

---

# Infezione come causa di aterosclerosi

---

Martin H. Kroll, MD

---

L'infiammazione gioca un ruolo importante nell'inizio e nella diffusione dell'aterosclerosi. L'infezione, una causa primaria di infiammazione, viene considerata un sospettato chiave. I batteri che originano da infezioni dentarie, la *Clamidia pneumoniae*, l'*Helicobacter pylori*, (agente dell'ulcera gastrica), l'herpes virus e il citomegalovirus si ritiene siano i principali agenti infettivi. La *C. pneumoniae*, nel suo stato infettivo esprime una proteina dello shock termico, simile alla proteina da shock termico umana e l'uomo ospite può sviluppare un anticorpo contro entrambe queste proteine. Inoltre, l'organismo può indurre la formazione di cellule schiumose *in vivo* o favorire la formazione delle LDL ossidate. Studi epidemiologici hanno dimostrato un rapporto di rischio di 1,22 per la *C. Pneumoniae*. Si ritiene che l'*Helicobacter pylori*, che può causare un'infezione dello stomaco, possa indurre un'attivazione lenta del processo a cascata della coagulazione con secrezione di citochine, che possono esacerbare l'infiammazione nei vasi. Studi epidemiologici hanno dimostrato un rapporto di probabilità a favore di 2,15 per l'associazione dell'*Helicobacter pylori* con la malattia delle arterie coronariche. Le infezioni odontoiatriche permettono ai batteri di penetrare nella corrente ematica causando la secrezione di citochine e inducendo uno stato iper-infiammatorio. Alcuni studi hanno dimostrato che i pazienti con una periodontite hanno un rischio maggiore del 25% di sviluppare una malattia delle arterie coronariche rispetto ai controlli. E' stato dimostrato che il rapporto di probabilità per i soggetti con malattie odontoiatriche raggiunge l'1,24. Il citomegalovirus si associa con una frequenza maggiore di re-stenosi dopo l'angioplastica e di aterosclerosi avanzata dopo trapianto di cuore. Il trattamento con antibiotici offre un possibile mezzo per ridurre le conseguenze delle infezioni batteriche. Non è chiaro se queste infezioni siano necessarie, sufficienti o semplicemente abbiano un ruolo complementare nello sviluppo dell'aterosclerosi e delle sue complicazioni. Sono necessari ulteriori studi prospettici per chiarire il ruolo dell'infezione.

**Parole chiave:** Myocardial infarction; Coronary artery disease; Coronary heart disease; Atherosclerosis; Cardiovascular disease; *Chlamydia pneumoniae*; *Helicobacter pylori*; Cytomegalovirus; Dental infections.

*Journal of Clinical Ligand Assay* 2001;24:25-32.

## Introduzione

Lo studio di Framingham ha identificato l'iperlipemia, l'ipertensione, il diabete, la dieta ad elevato contenuto di grassi, il fumo e l'inattività fisica come fattori di maggior rischio per lo sviluppo dell'aterosclerosi, la principale causa di malattia cardiovascolare nei paesi industrializzati. L'infezione non è stata presa in considerazione come fattore di rischio significativo, sino a poco tempo fa. Poiché il trattamento di prevenzione dell'infezione è possibile con l'uso di antibiotici o vaccini, il riconoscimento che particolari agenti microbici possano causare o contribuire alla formazione dell'aterosclerosi dovrebbe avere un enorme impatto sulla prevenzione di questa malattia.

Il *Treponema pallidum* induce un'infiammazione cronica conosciuta come sifilide. L'incapacità del sistema immunitario di eliminare il *Mycobacterium Tuberculosis* porta allo sviluppo di uno stato di infiammazione cronica ed alla lesione patologica del granuloma. Più recentemente la nostra attenzione è stata attirata da agenti come l'HIV. L'infezione persistente dell'HIV causa un quadro patologico caratterizzato da linfadenopatia, linfomi e sarcoma di Kaposi. Sebbene i ricercatori iniziassero a pensare che la lista di nuove malattie causate da agenti infettivi fosse arrivata alla fine, è stato dimostrato che l'*Helicobacter* è l'agente eziologico della maggior parte delle ulcere gastriche (1). La identificazione di un agente infettivo come causa di malattia cronica ha spinto i ricercatori ad individuare altri agenti.

---

## I postulati di Koch

Nel diciannovesimo secolo Koch fece chiarezza nella confusione che circondava il nesso causale nelle malattie infettive esigendo una prova di evidenza positiva della interazione tra l'organismo e l'evento patologico. Al fine di dimostrare che un agente microbico è la causa di una particolare malattia, è necessario soddisfare i postulati di Koch: bisogna isolare l'organismo, farlo crescere in un terreno di coltura puro, produrre la lesione della malattia in animali infetti e isolare nuovamente l'organismo da questi animali infetti. Questi postulati sono stati modificati per permettere l'uso di tecniche molecolari (2). Per stabilire un nesso di causalità è necessario associare il ceppo virulento con un fenotipo dell'organismo, ridurre la patogenicità inattivando il gene associato con la virulenza, e ristabilire la patogenicità dell'organismo ristabilendo l'originale (2).

L'uso dei postulati di Koch stabilisce in modo chiaro il legame tra la malattia ed il microbo. La semplice individuazione dell'organismo nella lesione, ma senza l'evidenza sperimentale che dimostra che è possibile trasmettere un organismo da un animale all'altro e successivamente indurre la malattia, non soddisfa i postulati. Molti organismi possono essere trovati nei tessuti normali, come i batteri nel colon o nella bocca, ma essi non causano una malattia e sono considerati una flora normale. Inoltre, un tessuto malato può permettere ad un organismo di sopravvivere in una lesione, ma, in questo caso, la malattia del tessuto precede la presenza del microbo. I postulati di Koch non sono soddisfatti quando il microbo viene trovato in tessuti sia ammalati che sani. Nel passare in rassegna l'evidenza per un'etiologia infettiva dell'aterosclerosi, dobbiamo tenere a mente i postulati di Koch e notare che molte delle prove per una causa infettiva dell'aterosclerosi sono epidemiologiche piuttosto che di derivazione direttamente sperimentale.

