

## Monografía

# Cardiopatía isquémica. Hiperhomocisteinemia e infección

Raúl Carrillo Esper,<sup>1</sup> Jorge Alberto González Salazar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva. Hospital Central Sur de Alta Especialidad Pemex.

Profesor Titular del Curso de Medicina del Enfermo en Estado Crítico,

<sup>2</sup> Residente del primer año de Medicina del Paciente en Estado Crítico

### Resumen

La hiperhomocisteinemia y las infecciones crónicas, principalmente por *Chlamydia* y citomegalovirus son factores importantes de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis y cardiopatía isquémica.

Los pacientes con dichos factores de riesgo, así como la población general mayor de 65 años deben recibir un suplemento de ácido fólico en la dieta. En los portadores de cardiopatía isquémica debe practicarse un estrecho escrutinio para la búsqueda de infección por *Chlamydia* o citomegalovirus para prevenir accidentes agudos.

Igualmente debe buscarse y tratarse agresivamente la enfermedad parodontal.

**Palabras clave:** *Cardiopatía isquémica, factores de riesgo, aterosclerosis.*

### Summary

Hyperhomocysteinemia and some chronic infections, principally *Chlamydia* and cytomegalovirus, are important risk factors for atherosclerosis and ischemic cardiac disease. In addition, patients suffering from such infections as well as general population over 65 years of age, should take folic acid supplements as part of their diet.

In patients with ischemic cardiopathy, a careful search for *Chlamydia* or cytomegalovirus infections should be carried out in order to prevent acute incidents. Furthermore, parodontal disorders must be aggressively treated in these patients.

**Key words:** *Ischemic cardiac disease, risk factors, atherosclerosis.*

### Introducción

La cardiopatía isquémica es un problema de salud pública a nivel mundial y se acompaña de una elevada morbimortalidad. La aterosclerosis es su causa fundamental y ésta a su vez, es secundaria al desarrollo de la placa aterosclerótica, la cual está constituida por el acúmulo de lípidos, lipoproteínas, colágena, matriz extracelular, células inflamatorias y musculares lisas por debajo de la íntima arterial.<sup>1</sup>

La diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipidemia, sedentarismo y menopausia son factores de riesgo bien conocidos de aterosclerosis y cardiopatía isquémica, pero a veces no están presentes.<sup>1,2</sup>

En la búsqueda de otras explicaciones para el desarrollo de aterosclerosis, desde hace algunos años se postuló y posteriormente se confirmó, que la hiperhomocisteinemia y la inflamación crónica inducida por ciertas infecciones son factores predisponentes para el desarrollo de aterosclerosis y cardiopatía isquémica. Lo anterior es poco conocido por la comunidad médica, por lo cual se hará una revisión al respecto dada la relevancia que tiene el conocimiento de estos factores de riesgo.

### Hiperhomocisteinemia

En las descripciones iniciales de la homocistinuria publicadas por Carson, Lester y McCully se describió que la aterosclerosis y las concentraciones elevadas de homocisteína eran parte de la enfermedad. A partir de esas observaciones se ha demostrado que la hiperhomocisteinemia es un factor predictivo de aterosclerosis y cardiopatía isquémica.<sup>3,4</sup>

La homocisteína es un aminoácido azufrado y resulta del metabolismo intermedio de la metionina. Los metabolitos a partir de los cuales se sintetiza son la S-adenosilmetionina y la S-adenosilhomocisteína. La homocisteína sigue diferentes rutas metabólicas de acuerdo a los niveles de metionina y en las cuales el ácido fólico juega un papel fundamental. De esta manera cuando los niveles de metionina se encuentran en rango normal, la homocisteína es transulfurada y convertida a cisteína por una serie de enzimas dependientes de vitamina B6 como son la cistationina  $\beta$  sintetasa y la gammacistationasa. Por otro lado cuando los niveles de metionina disminuyen, la homocisteína es remetilada a través de una reacción dependiente de la sintetasa de metionina, la cual tiene como cofactor fundamental a la vitamina B12 (cobalamina) y cuyo sustrato es el 5-metiltetrahidrofolato (ácido fólico). El 5-metiltetrahidrofolato es sintetizado por acción de la metilentetrahidrofolato reductasa, la cual tiene como cofactor a la vitamina B2 (riboflavina).<sup>5</sup>

Hay otra vía metabólica de remetilación independiente de vitamina B12 y folato que tiene como enzima limitante a la betainhomocisteín-metiltransferasa (figura 1).

La deficiencia de las vitaminas enunciadas y/o la disfunción de las enzimas limitantes resulta en acumulación de homocisteína.

La homocisteína circula en sangre, unida en un 80% a la albúmina. La forma libre se encuentra como dímero o reacciona con la cisteína para formar cisteína-homocisteína. Los niveles normales de homocisteína son de 5-15  $\mu\text{mol/L}$ .

Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperhomocisteinemia son: edad avanzada, baja actividad física, enfermedad inflamatoria intestinal, gastroplastía para tratamiento de obesidad, consumo exagerado de café y alcohol, desnutrición, hipotiroidismo, baja ingesta de vitamina B2, B6, B12 y folatos, insuficiencia renal, trasplante renal, diabetes mellitus, medicamentos como la colestiramina, metotrexate, niacina, teofilina, ciclosporina y derivados del ácido fíbrico. Causas poco frecuentes de hiperhomocisteinemia son secundarias a mutaciones de las enzimas que intervienen en el metabolismo de la homocisteína, como son: deficiencia homocigota de la cistationin- $\beta$  sintetasa, de la sintetasa de metionina y de la metilentetrahidrofolato reductasa.<sup>6-13</sup>

El endotelio tiene funciones fundamentales para mantener la homeostasis corporal, dado que regula el tono, flujo y permeabilidad vasculares, lo cual es secundario a una compleja interacción entre el sistema procoagulante y fibrinolítico, la composición de la matriz subendotelial y la proliferación de células musculares lisas. Por otro lado, el óxido nítrico que es un metabolito activo sintetizado en el endotelio a partir de la L-arginina tiene entre sus funciones una potente acción vasodilatadora y antiagregante plaquetaria.<sup>14</sup>

Los niveles elevados de homocisteína interfieren con la función endotelial y del óxido nítrico vascular, lo cual contribuye a la formación de la placa aterosclerótica. Los mecanismos responsables son los siguientes:<sup>15-24</sup>

1. Daño oxidativo al endotelio vascular secundario a la producción de peróxido de hidrógeno como resultado de la autooxidación de la homocisteína.
2. La formación de S-nitroso homocisteína interfiere con la biodisponibilidad de óxido nítrico, lo cual resulta en vasoconstricción, agregación plaquetaria y flujo turbulento.
3. Disfunción del sistema antioxidante endotelial mediado por cisteína y glutatión, debido a interacción de éste con la homocisteína, lo cual resulta en daño oxidativo y lesión de la célula endotelial.
4. Incremento en la adherencia y migración de neutrófilos y monocitos al intersticio, lo que condiciona daño a la matriz subendotelial con el subsecuente depósito de lipoproteínas y lípidos.
5. Incremento en la síntesis de citocinas proinflamatorias que inducen proliferación de células musculares lisas y depósito de colágena en la matriz de la placa.
6. Imbalance del mecanismo procoagulante-fibrinolítico del endotelio. Este punto es fundamental en el desarrollo de oclusión vascular y se ha demostrado en diversos estudios que la homocisteína interfiere con los mecanismos anticoagulantes y fibrinolíticos endoteliales como son los glucosaminglicanos, la antitrombina III y el activador tisular del plasminógeno, favoreciendo un estado procoagulable con incremento en la activación del factor V y disminución de los niveles de proteína C, e inhibición de la trombomodulina.

Wilcken fue el primero en demostrar una clara correlación entre niveles de homocisteína y cardiopatía isquémica. En un metaanálisis se encontró que la cardiopatía isquémica era secundaria exclusivamente a hiperhomocisteinemia en el 10% de los casos y que un nivel de 5  $\mu\text{mol/L}$  arriba de lo normal equivalían en riesgo coronario a un incremento de 20 mg/dL en los niveles de colesterol. Folsom en un estudio de seguimiento de 15,792 enfermos reportó que la hiperhomocisteinemia era más frecuente en mujeres que en

hombres portadores de cardiopatía isquémica. En el Estudio Multicéntrico Europeo de Cardiopatía Isquémica (COMAC), publicado en 1997 se corroboró que la hiperhomocisteinemia es factor independiente de riesgo para aterosclerosis y cardiopatía isquémica.<sup>25-28</sup>

La hiperhomocisteinemia también está relacionada con el desarrollo de enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica y trombosis venosa profunda.<sup>29,30</sup>

Una vez detectada la hiperhomocisteinemia y dado que la deficiencia de ácido fólico es uno de los principales mecanismos bioquímicos condicionantes del acúmulo de homocisteína, el tratamiento es a base de ácido fólico a dosis de 5-15 mg/d suplementado con vitaminas B2, B6 y B12. Si no es posible determinar los niveles de homocisteína se recomienda el suplemento de estas vitaminas a todos los enfermos con factores de riesgo para hiperhomocisteinemia.<sup>31-33</sup>

Se ha demostrado en algunos estudios que el suplemento con vitaminas C y E mejora la respuesta al ácido fólico.

