram obtidos através de regressão logística.

Resultados

A média de idade para casos e controles foi, respectivamente, de 57,7 e 51,1 anos ($P=0,003$), predominando homens ($P=0,005$) e a raça branca em ambos os grupos ($P = 0,798$). Entre os fatores de risco, história de diabetes (OR 5,3; IC95% 1,9 a 14,9; $P=0,001$) e cardiopatia prévia (OR 4,7; IC95% 2,0 a 10,7; $P<0,001$) foram as associações mais consistentes com o infarto do miocárdio. A frequência de anticorpos anticardiolipina IgG, IgM e IgA não diferiu em casos e controles ($P=1,000$). Anticorpos IgA contra beta2-gpl IgA foram mais frequentes em casos do que em controles ($P=0,054$). O OR ajustado para anticorpos IgA anti-beta2-gpl IgA foi 3,4 (IC95% 1,3 a 9,1; $P = 0,015$).

Conclusão

Anticorpos IgA antibeta2-gpl, mas não anticardiolipina, parecem se comportar como fatores de risco independentes para o infarto, o que pode representar um elo entre autoimunidade e aterosclerose em pacientes com infarto agudo do miocárdio.

Palavras-chave

anticorpos antifosfolípidos, anticorpos antibeta2-glicoproteína I, infarto agudo do miocárdio

Fatores imunológicos podem estar envolvidos na etiopatogênese da aterosclerose. O papel dos anticorpos contra fosfolípidos (FL) ou contra cofatores fosfolipídicos no processo aterosclerótico ainda não está claro¹.

Anticorpos antifosfolípidos, sejam anticorpos anticardiolipina (aCL) ou o anticoagulante lúpico, estão relacionados à síndrome antifosfolipídica, que é caracterizada por trombooses arterial e venosa e morbidade gestacional, e, atualmente considerada a causa mais comum de hipercoagulabilidade adquirida em adultos jovens².

O infarto agudo do miocárdio ocorre em 4-20% dos pacientes com síndrome antifosfolipídica³. Em uma coorte recente de 1000 pacientes com síndrome antifosfolipídica, o infarto agudo do miocárdio foi observado em 2,8% dos casos⁴.

O cofator fosfolipídico beta2-glicoproteína I (beta2-gpl) é um anticoagulante natural⁵. De grande interesse, este cofator foi encontrado em placas ateroscleróticas⁶, havendo relatos de indução de aterosclerose em camundongos deficientes de receptor-LDL imunizados com beta2-gpl⁷.

Anticorpos antibeta2-gpl por imunoensaio foram descritos em casos de síndrome antifosfolipídica definida⁸, mas também em pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica⁹, infarto cerebral¹⁰ e doença coronariana¹¹.

A frequência dos anticorpos anticardiolipina e antibeta2-gpl, bem como seu papel em pacientes com infarto agudo do miocárdio, têm sido matéria de discussão. Nosso estudo inclui um perfil completo de anticorpos anticardiolipina e antibeta2-gpl em coronariopatas agudos, analisa sua frequência em pacientes com infarto agudo do miocárdio e aventa a possibilidade de que anticorpos anticardiolipina e antibeta2-gpl funcionem como fatores de risco independentes para infarto agudo do miocárdio.

Métodos

Avaliamos os anticorpos anticardiolipina e anti-beta2-gpl em pacientes com infarto agudo do miocárdio e em controles arrolados em um estudo de caso-controle. Somente casos incidentes foram avaliados.

O diagnóstico do infarto foi efetuado por cardiologistas de acordo com algoritmos previamente relatados, incluindo a história clínica, alterações eletrocardiográficas seriadas e testes laboratoriais confirmatórios de necrose miocárdica¹² e permanecendo o cardiologista cego para os resultados de quaisquer anticorpos em questão.

Os casos compreenderam pacientes com mais de 16 anos, admitidos no hospital nos primeiros 7 dias de início dos sintomas. Os pacientes não foram selecionados por sexo ou raça. O próprio

Hospital São Lucas da PUCRS
Endereço para Correspondência: Dr. Henrique Luiz Staub
Av. Ipiranga, 6690 - Sala 220 - Reumatologia - Cep 90610-000
Porto Alegre, RS - E-mail: henriquestaub@terra.com.br
Recebido para Publicação em 30/5/03
Aceito em 6/1/04

paciente ou procurador provieram o consentimento informado. Auto-identificação determinou a raça/etnia.