La evidenza epidemiologica non è chiara e, benché in molti studi non sia conclusiva, in altri è fortemente suggestiva di una relazione tra l'infezione e l'aterosclerosi. Andersen e i suoi coll. (3) hanno iniziato una sperimentazione di prevenzione secondaria prospettica con Azitromicina data a pazienti con malattia dell'arteria coronarica documentata per prevenire gli effetti della *C. pneumoniae*. La somministrazione di Azitromicina riduceva la concentrazione dei tre marcatori d'infiammazione, l'interleuchina-1 (IL-1), l'interleuchina-6 (IL-6) e la proteina C-reattiva (CPR), in questo gruppo di soggetti nell'arco di un trattamento di 6 mesi (3). Anche così, vennero registrati 9 eventi vascolari nel gruppo trattato e soltanto 7 nel gruppo placebo.

Ridker e collaboratori (4) hanno determinato il titolo degli anticorpi IgG diretti contro la *C. pneumoniae* in una coorte di uomini apparentemente sani che parteciparono al Physicians' Health Study. Essi non trovarono un'associazione tra i titoli e il rischio di futuri infarti del miocardio (4). Koenig e i suoi coll. (5) hanno condotto un grande studio caso-controllo (su 800 soggetti) sull'*Helicobacter pylori* come fattore di rischio per malattia cardiaca coronarica. Essi hanno utilizzato i seguenti marcatori per l'*Helicobacter pylori*: IgG, IgA, e il breath test. Essi hanno trovato che la prevalenza di sieropositività (titolo delle IgG) era più elevata nei pazienti rispetto ai controlli (44% vs 31%,  $P < 0,001$ ), ma questa differenza veniva perduta quando i valori venivano aggiustati per le covarianti (5). Markus e suoi coll. (6) hanno studiato la relazione tra la sieropositività per la *C. pneumoniae* (con metodo micro immunofluorescente) e le modificazioni precoci dell'aterosclerosi delle carotidi in 983 soggetti, utilizzando gli ultrasuoni duplex ad elevata risoluzione come indice di aterosclerosi nei vasi. Essi non sono riusciti a trovare un'associazione, concludendo che la sieropositività non è associata con gli stadi precoci della malattia dell'arteria carotide (6). Le altre prove di un'infezione come agente causale dell'aterosclerosi sono come questi studi; alcuni studi sono di supporto a questa idea, mentre altri non lo sono. Alcuni studi sono ambigui perché essi sono di supporto per le modificazioni a seconda del modo in cui i dati vengono interpretati.

## Natura infiammatoria dell'aterosclerosi

Le placche ateromatose iniziano come accumulo di lipidi e di particelle lipoproteiche al di sotto della tonaca endoteliale e sono sconosciute come strie lipidiche. Si ritiene che la lesione endoteliale sia una fase importante nello sviluppo delle strie lipidiche (7). Subito dopo la loro formazione, le strie lipidiche attirano i monociti circolanti ed i linfociti che si attaccano e si diffondono in questa area della placca. Le strie lipidiche sono composte di strati di macrofagi e di cellule muscolari lisce. Esse si sviluppano in placche fibrose che aumentano di dimensioni e si proiettano all'interno del lume del vaso (7). La superficie delle placche fibrose è coperta da un tessuto connettivo denso e da cellule muscolari lisce che rivestono un core di lipidi contenente del materiale necrotico (7). Oltre alle cellule muscolari lisce, la placca fibrosa contiene i macrofagi (derivati dai monociti) e i linfociti T attivati (7). I monociti e i linfociti passano dal lume del vaso nel tessuto interstiziale e migrano nello spazio subendoteliale per azione di sostanze chemiotattiche (8). Le cellule endoteliali contribuiscono al processo di fibroproliferazione con la loro produzione del fattore di crescita derivato dalle piastrine, di interleuchina-1, e del fattore di necrosi tumorale (TNF- $\alpha$ ) che inducono la proliferazione dei macrofagi (7). A loro volta i macrofagi producono IL-2 che causa la proliferazione dei linfociti (7). I linfociti nella placca possono essere stimolati anche dagli anticorpi anti-LDL ossidati (7). La maggior parte delle modificazioni si verificano nei rami e in corrispondenza della biforcazione del sistema arterioso. Questi macrofagi accumulano le lipoproteine attraverso la via scavenger e diventano cellule schiumose (9-10). Inoltre, si ritiene che la cellula della parete arteriosa secerni dei prodotti ossidativi del catabolismo nello spazio subendoteliale. Questi prodotti ossidativi ossidano il contenuto lipidico delle lipoproteine a bassa densità formando LDL ossidata (oxLDL). L'esposizione delle cellule endoteliali alle oxLDL induce l'adesione dei monociti alle cellule (11-13). I macrofagi secernano ulteriori chemochine che portano al reclutamento di altri monociti, alla proliferazione di macrofagi, alla secrezione di fattori di crescita ed alla successiva morte delle cellule schiumose (7). Successivamente le lesioni si trasformano in placche fibrose.

Queste placche fibrose frequentemente iniziano come un meccanismo protettivo in risposta alla lesione endoteliale (7). La risposta infiammatoria, seguita dalla proliferazione del tessuto fibroso, nell'arco del tempo diventa eccessiva (8). L'eccessiva infiammazione e il tessuto fibroso diventano la placca ateromatosa.

Sono stati proposti numerosi meccanismi immunologici che pongono in relazione l'infezione con lo sviluppo dell'aterosclerosi. Uno di questi meccanismi coinvolge le particelle di LDL ossidate. Gli anticorpi diretti verso le LDL ossidate sono un potenziale marcatore di aterosclerosi (14). Palinski ed i suoi coll. (15) hanno dimostrato che gli autoanticorpi diretti contro la LDL ossidata erano più elevati nel topo con un livello di aterosclerosi più elevato e con concentrazioni di colesterolo elevate. La perossidazione dei lipidi ed il danno ossidativo delle LDL rendono le arterie

più suscettibili all'inflammatione cronica, probabilmente attraverso l'azione della mieloperossidasi (16). Più recentemente Memon ed i suoi coll. (17), hanno dimostrato che l'infezione, l'inflammatione ed anche i lipopolisaccaridi inducono la ossidazione delle lipoproteine. Questo meccanismo funziona attraverso due vie l'inflammatione produce le LDL ossidate, e le LDL ossidate stimolano gli attivatori dell'inflammatione.

