



FACULTAT
**DE CIÈNCIES
I TECNOLOGIA**

UVIC | UVIC·UCC

Treball de Fi de Grau de Revisió bibliogràfica

BIOMARCADORS LIPOPROTEICS I INFLAMATORIS PER A LA DETECCIÓ PRIMERENCA D'ICTUS ISQUÈMIC ATEROTROMBÒTIC

GRECIA LARROSA MURILLO

Grau en Biotecnologia

Tutor/a: Marta Otero Viñas

Co-tutor: Sònia Benítez González

Vic , Setembre de 2021

Agraïments

En primer lloc vull agrair a la meva tutora Dra. Marta Otero Viñas per haver-me donat l'oportunitat de poder anar a un centre de recerca per poder fer el treball de fi de grau (TFG), tot i que finalment per condicions personals es va haver de canviar de modalitat de TFG experimental a TFG bibliogràfic. També estic molt agraïda de la seva dedicació durant tot el procés no només amb el TFG sinó que també s'ha preocupat durant tot el procés del meu estat de salut.

També li vull agrair a la Dra. Sònia Benítez González per haver-me donat l'oportunitat de veure com es treballa en un centre d'investigació i per continuar ajudant-me amb el TFG tot tenint que deixar de fer un TFG de manera experimental.

Finalment, li vull agrair a la meva família, la meva parella i els meus amics, que m'han ajudat i motivat no només durant la realització del TFG sinó també durant tota la carrera i sobretot durant els moments més difícils.

Resum

Títol: Biomarcadors lipoproteics i inflamatoris per a la detecció primerenca d'ictus isquèmic aterotrombòtic.

Autora: Grecia Larrosa Murillo

Tutores: Dra. Marta Otero Viñas i Dra. Sònia Benítez González

Data: Setembre 2021

Paraules clau: biomarcadors, biomarcador en plasma, lípid, lipoproteïnes, ictus isquèmic, caròtida, placa de caròtida, arterioesclerosi de caròtida.

Els accidents cardiovasculars són una de les principals causes de discapacitat i de mortalitat a tot el món. L'arterioesclerosi pertany al grup de malalties cardiovasculars i es caracteritza per ser un procés inflamatori en què es produeix acumulació de lipoproteïnes a les parets de les artèries donant a lloc a la formació de la placa d'ateroma. Aquesta placa pot arribar a produir malalties molt greus com ara els ictus isquèmics.

L'objectiu d'aquesta recerca és analitzar els estudis publicats relacionats amb la identificació de biomarcadors que puguin predir el risc d'accident cardiovascular per poder així prevenir-ho i que el pacient no pateixi la malaltia.

Per assolir l'objectiu de l'estudi s'ha portat a terme una revisió bibliogràfica en la qual s'han analitzat els articles publicats en les bases de dades Pubmed, Scopus i WOS. La cerca es va fer emprant les següents paraules clau: biomarcadors, biomarcador en plasma, lípid, lipoproteïnes, ictus isquèmic, caròtida, placa de caròtida, arterioesclerosi de caròtida. Es van seleccionar només els articles publicats en llengua anglesa.

Els resultats obtinguts evidencien que hi ha biomarcadors que es troben presents tant a la placa d'ateroma com en el plasma. S'ha descrit que alguns biomarcadors són útils per indicar si la placa d'ateroma està en estat vulnerable fins i tot abans que es produeixi la malaltia. Aquesta cerca ha permès tenir una idea clara de quins són els principals biomarcadors que es poden trobar tant a escala del torrent sanguini com en la placa de caròtida i que podrien tenir interès diagnòstic.

Summary

Title: Lipoprotein and inflammatory biomarkers for early detection of atherothrombotic ischemic stroke.

Author: Grecia Larrosa Murillo

Supervisor: Dr. Marta Otero Viñas and Dr. Sònia Benítez González

Date: September 2021

Keywords: biomarkers, plasma biomarker, lipid, lipoproteins, ischemic stroke, carotid, carotid plaque, carotid arteriosclerosis.

Cardiovascular accidents are one of the leading causes of disability and mortality worldwide. Arteriosclerosis belongs to the group of cardiovascular diseases and is characterized by being an inflammatory process in which accumulation of lipoproteins occurs in the walls of the arteries leading to the formation of atheroma plaque. This plaque can lead to very serious diseases such as ischemic strokes.

The aim of this research is to analyse published studies related to the identification of biomarkers that can predict the risk of cardiovascular accident in order to prevent it and that the patient does not suffer from the disease.

To achieve the goal of the study, a literature review was conducted in which articles published in the Pubmed, Scopus, and WOS databases were analysed. The search was performed using the following keywords: biomarkers, plasma biomarker, lipid, lipoproteins, ischemic stroke, carotid, carotid plaque, carotid arteriosclerosis. Only articles published in English were selected.

The results obtained show that there are biomarkers that are present in both the atheroma plate and the plasma. Some biomarkers have been reported to be useful in indicating whether the atheroma plaque is in a vulnerable state even before the disease occurs. This search has given a clear idea of the main biomarkers that can be found both at the scale of the bloodstream and in the carotid plaque and that could be of diagnostic interest.

Índex de Continguts

1. INTRODUCCIÓ	1
1.1 Arterioesclerosis.....	1
1.2 Ictus isquèmic	3
1.2.1 Antecedents i causes de l'ictus	3
1.2.2 Síntomes	4
1.2.3 Tractament	4
1.3 Biomarcadors	5
1.4 Justificació	5
2. OBJECTIUS	6
3. METODOLOGIA	7
3.1 Bases de dades	7
3.2 Estratègia de cerca	7
3.3 Criteris de selecció (inclusió i exclusió).....	9
3.4 Procés de cerca	9
3.4.1 Primer cribratge.....	10
3.4.2 Segon cribratge	11
3.4.3 Tercer cribratge	11
3.5 Gestió de la informació	12
4. RESULTATS	13
4.1 Biomarcadors lipoproteics o lípids.....	13
4.2 Biomarcadors que indiquen inflamació	15
5. DISCUSSIÓ	17
5.1 Comparativa entre colesterol total, LDL, LDLox i HDL.....	17
5.2 Comparativa entre LDL i les diferents apolipoproteïnes.....	18
5.3 Relació entre LDLox, Lox-1 i apoB.....	18
5.4 Diferències entre biomarcadors d'inflamació i lipoproteics.....	19
6. CONCLUSIÓ	20
7. BIBLIOGRAFIA	21
ANNEX A. Articles descartats de la revisió bibliogràfica	i
ANNEX B. Articles seleccionat per a la revisió bibliogràfica	vi

Llista de Taules

Taula 1: Resultats d'articles trobats seguint l'estratègia de cerca.	10
Taula 2: Resum dels biomarcadors més anomenats.....	14
Taula 3: Resum dels biomarcadors implicats en la inflamació més anomenats.	16
Taula 4: Articles descartats en el segon cribratge.	i
Taula 5: Articles seleccionats per a la revisió bibliogràfica.	vi

Llista de Figures

Figura 1: Tres estats en que es pot trobar la placa d'ateroma.....	2
Figura 2: Figura representativa dels criteris de cerca.....	8
Figura 3: Gràfic resum del procés de cribratge.....	12

Llistat de abreviacions

En la redacció d'aquesta memòria s'han esmentat les següents abreviacions que provenen tant del català com de l'anglès.