Os critérios de exclusão foram: a) endocardite infecciosa; b) neoplasias (atual ou passada); c) infecção pelo vírus da imunodeficiência humana ou *treponema pallidum*; d) presença de causas hereditárias conhecidas para trombose como homocistinúria ou mutação do fator V (Leiden); e) diagnóstico prévio de síndrome antifosfolipídica ou outra doença do tecido conjuntivo.

O grupo controle foi constituído de pacientes sem infarto agudo do miocárdio admitidos em enfermarias de Ortopedia devido a fraturas ou desordens músculo-ligamentares. Os critérios de exclusão foram: a) osteonecrose; b) infecções, neoplasias, doenças hereditárias, síndrome antifosfolipídica ou doença do tecido conjuntivo, conforme listados acima para “casos”.

Informações históricas, demográficas e clínicas foram obtidas por revisão de prontuário e entrevista com o paciente e sua família. Os fatores de risco incluídos para infarto foram: 1) idade, sexo, raça/etnia; 2) história de hipertensão (diagnóstico confirmado quando as pressões sistólica ou diastólica > que 160 ou 95 mmHg, respectivamente, ou quando o paciente estivesse em uso de medicação para hipertensão)¹²; 3) tabagismo, de acordo com os critérios do Conselho Inglês de Pesquisa Médica; 4) história de doença cardíaca (fibrilação atrial ou doença arterial coronariana, definida como infarto miocárdico prévio, angina ou procedimento de revascularização); 5) história de diabetes mellitus, conforme história médica ou uso de insulina ou hipoglicemiante oral; 6) hipercolesterolemia, baseada em colesterol total > 200 mg/dl, LDL-colesterol > 130 mg/dl ou índice colesterol total/HDL-colesterol > de 5¹³.

Amostras de soro foram centrifugadas e congeladas em, no máximo, 2h após a coleta e guardadas a -70°C até a testagem laboratorial em ELISA (*enzyme-linked immunoabsorbant assays*).

Anticorpos anticardiolipina IgG/IgM/IgA ELISA (INOVA *Quantalite cardiolipin kits*, INOVA *Diagnostics, Inc.*, San Diego, USA) foram detectados de acordo com descrição prévia. Os resultados para os isotipos IgG e IgM foram relatados em unidades fosfolipídicas IgG (GPL) e unidades fosfolipídicas IgM (MPL), onde 1 unidade é igual a 1 mg/ml de IgG ou IgM. Somente amostras com níveis moderados a altos de anticorpos anticardiolipina IgG ou IgM (acima de 20 GPL ou 20 MPL) foram consideradas como positivas em nosso estudo. Títulos de anticorpos anticardiolipina IgA foram considerados positivos quando acima de 15 unidades¹⁴.

Anticorpos antibeta2-gpl IgA, IgG e IgM foram detectados de acordo com relato prévio (INOVA *Quantalite beta2-gpl kits*, INOVA *Diagnostics, Inc.*, San Diego, USA). Brevemente, 50 µl de beta2-gpl humana purificada (concentração 10 µg/ml) foram acopladas a orifícios de placas de poliestireno. Controles pré-diluídos e soro diluído de pacientes (1/100) foram adicionados a orifícios separados, permitindo que qualquer anticorpo antibeta2-gpl presente se ligasse ao antígeno imobilizado. Amostras não-ligadas ao antígeno foram lavadas. Anticorpos anti-IgG, anti-IgM ou anti-IgA (100 µl) humanos ligados a peroxidase foram adicionados aos orifícios. Uma segunda incubação permitiu aos anticorpos anti-humanos ligarem-se a qualquer anticorpo de paciente que tivesse aderido à placa. Após a lavagem de quaisquer anticorpos anti-humano não-ligados, a atividade enzimática remanescente foi medida pela adição de um substrato cromogênico. O ensaio foi avaliado por medidas espectrofotóticas. A intensidade da cor desenvolvida pela amostra do

paciente foi comparada com a dos controles. Títulos foram considerados positivos quando acima de 20 unidades para anticorpos IgG, IgM ou IgA anti-beta2-gp¹⁵.