Un altro meccanismo coinvolge le proteine da shock termico. All'inizio in risposta all'infezione da *C. Pneumoniae* il sistema immune produce una reazione autoimmune contro la proteina da shock termico di 60-kDa (HSP60), una proteina che si ritrova nei batteri e nei virus, come pure nell'uomo (18). Le proteine da shock termico prodotte in condizione di stress fisiologico, spesso esercitano una funzione di sorveglianza associandosi con altre proteine cellulari e proteggendole dalla denaturazione (18). Esiste un 50% di omologia tra la HSP60 umana e quella microbica. Così l'uomo ha la capacità di generare una risposta autoimmune contro la propria HSP60 dopo l'esposizione alla proteina di origine batterica o virale. Gli studi effettuati nei topi C57BL/6J hanno dimostrato che l'immunizzazione con una proteina da shock termico di 65kDa (HSP65) accentuava le lesioni aterosclerotiche indotte dalla nutrizione dei topi con una dieta ad elevato contenuto di colesterolo (19). Xu ha dimostrato una correlazione tra lo sviluppo di un forte titolo anticorpale diretto contro l'HSP65 e le lesioni aterosclerotiche nelle arterie carotidi, come dimostrato da studi di sonografia (20). Questi anticorpi agiscono non soltanto con l'HSP65 dei mammiferi ma anche con l'HSP60 derivata dalla *C. Pneumoniae* (21). Il modello immunologico per lo sviluppo dell'aterosclerosi inizia con l'infezione da parte di un agente microbico capace di produrre una proteina da shock termico (22). L'ospite produce una risposta immune contro la proteina da shock termico che interagisce anche contro l'HSP60 umana. Agenti stressanti come le lipoproteine ossidate a bassa densità, la febbre, l'infezione, il fumo, o lo stress delle cellule endoteliali danneggiate dall'ipertensione, espongono le proteine da shock termico delle cellule endoteliali agli anticorpi anti-HSP, inducendo così le fasi iniziali della produzione della placca aterosclerotica (22).

Si verificano inoltre delle interazioni degli anticorpi con altre proteine. Gli anticorpi diretti contro le proteine della *Clamydia* possono simulare le proteine della miosina trovate nel cuore (23).

### **Ruolo dell'infezione nella malattia cardiovascolare**

L'infezione indotta da agenti microbici è stata implicata nello sviluppo delle placche aterosclerotiche e nella induzione acuta di eventi occlusivi. Malattie simili all'influenza nei sintomi, comunemente chiamate "malattie simil-influenzali" o infezioni batteriche, frequentemente precedono lo sviluppo di un infarto del miocardio (24). Le infezioni batteriche, specialmente quelle che causano sinusiti, bronchiti e polmonite precedono tipicamente un'ischemia cerebrovascolare (25-26).

Benché l'infezione come fattore precipitante di eventi ischemici acuti vascolari sia di grande interesse, questa ras-

segna vuole indagare sul possibile ruolo delle infezioni croniche nella patogenesi dell'aterosclerosi. I principali batteri candidati sono la *Chlamidia pneumoniae* e l'*Helicobacter pylori* e i batteri trovati nelle infezioni odontoiatriche. Il principale candidato virale è il citomegalovirus.

### ***Chlamidia pneumoniae***

Tre specie del genere *Chlamydia* causano una malattia nell'uomo. La *C. psittaci* causa congiuntiviti ed infezioni intestinali. La *C. trachomatis* causa malattie a trasmissione sessuale. La *C. pneumoniae* causa un'infezione delle vie respiratorie superiori e la polmonite e si diffonde attraverso l'aerosol.

Gli organismi *Chlamydia* si replicano attraverso due forme: i corpi elementari che non si dividono ma sono infettivi ed i corpi reticolati, che si dividono nella cellula ospite, ma non sono infettivi. I corpi reticolati possono replicare sino a 500 organismi per cellula. I corpi reticolati si trasformano in corpi elementari che sono infettivi.

È difficile far crescere in coltura la specie *Chlamydia* nei terreni di coltura di routine (è necessario una coltura di tessuto), così la diagnosi viene fatta generalmente misurando il titolo anticorpale. Le conseguenze degli studi sulla *Chlamydia pneumoniae* come agente causale della aterosclerosi è che la coltura sarà specifica ma non sensibile, perciò sono necessarie delle tecniche più sensibili per confermare una evidenza positiva negli studi epidemiologici. La maggior parte degli studi presentati qui hanno scelto di usare titoli anticorpali elevati come evidenza di infezione. Le infezioni da *Chlamydia* sono comuni, poiché più del 40% degli adulti sono sieropositivi. La polmonite causata dalla *Chlamydia* spesso si verifica in corso di epidemie perché l'organismo viene transfettato da una persona all'altra attraverso l'aerosol. La potenziale riduzione della specificità causata dalla preferenza data all'uso dei titoli anticorpali rispetto alla coltura ha ridotto i margini per assegnare all'organismo un ruolo eziologico.

La *Chlamydia* ha la capacità di raggiungere uno stato di infezione cronica in cui l'infezione persiste e gli organismi sono vitali, ma i tentativi di ottenere una coltura generalmente falliscono (27). L'isolamento dell'organismo differisce a seconda degli studi, varia dal 25% al 100% (28). La individuazione dell'organismo nelle arterie sane è rara (29). Così, benché il microbo possa continuare a sopravvivere nella parete vascolare, sono necessari dei test sierologici per effettuare la diagnosi. Nel corso di un'infezione cronica l'organismo esprime grosse quantità di HSP60 che, come detto precedentemente, induce una risposta immune nell'ospite (30). Questa reazione immune si ritiene attivi i macrofagi nella risposta infiammatoria. Inoltre, l'inflammatione ha un effetto citopatico, determinando l'espressione delle molecole di classe I, del sistema maggiore di istocompatibilità, le molecole di adesione e le citochine, come l'interleuchina-1, il TNF-, l'interferone-, e l'interleuchina-6 (30). L'infezione sistemica può inoltre determinare l'insorgenza di elevate concentrazioni di proteina C-reattiva e fibrinogeno. Si ritiene che elevate concentrazioni di fibrinogeno siano associate con un'aumentato rischio di trombosi.