ACI: Artèria caròtida interna

apoA1: Apolipoproteïna A1

apoB: Apolipoproteïna B

HDL: Lipoproteïnes d'alta densitat

HDLc: Lipoproteïna d'alta densitat del colesterol

hs-CRP: Proteïna c reactiva d'alta sensibilitat

IL-6: Interleuquina 6

IL-16: Interleuquina 16

IS: Ictus isquèmic

LDL: Lipoproteïna de baixa intensitat

LDLc: Lipoproteïna de baixa densitat del colesterol

LDLox: Lipoproteïna de baixa intensitat oxidada

Lox-1: Receptor 1 de lipoproteïnes de baixa densitat oxidades

Lp-PLA2: Lipoproteïna associada a la fosfolipasa A2

OPN: Osteopontina

TC: Colesterol total

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

t-PA: Activador tissular del plasminogen

WOS: Web of Science

1. INTRODUCCIÓ

Els accidents cardiovasculars són una de les principals causes de demència, discapacitat o fins i tot de mort a tot el món, concretament és el tercer motiu de mort en els països occidentals (Grupo de estudios de Enfermedades Cerebrovasculares del SEN, 2017a).

Els accidents cardiovasculars són un conjunt de malalties que es produeixen quan el colesterol i altres lípids s'uneixen a les parets dels vasos sanguinis. En la gran majoria de casos aquesta acumulació es produeix per processos d'aterotrombosis.

1.1 Arterioesclerosis

L'arterioesclerosi és procés inflamatori que es produeix quan hi ha acumulació de lipoproteïnes dins de les artèries donant a lloc a la formació de la placa d'ateroma. Aquesta acumulació produeix que hi hagi un enduriment de les artèries arribant a produir un estretament vascular. La formació d'aquesta placa és un procés lent que pot durar molts anys sense patir cap símptoma (MedlinePlus en español, 2019).

La placa d'ateroma pot arribar a produir una estenosi parcial o total, és a dir, que es produeixi una limitació del flux sanguini evitant així que arribi les quantitats d'oxigen necessàries per a l'organisme.

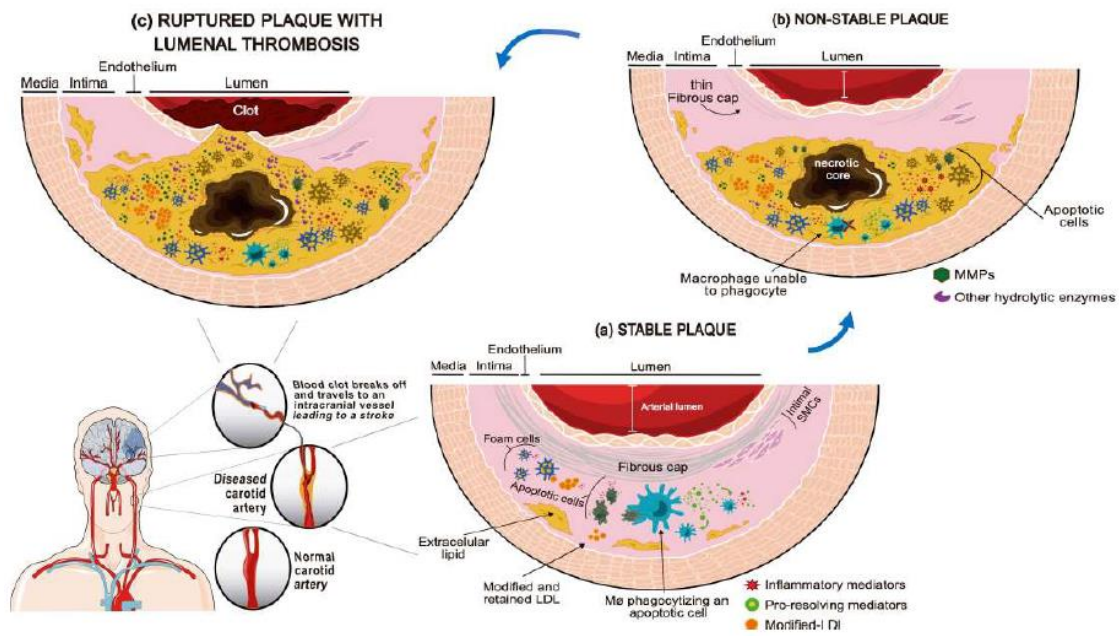
Hi ha diferents factors de risc que contribueixen al desenvolupament d'aquesta placa. Aquests factors de risc són l'edat avançada, el sexe, la diabetis, la hipercolesterolèmia, el tabaquisme, els antecedents familiars, la disposició genètica, entre altres (Spence & Pilote, 2015).

La placa està composta principalment per colesterol i lípids, però també hi podem trobar diferents components de la sang o cèl·lules musculars. Quan la placa està formada en gran mesura per lípids es sol tornar més inestable que si la seva composició és de cèl·lules fibroses o musculars. A més a més, en la placa en estat vulnerable s'ha vist que hi ha infiltració de macròfags (Zhang et al., 2011).

Juntament amb el metabolisme del colesterol, s'ha descrit que la disfunció endotelial està implicada en la formació de la placa d'ateroma. Les cèl·lules endotelials d'una monocapa a la superfície més interna dels vasos sanguinis regulen la funció dels vasos. A més a més la identificació d'òxid nítric endotelina-1, molècules d'adhesió i quimiocines a les cèl·lules endotelials la comprensió de la importància de la funció endotelial (Sawamura et al., 2015).

La placa d'ateroma es pot trobar en tres estats, en estat estable, en estat no estable i trencada (Berntsson et al., 2016). Com s'ha esmentat anteriorment, l'arterioesclerosi pot desenvolupar-se durant molts anys de manera asimptomàtica, en aquests casos és quan es diu que la placa es troba en estat estable. Però a vegades, a causa de l'acumulació de lípids i a la presència de macròfags, que són els encarregats d'acumular aquests lípids dins de la placa i d'alliberar els biomarcadors inflamatoris, la placa es torna inestable. Finalment, si aquesta inflamació s'estén es pot arribar a trencar la placa fent així que es produeixi un ictus isquèmic (Figura 1).

Figura 1: Tres estats en que es pot trobar la placa d'ateroma (Puig et al., 2020)



1.2 Ictus isquèmic

Els ictus són un conjunt de malalties que causen alteracions en el reg sanguini i pot causar deficiències neurològiques (Fernandez et al., 2018). En general aquests conjunts de malalties es solen agrupar en dos grans grups en ictus isquèmics o ictus hemorràgics.

L'ictus isquèmic (IS) o també conegut com a infart cerebral es produeix quan hi ha una falta de flux sanguini en el cervell. Aquest tipus d'ictus succeeix en el 80% dels casos de pacients que pateixen un ictus, mentre que el 20% restant solen ser ictus hemorràgics. Aquesta falta de reg sanguini al cervell sol ser produïda per un estrenyiment d'una artèria, o vas sanguini, que sol ser causat per la formació de placa d'ateroma, o també conegut com a aterotrombòtic (Adams Jr et al., 1993). Generalment l'artèria que sol està més afectada sol ser l'artèria caròtida interna (ACI).

Un ictus isquèmic aterotrombòtic es pot produir de dues maneres diferents:

- Oclusió de l'artèria a causa d'un estrenyiment d'ella mateixa produït per la placa d'ateroma
- Trencament de la placa d'ateroma arribant a produir trombus que poden arribar a donar lloc a una embòlia.

1.2.1 Antecedents i causes de l'ictus

Tot i que aquesta malaltia li pot ocórrer a qualsevol persona, pacients amb problemes cardiovasculars previs solen tenir un nivell de risc més elevat de patir un ictus creix de forma molt considerable. A més a més l'edat i el sexe dels pacients també són determinats. Generalment es solen donar més casos en persones a partir de 60 anys, i en homes més que en dones.

Aquesta malaltia també està associada a altres causes com per exemple l'alta pressió arterial, el tabaquisme, la hipercolesterolèmia, la diabetis miellitus, el consum excessiu d'alcohol, l'obesitat, la vida sedentària i el consum d'anticonceptius orals (Grupo de estudios de Enfermedades Cerebrovasculares del SEN, 2017).