Odds ratios com intervalo de confiança de 95% (IC95%) foram calculados através de regressão logística, com ajuste para idade, sexo, raça, história de hipertensão, tabagismo, doença cardíaca prévia, história de diabetes e hipercolesterolemia. Todas as interações de primeira ordem entre fatores de risco conhecidos para infarto agudo do miocárdio e níveis de anticorpos foram examinadas. A escala de Hopkins para OR¹⁶ foi utilizada, onde um OR entre 1-1,5 foi considerado trivial; entre 1,5-3,5 como pequeno; entre 3,5-9,0 como moderado; entre 9,0-32 como forte; e acima de 32 como muito forte. O teste de Wald¹⁷ foi usado para avaliar a significância do OR ajustado por regressão logística. Os testes exato de Fisher e do qui-quadrado foram usados para comparação de variáveis categóricas, e o teste *t* de Student usado para comparação de variáveis contínuas; um nível de significância de 5% (P < 0.05) foi adotado. Todas as análises foram obtidas através do uso do SPSS para Windows, versão 8.0, Chicago, IL.

Resultados

Foram incluídos em nosso estudo 82 pacientes com infarto agudo do miocárdio e 82 controles. As características clínicas e demográficas de casos e controles se encontram na tabela I. Pacientes com infarto agudo do miocárdio eram, predominantemente, homens e mais velhos (P=0,003) (P=0,005) e determinaram pequeno risco (OR 2,5; IC95% 1,3 a 4,7). A raça branca predominou em casos e controles.

As informações sobre os fatores de risco para casos e controles são apresentadas na tabela II, sendo que os fatores de risco conhecidos para infarto agudo do miocárdio foram mais frequentes em casos do que em controles. História de diabetes (OR 5,3; IC95% 1,9 a 14,9; P=0,001) e cardiopatia prévia (OR 4,7; IC95% 2,0 a 10,7; P<0,001) compreenderam as associações mais consistentes com infarto agudo do miocárdio.

A tabela III categoriza casos e controles pelos níveis de anticorpos anticardiolipina e antibeta2-gpl. A frequência de IgA antibeta2-gpl, mas não a de outros anticorpos, foi maior em casos do que em controles (P=0,054).

Os OR ajustado para fatores de risco (idade, sexo, raça, história de hipertensão, tabagismo, doença cardíaca prévia, história de DM e hipercolesterolemia) acham-se na tabela IV.

Teste positivo para o anticorpo IgG antibeta2-gpl IgG forneceu um OR de 0,1 (IC95% zero a 1,0); o valor P ajustado no teste de Wald foi limítrofe para um papel protetor para este anticorpo (P=0,055). A ocorrência do anticorpo IgA antibeta2-gpl IgA determinou um risco moderado para infarto agudo do miocárdio (OR ajustado 3,4; IC95%. 1,3 a 9,1; P=0,015).

Discussão

Este estudo de caso-controle de casos incidentes incluiu um perfil completo de anticorpos anticardiolipina e antibeta2-gpl em população não-selecionada de adultos com infarto agudo do miocárdio.

A média de idade dos casos diferiu significativamente dos controles. Homens predominaram nos casos. Idade e sexo, bem como outros fatores de risco, foram ajustados por regressão logística. Entre os fatores de risco conhecidos, história de diabetes

	Casos (n=82)	Controles (n=82)	P	OR (IC95%) [#]
Média de idade (DP ^{##})	57,7 (10,4)	51,1 (17)	0,003*	
Homens	55 (67,1%)	37 (45,1%)	0,005**	2,5 (1,3-4,7)
Raça branca	74 (90,2%)	73 (89%)	0,798**	1,1 (0,4-3,1)

[#]odds ratio com intervalo de confiança de 95%; ^{##}DP: desvio padrão; *teste t de Student; **teste do qui-quadrado.