La *Chlamydia pneumoniae* può indurre le cellule schiumose *in vivo*. I macrofagi esposti alla *C. pneumoniae* ed in presenza di lipoproteine a bassa densità hanno dimostrato un significativo incremento nel numero delle cellule schiumose (31). Il modello del coniglio per la malattia ha dimostrato che l'inoculazione respiratoria con l'organismo induce la formazione di strie lipidiche e di placche aterosclerotiche (32). Le lipoproteine a bassa densità native vengono captate dalle cellule attraverso un processo specifico piuttosto che attraverso la via scavenger. E' interessante notare che, questa induzione di cellule schiumose si verificava anche dopo che l'organismo era stato riscaldato per un'ora a 95°C (33). Anche il lipopolisaccaride della *Chlamydia* (un componente della parete cellulare batterica), in assenza di un'organismo vitale, era capace di indurre lo stesso effetto. L'isolamento dalle placche aterosclerotiche delle linee delle cellule-T propagate dalle cellule T-attivate hanno dimostrato una attività contro la *C. pneumoniae* come antigene microbico (34). Questi risultati suggeriscono che la *C. pneumoniae* trovata nelle placche aterosclerotiche può essere la causa dell'attivazione delle cellule-T e del loro accumulo, contribuendo alla reazione infiammatoria (34).

La risposta immune diretta contro la *C. pneumoniae* può coinvolgere le lipoproteine. Confrontando i contenuti di lipoproteina(a) e anticorpi IgG *C. pneumoniae*-specifici nei complessi immuni circolanti in pazienti con infarto del miocardio e nei controlli, Glader ed i suoi collaboratori (35) hanno dimostrato che i pazienti con complessi immuni circolanti contenenti più di 13 mg/L di lipoproteina(a) avevano 2,4 volte la probabilità di sviluppare un infarto del miocardio. Gli anticorpi specifici contro la *C. pneumoniae* possono formare immuno complessi circolanti con l'apolipoproteina(a) attraverso una cross-reattività (35). Questa azione potrebbe aumentare la velocità della formazione della placca.

La *C. pneumoniae* oltre ad agire direttamente per indurre la formazione dell'ateroma può agire anche attraverso dei meccanismi umorali. Le proteine da shock termico prodotte dall'organismo possono indurre il TNF- $\alpha$ . E' stato ipotizzato che questa citochina possa destabilizzare la placca e causare un'evento ischemico acuto (36). Utilizzando la meta-analisi, Danesh (37) ha identificato sei studi prospettici di associazione fra la *C. pneumoniae* e la malattia cardiaca coronarica. Questi studi includevano 810 casi con un'età media d'inizio di 59 anni ed una media di follow-up di 8 anni. Il rapporto del rischio combinato era di 1,22 con un'intervallo di confidenza del 95% da 0,96 a 1,54 (37). Nessuno degli studi è stato corretto per le fluttuazioni temporali dei livelli degli anticorpi sierici negli individui. La determinazione seriata dei livelli di anticorpi è necessaria poiché la reinfezione da parte della *Chlamydia* è comune (38).

### ***Helicobacter pylori***

L'*Helicobacter pylori* è un batterio che è stato recentemente chiamato in causa come agente eziologico della gastrite cronica e della malattia ulcerosa peptica (1). Il 50%

degli adulti è colonizzato dal batterio, ma la maggior parte è asintomatica. L'*Helicobacter pylori* è un bastoncello curvilineo, gram-negativo che possiede dei flagelli e l'ureasi. Questi batteri producono una citotossina e una endotossina, ed entrambe agiscono come sostanze proinfiammatorie nell'indurre uno stato di infiammazione cronica.

La scoperta che l'*Helicobacter pylori* è la causa della maggior parte delle gastriti e delle ulcere gastriche ha radicalmente cambiato il trattamento della malattia (1). L'*Helicobacter pylori* colonizza la superficie dello stomaco del 50% degli adulti causando un'infiammazione cronica in tutti questi individui (39). Per questa ragione, l'*Helicobacter pylori* è stato considerato come potenziale agente eziologico di altre malattie.

Si suppone che il batterio possa causare una attivazione cronica lenta della cascata della coagulazione e in questo modo aggravare lo sviluppo delle placche aterosclerotiche o contribuire allo sviluppo della formazione del trombo con lesioni complesse (39). L'*Helicobacter pylori* danneggia la mucosa gastrica secernendo delle tossine batteriche la citotossina e l'emolisina. Inoltre, la mucosa infetta secerne delle citochine, delle prostaglandine, leucotrieni, e il fattore di attivazione delle piastrine, inducendo quindi uno stato di infiammazione cronica (39). L'*Helicobacter pylori* non è stato individuato negli ateromi della aorta addominale (40). Perciò, se l'*Helicobacter pylori* aumenta il rischio di cardiopatia coronarica questo avviene attraverso diversi meccanismi alternativi. Si è ipotizzato che possa determinare un deficit di folati, una condizione recentemente associata con una incidenza aumentata di infarto del miocardio e ictus attraverso il meccanismo della aumentata concentrazione di omocisteina (41). Sfortunatamente studi recenti non hanno dimostrato una relazione tra la positività sierologica e le concentrazioni di folati (42); più verosimile appare il collegamento col modello infiammatorio. L'*Helicobacter pylori* è associato con l'infiltrazione dei neutrofili nella mucosa gastrica; l'attivazione di questi neutrofili porta alla secrezione di grosse quantità di sostanze vasoattive che possono agire sui vasi periferici (39). Recentemente, Mendall (43) ha mostrato che un'incremento delle concentrazioni delle citochine sieriche si correla con lo sviluppo di malattie cardiovascolari. Così, l'*Helicobacter pylori* presente nella mucosa gastrica può eventualmente causare un'aggravamento della aterosclerosi attraverso una secrezione cronica di queste citochine nel circolo ematico.