1.2.2 Síntomes

Aproximadament un 30% dels pacients que han patit un ictus solen tenir símptomes previs d'escassa durada, anomenats atacs isquèmics transitoris.

Aquests símptomes inclouen la pèrdua de força en la meitat del cos afectada (cara, braç i cama), la dificultat per parlar (una part de la musculatura de la boca deixa de funcionar), la pèrdua de sensibilitat a la meitat del cos, la pèrdua de visió en un ull de manera sobtada i el mal de cap molt intens diferent de l'habitual (Iriimí Sieira, 2018).

1.2.3 Tractament

Quan es produeix el trencament de la placa d'ateroma és freqüent que hi hagi formació de trombes i es produeixin embòlies. En el cas que s'hagi produït un trombe, el primer tractament que es duu a terme és l'administració d'un fàrmac que permeti dissoldre'l per intentar evitar, dins possible, seqüeles greus pel pacient.

En primer lloc, quan un pacient pateix un ictus s'ha de dissoldre el trombe, i en aquests casos s'utilitza l'activador tissular del plasminogen (t-PA). El t-PA és una proteïna, més concretament és una proteasa, encarregada de dissoldre els coàguls de la sang (Broderick et al., 2013).

Per altra banda, en casos més greus, aquest tractament no sol ser suficient. Tot i que com a primer tractament és efectiu, si el pacient presenta una estenosi greu de l'artèria, és molt propens al fet que torni a patir un ictus. Per tant, en aquests casos, se sol realitzar una intervenció anomenada endoarteriectomia.

L'endoarteriectomia és una intervenció quirúrgica per eliminar plaques ateromatoses que es troben recobrint l'interior d'una artèria obstruïda. Aquesta operació consisteix en separar la placa de la paret arterial, restablint d'aquesta manera el flux sanguini. Aquesta intervenció se sol realitzar quan el pacient presenta una obstrucció superior al 70%. Tot i això, hi ha hagut casos en què el pacient tot i no haver patit la malaltia presenta una placa superior al 50% i els solen operar com a mètode preventiu (Chaturvedi et al., 2005).

1.3 Biomarcadors

Un biomarcador és un element biològic, bioquímic fisiològic, entre altres que es pot mesurar i són capaços de detectar i d'identificar processos patològics (Strimbu & Tavel, 2010).

Existeixen diferents tipus de biomarcadors: biomarcadors de diagnòstic, de pronòstic i terapèutics (Wettersten & Maisel, 2016).

Per tal de poder prevenir els ictus isquèmics l'ús de biomarcadors en la pràctica clínica és un bon recurs que podria ajudar a la detecció precoç del trencament de la placa i per tant contribuir a una millor presa de decisions clíniques pel tractament dels pacients.

1.4 Justificació

A causa de l'augment de casos d'ictus durant els darrers anys i que la seva detecció se sol produir un cop s'ha produït l'accident cerebrovascular, en aquest treball es planteja conèixer quins marcadors s'han identificat fins a l'actualitat que es poden trobar en la sang i que podrien ser d'utilitat per tal de poder conèixer abans que es produeixi l'accident cardiovascular per poder així prevenir-ho i que el pacient no pateixi la malaltia.

2. OBJECTIUS

En aquest Treball de Final de Grau (TFG) es planteja com a objectiu general identificar en estudis publicats si és conèixer biomarcadors que no només siguin útils per controlar el procés de la malaltia sinó que, a més a més, serveixin com a indicadors de la malaltia tant en pacients asimptomàtics com simptomàtics.

Per aquest motiu el projecte s'ha dividit en els següents objectius específics:

- Determinar quins biomarcadors hi ha en comú tant en el plasma com en la placa d'ateroma.
- Determinar quins biomarcadors de diagnòstic són lípids o lipoproteïnes.
- Determinar quins tipus de biomarcadors de diagnòstics indiquen que hi ha inflamació, i per tant, indiquen que hi ha vulnerabilitat en la placa.

3. METODOLOGIA

Per a la realització d'aquest estudi es va realitzar una revisió bibliogràfica en diferents bases de dades de contrastat rigor científic.

La revisió bibliogràfica s'ha portat a terme fent una adaptació de la metodologia de revisió sistemàtica. La revisió sistemàtica és un tipus d'investigació científica qualitativa on s'utilitzen mètodes sistemàtics per localitzar, seleccionar i valorar els articles científics que són útils per a la teva recerca (Biblioteca, 2019).

A continuació s'exposen les diferents bases de dades utilitzades, així com les paraules clau utilitzades i l'estratègia de recerca emprada.

3.1 Bases de dades

Les bases de dades utilitzades han estat escollides tenint en compte la gran quantitat d'articles científics d'alta qualitat que ofereixen.

A continuació es descriuen les bases de dades que s'han utilitzat:

- **PUBMED:** comprèn més de 32 milions de cites de literatura biomèdica de MEDLINE, revistes de ciències de la vida i llibres en línia. Les cites poden incloure enllaços a contingut de text complet de PubMed Central i llocs web de l'editor.
- **SCOPUS:** és una base de dades de resums i citacions completa i expertament curada amb dades enriquides i literatura acadèmica vinculada en una àmplia varietat de disciplines.
- **WOS (Web Of Science):** és una plataforma en línia que conté bases de dades d'informació bibliogràfica i recursos d'anàlisi de la informació que permeten avaluar i analitzar el rendiment de la investigació.

3.2 Estratègia de cerca

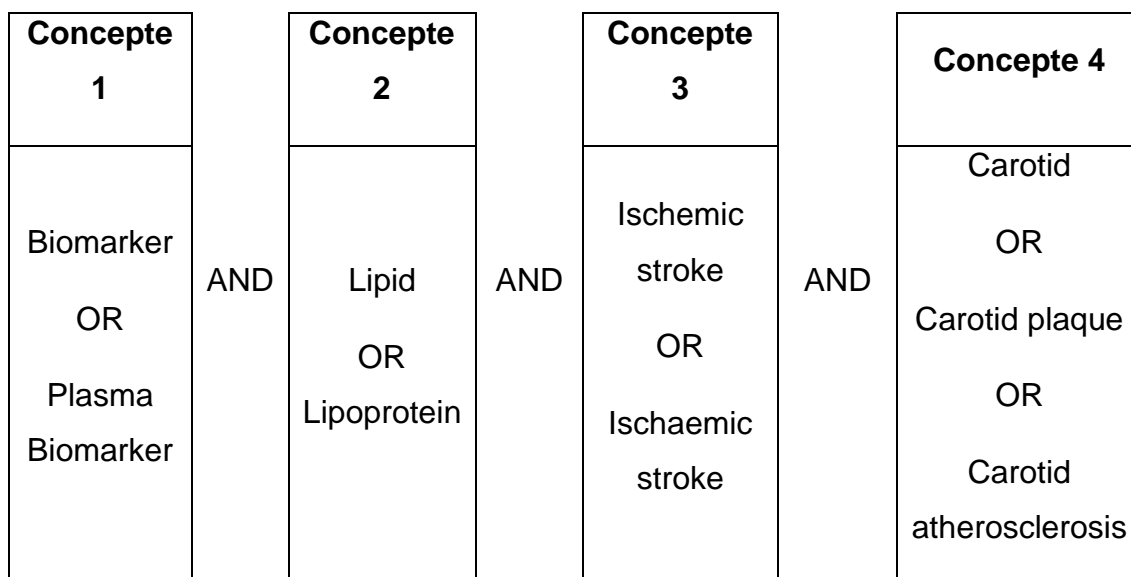
Per poder fer una tan acurada com sigui possible, es van establir uns termes clau relacionats amb el tema d'estudi. Les paraules clau utilitzades van ser: biomarcadors, biomarcador en plasma, lípid, lipoproteïnes, ictus isquèmic, caròtida, placa de caròtida i, arterioesclerosi de caròtida.