	Casos (n=82)	Controles (n=82)	P*	OR (IC95%) [#]
Fatores de risco				
História de hipertensão	46 (56,1%)	22 (26,8%)	<0,001	3,5 (1,8-6,7)
Tabagismo	46 (56,1%)	28 (34,1%)	0,005	2,5 (1,3-4,6)
Doença cardíaca prévia	30 (36,6%)	9 (11%)	<0,001	4,7 (2,0-10,7)
História de diabetes mellitus	21 (25,6%)	5 (6,1%)	0,001	5,3 (1,9-14,9)
Hipercolesterolemia	34 (41,5%)	16 (19,5%)	0,002	2,9 (1,4-5,9)

*Teste do qui-quadrado; [#]odds ratio com intervalo de confiança de 95%.

	Casos (n=82)	Controles (n=82)	P
aCL IgG positiva	0	1 (1,2%)	1,000*
aCL IgM positiva	4 (4,9%)	3 (3,7%)	1,000*
aCL IgA positiva	1 (1,2%)	0	1,000*
antibeta2-gpl IgG positiva	2 (2,4%)	4 (4,9%)	0,682*
antibeta2-gpl IgM positiva	12 (14,6%)	8 (9,8%)	0,340**
antibeta2-gpl IgA positiva	22 (26,8%)	12 (14,6%)	0,054**

*Teste exato de Fisher; **teste de qui-quadrado.

	OR [#]	IC95% ^{##}	P*
aCL IgG**	não calculado	---	---
aCL IgM	2,0	0,2-21,7	0,570
aCL IgA**	não calculado	---	---
antibeta2-gpl IgG	0,1	0-1,0	0,055
antibeta2-gpl IgM	1,2	0,4-4,0	0,726
antibeta2-gpl IgA	3,4	1,3-9,1	0,015

[#]OR: odds ratio ajustado para dados demográficos e fatores de risco; ^{##}IC95%: intervalo de confiança de 95%; *teste de Wald¹⁷; **regressão logística não calculada devido à frequência nula em casos ou controles. OR não ajustado após correção de Agresti¹⁸ para teste IgG aCL foi 0,3 e para IgA aCL foi 3,0.

e cardiopatia prévia compreenderam as associações mais consistentes com infarto agudo do miocárdio.

Nossos resultados indicaram uma frequência nula de anticorpos IgG anticardiolipina em casos de infarto. O OR não ajustado (0,3) sugeriu um papel protetor para este isotipo, mas o dado é somente hipotético (P = 1,000). Nosso grupo já havia relatado uma prevalência muito baixa (1,2%) de IgG anticardiolipina em infarto agudo do miocárdio¹⁹. Entretanto, a presença de anticardiolipina IgG foi ligada a risco, embora pequeno, de infarto de acordo com relato anterior²⁰. Duas coortes prévias relataram uma associação tempo-dependente de anticorpos IgG anticardiolipina com infarto agudo do miocárdio^{21,22}.

Nossos dados em relação ao isotipo anticardiolipina IgM não foram compatíveis com associação com infarto agudo do miocárdio. A prevalência de anticardiolipina IgM em nosso estudo de 1993 foi nula¹⁹. Um recente estudo associando IgM anticardiolipina a acidente vascular cerebral traz à discussão o papel de infecções na resposta antifosfolipídica IgM²³.

A frequência de anticardiolipina IgA em nossos casos com infarto agudo do miocárdio foi bastante baixa (1,2%). Nenhum controle foi positivo. O OR não-ajustado de 3,0 pode sugerir uma associação com o desfecho isquêmico. Entretanto, o valor P não-ajustado de 1,000 torna esta hipótese improvável. Uma associação prospectiva do isotipo IgA anticardiolipina com infarto agudo do miocárdio foi previamente descrita²¹. Desta forma, o isotipo IgA aCL IgA, cujo imunoenensaio ainda não é internacionalmente padronizado, deve ser melhor estudado nesses pacientes.

A relação de beta2-gpl I com aterosclerose é intrigante. Ateromas contêm beta2-gpl⁶. Nosso estudo levanta a possibilidade de que anticorpos antibeta2-gpl estejam associados a risco de infarto agudo do miocárdio.