Un terzo meccanismo di sviluppo dell'aterosclerosi è l'attivazione della coagulazione. Elizalde (44) ha infettato dei ratti con l'*Helicobacter pylori* ed ha osservato un'aumentata attivazione ed aggregazione delle piastrine. Gli aggregati leucociti-piastrine formati, potrebbero contribuire alla disfunzione microvascolare. Così, sebbene l'*Helicobacter pylori* non sia stato isolato dalle placche ateromatose, potrebbe agire a distanza attraverso la produzione di citochine o le piastrine attivate (39).

Prove epidemiologiche suggeriscono che l'*Helicobacter pylori* sia associato con un aumentato rischio di malattia cardiaca coronarica (45-46). Mendall (45) ha segnalato una sieropositività per l'*Helicobacter pylori* nel 59% dei

111 pazienti con infarto del miocardio e con malattie delle arterie coronariche e nel 39% dei controlli, che determinava una differenza sfavorevole nel rapporto di 2,15 (dopo le correzioni per i fattori di rischio cardiovascolare, l'età e lo stato socio-economico).

Utilizzando la meta-analisi, Danesh ha identificato quattro studi prospettici di associazione dell'*Helicobacter pylori* con la malattia coronarica cardiaca (37). Questi studi includono 1.727 casi con un'età media di 55 anni al momento dell'inizio dello studio e con un follow-up medio di 12 anni. La prima associazione tra l'*Helicobacter pylori* e la malattia cardiaca coronarica è stata pubblicata nel 1994 (45). Gli studi prospettici hanno ricercato la sieropositività. Il rapporto del rischio combinato per questi studi prospettici era solamente di 1,13 con un intervallo di confidenza al 95% che andava da 0,93 a 1,38 (37).

### Infezioni dentarie

Lo spazio tra il dente e la gengiva, spazio gengivale, costituisce un grande ricettacolo di batteri. Normalmente la mucosa gengivale costituisce una barriera sufficiente per mantenere i batteri lontano dal circolo ematico, ma la pulizia dei denti o malattie dei denti possono permettere ai batteri di superare questa barriera.

La malattia più comune dei denti oltre la carie è la malattia periodontale. La malattia periodontale inizia come una placca del dente che determina un'inflammatione della gengiva marginale. L'inflammatione progredisce sino al legamento periodontale ed all'osso alveolare. I tessuti molli friabili intorno al dente recedono, portando ad un sanguinamento ed all'ingresso dei batteri. Spesso, l'inflammatione acuta e la formazione di un ascesso accompagna questo processo. La gengivite e la periodontite permettono ai batteri di entrare nel circolo ematico e generano una risposta infiammatoria cronica e persistente.

DeStefano e i suoi collaboratori (47), utilizzando lo studio di follow-up National Health and Nutrition Examination Survey I, hanno dimostrato che pazienti con periodontite hanno un rischio del 25% più grande di morbilità e mortalità da malattia cardiaca coronarica rispetto a quelli senza la malattia. Questo rischio aumenta al 70% per gli uomini con età inferiore ai 50 anni. I pazienti mostrano una differenza del grado della loro risposta alla sfida batterica, alcuni pazienti dimostrano una risposta infiammatoria marcatamente aumentata (PGE<sub>2</sub>, IL-1, e TNF- $\alpha$ ) (48-49). I monociti circolanti iperinfiammatori nel fenotipo M $\phi^+$  secerano quantità da 3 a 10 volte maggiori di mediatori rispetto ai fenotipi normali. Le infezioni dentarie costituiscono per i pazienti un'enorme sfida batterica lipopolisaccaridica. I pazienti con il fenotipo M $\phi^+$  di fronte a questa sfida vanno incontro allo sviluppo di una malattia periodontale. I livelli maggiori di mediatori determinano un effetto vascolare maggiore, con un'aumentata aggregazione piastrinica, trombosi, ed aterogenesi. I pazienti con questo fenotipo iperinfiammatorio possono sviluppare un aumentato rischio di malattia cardiaca coronarica su due fronti. Il fenotipo iperinfiammatorio predispone i soggetti ad un'aumentata formazione della placca aterosclerotica, e, in pre-

senza di malattia periodontale, l'aumentata esposizione ai lipopolisaccaridi microbici ed ai mediatori dell'inflammatione aumenta la formazione del trombo, che a sua volta può peggiorare le placche aterosclerotiche o precipitare gli eventi trombotici (48, 49). Inoltre, studi recenti hanno dimostrato che alcuni microorganismi associati con la malattia periodontale, come lo *Streptococcus sanguis*, possono precipitare gli eventi trombotici da soli (50).

Sono stati effettuati cinque studi prospettici che hanno indagato la relazione tra la malattia odontogena e la malattia cardiaca coronarica (37). Questi studi hanno raccolto 2.369 casi con un'età media iniziale di 55 anni ed un follow-up medio di 12 anni. La malattia dentaria è stata individuata in base alla storia di una malattia delle gengive o altre informazioni storiche, il numero di denti perduti, la perdita di osso alveolare, o una periodontite. Il rapporto del rischio per questo gruppo era di 1,24 con un intervallo di confidenza al 95% che andava da 1,10 a 1,38 (37). Sfortunatamente, i marcatori grezzi impiegati per stabilire il livello di malattia dentaria erano associati anche con lo stato socio-economico (37). Per esempio, in uno studio esisteva una forte associazione tra la malattia dentaria e la malattia cardiaca coronarica, ma esisteva anche un'associazione più forte tra la malattia dentaria e tutte le morti ad eccezione della malattia cardiaca coronarica (47). In questo caso, lo stato socioeconomico era quindi un importante fattore confondente, e sono necessari quindi ulteriori studi prospettici su popolazioni che siano omogenee dal punto di vista socioeconomico (29).

### Citomegalovirus

Il Citomegalovirus (CMV) è un herpes virus del gruppo beta che causa numerose malattie, da infezioni asintomatiche a malattie simili alla mononucleosi e a infezioni sistemiche con effetti devastanti nel soggetto immuno compromesso. Il Citomegalovirus si diffonde facilmente da persona a persona attraverso i liquidi biologici o attraverso l'aerosol. Una volta infettata, una persona rimane sempre infetta sebbene nella maggior parte delle persone il virus rimanga allo stato latente finché l'immunità mediata dai linfociti T viene compromessa. La diagnosi viene fatta registrando un incremento di quattro volte o la persistenza di un titolo elevato di anticorpo.