Aquestes paraules clau van ser escollides perquè recullen molt bé els aspectes més importants de la cerca d'interès per complir amb els objectius d'aquest treball. A més a més, la cerca es va realitzar seleccionant únicament les publicacions en llengua anglesa, ja que gran part de la bibliografia científica es troba en aquest idioma.

Es va realitzar una última cerca general a finals de juliol de 2021 utilitzant les paraules clau descrites anteriorment i sense utilitzar cap filtre d'antiguitat. Tot i que hi ha molta bibliografia sobre la malaltia de l'ictus isquèmic, hi ha relativament poca que faci referència a biomarcadors tant en plasma com en placa, per tant, es va decidir no acotar per any de publicació, malgrat que el recomanat a l'hora de fer una revisió bibliogràfica és fer una cerca dels últims cinc anys. Per aquesta raó en els criteris d'inclusió d'aquesta revisió, especificats en el següent apartat, no apareix cap interval d'anys de publicació.

A l'hora de fer la cerca es van utilitzar els termes descrits anteriorment d'una manera molt específica. En la següent figura (Figura 2) es mostra quatre grans grups de paraules, on cada grup està compost per sinònims d'un mateix concepte i emprant les paraules amb llengua anglesa.

Figura 2: Figura representativa dels criteris de cerca.



3.3 Criteris de selecció (inclusió i exclusió)

Per poder realitzar la revisió bibliogràfica tan precisa com sigui possible es van establir els criteris d'inclusió i exclusió a l'hora de realitzar la selecció d'articles que es comenten a continuació.

Primer, es va tenir en compte l'àmbit, que en aquest cas va ser el científic, i també es va escollir els tipus d'articles a seleccionar. Els articles que es van decidir incloure van ser tant revisions bibliogràfiques anteriors com articles que tractessin sobre resultats d'investigacions, i es van excloure tots aquells que feien referència a resums de conferències a congressos.

En segon lloc, es va decidir no realitzar l'acotació de la cerca utilitzant el filtre d'anys de publicació, tal com s'ha explicat anteriorment. Així doncs, es van incloure tots els articles que complissin els criteris d'inclusió sense discriminació de l'any de publicació.

En tercer lloc es va establir que en els articles s'hauria d'esmentar si els subjectes d'estudi presentaven alguna simptomatologia de la malaltia a estudiar o si eren asimptomàtics. A més a més, es va establir que únicament s'inclourien a l'estudi aquells articles que tractessin sobre la placa d'ateroma situada a la caròtida. Així doncs es van excloure aquells articles que tractessin d'una altra artèria.

Finalment, es va establir que tots els articles havien d'esmentar almenys un biomarcador que fos detectable en una analítica i es van excloure tots aquells estudis que tractessin sobre la detecció de marcadors que requerissin l'ús de proves d'anàlisi per imatge.

3.4 Procés de cerca

Un cop establert els termes i l'ordre de l'estratègia de cerca es va procedir a aplicar l'estratègia de cerca a les tres bases de dades PUBMED, SCOPUS i WOS i es va realitzar la cerca. A la taula 1 es mostren els resultats obtinguts de la cerca en les diferents bases de dades.

Taula 1: Resultats d'articles trobats seguint l'estratègia de cerca.

Base de dades	Resultats
PUBMED	106
SCOPUS	98
WOS	23

Com a resultat final es van obtenir 234 articles en total. Tot i això, es va preveure que hi hauria duplicats a causa del fet que hi ha articles que es poden trobar en diferents bases de dades.

Dels 234 articles que es van obtenir durant el procés de cerca, a l'hora d'introduir-ho directament al Mendeley aquest software permet automàticament detectar duplicats i els fusiona. Així i tot, es va realitzar una segona comprovació, per veure si encara hi quedaven utilitzant una funció que té el mateix Mendeley que s'anomena comprovació de duplicats.

Quan es va fer aquest pas es van detectar que encara hi ha dos articles duplicats, un que corresponien a l'article de Khasanov, A.Kh et al. i un que corresponien a l'article Gaşiorek, Paulina, et al. Aquests dos duplicats van ser comparats i unificats manualment.

Un cop finalitzada la comprovació van quedar seleccionats un total de 159 articles d'un total de 234 articles identificats inicialment, per tant es van fusionar 75 articles que hi havia duplicats en les 3 bases de dades.

3.4.1 Primer cribratge

Dels 159 articles que es van obtenir es va fer un primer cribratge, que es porta a terme analitzant el contingut del títol dels articles, per veure si tots aquests articles complien els criteris d'inclusió i exclusió descrits en l'apartat 3.3.

A l'hora de descartar articles per títol ens vam fixar en el fet que en el títol hi hagués com a mínim un dels termes claus. En cas de dubte es seleccionava igualment l'article i es passava a la següent fase del cribratge, ja que el segon cribratge encara és més acurat.

Durant aquest procés de primer cribratge es van descartar 50 articles i van passar a la següent fase de revisió 109 articles.

3.4.2 Segon cribratge

Un cop escollit els articles pel títol es va fer una segona revisió per realment obtenir els articles que més s'ajustaven als objectius. Per tant, aquest cop es va fer un segon cribratge però aquest cop llegint l'*abstract* de l'article i aplicant els criteris de selecció esmentats anteriorment.

Durant aquest procés es van descartar 47 articles i es van seleccionar únicament 62 articles per realitzar la lectura completa de l'article.

En l'annex 1 s'adjunta el llistat (Taula 4) de tots els articles que van ser eliminats durant aquest segon cribratge.

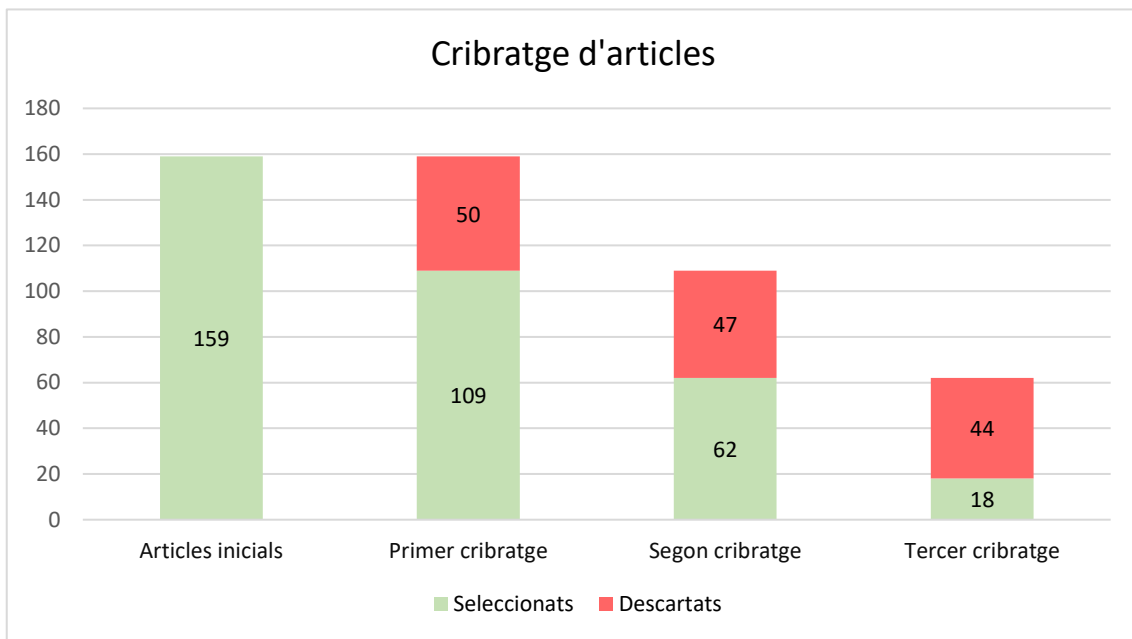
3.4.3 Tercer cribratge

Dels 62 articles escollits es va fer una lectura completa de tot l'article i es va veure que encara hi havia articles que no concordaven amb la investigació a realitzar. Els articles que es van descartar en aquesta fase va ser perquè alguns d'ells parlaven sobre l'eficàcia d'algun tractament, o en alguns casos tot i parlar del tema d'interès per a aquesta cerca, estaven basats en pacients amb alguna alteració genètica. Per tant, es va fer un tercer cribratge i es van seleccionar 18 articles.

