

Στεφανιαία νόσος και λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Πέτρος Χαιρακάκης, Ιωάννης Τριανταφυλλίδης

Εισαγωγή

Στη διάρκεια των τελευταίων ετών έγινε φανερό ότι η λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Επ*) εμπλέκεται στην αιτιοπαθογένεια πολλών εξωγαστρικών νοσημάτων μεταξύ των οποίων και της στεφανιαίας νόσου. Η αθηροσκληρωτική καρδιακή νόσος αποτελεί τη μεγαλύτερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στις Δυτικές χώρες με προφανείς κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις. Ήδη από τον προηγούμενο αιώνα είχε διατυπωθεί η άποψη ότι λοιμώδεις παράγοντες και φλεγμονώδεις διεργασίες σχετίζονταν αιτιοπαθογενετικά με τη νόσο. Στη διάρκεια του 20ου αιώνα η θεωρία αυτή (με πρωτεργάτες τις φαρμακευτικές βιομηχανίες που έστρεψαν το ερευνητικό και θεωρητικό ενδιαφέρον στα λιπιδιό του αίματος και κατ' επέκταση προς τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα που παρήγαγαν) εγκαταλείφθηκε τελείως. Η παλιά ιδέα όμως αναβίωσε τα τελευταία χρόνια με πιθανούς αιτιολογικούς παράγοντες ιογενείς, αλλά και μικροβιακές λοιμώξεις.¹⁻⁴ Οι ιογενείς παράγοντες που συσχετίστηκαν αφορούν ιούς της ομάδος του έρπητος (κυτταρομεγαλοϊό και ιό του απλού έρπητος τύπου 1) (HSV1). Μάλιστα σε πολύ πρόσφατη δημοσίευση που αφορούσε στο ρόλο της λοίμωξης από ιό της ηπατίτιδος Α, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με αρτηριογραφικά αποδεδειγμένη στεφανιαία

νόσο είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία αντισωμάτων έναντι του ιού της ηπατίτιδος Α σε σύγκριση με τους μάρτυρες, ακόμη και μετά διόρθωση για άλλους παράγοντες κινδύνου.⁵ Από τους μικροβιακούς παράγοντες που μελετήθηκαν φαίνεται ότι περιοδοντικές λοιμώξεις, λοιμώξεις από χλαμύδια της πνευμονίας, καθώς και λοίμωξη από *Ep* συνδέονται αιτιοπαθογενετικά με την αθηρωματική νόσο, αν και οι ενδείξεις είναι ισχυρότερες για τα χλαμύδια της πνευμονίας, ενώ η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό φαίνεται ότι συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο επαναστένωσης της αρτηρίας μετά επιτυχή αγγειοπλαστική. Ο ακριβής ρόλος της λοίμωξη από *Ep* δεν έχει καθοριστεί ίσως επειδή οι μελέτες περιέλαβαν ως ασθενείς και μάρτυρες άτομα χωρίς αρτηριογραφική απόδειξη της ύπαρξης ή μη αθηροσκληρωτικής νόσου.

Στην ανασκόπηση αυτή θα επιχειρηθεί να εκτεθούν τα εν πολλοίς αλληλοσυγκρουόμενα δεδομένα σχετικά με τον πραγματικό ρόλο της λοίμωξης από *Ep* στη γένεση της αθηρωματικής (κυρίως στεφανιαίας) νόσου και τους πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς που συμμετέχουν στη δημιουργία της αθηροσκλήρωσης.

Επιδημιολογικά δεδομένα

Δεδομένα υπέρ πιθανής αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ λοίμωξης από Ep και στεφανιαίας νόσου

Τα δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν τη σχέση μεταξύ λοίμωξης από *Ep* και στεφανιαίας νόσου είναι σχετικά λίγα και αφορούν κατά κύριο λόγο μελέτες επιδημιολογικές με ή χωρίς ύπαρξη στεφανιογραφίας προκειμένου να αποκλειστεί ή να επιβεβαιωθεί η ύπαρξη ισχαιμικής καρδιακής νόσου. Τα δεδομένα αυτά παρουσιάζονται στους **πίνακες 1 και 2**. Όπως συνάγεται από τις μελέτες αυτές, αν όντως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης από *Ep* και στεφανιαίας νόσου, αυτή θα πρέπει να εντοπίζεται μόνο στα ισχυρά λοιμώγωνα στελέχη του *Ep* (CagA positive).⁶⁻¹⁰