En vista de la importancia de la hiperhomocisteinemia como factor de riesgo para enfermedad vascular aterosclerótica, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos estableció que de manera rutinaria todo el cereal con el que se fabrica el pan debe ser suplementado con ácido fólico.<sup>34-36</sup>

## Infección

En 1982 DeBerr fue uno de los primeros autores en reportar que pacientes con infarto agudo del miocardio cursaban con incremento en la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva. En un principio se pensó que esto era secundario al proceso necrótico agudo, pero posteriormente y en relación a los resultados de un gran estudio de seguimiento en médicos aparentemente sanos, (Physician Health Study) se encontró que aquellos que cursaban con niveles basales y persistentemente elevados de proteína C reactiva, presentaban más cuadros de cardiopatía isquémica. Esto posteriormente fue corroborado en los estudios ECAT y CARE a partir de los cuales se postuló que concentraciones elevadas de proteína C reactiva eran predictoras de infarto agudo del miocardio y muerte de causa cardiovascular.<sup>38-41</sup>

La elevación de la proteína C reactiva en este grupo de enfermos está en relación a un proceso inflamatorio crónico independiente del perfil de lípidos, de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad, del tabaquismo y de la diabetes mellitus.<sup>40</sup>

De esta manera el proceso inflamatorio con la consecuente elevación de la proteína C reactiva es secundario a una enfermedad infecciosa, lo cual fue reportado por Saikku, quien describió que pacientes con cardiopatía isquémica tenían niveles elevados de anticuerpos contra *Chlamydia pneumoniae*.<sup>41,42</sup>

A partir de este estudio se postuló que la infección por *Chlamydia pneumoniae*, Citomegalovirus, *Helicobacter pylori* y *Porphyromonas gingivalis* tiene relación directa con el desarrollo de aterosclerosis y cardiopatía isquémica.<sup>43-46</sup>

El desarrollo de aterosclerosis en pacientes con infecciones crónicas está en relación a lo siguiente:<sup>47-55</sup>

1. Elevado tropismo del agente infeccioso a las células endoteliales y macrófagos, lo cual condiciona disfunción de las primeras y activación de los macrófagos.
2. Activación del proceso inflamatorio endotelial y subendotelial que lleva al acúmulo de macrófagos y células inflamatorias, con depósito de colesterol y lipoproteínas de baja densidad, iniciando el proceso aterosclerótico.
3. Inhibición en la síntesis del activador tisular del plasminógeno y acentuación del estado procoagulable, lo cual favorece la trombosis *in situ*.
4. Expresión de la proteína HSP60 que tiene propiedades aterogénicas.
5. Incremento en la expresión de los receptores de lipoproteínas de baja densidad.
6. Inactivación de la proteína p53 e inhibición de la apoptosis de los macrófagos de la placa.
7. En el caso de infecciones por *Porphyromonas gingivalis* y *H. pylori* se ha postulado que la liberación crónica de sus endotoxinas perpetúan el proceso inflamatorio endotelial, lo cual es base para el inicio y aceleración del proceso aterosclerótico.

*Chlamydia pneumoniae* y Citomegalovirus tienen una estrecha relación causa-efecto en el desarrollo de aterosclerosis y cardiopatía isquémica, relación fundamentada en lo siguiente:<sup>56-58</sup>

1. Se ha demostrado por técnicas de inmunofluorescencia que un alto porcentaje de las placas de ateroma de pacientes con cardiopatía isquémica tienen especies de *Chlamydia*.

2. Animales experimentales infectados con *Chlamydia pneumoniae* a diferencia de los controles, desarrollan aterosclerosis, la cual se acelera de manera significativa cuando la dieta de los animales infectados se suplementa con colesterol.
3. Enfermos portadores de cardiopatía isquémica presentan títulos elevados de anticuerpos IgG contra *Chlamydia pneumoniae*.
4. Animales infectados por especies de herpes virus además de desarrollar linfomatosis presentan aterosclerosis grave.
5. Pacientes revascularizados o trasplantados de corazón que desarrollan infección por citomegalovirus presentan una alta incidencia de aterosclerosis acelerada y/o rechazo del injerto.
6. Se ha demostrado en algunos estudios que en pacientes portadores de cardiopatía isquémica, el tratamiento con roxitromicina o azitromicina, reduce la incidencia de angina inestable e infarto agudo del miocardio cuando se compara con un grupo control.

Pacientes portadores de enfermedad parodontal secundaria a *Porphyromonas gingivalis* o *Streptococcus sanguis* tienen tres veces más posibilidades de desarrollar un evento isquémico miocárdico agudo que los que no la tienen, motivo por el cual se recomienda una higiene bucal estricta en pacientes portadores de cardiopatía isquémica.<sup>59-62</sup>

Por último, es importante comentar que en los enfermos con cardiopatía isquémica pueden coexistir los factores de riesgo tradicionales junto con la hiperhomocisteinemia y/o infecciones crónicas, por lo cual es importante que en estos enfermos se determinen niveles de homocisteína, así como de anticuerpos contra *Chlamydia pneumoniae* y Citomegalovirus, por sus implicaciones pronósticas y terapéuticas.