Il Citomegalovirus è stato individuato con una elevata frequenza nelle arterie sia di soggetti sani che aterosclerotici (28, 51). L'infezione da Citomegalovirus è stata associata con stenosi dopo angioplastica. In 75 pazienti sottoposti ad atrectomia coronarica per malattia sintomatica dell'arteria coronarica, i pazienti che erano serologicamente positivi per il Citomegalovirus avevano una maggiore riduzione del diametro del lume e di stenosi dopo 6 mesi rispetto ai controlli (52). La frequenza di stenosi era del 43% nei pazienti sieropositivi e dell'8% nei controlli, con un rapporto sfavorevole di 8,7. La sierologia per il Citomegalovirus si è dimostrato uno dei più potenti predittori dell'aterosclerosi dell'impianto e della sopravvivenza in questo gruppo di pazienti (54). Utilizzando la reazione a catena della polimerasi, Speir e suoi coll. (54) hanno dimo-

strato che il 50% dei pazienti che andavano incontro a ristrenosi dopo angioplastica avevano evidenza del Citomegalovirus nelle loro lesioni. Il Citomegalovirus è stato inoltre implicato nell'aterosclerosi estremamente accelerata che viene osservata nei pazienti dopo trapianto renale.

Non è chiaro attraverso quale meccanismo i virus possono indurre o peggiorare le lesioni aterosclerotiche, ma alcune osservazioni possono contribuire a chiarire questo processo. Fabricant (55) ha dimostrato che i virus inducevano delle placche ateromatose più grandi in presenza di colesterolo elevato. I livelli medi di anticorpo diretti contro il Citomegalovirus sono più elevati in pazienti con ipercolesterolemia rispetto ai controlli (56).

Utilizzando la meta-analisi Danesh ha segnalato che sono stati effettuati tre studi prospettici di relazione tra il Citomegalovirus e la malattia cardiaca coronarica (37). Questi studi hanno raccolto 713 casi con un'età media iniziale di 57 anni e un follow up medio di 12 anni. Il rapporto di rischio combinato era di 0,91 con un intervallo di confidenza al 95% che andava da 0,69 a 1,19 (37).

### Opzioni di trattamento

Se l'aterosclerosi viene indotta da infezioni batteriche, ci si potrebbe aspettare che la dimensione delle placche possa essere ridotta dalla somministrazione di antibiotici. Muhlestein (57) ha potuto dimostrare che l'inoculazione nei conigli della *C. pneumoniae* conduceva allo sviluppo di placche, iperplasia dell'intima e accelerazione del processo aterosclerotico. In un gruppo di conigli venne somministrata l'azitromicina, un agente noto per la sua efficacia contro la *C. pneumoniae* ed egli osservò che lo sviluppo dell'aterosclerosi nel gruppo trattato veniva inibita (32, 57). Nell'uomo con elevati livelli di anticorpi diretti contro la *C. pneumoniae*, la somministrazione di azitromicina ha determinato una significativa riduzione delle integrine di monociti CD11b/CD11c, del fibrinogeno e nella conta dei leucociti (58). Sono in corso nel Regno Unito degli studi prospettici per valutare se il trattamento con azitromicina possa ridurre le liste di attesa per l'intervento chirurgico di bypass dell'arteria coronarica. L'antibiotico Zithromax (azitromicina) è attualmente valutato nello studio prospettico WIZARD nel quale i pazienti vengono arruolati se hanno avuto un infarto del miocardio da almeno 6 settimane precedenti e un titolo di IgG dirette contro la *C. pneumoniae* uguale o superiore a 1:16 (59). Sono stati arruolati complessivamente 3.500 pazienti e l'obiettivo primario sarà una valutazione composita delle cause di morte, di infarto del miocardio, dell'ospedalizzazione per angina, e degli interventi di rivascularizzazione. I pazienti verranno seguiti per i successivi tre anni. La *C. pneumoniae* stimola la secrezione di interleuchina-8 (IL-8) e la proteina 1 chemotattica dei monociti (MCP-1) prodotta dalle cellule umane immuni, ma il pretrattamento con cerivastatina (un inibitore dell'HMG-CoA riduttasi) inibisce questa secrezione (6a). La MCP-1 è stata individuata negli ateroscleromati umani, e nei monociti reclutati. Dopo l'infezione, la *C. pneumoniae* può indurre l'attivazione di NF- $\kappa$ B un regolatore chiave dei geni proinfiammatori come il TNF- $\alpha$ , il IL-8 e il MCP-1 (51). Il

NF- $\kappa$ B è stato individuato nelle lesioni aterosclerotiche (62). La riduzione di secrezione di chemochine dei macrofagi infetti da parte della cerivastatina indica che alcune statine hanno delle proprietà anti-infiammatorie oltre ad inibire la sintesi di colesterolo.

### Conclusioni

Sebbene i dati attualmente a disposizione non siano sufficienti a avvalorare i postulati di Kock per gli agenti infettivi come causa di aterosclerosi, molte di queste insufficienze derivano da limitazioni tecnologiche nell'individuazione degli agenti eziologici infettivi (63). Diversi agenti possono produrre la stessa lesione finale, limitando ulteriormente la possibilità di porre in relazione un particolare agente con la malattia (64). A differenza delle principali malattie del 19° secolo, le limitazioni dei modelli animali per gli agenti discussi precedentemente, precludono ulteriormente la possibilità di stabilire un nesso causale. Nonostante queste limitazioni, le evidenze epidemiologiche e sperimentali sono estremamente suggestive della possibilità che alcuni di questi agenti infettivi siano attivamente coinvolti nel processo patologico sia direttamente che indirettamente.