En l'annex 2 es pot consultar la taula 5 on es mostren els articles que van ser seleccionats durant aquest tercer cribratge per realitzar la revisió bibliogràfica.

A la figura 3 es mostra el resum del resultat d'anàlisi d'articles dels 3 cribratges.

Figura 3: Gràfic resum del procés de cribratge



3.5 Gestió de la informació

Per realitzar aquesta revisió bibliogràfica s'ha emprat com a suport el programa Mendeley. Aquest programa Mendeley és un administrador de referències gratuït on es poden emmagatzemar, organitzar, anotar i citar referències (Elsevier, 2016). L'ús d'aquest programa va permetre la gestió dels articles seleccionats així com de la bibliografia emprada per realitzar aquest treball.

L'estructura organitzativa de la bibliografia emprada es va fer totes les publicacions en diferents carpetes que permet crear el Mendeley. Per facilitar l'organització es va crear una carpeta per cadascuna de les bases de dades utilitzades

Així mateix, es van crear carpetes específiques per a cadascun dels 3 cribratges realitzats, per títol, per *abstract* i per lectura completa dels articles.

A més a més, aquest recurs va permet guardar i modificar els PDF de les publicacions en línia. Aquesta eina va resultar útil a l'hora de realitzar la lectura i la síntesi de la recerca.

Finalment, el Mendeley compta amb una extensió on es pot vincular al Microsoft Word. Gràcies a això, es pot anar afegint la bibliografia directament amb els articles guardats en el gestor.

4. RESULTATS

Per a la realització d'aquesta revisió bibliogràfica van ser seleccionats 18 articles tal com s'ha esmentat en l'apartat 3.4.3.

A continuació es presenten els resultats de la cerca estructurats d'acord amb els diferents objectius específics proposats en aquesta revisió: biomarcadors lipoproteics o lípids i biomarcadors que indiquen inflamació.

S'ha considerat oportú realitzar aquesta categorització per permetre, a l'hora de realitzar la discussió, una major facilitat per comparar els resultats sobre els diferents temes abordats en les publicacions.

4.1 Biomarcadors lipoproteics o lípids

En aquest apartat, es recull la informació de les publicacions que tractaven diferents descobriments on s'ha demostrat que algunes molècules lipoproteiques que es troben en el plasma són indicadores de la malaltia de l'ictus isquèmic. I no només això sinó que per detectar pacients asimptomàtics, però que tenen placa d'arterioesclerosi carotídia, biomarcadors que podria indicar que aquesta placa és vulnerable i que podria provocar un futur esdeveniment.

Diversos estudis han demostrat que una major concentració de biomarcadors en el plasma volia indicar que la placa d'ateroma es torna inestable ficant en perill la salut del pacient.

Dos estudis de l'any 2019 van demostrar que les lipoproteïnes de baixa densitat (LDL) es trobaven amb nivells augmentats en plasma en pacients (Landray et al., 1998; Lung et al., 2019). A més a més, en la recerca de Y. Lung també s'observar que els pacients tenien alterat el nivell de colesterol total (TC). A més a més, en aquests estudis també es va veure que hi ha la LDL modificada com per exemple les lipoproteïnes de baixa densitat oxidades (LDL_{ox}) on els nivells de concentració també es troben augmentats en pacients asimptomàtics, però on la placa es troba vulnerable i està a punt de trencar-se (Puig et al., 2020).

Estudis realitzats durant el 2020 han demostrat que hi ha altre tipus de proteïnes, més concretament la apolipoproteïna A (apoA) i la apolipoproteïna B (apoB), que es van trobar alterades en pacients amb estenosis. La apoB es va trobar augmentada pacients que pateixen la malaltia aterotrombòtica respecte als pacients asimptomàtics (Fahmy et al., 2020; Kalani et al., 2020; Puig et al., 2020).

Finalment, els estudis més recents han demostrat que la lipoproteïna associada a la fosfolipasa A2 (Lp-PLA2) també és un biomarcador en potencia, ja que es va aconseguir relacionar els diferents nivells d'estenosis amb els nivells de Lp-PLA2 (Cao et al., 2021).

En la següent taula (Taula 2) es pot observar un recull dels biomarcadors lipoproteïcs esmentats.

Taula 2: Resum dels biomarcadors més anomenats.

Biomarcador	Plasma/Sèrum	Placa	Referència
LDL	Si	Si	(Landray et al., 1998; Lung et al., 2019; Puig et al., 2020)
LDLox	Si	NA	(Landray et al., 1998; Lung et al., 2019; Puig et al., 2020)
HDLc	Si	NA	(Freitas et al., 2009; Lung et al., 2019; Puig et al., 2020)
apoA-1	Si	Si	(Berntsson et al., 2016; Fahmy et al., 2020; Kalani et al., 2020; Puig et al., 2020)
apoB	Si	Si	(Berntsson et al., 2016; Fahmy et al., 2020; Kalani et al., 2020; Puig et al., 2020)
apoE			(Khan et al., 2013; Puig et al., 2020)
AGP	Si	Si	(Berntsson et al., 2016)
Lp-PLA2	Si	NA	(Cao et al., 2021)

NA: no hi ha cap evidència o no s'esmenta en l'article.

4.2 Biomarcadors que indiquen inflamació

Els biomarcadors d'inflamació (Taula 3) ens indiquen si la placa passa d'estat estable a estat inestable.

En un estudi de l'any 2018 (Carbone et al., 2018) es va demostrar que els nivells de osteopontina (OPN) estaven relacionats amb la vulnerabilitat de la placa de caròtida. En aquest estudi van prendre mostra tant de placa com de sang. Es va demostrar que valors superiors a 70 ng/ml feien que la placa fos més vulnerable.

Per altra banda, es va veure que l'elevació del receptor-1 de lipoproteïnes de baixa densitat oxidades (LOX-1), que és un receptor de la LDLox, circulant en plasma es produeix quan l'estat de la placa és vulnerable i està a prop de què es produeixi una ruptura, per tant està implicat en la patogènesi de la progressió ateroscleròtica. A causa del que s'ha esmentat anteriorment, s'espera que LOX-1 sigui un biomarcador útil per a diverses afeccions relacionades amb l'ateroesclerosi (Sawamura et al., 2015).

A més a més, la proteïna c reactiva d'alta sensibilitat (hs-CRP) s'ha convertit en el marcador inflamatori i s'ha associat amb esdeveniments cardiovasculars. L'evidència suggereix que les persones amb nivells d'hsCRP alts són 2-7 vegades més propenses a desenvolupar síndrome coronària aguda, ictus i malaltia de l'artèria perifèrica que les persones amb nivells d'hsCRP més baixos (Esenwa & Elkind, 2016).

Finalment, també s'ha demostrat que les interleucines tenen un paper important en la inflamació de la placa i es troben elevades en plasma quan la placa d'ateroma és vulnerable. En concret la interleuquina 16 (IL-16) és un bon biomarcador per a pacients asimptomàtics (Grönberg et al., 2015).

Taula 3: Resum dels biomarcadors implicats en la inflamació més anomenats.