Δεδομένα κατά πιθανής αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ λοίμωξης από Ep και αθηρωματικής νόσου

Εναντίον της πιθανής συσχέτισης λοίμωξης από *Ep* και στεφανιαίας νόσου είναι το επιδημιολογικό δεδομένο που υποστηρίζει ότι η λοίμωξη από *Ep* είναι αρκετά διαδεδομένη μεταξύ ατόμων τα οποία δεν πάσχουν από στεφανιαία νόσο, ενώ αντίθετα απουσιάζει από αρκετά άτομα που πάσχουν από στεφανιαία νόσο. Επί πλέον, δεν υπάρχει μέχρι στιγμής μελέτη που να υποστηρίζει ότι η χορήγηση αντιβιοτικών ασκεί προφυλακτική επίδραση έναντι

Πίνακας 1. Μελέτες με θετικά δεδομένα όσον αφορά στη σχέση λοίμωξης από *Επ* και αθηρωματικής νόσου (με διενέργεια στεφανιογραφίας).

Συγγραφέας	Έτος	Περιοδικό	Αριθμός ασθενών	Αριθμός μαρτύρων	%(+) <i>Επ</i> ασθενών	%(+) <i>Επ</i> μαρτύρων	P value	Odds ratio	CagA(+) ασθενών %	CagA(+) μαρτύρων %	Odds ratio
Pieniazek et al	1999	J Physiol Pharmacol	76	81	81.5	51	<0.05	4.3	47.3	28	2.3vs10
Ossei-Gerning et al	1997	Gardiovasc Res	204	88	68	50	0.003	2.4			
Anderson et al	1998	J Am Coll Cardiol	213	150	(οροθετικότητα σε <i>Επ</i> και κλαμύδιο πνευμονίας αυξάνει τον κίνδυνο ισχαιμικής νόσου ή εμφράγματος)						

Πίνακας 2. Μελέτες με θετικά δεδομένα όσον αφορά στη σχέση λοίμωξης από *Επ* και αθηρωματικής νόσου (χωρίς διενέργεια στεφανιογραφίας).

Συγγραφέας	Έτος	Περιοδικό	Αριθμός ασθενών	Αριθμός μαρτύρων	%(+) <i>Επ</i> ασθενών	%(+) <i>Επ</i> μαρτύρων	P value	Odds ratio
Mendall et al	1994	Br Heart J	111	74	59	39	0.03	2.15 (after adjustment)
Niemela et al	1996	Heart	116	116				1.1 (after adjustment)

της αθηρωματικής νόσου καθώς και μελέτη που να υποστηρίζει ότι η εκκρίωση του *Επ* μειώνει τη συχνότητα των καρδιακών συμβαμάτων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

Στους **Πίνακες** 3 και 4 φαίνονται τα αποτελέσματα μελετών με ή χωρίς προηγούμενη διενέργεια στεφανιογραφίας όσον αφορά την επίπτωση της λοίμωξης από *Επ* σε ασθενείς με ή χωρίς στεφανιαία νόσο. Όπως συνάγεται από τους πίνακες αυτούς, οι περισσότερες μελέτες δεν αποδεικνύουν διαφορά στη συχνότητα λοίμωξης από *Επ* μεταξύ ασθενών με ή χωρίς στεφανιαία νόσο.¹¹⁻¹⁹

Επίπτωση λοίμωξης από Επ σε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου και ασθενείς με επαναστένωση των αρτηριών του μυοκαρδίου

Στους **Πίνακες** 5 και 6 φαίνονται τα αποτελέσματα μελετών σχετικώς με τη συχνότητα λοίμωξης από *Επ* σε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου και ασθενείς με επαναστένωση των στεφανιαίων αρτηριών μετά επιτυχή διαστολή τους αντίστοιχα.²⁰ Όπως συνάγεται από τον **Πίνακα** 5 η λοίμωξη από *Επ* δεν φαίνεται να σχετίζεται αιτιολογικά με την επαναστένωση των αρτηριών του μυοκαρδίου. Αντίθετα στην περίπτωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου τα περισσότερα από τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν ότι ενδέχεται να υφίσταται σχέση με τη λοίμωξη από *Επ*.²¹⁻²⁵

Πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί

Συνεχώς αυξανόμενες ενδείξεις υποδηλώνουν ότι ανοσολογικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στις διεργασίες γένεσης της αθηρωσκληρωτικής νόσου. Σε πολλές μελέτες που διενεργήθηκαν τα τελευταία χρόνια αποδεικνύεται ότι υπάρχει σχέση μεταξύ φλεγμονωδών δεικτών και στεφανιαίας νόσου, καθώς και ότι υπάρχει έξαρση των φλεγμονωδών διεργασιών στη διάρκεια οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Υπάρχουν για παράδειγμα μελέτες που υποστηρίζουν την ύπαρξη σχέσης μεταξύ κυττοκινών (TNF alpha και Ιντερλευκίνης-6) και ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Η λοίμωξη από *Επ* προκαλεί ενεργοποίηση και άθροιση αιμοπεταλίων γεγονός που εμπλέκει αιτιοπαθογενετικά το *Επ* με την ισχαιμική καρδιακή νόσο. Ακόμη η λοίμωξη από *Επ* προκαλεί βλάβη του γαστρικού βλεννογόνου μέσω ποικίλων βακτηριδιακών τοξικών ουσιών αλλά και ουσιών προερχομένων από την αντίδραση του ξενιστή, οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιακής νόσου.

Σε πρόσφατη μελέτη, εκτός από τη CRP, σε στατιστικά σημαντικά υψηλότερη αναλογία συγκριτικώς με τους μάρτυρες βρέθηκαν να είναι παθολογικά τα επίπεδα τόσο του ινωδογόνου, όσο και της χολεστερόλης.⁶ Εν τούτοις σε

Πίνακας 3. Μελέτες με αρνητικά αποτελέσματα όσον αφορά στη σχέση λοίμωξης από *Επ* και αθηρωματικής νόσου (με διενέργεια στεφανιογραφίας).

Συγγραφέας	Έτος	Περιοδικό	Αριθμός ασθενών	Αριθμός μαρτύρων	%(+) <i>Επ</i> ασθενών	%(+) <i>Επ</i> μαρτύρων	P value	Odds ratio	CagA(+) ασθενών %	CagA(+) μαρτύρων %	P value
Koenig et al	1999	Circulation	312	479	44.2	31.3	<0.001	1.3	27.9	21.7	0.076
Tsai et al	2000	Dig Dis Sci	165	127	69.1	77.2	0.12	(ΜΣ διαφορές μεταξύ ασθενών με νόσο 1, 2 ή 3 αγγείων)			
Khurshid et al	1998	Am J Gastroenterol	121	58	53	51	0.11	0.45			
Quinn et al	1999	Am J Cardiol	320	168				1.30			

Πίνακας 4. Μελέτες με αρνητικά αποτελέσματα όσον αφορά στη σχέση λοίμωξης από *Επ* και στεφανιαίας νόσου (χωρίς διενέργεια στεφανιογραφίας).

Συγγραφέας	Έτος	Περιοδικό	Αριθμός ασθενών	Αριθμός μαρτύρων	%(+) <i>Επ</i> ασθενών	%(+) <i>Επ</i> μαρτύρων	Odds ratio	CagA(+) ασθενών %	CagA(+) μαρτύρων %	Odds ratio
Whincup et al	2000	Circulation	505	1025	79	72	1.3	48	44	1.10
							(after adjustment)			
McDonagh et al	1997	Eur Heart J	1428		Μη σημαντική διαφορά μεταξύ θετικών και αρνητικών στο <i>Επ</i> όσον αφορά στα ευρήματα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος					
Folson et al	1998	Circulation	217	498			0.85			
Danesh et al	1999	Heart	288	704	54	46	1.28			
Pilotto et al	1999	Age Aging	59	31	Μη σημαντικές διαφορές στον αριθμό των αθηροσκληρωτικών βλαβών, μέγεθος πλακών και αριθμό των πασχουσών αρτηριών)					

Πίνακας 5. Λοίμωξη από *Επ* σε ασθενείς με επαναστένωση των στεφανιαίων αρτηριών.

Συγγραφέας	Έτος	Περιοδικό	Αριθμός ασθενών	%(+) <i>Επ</i>	%(+) <i>Επ</i> με επαναστένωση	%(+) <i>Επ</i> χωρίς επαναστένωση	P value
Carlsson et al	2000	Int J Cardiol	148	52.7	53.2	52.5	0.94

Πίνακας 6. Αποτελέσματα μελετών σε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου.