Em nosso estudo, a frequência de anticorpos IgG antibeta2-gpl foi menor em casos do que em controles. O baixo OR ajustado (0,1) e o valor P ajustado de 0,055 trazem à tona a possibilidade de um papel protetor para este anticorpo.

Farsi e cols.¹¹ relataram uma associação de anticorpos IgG anti-beta2-gpl IgG com aterosclerose coronariana (particularmente, angina instável). No entanto, os dados do Honolulu Heart Program²⁰ apontaram para uma frequência insignificante de anticorpos IgG antibeta2-gpl IgG comparada a controles. Dois outros estudos também afastaram a possibilidade de anticorpos IgG antibeta2-gpl estarem ligados à doença coronariana^{3,24}. Além disto, a presença de IgG antibeta2-gpl, bem como de anticorpos anticardiolipina, não pareceu conferir risco de reestenose coronariana após angioplastia²⁵.

Nossos achados no isotipo IgM antibeta2-gpl não indicaram associação com infarto agudo do miocárdio. Em teoria, uma eventual resposta IgM antibeta2-gpl vista no infarto poderia resultar de infecção ou necrose tecidual prévia.

Anticorpos IgA antibeta2-gpl foram, significativamente, detectados em pacientes com infarto agudo do miocárdio quando com-

parados a controles. O OR e o valor P ajustados indicaram que um teste positivo para IgA antibeta2-gpl se comportou como um fator de risco independente para infarto agudo do miocárdio. De forma similar, uma associação entre este anticorpo e risco de infarto cerebral foi recentemente relatada por nosso grupo²⁶.

A associação de anticorpos IgA antibeta2-gpl com infarto agudo do miocárdio traz consigo algumas controvérsias. A grande maioria dos nossos pacientes com anticorpos IgA antibeta2-gpl é IgA aCL-negativa. Como previamente sugerido, é provável que IgA antibeta2-gpl e IgA aCL compreendam AAF de diferentes especificidades²⁷.

Se pacientes com infarto agudo do miocárdio IgA antibeta2-gpl positivos mas com teste negativo para IgA aCL deveriam ser manejados como tendo síndrome antifosfolipídica, é motivo de debate. O consenso de 1999 para diagnóstico de síndrome antifosfolipídica não inclui anticorpos antibeta2-gpl². A incorporação destes anticorpos aos critérios de síndrome antifosfolipídica foi proposta recentemente²⁸.

De interesse, anticorpos contra o cofator fosfolipídico protrombina também estão implicados como fatores de risco para infarto agudo do miocárdio em homens de meia idade, de acordo com

um relato²⁹. Baixos níveis de anexina V, um cofator fosfolipídico com propriedades anticoagulantes, foram recentemente descritos em pacientes com história de infarto agudo do miocárdio precoce³⁰.

Em suma, anticorpos IgA antibeta2-gpl pareceram se comportar como fatores de risco independentes para infarto agudo do miocárdio em nosso estudo. A necessidade de se testar anticorpos antibeta2-gpl, particularmente IgA, em pacientes com doença coronariana cardíaca deve ser discutida e o valor preditivo avaliado.

Embora beta2-gpl seja encontrada em placas ateroscleróticas⁶, um papel patogênico para anticorpos IgA antibeta2-gpl no infarto agudo do miocárdio ainda não foi comprovado. Epifenômeno ou não, a ocorrência destes anticorpos no infarto agudo do miocárdio pode representar um dos elos entre autoimunidade e aterosclerose coronariana. As implicações clínicas de tais achados provavelmente serão esclarecidas em um futuro próximo.

Agradecimentos

A Vicki J. Nelson pela assistência técnica e aos Fundos Remanescentes da Sociedade Brasileira de Reumatologia.