Biomarcador	Plasma/Sèrum	Placa	Referència
OPN	Si	Si	(Carbone et al., 2018)
LOX-1	Si	Si	(Sawamura et al., 2015)
hs-CRP	Si	NA	(Ban et al., 2007; Esenwa & Elkind, 2016)
CD163	Si	NA	(Carbone et al., 2018; Puig et al., 2020)
IL-6	Si	Si	(Esenwa & Elkind, 2016; Kablak-Ziembicka et al., 2011; Puig et al., 2020)
IL-16	Si	NA	(Grönberg et al., 2015; Kablak-Ziembicka et al., 2011)
TNF-α	Si	NA	(Kablak-Ziembicka et al., 2011; Puig et al., 2020)

NA: no hi ha cap evidència o no s'esmenta en l'article.

5. DISCUSSIÓ

5.1 Comparativa entre colesterol total, LDL, LDLox i HDL

Algunes molècules que es troben en el plasma són indicatives de la vulnerabilitat de desenvolupar aterosclerosi a causa de la placa d'ateroma.

El colesterol ha sigut des de fa molt de temps un dels factors de risc que s'ha identificat com a clau per a les malalties cardiovasculars, però sobretot des de fa aproximadament una dècada ha estat un dels principals biomarcadors que s'ha emprat clínicament per predir la predisposició d'aquesta malaltia.

Tot i que inicialment es pensava que en la composició de la placa es trobava la LDL, amb les investigacions que s'han anat realitzant s'ha descobert que hi ha altres formes de LDL, més conegudes com a LDL modificada que pot tenir un paper clau en la vulnerabilitat de la placa, ja que pot formar cèl·lules escumoses i induir una inflamació resposta. La LDL modificada que s'està actualment estudiant més com a biomarcador de l'ictus és la LDLox i s'està observant que els nivells en plasma s'incrementen en l'aterosclerosi de les artèries grans (Puig et al., 2020).

També cal esmentar que la LDL sol ser captada pels macròfags, aquest fet és el que fa que es produeixi la inflamació i per tant és lògic que hi hagi un augment de lípids com d'inflamació i aquest fet és el que fa que s'alliberin els biomarcadors a la sang .

Per altra banda, la lipoproteïna d'alta densitat (HDL) sempre s'ha considerat que tenien un efecte contrari a la aterogeneïtat en les malalties cardiovasculars, però els estudis han demostrat que concentracions baixes de la lipoproteïna d'alta densitat del colesterol (HDLc) s'associen amb un augment de la gravetat de l'accident cerebrovascular.

Tot i això, el HDLc com a biomarcador, s'ha demostrat que té més importància en pacients d'edat avançada i que no hi ha resultats significatius amb pacients de menor edat (Freitas et al., 2009).

5.2 Comparativa entre LDL i les diferents apolipoproteïnes

Tot i que en els estudis demostrats anteriorment s'ha vist que tant la LDL com les apolipoproteïnes són bons biomarcadors per separat, hi ha estudis que indiquen que no hi ha relació en trobar els nivells de LDL alts juntament amb nivells també alts d'apolipoproteïnes.

Aquests estudis suggereixen que l'absència de correlació entre la proporció apoB en vers apoA1 i LDLc o HDLc en la circulació sanguínia és a causa del fet que aquestes molècules s'exposaven a canvis en la seva mida i composició, i que aquestes troballes contradictòries poden estar relacionades amb diferències en el disseny de l'estudi (Fahmy et al., 2020).

5.3 Relació entre LDLox, Lox-1 i apoB

S'ha descrit una relació amb la Lox-1 i la apoB, ja que la Lox-1 també és un receptor de la apoB.

La desregulació de la funció endotelial inicia canvis patològics en la funció vascular que poden ser proinflamatoris o protrombòtics. La LDLox, que com s'ha esmentat anteriorment, és una forma modificada de la LDL, provoca aquesta desregulació en la funció endotelial a través del receptor LOX-1.

Aquesta disfunció el que fa és tornar la placa més vulnerable a partir de l'activació de LOX-1, ja que impedeix l'alliberament d'òxid nítric, que té funció vas-relaxant. LOX-1 també indueix l'expressió de quimiocines, interleucines i altres molècules d'adhesió, com ara leucòcits i monòcits entre altres. Per tant, es creu que el nivell de LOX-1 a la sang circulant és relativament proporcional a la quantitat que hi ha LOX-1 a la placa. L'elevació del LOX-1 circulant és causada per la vulnerabilitat de les plaques i la seva ruptura i per l'augment de l'estrès oxidatiu, tots ells profundament implicats en la patogènesi de la progressió arterioescleròtica.(Sawamura et al., 2015).

5.4 Diferències entre biomarcadors d'inflamació i lipoproteïcs

Finalment, cal destacar la diferència entre els dos grups de biomarcadors esmentats en aquest treball.

Els lípids acumulats en la lesió carotídia poden ser d'origen intracel·lular o ser conseqüència de l'acumulació extracel·lular de lipoproteïnes modificades com ara LDL dins de les artèries, més concretament en la placa. Però generalment l'origen de les lipoproteïnes és plasmàtic; per tant, alt nivell de plasma s'espera que les concentracions de la LDLc, HDLc, apoA1, ApoB entre altres indiquin la propensió a desenvolupar arterioesclerosi a la caròtida.

Mentre pel que fa a els biomarcadors inflamatoris, tot i que s'han estudiat àmpliament en el context de l'accident cerebrovascular el seu ús com a biomarcadors es veu encara una mica difícil, ja que aquests nivells poden elevar-se inespecíficament en altres condicions que imiten un accident cerebrovascular o en altres malalties associades amb una resposta inflamatòria (Puig et al., 2020).

6. CONCLUSIÓ

Partint de la revisió realitzada i atenent els objectius d'aquest treball, podem concloure que tot i que les investigacions en aquest camp avancen a bon ritme, encara hi ha molt que esbrinar.

Tal com es va plantejar en els objectius, aquesta cerca ha permès tenir una idea clara de quins són els principals biomarcadors que es poden trobar tant en el plasma com en la placa d'ateroma.

A més a més, gràcies a la bibliografia que hi ha actualment sobre aquest tema, s'ha pogut determinar quins tipus de biomarcadors són lípids o lipoproteïnes, ja que aquests tenen un paper clau en el desenvolupament de la malaltia.

Si és cert que s'ha pogut identificar aquests biomarcadors que indiquen inflamació de manera individual, encara hi ha deficiències a l'hora de relacionar-los entre si. Malgrat que en alguns estudis s'ha pogut relacionar els biomarcadors amb la vulnerabilitat de la placa, encara no es poden utilitzar de manera segura per a detectar a pacients asimptomàtics.

Els biomarcadors esmentats poden ser inespecífics, ja que no s'ha pogut relacionar el seu augment amb la placa d'ateroma que produïa l'estenosi dels pacients simptomàtics, per tant, lo ideal seria realitzar més estudis i poder arribar a trobar biomarcadors específics per a la placa que ha provocat l'ictus.