Gli agenti infettivi possono avere un ruolo nello sviluppo dell'aterosclerosi in diversi stadi di sviluppo. Gli agenti infettivi causano la secrezione dei fattori di crescita. Questi fattori di crescita agiscono nello stadio iniziale di sviluppo della placca (64). Gli agenti infettivi inducono la formazione di citochine e le citochine causano lo sviluppo e la progressione delle placche oltre ad indurre le metalloproteinasi della matrice (64). Le metalloproteinasi della matrice possono indurre l'apoptosi che è un fattore rilevante nella rottura della placca (64). Le metalloproteinasi della matrice, insieme con le citochine secrete, che possono indurre la trombosi e l'angiogenesi, costituiscono i fattori contribuenti nella malattia acuta coronarica e nell'ictus (64). Sono necessari ulteriori studi per definire in modo corretto il livello di causalità. Nel significato più debole, le placche ateromatose, possono costituire un terreno di crescita per gli agenti infettivi, che potrebbe spiegare perché organismi come la *C. pneumoniae* non sono presenti nel 100% nelle lesioni. All'estremo opposto, gli agenti infettivi potrebbero essere necessari ma non sufficienti per causare la malattia, e devono essere presenti altri fattori di rischio, come livelli elevati di colesterolo LDL, per lo sviluppo del processo. Il basso rapporto sfavorevole trovato negli studi individuali e di meta-analisi per lo sviluppo della malattia sta contro la possibilità che gli agenti infettivi siano dei fattori necessari. Nessuno degli studi ha dimostrato che gli agenti infettivi siano dei fattori necessari per lo sviluppo dell'aterosclerosi. Inoltre nessuno degli studi ha dimostrato che gli agenti infettivi, agendo da soli sono sufficienti per causare l'aterosclerosi. E' possibile spiegare questi dati sperimentali se gli agenti infettivi vengono considerati come fattori contribuenti allo sviluppo dell'aterosclerosi, interagiscono con altri meccanismi per peggiorare il processo patologico. Saranno pertanto necessari ulteriori studi prospettici per chiarire queste problematiche.

---

## Ringraziamenti

Si ringrazia il Prof. Domenico Sommariva (Milano) per la rilettura critica della traduzione italiana.

---

## Bibliografia

1. Warren JR, Marshall BJ: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-1275.
2. Falkow S: Molecular Koch's postulates applied to microbial pathogenicity. *Rev Infect Dis* 1988;10:S274.
3. Anderson JL, Muhlestein JB, Carlquist J, et al: Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for *Chlamydia pneumoniae* infection. The azithromycin in coronary artery disease: Elimination of myocardial infection with *Chlamydia* (ACADEMIC) study. *Circulation* 1999;99:1540-1547.
4. Ridker PM, Kundsinn RB, Stampfer MJ, et al: Prospective study of *Chlamydia pneumoniae* IgG seropositivity and risks of future myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1161-1164.
5. Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, et al: Infection with *Helicobacter pylori* is not a major independent risk factor for stable coronary heart disease. Lack of role of cytotoxin-associated Protein A-positive strains and absence of a system inflammatory response. *Circulation* 1999;100:2326-2331.
6. Markus HS, Sitzer M, Carrington D, et al: *Chlamydia pneumoniae* infection and early asymptomatic carotid atherosclerosis. *Circulation* 1999;100:832-837.
7. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-809.
8. Ross R: Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999;138:S419-S420.
9. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL: Beyond cholesterol: modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915-924.
10. Young SG, Parthasarathy S: Why are low density lipoproteins atherogenic? *West J Med* 1994;160:153-164.
11. Chisolm GM: Antioxidants and atherosclerosis: A current assessment. *Clin Cardiol* 1991;14:125-130.
12. Navab M, Imes SS, Hama SY, et al: Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein-1 synthesis and is abolished by high density lipoprotein. *J Clin Invest* 1991;88:2039-2046.
13. Berliner JA, Territo MC, Sevanian A, et al: Minimally modified low density lipoprotein stimulates monocyte endothelial interactions. *J Clin Invest* 1990;85:1260-6.
14. Wu TJ, Wu LL: Autoantibodies against oxidized LDL. A potential marker for atherosclerosis. *Clin Lab Med* 1997;17:595-604.
15. Palinski W, Tangirala RK, Miller E, et al: Increased autoantibody titers against epitopes of oxidized LDL in LDL receptor-deficient mice with increased atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1569-1576.
16. Yla-Herttuala S: Oxidized LDL and atherogenesis. *Ann NY Acad Sci* 1999;874:134-137.
17. Memon RA, Staprans I, Noor M, et al: Infection and inflammation induce LDL oxidation in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1536-1542.
18. Wick G, Romen M, Amberger A, et al: Atherosclerosis, autoimmunity and vascular-associated lymphoid tissue. *FASEBJ* 1997;11:1199-1207.
19. George J, Schoenfeld Y, Afek A, et al: Enhanced fatty streak formation in C57BL/6J mice by immunization with heat shock protein-65. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:505-510.
20. Xu Q, Willeit J, Marosi M, et al: Association of serum antibodies to protein 65 with carotid atherosclerosis. *Lancet* 1993;341:255-259.
21. Mayr M, Metzler B, Kiechl S, et al: Endothelial cytotoxicity mediated by serum antibodies to heat shock proteins of *Escherichia coli* and *Chlamydia pneumoniae*: Immune reactions to heat shock proteins as a possible link between infections and atherosclerosis. *Circulation* 1999;99:1560-1566.
22. Wick G, Perschinka H, Xu Q: Autoimmunity and atherosclerosis. *Am Heart J* 1999;138:S444-S449.
23. Bachmaier K, Neu N, Maza LM, et al: Chlamydia infections and heart disease linked through antigenic mimicry. *Science* 1999;283:1335-1339.
24. Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen MS, et al: Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke. *Clin Infect Dis* 1998;26:719-734.
25. Syrjanen J, Valtonen VV, Livanainen M, et al: Preceding infection as an important risk factor for ischaemic brain infarction in young and middle aged patients. *Br Med J* 1988;296:1156-1160.
26. Grau AJ, Bugge F, Ziegler C, et al: Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Stroke* 1997;28:1724-1729.
27. Beatty WL, Morrison RP, Byrne GI: Persistent chlamydiae: From cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. *Microbiol Rev* 1994;58:686-699.
28. Taylor-Robinson D, Thomas BJ: *Chlamydia pneumoniae* in arteries: The facts, their interpretation, and future studies. *J Clin Pathol* 1998;51:793-797.
29. Ramirez IA: Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from the coronary artery of a patient with coronary atherosclerosis: the *Chlamydia pneumoniae*/Atherosclerosis Study Group. *Ann Intern Med* 1996;125:979-982.
30. Kol A, Libby P: Molecular mediators of arterial inflammation: a role or microbial product? *Am Heart J* 1999;138:S450-S452.
31. Huh H, Pearce S, Yesner L, et al: Regulated expression of CD36 during monocyte-to-macrophage differentiation: potential role of CD36 in foam cell formation. *Blood* 1996;87:2020-2028.
32. Muhlestein JB, Anderson JL, Hammond EH, et al: Infection with *C. pneumoniae* accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model. *Circulation* 1998;97:633-636.
33. Kalayoglu MV, Byrne GI: A *Chlamydia pneumoniae* component that induces macrophage foam cell formation is chlamydial lipopolysaccharide. *Infect Immun* 1998;66:5067-5072.
34. Mosorin M, Surcel H-M, Laurila A, et al: Detection of *Chlamydia pneumoniae*-Reactive T lymphocytes in human atherosclerotic plaques of carotid artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1061-1067.
35. Glader CA, Boman J, Saikku P, et al: The proatherogenic properties of lipoprotein(a) may be enhanced through the formation of circulating immune complexes containing *Chlamydia pneumoniae*-specific IgG antibodies. *Eur Heart J* 2000;21:639-646.
36. Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH, et al: Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase expression. *Circulation* 1998;98:300-307.
37. Danesh J: Coronary heart disease, *Helicobacter pylori*, dental disease, *Chlamydia pneumoniae*, and cytomegalovirus: Meta-analyses of prospective studies. *Am Heart J* 1999;138:S434-S437.
38. Danesh J, Collins R, Peto R: Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997;350:430-436.
39. Kusters JG, Kuipers EJ: Helicobacter and atherosclerosis. *Am Heart J* 1999;138:S523-S527.
40. Biasi F, Denti F, Erba M, et al: Detection of *Chlamydia pneumoniae*