Συγγραφέας	Έτος	Περιοδικό	Αριθμός ασθενών	Αριθμός μαρτύρων	%(+) <i>Επ</i> ασθενών	%(+) <i>Επ</i> μαρτύρων	P value	Odds ratio	CagA(+) ασθενών %	CagA(+) μαρτύρων %	Odds ratio
Pellicano et al	1999	Int J Clin Lab Res	44	310	77	59	<0.05	2.36			
Gunn et al	2000	Heart	342	214	60.2	53.7	0.43	1.12	38.0	30.8	1.38
									<65yr:P<0.02	<55yr: P<0.01	
Whincup et al	1996	Heart	135		70	57	0.40	1.31			
									(after adjustment for confounding factors)		
Regnstrom et al	1998	J Intern Med	92	95	42.2	32.6	n. s.				
Kahan et al	2000	Coron Artery Dis	100	100	68	53	0.046	1.35	(after adjustment)		

άλλη μελέτη στην οποία μελετήθηκαν τα επίπεδα των πρωτεϊνών οξείας φάσεως του ορού ασθενών θετικών στο *Επ* μόνο 11% διαπιστώθηκε να έχουν επίπεδα ινωδογόνου μεγαλύτερα των 300 mg/dl, επίπεδα τα οποία δεν μεταβλήθηκαν μετά επιτυχή εκρίζωση του *Επ*.²⁶ Ενδιαφέροντα είναι τα ευρήματα ορισμένων τουλάχιστον μελετών σύμφωνα με τα οποία το *Επ* τροποποιεί τα επίπεδα των λιπιδίων του ορού κατά τρόπο που να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου.¹⁰

Θεωρητικώς, τέλος, μπορεί το *Επ* να συμμετέχει στις διεργασίες της αθηροσκλήρωσης μέσω της χρόνιας γαστρίτιδας που προκαλεί. Η χρόνια γαστρίτιδα είναι δυνατό να προκαλεί μείωση των επιπέδων φυλλικού οξέος,²⁷ αδυναμία μεθυλίωσης από το 5-μεθυλ-τετραϋδρο-φυλλικό οξύ και ως επακόλουθο άθροιση ομοκυστεΐνης η οποία θεωρείται ότι είναι ουσία τοξική για τα ενδοθηλιακά κύτταρα των στεφανιαίων αγγείων.²⁸

Συμπεράσματα και μελλοντικές προεκτάσεις

Στη διάρκεια των τελευταίων έξι ετών δημοσιεύθηκαν στη διεθνή αλληλογραφία αρκετές μελέτες σχετικά με το ρόλο της λοίμωξης από *Επ* και στεφανιαίας νόσου. Ορισμένες από τις μελέτες αυτές έδειξαν αυξημένη συχνότητα λοίμωξης από *Επ* σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ενώ άλλες όχι.

Από την ανάλυση των δεδομένων αυτών των μελετών προκύπτει ότι:²⁹⁻³¹ 1) αυτές που έδειξαν θετική συσχέτιση περιέλαβαν μικρότερο αριθμό ασθενών, 2) ήταν χρονολογικά από τις πρώτες που δημοσιεύθηκαν, 3) η ομάδα των μαρτύρων προερχόταν από ασθενείς που νοσηλεύονταν στο νοσοκομείο και οι οποίοι δεν έπασχαν από στεφανιαία νόσο και 4) είχαν συνήθως μεγάλα διαστήματα αξιοπιστίας στη στατιστική ανάλυση των δεδομένων τους, 5) συνήθως δεν προέβαιναν σε ανάλυση των confounding factors. Αντίθετα οι προοπτικές μελέτες 1) γενικώς δεν καταδεικνύουν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης από *Επ* και στεφανιαίας νόσου και 2) λαμβάνουν συνήθως υπ' όψιν τους την επίδραση διαφόρων παραγόντων στα αποτελέσματά τους. Από την ανάλυση των δεδομένων προκύπτει το συμπέρασμα ότι ίσως να υπάρχουν υποομάδες ασθενών με στεφανιαία νόσο, στις οποίες στελέχη του *Επ* (π.χ. τα CagA positive) να έχουν δυσμενή επίδραση. Ακόμη ασθενείς με εγκατεστημένο έμφραγμα φαίνεται ότι παρουσιάζουν σε μεγαλύτερη αναλογία λοίμωξη από *Επ*.