7. BIBLIOGRAFIA

- Adams Jr, H. ., Love, B. B., & Bendixen, B. H. (1993). Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*, *24*(1), 35-41. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>
- Ban, Y., Watanabe, T., Miyazaki, A., Nakano, Y., Tobe, T., Idei, T., Iguchi, T., Ban, Y., & Katagiri, T. (2007). Impact of increased plasma serotonin levels and carotid atherosclerosis on vascular dementia. *Atherosclerosis*, *195*(1), 153-159. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.09.005>
- Berntsson, J., Östling, G., Persson, M., Smith, J. G., Hedblad, B., & Engström, G. (2016). Orosomucoid, Carotid Plaque, and Incidence of Stroke. *Stroke*, *47*(7), 1858-1863. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013374>
- Biblioteca, U. de V.-U. C. de C. (2019). *Revisió sistemàtica : Guió per als participants*. <http://dspace.uvic.cat/xmlui/handle/10854/5676>
- Broderick, J. P., Palesch, Y. Y., Demchuk, A. M., Yeatts, S. D., Khatri, P., Hill, M. D., Jauch, E. C., Jovin, T. G., Yan, B., Silver, F. L., von Kummer, R., Molina, C. A., Demaerschalk, B. M., Budzik, R., Clark, W. M., Zaidat, O. O., Malisch, T. W., Goyal, M., Schonewille, W. J., ... Tomsick, T. A. (2013). Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. *New England Journal of Medicine*, *368*(10), 893-903. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1214300>
- Cao, J., Yan, P., Zhou, Y., Zhou, X., Sun, Z., & Zhu, X. Q. (2021). Clinical Utility of the Serum Level of Lipoprotein-Related Phospholipase A2 in Acute Ischemic Stroke With Cerebral Artery Stenosis. *Frontiers in Neurology*, *12*, 642483. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.642483>
- Carbone, F., Rigamonti, F., Burger, F., Roth, A., Bertolotto, M., Spinella, G., Pane, B., Palombo, D., Pende, A., Bonaventura, A., Liberale, L., Vecchié, A., Dallegri, F., Mach, F., & Montecucco, F. (2018). Serum levels of osteopontin predict major adverse cardiovascular events in patients with severe carotid artery stenosis. *International Journal of Cardiology*, *255*, 195-199. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.008>
- Chaturvedi, S., Bruno, A., Feasby, T., Holloway, R., Benavente, O., Cohen, S. N., Cote, R., Hess, D., Saver, J., Spence, J. D., Stern, B., & Wilterdink, J. (2005). Carotid endarterectomy - An evidence-based review: Report of the Therapeutics and

- Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 65(6), 794-801. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000176036.07558.82>
- Elsevier. (2016). *Mendeley | Free reference manager and academic social network | Elsevier*. Copyright. <https://www.elsevier.com/solutions/mendeley>
- Esenwa, C. C., & Elkind, M. S. (2016). Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke. *Nature Reviews Neurology*, 12(10), 594-604. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.125>
- Fahmy, E. M., El Awady, M. A. E. S., Sharaf, S. A. A., Selim, N. M., Abdo, H. E. S., & Mohammed, S. S. (2020). Apolipoproteins A1 and B and their ratio in acute ischemic stroke patients with intracranial and extracranial arterial stenosis: an Egyptian study. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 56(1). <https://doi.org/10.1186/s41983-020-00245-5>
- Fernandez, A., Renú, A., Urra, X., & Chamorro, A. (2018). *¿Qué es un ictus? | PortalCLÍNICA*. 20 de febrero. <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/ictus/definicion>
- Freitas, E. V. de, Brandão, A. A., Pozzan, R., Magalhães, M. E., Fonseca, F., Pizzi, O., Campana, E., & Brandão, A. P. (2009). Importance of HDL-c for the occurrence of cardiovascular disease in the elderly. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 93(3), 231-238. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2009000900006>
- Grönberg, C., Bengtsson, E., Fredrikson, G. N., Nitulescu, M., Ascitto, G., Persson, A., Andersson, L., Nilsson, J., Gonçalves, I., & Björkbacka, H. (2015). Human Carotid Plaques With High Levels of Interleukin-16 Are Associated With Reduced Risk for Cardiovascular Events. *Stroke*, 46(10), 2748-2754. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009910>
- Grupo de estudios de Enfermedades Cerebrovasculares del SEN. (2017a). *El Ictus: ¿qué es, por qué ocurre y cómo se trata? – Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN*. Sociedad Española de Neurología. http://ictus.sen.es/?page_id=90
- Grupo de estudios de Enfermedades Cerebrovasculares del SEN. (2017b). *El Ictus: ¿qué es, por qué ocurre y cómo se trata? – Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN*. Sociedad Española de Neurología. http://ictus.sen.es/?page_id=90

- Iriimia Sieira, P. (Neurología). (2018). *Ictus-ACV síntomas y tratamiento | Clínica Universidad Navarra*. Clínica Universidad de Navarra. <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/ictus>
- Kablak-Ziembicka, A., Przewlocki, T., Sokołowski, A., Tracz, W., & Podolec, P. (2011). Carotid intima-media thickness, hs-CRP and TNF- α are independently associated with cardiovascular event risk in patients with atherosclerotic occlusive disease. *Atherosclerosis*, 214(1), 185-190. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.017>
- Kalani, R., Krishnamoorthy, S., Deepa, D., Gopala, S., Prabhakaran, D., Tirschwell, D., & Sylaja, P. N. (2020). Apolipoproteins B and A1 in Ischemic Stroke Subtypes. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 29(4). <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104670>
- Khan, T. A., Shah, T., Prieto, D., Zhang, W., Price, J., Fowkes, G. R., Cooper, J., Talmud, P. J., Humphries, S. E., Sundstrom, J., Hubacek, J. A., Ebrahim, S., Lawlor, D. A., Ben-Shlomo, Y., Abdollahi, M. R., Slioter, A. J. C., Szolnoki, Z., Sandhu, M., Wareham, N., ... Casas, J. P. (2013). Apolipoprotein E genotype, cardiovascular biomarkers and risk of stroke: systematic review and meta-analysis of 14,015 stroke cases and pooled analysis of primary biomarker data from up to 60,883 individuals. *International Journal of Epidemiology*, 42(2), 475-492. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt034>
- Landray, M. J., Sagar, G., Muskin, J., Murray, S., Holder, R. L., & Lip, G. Y. (1998). Association of atherogenic low-density lipoprotein subfractions with carotid atherosclerosis. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*, 91(5), 345-351. <https://doi.org/10.1093/qjmed/91.5.345>
- Lung, Y.-J., Weng, W.-C., Wu, C.-L., & Huang, W.-Y. (2019). Association Between Total Cholesterol and 5 year Mortality in Patients with Carotid Artery Stenosis and Poststroke Functional Dependence. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association*, 28(4), 1040-1047. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.12.030>
- Puig, N., Jiménez-Xarrié, E., Camps-Renom, P., & Benitez, S. (2020). Search for Reliable Circulating Biomarkers to Predict Carotid Plaque Vulnerability. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21). <https://doi.org/10.3390/ijms21218236>

- Sawamura, T., Wakabayashi, I., & Okamura, T. (2015). LOX-1 in atherosclerotic disease. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 440, 157-163. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.11.016>
- Spence, J. D., & Pilote, L. (2015). Importance of sex and gender in atherosclerosis and cardiovascular disease. En *Atherosclerosis* (Vol. 241, Número 1, p. 208-210). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.806>
- Strimbu, K., & Tavel, J. A. (2010). What are biomarkers? En *Current Opinion in HIV and AIDS* (Vol. 5, Número 6, p. 463-466). <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32833ed177>
- Wettersten, N., & Maisel, A. S. (2016). Biomarkers for Heart Failure: An Update for Practitioners of Internal Medicine. En *American Journal of Medicine* (Vol. 129, Número 6, p. 560-567). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.01.013>
- Zhang, P. F., Su, H. J., Zhang, M., Li, J. F., Liu, C. X., Ding, S. F., Miao, Y., Chen, L., Li, X. N., Yi, X., & Zhang, Y. (2011). Atherosclerotic plaque components characterization and macrophage infiltration identification by intravascular ultrasound elastography based on b-mode analysis: Validation in vivo. *International Journal of Cardiovascular Imaging*, 27(1), 39-49. <https://doi.org/10.1007/s10554-010-9659-3>

ANNEX A. Articles descartats de la revisió bibliogràfica

Taula 4: Articles descartats en el segon cribratge.