- but not *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques of aortic aneurysms. *J Clin Microbiol* 1996;34:2766–2769.
41. Saxena V, Markus H, Swaminathan S, et al: Hyperhomocysteinemia, *Helicobacter pylori*, and coronary heart disease. *Heart* 1997; 78:524.
  42. Folsom AR, Nieto FJ, Sorlie P, et al: *Helicobacter pylori* seropositivity and coronary heart disease incidence: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Circulation* 1998;98:845–850.
  43. Mendall MA, Patel P, Asante M, et al: Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* 1997;78:273–277.
  44. Elizalde JJ, Gomez J, Panes J, et al: Platelet activation in mice and human *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Invest* 1997;100:996–1005.
  45. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al: Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994; 71:437–439.
  46. Patel P, Mendall MA, Carrington D, et al: Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *Brit Med J* 1995;311: 711–714.
  47. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, et al: Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Brit Med J* 1993;306:688–691.
  48. Hernichel-Gorback E, Kornman K, Hole SC: Host responses in patients with generalized refractory periodontitis. *J Periodontol* 1994;65:8–16.
  49. Offenbacher S, Collins JG, Yalta B, et al: Role of prostaglandins in high risk periodontitis patients, in: Genco R, Hamada S, Lehner T, et al (eds): *Molecular Pathogenesis of Periodontal Diseases*. Washington, DC, ASM Press, 1994, p 203–214.
  50. Herzberg MC, MacFarlane GD, Gong K: The platelet interactivity phenotype of *Streptococcus sanguis* influences the course of experimental endocarditis. *Infect Immun* 1992;60:4809–4818.
  51. Hendrix MG, Salimans MM, van Boven CP, et al: High prevalence of latently present cytomegalovirus in arterial walls of patients suffering from grade III atherosclerosis. *Am J Pathol* 1990;136:23–28.
  52. Zhou YF, Leon MB, Waclawiw MA, et al: Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of re-stenosis after coronary atherectomy. *N Engl J Med* 1996;335:624–630.
  53. Grattan MT, Moreno CCE, Starnes VA, et al: Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA* 1989;261:3561–3566.
  54. Speir E, Modali R, Huang ES, et al: Potential role of human cytomegalovirus and p53 interaction in coronary re-stenosis. *Science*. 1994; 256:391–394.
  55. Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM, et al: Virus-induced atherosclerosis. *J Exp Med* 1978;148:335–340.
  56. Nieto FJ, Adam E, Sorlie P, et al: Cohort study of cytomegalovirus infection as a risk factor for carotid intimal-medial thickening, a measure of subclinical atherosclerosis. *Circulation* 1996;94: 922–927.
  57. Muhlestein JB: Animal models of chlamydia and atherosclerosis. *Am Heart J* 1999;138:S514–S515.
  58. Gupta S: *Chlamydia pneumoniae*, monocyte activation, and azithromycin in coronary heart disease. *Am Heart J* 1999;138:S539–S541.
  59. Dunne M: WIZARD and the design of trials for secondary prevention of atherosclerosis with antibiotics. *Am Heart J* 1999;138:S542–S544.
  60. Kothe H, Dalhoff K, Rupp J, Muller, Kreuzer J, Maass, Katua HA: Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors modify the inflammatory response of human macrophages and endothelial cells infected with *Chlamydia pneumoniae*. *Circulation* 2000;101: 1760–1763.
  61. Capers Q, Alexander RS, Lou P, et al: Monocyte chemoattractant protein-1 in aortic tissues of hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 30:1397–1402.
  62. Brand K, Page, S, Walli AK, et al: Role of NF-kappa B in atherogenesis. *Exp Physiol* 1997;82:297–304.
  63. O'Connor S: Fulfillment of Koch's postulates and the causes of atherosclerosis. *Am Heart J* 1999;138:S550–S551.
  64. Chiu B: Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J* 1999;138:S534–S536.

---

From the Dallas VA Medical Center, Dallas, TX.

Corrispondenza e richiesta di estratti a: Martin H. Kroll, MD, Dallas VA Medical Center, 4500 Lancaster Road, #113, Dallas, TX 75216.

E-mail: Martin.kroll@med.va.gov