Εάν πάντως γίνει αποδεκτή η λοιμώδης θεωρία της γένεσης της στεφανιαίας νόσου τότε εύκολα συμπεραίνεται ότι διάφορα αντιβιοτικά είναι πιθανό να μπορούν να δράσουν επωφελώς στη νόσο θεραπευτικώς ή προληπτικώς. Ο ρόλος της λοίμωξης από χλαμύδια φαίνεται ότι είναι σημαντικότερος σε σχέση με τη λοίμωξη από *Επ*. Αντιβιοτικά τα οποία κατευθύνονται εναν-

ντίον της λοίμωξης από τους μικροοργανισμούς αυτούς ίσως να μπορέσουν να μεταβάλλουν τη φυσική ιστορία της νόσου. Πριν όμως από την υιοθέτηση θεραπευτικών στρατηγικών που να βασίζονται στη χορήγηση αντιβιοτικών για την εκρίζωση της λοίμωξης από *Επ* και χλαμύδια και αντιικών παραγόντων έναντι της ομάδος των ιών του έρπητος, θα πρέπει να διενεργηθούν πολλές μελέτες καλά σχεδιασμένες, που να απαντούν σε μερικά τουλάχιστον από τα ερωτήματα που σήμερα παραμένουν αναπάντητα. Θα πρέπει ακόμη να διενεργηθούν πειραματικές μελέτες σε ζώα που να τεκμηριώνουν πειραματικά τις ποικίλες υποθέσεις για τη σχέση αθηρωματικής νόσου και επαναστέωσης της αρτηρίας και διαφόρων λοιμώξεων. Τέλος θα πρέπει να σχεδιαστούν και να εκτελεσθούν προοπτικές μελέτες που να καθορίζουν τη σχέση λοιμογόνων παραγόντων με ανάπτυξη αθηρωματικής νόσου, καθώς και της σχέσης της εκρίζωσης της λοίμωξης (με όσο το δυνατό καταλληλότερα και φθηνότερα αντιβιοτικά ή αντιικά φάρμακα) με αναστολή ανάπτυξης αθηρωματικής νόσου.

Ο ακριβής ρόλος της λοίμωξης από *Επ* αναμένεται να καθοριστεί τα επόμενα λίγα έτη, γεγονός που θα επιτρέψει την εφαρμογή θεραπείας εκρίζωσης σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών (π.χ. ομάδες θετικές σε CagA) ή ασθενείς με στεφανιαία νόσο ηλικίας μικρότερης των 50 ετών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cheng JW, Davydov L. The association of infection and coronary artery disease: an update. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:2505-17.
2. Leimonen M, Saikku P. Infections and atherosclerosis. *Scand Cardiovasc J* 2000;34:12-20.
3. Famularo G, Trinchieri V, Santini G, De Simone C. Infections, atherosclerosis and coronary heart disease. *Ann Ital Med Int* 2000;15:144-55.
4. Muhlestein JB. Infectious agents, antibiotics, and coronary artery disease. *Curr Interv Cardiol Rep* 2000;2:342-8.
5. Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE, Costello R, Csako G, Epstein SE. The possible role of hepatitis A virus in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Infect Dis* 2000;182:1583-7.
6. Peniazek P, Karczewska E, Duda A, Tracz W, Pasowicz M, Konturek SJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with coronary heart disease. *J Physiol Pharmacol* 1999;50:743-51.
7. Ossei-Gerning N, Moayyedi P, Smith S, Braunholtz D, Wilson JJ, Axon AT, Grant PJ. *Helicobacter pylori* infection is related to atheroma in patients undergoing coronary angiography. *Cardiovasc Res* 1997;35:120-4.