Autor.	Any de publicació	Títol de l'article
Agarwala A	2016	Biomarkers and degree of atherosclerosis are independently associated with incident atherosclerotic cardiovascular disease in a primary prevention cohort: The ARIC study
Avgerinos	2013	Carotid endarterectomy: Inflammatory aspects
Ben Z	2020	Characteristics of the carotid plaque in hypertensive patients with hyperhomocysteinemia using multimode ultrasound
Benbir G	2005	Is the level of C-reactive protein correlated with the extent of carotid atherosclerosis?
Celikbilek A	2014	Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis in Ischemic Cerebrovascular Disease
Chambless L	2004	Prediction of ischemic stroke risk in the Atherosclerosis Risk in Communities Study.
Conrad M	2013	Progression of asymptomatic carotid stenosis despite optimal medical therapy.
Cura H	2014	Investigation of vaspin level in patients with acute ischemic stroke
Ekmekçi H	2013	Significance of vitronectin and PAI-1 activity levels in carotid artery disease: Comparison of symptomatic and asymptomatic patients
Feng D	2015	Eight-Year Outcomes of a Program for Early Prevention of Cardiovascular Events: A Growth-Curve Analysis

Gerdes V	2003	Chlamydial LPS antibodies, intima-media thickness and ischemic events in patients with established atherosclerosis
Itzecki M	2017	Effect of carotid endarterectomy on brain damage markers.
Kadoglou N	2008	The relationship between serum levels of vascular calcification inhibitors and carotid plaque vulnerability.
Koga M	2013	Factors associated with early recanalization failure following intravenous rt-PA therapy for ischemic stroke.
Kullo I	2006	Aortic pulse wave velocity is associated with the presence and quantity of coronary artery calcium: A community-based study
Leadley R	2010	In vitro diagnostics in the development and use of cardiovascular medicines
Li M	2019	Association of uric acid with stenosis of intracranial and extracranial arteries in elderly patients with cerebral infarction
Li X	2021	The diagnostic and prognostic performance of Lp-PLA2 in acute ischemic stroke.
Liu J	2020	Serum Sphingosine 1-Phosphate (S1P): A Novel Diagnostic Biomarker in Early Acute Ischemic Stroke
Lozano P	2016	Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Familial Hypercholesterolemia: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force.
Menon B	2016	Role of brain natriuretic peptide as a novel prognostic biomarker in acute ischemic stroke.
Morioka M	2004	Contribution of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II to ischemic stroke: Their role in the formation of stable and unstable carotid atherosclerotic plaques

Nakagawa I	2017	Pretreatment with and ongoing use of omega-3 fatty acid ethyl esters reduce the slow-flow phenomenon and prevent in-stent restenosis in patients undergoing carotid artery stenting
Prasad K	2018	Does HbA1cc Play a Role in the Development of Cardiovascular Diseases?
Rissanen T	2002	Lycopene, atherosclerosis, and coronary heart disease
Rittoo D	2001	Worsening lipid profile is associated with progression of carotid artery stenosis
Roquer J	2009	Endothelial dysfunction, vascular disease and stroke: The ARTICO study
Saba L	2019	Imaging biomarkers of vulnerable carotid plaques for stroke risk prediction and their potential clinical implications
Sakellarios A	2017	Natural History of Carotid Atherosclerosis in Relation to the Hemodynamic Environment: A Low-Density Lipoprotein Transport Modeling Study with Serial Magnetic Resonance Imaging in Humans
Shah Z	2017	Optimal medical management reduces risk of disease progression and ischemic events in asymptomatic carotid stenosis patients: A long-term follow-up study
Suwanwela N	2006	Inflammatory markers and conventional atherosclerotic risk factors in acute ischemic stroke: Comparative study between vascular disease subtypes
Tanashyan M	2018	Cerebral atherosclerosis: A biomarker profile
Tsai T	2012	Link between lipoprotein-associated phospholipase A2 gene expression of peripheral-blood mononuclear cells and prognostic outcome after acute ischemic stroke
Umemura T	2016	Higher levels of cystatin C are associated with extracranial carotid artery steno-occlusive disease in patients with noncardioembolic ischemic stroke

van Dijk A	2019	Association between fibrinogen and fibrinogen γ' and atherosclerotic plaque morphology and composition in symptomatic carotid artery stenosis: Plaque-At-RISK study
Wang H	2006	Serum level of homocysteine is correlated to carotid artery atherosclerosis in Chinese with ischemic stroke.
Watts G	1995	Lipoprotein(a) as a determinant of the severity of angiographically defined carotid atherosclerosis
Weinkauf C	2018	Endothelial vascular cell adhesion molecule 1 is a marker for high-risk carotid plaques and target for ultrasound molecular imaging
Wu C	2020	Association of Serum Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and A379V Gene Polymorphisms with Carotid Plaques
Yi X	2016	Cytochrome P450 genetic variants and their metabolite levels associated with plaque stability in patients with ischemic stroke
Yoshida Y	2018	Elevation of autoantibody in patients with ischemic stroke
Zhang Q	2020	Association between LOX-1, LAL, and ACAT1 Gene Single Nucleotide Polymorphisms and Carotid Plaque in a Northern Chinese Population Zhang QChu YJin G et al. See more
Zhang Q	2017	Achieving low density lipoprotein-cholesterol < 70 mg/dL may be associated with a trend of reduced progression of carotid artery atherosclerosis in ischemic stroke patients
Zhang Z	2015	Noncardiogenic stroke patients with metabolic syndrome have more border-zone infarction and intracranial artery stenosis

Zhou H	2019	Predicting the Risk of Stroke in Chinese Internal Carotid Artery Stenosis Patients Underwent Carotid Artery Stenting: Validation and Improvement of Siena Carotid Artery Stenting Risk Score
Zivanovic Z	2017	Association between apolipoproteins AI and B and ultrasound indicators of carotid atherosclerosis

ANNEX B. Articles seleccionat per a la revisió bibliogràfica

Taula 5: Articles seleccionats per a la revisió bibliogràfica.

Autor	Any de publicació	Títol de l'article
Amarenco P	2019	Treat stroke to target trial design: First trial comparing two LDL targets in patients with atherothrombotic strokes
Ban Yoshiyuki	2007	Impact of increased plasma serotonin levels and carotid atherosclerosis on vascular dementia.
Berntsson J	2016	Orosomucoid, carotid plaque, and incidence of stroke
Cao J	2021	Clinical Utility of the Serum Level of Lipoprotein-Related Phospholipase A2 in Acute Ischemic Stroke With Cerebral Artery Stenosis
Carbone F	2018	Serum levels of osteopontin predict major adverse cardiovascular events in patients with severe carotid artery stenosis
Eltoft A	2018	Joint effect of carotid plaque and C-reactive protein on first-ever ischemic stroke and myocardial infarction?
Esenwa C	2016	Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke
Fahmy E	2020	Apolipoproteins A1 and B and their ratio in acute ischemic stroke patients with intracranial and extracranial arterial stenosis: an Egyptian study
De Freitas E	2009	Importance of HDL-c for the occurrence of cardiovascular disease in the elderly.

Grönberg C	2015	Human carotid plaques with high levels of interleukin-16 are associated with reduced risk for cardiovascular events
Kablak-Ziembicka A	2011	Carotid intima-media thickness, hs-CRP and TNF- α are independently associated with cardiovascular event risk in patients with atherosclerotic occlusive disease
Kalani R	2020	Apolipoproteins B and A1 in Ischemic Stroke Subtypes
Khan T	2013	Apolipoprotein E genotype, cardiovascular biomarkers and risk of stroke: systematic review and meta-analysis of 14,015 stroke cases and pooled analysis of primary biomarker data from up to 60,883 individuals.
Landray M	1998	Association of atherogenic low-density lipoprotein subfractions with carotid atherosclerosis.
Lung Y	2019	Association Between Total Cholesterol and 5 year Mortality in Patients with Carotid Artery Stenosis and Poststroke Functional Dependence.
Puig N	2020	Search for Reliable Circulating Biomarkers to Predict Carotid Plaque Vulnerability.
Sawamura T	2015	LOX-1 in atherosclerotic disease
Skjelland M	2007	Plasma levels of granzyme B are increased in patients with lipid-rich carotid plaques as determined by echogenicity