Referências

- Wick G, Xu Q. Atherosclerosis: an autoimmune disease. *Exp Gerontol* 1999; 34: 559-66.
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatism* 1999; 42: 1309-11.
- Vaarala O. Antiphospholipid antibodies and myocardial infarction. *Lupus* 1998; S2 132-4.
- Cervera R, Piette JC, Font J et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestation and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019-27.
- Kandiah DA & Krilis S. Beta2-gpl. *Lupus* 1994; 3: 207-12.
- George J, Harats D, Gilburd B, Afek A, Levy Y, Schneiderman J, Barshack I, Kopolovik J & Shoenfeld Y. Immunolocalization of beta2-gpl (apolipoprotein H) to human atherosclerotic plaques: potential implications for lesion progression. *Circulation* 1999; 99: 2227-30.
- George J, Afek A, Gilburd B et al. Induction of early atherosclerosis in LDL-receptor-deficient mice immunized with beta2-gpl. *Circulation* 1998; 98: 1108-15.
- Arvieux J, Roussel & Colomb MG (1994). Anticorps antiphospholipids et anti-beta2-gpl. *Ann Biol Clin* 52: 381-5.
- Martinuzzo ME, Pombo G, Forastiero RR et al. Lupus anticoagulant, high levels of anticardiolipin and anti-beta2-gpl antibodies are associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Rheumatol* 1998; 25: 1313-9.
- Chen WH, Liu JS. An unusual increase of blood anti-beta2-gpl antibody but not antiphospholipid antibody in cerebral ischemia: a case report. *Angiology* 2001; 52: 149-54.
- Farsi A, Domeneghetti MP, Fedi S et al. High prevalence of anti-beta2-gpl antibodies in patients with ischemic heart disease. *Autoimmunity* 1999; 30: 93-8.
- Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. *Hypertension* 2003; 41: 1178-9.
- Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Physical activity and coronary heart disease in middle-aged and elderly men. The Honolulu Heart Program. *Am J Public Health* 1988; 78: 683-5.
- Gharavi AE, Harris EN, Asherson RA & Hughes GRV (1987). Antiphospholipid antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 1-6.
- Lewis S, Keil LB, Binder WL & DeBari VA (1998). Standardized measurement of major immunoglobulin class (IgG, IgA, IgM) antibodies to beta2-gpl in patients with antiphospholipid syndrome. *J Clin Lab Anal* 1998; 12: 293-7.
- Hopkins WG: A new view of statistics. On line. Available: <http://www.sportsci.org/resource/stats/index>. Captured in April 11th, 2002.
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York, NY: John Wiley & Sons Inc; 1989.
- Agresti A. *Categorical data analysis*. New York, NY: Wiley; 1990.
- Calcagnotto ME, Vitola D, Rabin M et al. Anticardiolipin antibodies and myocardial infarction. *Rev Bras Reumatol* 1993; 33: 217-20.
- Brey RL, Abbott RS, Curb D et al. Beta2-gpl dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction. The Honolulu Heart Program. *Stroke* 2001; 32: 1701-6.
- Vaarala O, Manttari M, Manninen V et al. Anticardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation* 1995; 91: 23-7.
- Wu R, Nityanand S., Berglund L, Lithell H, Holm G, Lefvert AK. Antibodies against cardiolipin and oxidatively modified LDL in 50-year-old men predict myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3159-63.
- Tuhim S, Rand JH, Wu X et al. Elevated anticardiolipin antibody titer is a stroke risk factor in a multiethnic population independent of isotype or degree of positivity. *Stroke* 1999; 30: 1561-5.
- Limaye V, Beltrame J, Cook R, Gillis D, Pile K. Evaluation of antibodies to beta2-gpl in the causation of coronary atherosclerosis as part of the antiphospholipid syndrome. *Aust NZ J Med* 1999; 29: 789-93.
- George J, Harats D, Bakshi E et al. Anti-oxidized low density lipoprotein antibody determination as a predictor of reestenosis following percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Immunol Lett* 1999; 68: 263-6.
- Staub HL, Norman GL, Crowther T et al. Antibodies to the atherosclerotic plaque components beta2-glycoprotein I and heat-shock proteins as risk factors for acute cerebral ischemia. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61: 757-63.
- Tsutsumi A, Matsuura E, Ichikawa K et al. Antibodies to beta2-gpl and clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1466-74.
- Piette JC. Towards improved criteria for the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1998; 7 Suppl 2: S149-57.
- Vaarala O. Antibodies to prothrombin imply a risk of myocardial infarction in middle-aged men. *Thromb Haemost* 1996; 75: 456-9.
- Roldán V, Marin F, Pineda J et al. Annexin V levels in survivors of early myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 1230-4.