8. Anderson JL, Carlquist JF, Muhlestein JB, Horne BD, Elmer SP. Evaluation of C-reactive protein, an inflammatory marker and infectious serology as risk factors for coronary artery disease and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:35-41.
9. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, Camm AJ, Northfield TC. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994;71:437-9.
10. Niemela S, Karttunen T, Korhonen T, Laara E, Karttunen R, Ikaheimo M, Kesaniemi YA. Could *Helicobacter pylori* infection increase the risk of coronary heart disease by mifying serum lipid concentrations? *Heart* 1996;75:573-5.
11. Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, Miller M, Bode G, Adler G, Hombach V, Marz W, Pepys MB, Brenner H. Infection with *Helicobacter pylori* is not a major independent risk factor for stable coronary heart disease: lack of a role of cytotoxin-associated protein A-positive strains and absence of a systemic inflammatory response. *Circulation* 1999;100:2326-31.
12. Tsai CJ, Huang TY. Relation of *Helicobacter pylori* infection and angiographically demonstrated coronary artery disease. *Dig Dis Sci* 2000;45:1227-32.
13. Khurshid A, Fenske T, Bajwa T, Bourgeois K, Vakil N. A prospective, controlled study of *Helicobacter pylori* seroprevalence in coronary artery disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:717-20.
14. Quinn MJ, Foley JB, Malvihill NT, Lee J, Crean PA, Walsh MJ, O'Morain CA. *Helicobacter pylori* serology in patients with angiographically documented coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999;83:1664-6, A6.
15. Whincup P, Danesh J, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Hawkey C, Atherton J. Prospective study of potentially virulent strains of *Helicobacter pylori* and coronary heart disease in middle-aged men. *Circulation* 2000;101:1647-52.
16. McDonagh TA, Woodward M, Morrison CE, McMurray JJ, Tunstall-Pedoe H, Lowe GD, McColl KE, Dargie HJ. *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease in the North Glasgow MONICA population. *Eur Heart J* 1997;18:1257-60.
17. Folsom AR, Nieto FJ, Sorlie P, Chambless LE, Graham DY. *Helicobacter pylori* and coronary heart disease incidence. Atherosclerosis risk in a community study investigators. *Circulation* 1998;98:845-50.
18. Danesh J, Wong Y, Ward M, Muir J. Chronic infection with *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* or cytomegalovirus: population based study of coronary heart disease. *Heart* 1999;81:245-7.
19. Pilotto A, Rumor F, Franceschi M, Leandro G, Novello R, Soffiati G, Scagnelli M, Di Mario F, Valerio G. Lack of association between *Helicobacter pylori* infection and extracardiac atherosclerosis in dyspeptic elderly patients. *Age Aging* 1999;28:367-71.
20. Carlsson J, Miketic S, Brom J, Ross R, Backmann H, Tebbe U. Prior cytomegalovirus, *Chlamydia pneumoniae* or *Helicobacter pylori* infection and the risk of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Int J Cardiol* 2000;73:165-71.

21. Pellicano R, Mazzarello MG, Morelloni S, Allegri M, Arena V, Ferrari M, Rizzetto M, Ponzetto A. Acute myocardial infarction and *Helicobacter pylori* seropositivity. *Int J Clin Lab Res* 1999;29:141-4.
22. Gunn M, Stephens JC, Thopson JR, Rathobone BJ, Samani NJ. Significant association of CagA positive *Helicobacter pylori* strains with risk of premature myocardial infarction. *Heart* 2000;84:267-71.
23. Whincup PH, Mendall MA, Perry IJ, Strachan DP, Walker M. Prospective relations between *Helicobacter pylori* infection, coronary heart disease and stroke in middle aged men. *Heart* 1996;75:568-72.
24. Regnstrom J, Jovinge S, Bavenholm P, Ericsson CG, De Faire U, Hamsten A, Hellenius ML, Nilsson J, Tornvall P. *Helicobacter* seropositivity is not associated with inflammatory parameters, lipid concentrations and degree of coronary artery disease. *J Intern Med* 1998;243:109-13.
25. Kahan T, Lundman P, Olsson G, Wendt M. Greater than normal prevalence of seropositivity for *Helicobacter pylori* among patients who have suffered myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2000;11:523-6.
26. Schweeger I, Fitscha P, Sinzinger H. Successful eradication of *Helicobacter pylori* as determined by {913}C-urea breath test does not alter fibrinogen and acute phase response markers. *Thromb Res* 2000;97:411-20.
27. Markle HV. Coronary artery disease associated with *Helicobacter pylori* infection is at least partially due to inadequate folate status. *Med Hypotheses* 1997;49:289-92.
28. Sung JJ, Sanderson JE. Hyperhomocysteinaemia, *Helicobacter pylori* and coronary heart disease. *Heart* 1996;76:305-7.
29. Pellicano R, Mladenova I, Broutet N, Salmi LR, Megraud F. Is there an association between *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease? *Eur J Epidemiol* 1999;15:611-9.
30. Danesh J, Peto R. Risk factors for coronary heart disease and infection with *Helicobacter pylori*: metaanalysis of 18 studies. *BMJ* 1998;316:1130-2.
31. Wierzbicki WB, Hagemeyer KO. *Helicobacter pylori*, Chlamydia pneumoniae and cytomegalovirus: chronic infections and coronary heart disease. *Pharmacotherapy* 2000;20:52-63.