## Referencias

1. Wood D, de Bacher G, Faergeman O et al. Prevention of coronary Heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other societies coronary prevention. Eur Heart J 1998; 19: 1434-1503
2. Wilson P, D'Agostino RB, Levy D et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998; 97: 1837-1847.
3. Pekkanen J, Jauhiainen M et al. Relation of serum homocysteine and lipoprotein (a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. Atherosclerosis 1994; 106: 9-19.
4. Arnesen E, Refsum H, Bonna KH et al. Serum total homocysteine and coronary heart disease. Int J Epidemiol 1995; 24: 704-709.
5. Clarke R, Daly L, Robinson K et al. Hyper-homocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. N Engl J Med 1991; 324: 1149-1155.
6. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis: J Am Coll Cardiol 1996; 27: 517-527.
7. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: Implications for the pathogenesis of atherosclerosis. Am J Pathol 1969; 56: 111-128.
8. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, et al. Homocysteine and cardiovascular disease. Annu Rev Med 1998; 49: 31-62.
9. Chauveau P, Chadeaux B, Coude M, et al. Increased plasma homocysteine concentration in patients with chronic renal failure. Miner Electrolyte Metab 1992; 18: 196-198.
10. Arnadottir M, Hultberg G, Vladov V et al. Hyper-homocysteinemia in cyclosporine treated renal transplant recipients. Transplantation 1996; 61: 509-512.
11. Bostom AG, Lahtrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: Prevalence, etiology, and potential relationship to atherosclerotic outcomes. Kidney Int 1997; 52: 10-20.
12. Fodinger M, Mannhalter C, Wolf G et al. Mutation (677C to T) in the methylenetetrahydrofolate reductase gene aggravates hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. Kidney Int 1997; 52: 517-523.
13. Frosst P, Blom HJ, Milos R et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methyltetrahydrofolate reductase (letter). Nat Genet 1995; 10: 111-113.
14. Bhagat K, Vallance P. Nitric oxide 9 years on J R Soc Med 1996; 89: 667-673.
15. Chen P, Poddar R, Tipa E et al. Homocysteine metabolism in cardiovascular cells and tissues: implications for hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease. Adv. Enzyme Regul 1999; 39: 93-109.
16. Harker LA, Slichter SJ, Scott CR et al. Homocysteinemia: Vascular injury and arterial thrombosis. N Engl J Med 1974; 291: 537-543.
17. Wall RT, Harlan JM, Harker LA, et al. Homocysteine-induced endothelial cell injury *in vitro*: A model for the study of vascular injury. Thromb Res 1980; 18:113-121.
18. Rodgers GM, Kane WH. Activation of endogenous factor V by a homocysteine induced vascular endothelial cell activator. J clin Invest 1968; 77: 1909-1916.
19. Tawkol A, Omland T, Gerhard M et al. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilatation in humans. Circulation 1997; 95: 1119-1121.
20. Tsai JUC, Perrella MA, Yoshizumi M et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: A link to atherosclerosis. Proc Nat Acad Sci USA 1994; 91: 6369-6373.
21. Stambler JS, Osborne JA, Jaraki O et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen J. Clin Invest 1993; 91: 308-318.

22. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J et al. Interrelation of hyperhomocysteinemia, factor V Leiden, and risks of future venous thromboembolism. *Circulation* 1997; 95: 1777-1782.
23. Ueland PM, Mansoor MA, Guttormsen AB, et al. Reduced, oxidized and protein-bound forms of homocysteine and other amino thiols in plasma comprise the redox thiol status a possible element of the extracellular antioxidant defense system. *J Nutr* 1996; 126(4 suppl): 1281S-1284S.
24. Upchurch GR Jr, Welch GN, Fabian AJ et al. Homocysteine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem* 1997; 272:17012-17017.
25. Wilcken DE, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease: A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* 1976; 57: 1079-1082.
26. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-1057.
27. Robinson K, Arheart K, Refsum H, et al. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: Risk factors for stroke, peripheral vascular disease and coronary artery disease. European COMAC Group. *Circulation* 1998; 97: 437-443.
28. Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG et al. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 1998; 98: 204-210.
29. Brattstrom L, Israelsson B, Norrving B et al. Impaired homocysteine metabolism in early-onset cerebral and peripheral occlusive arterial disease: Effects of pyridoxine and folic acid treatment. *Atherosclerosis* 1990; 81: 51-60.
30. den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ et al. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: A meta-analysis. *Thromb Haemos* 1998; 80: 874-877.
31. Wilcken DE, Reddy SG, Gupta VJ. Homocysteinemia, ischemic heart disease, and the carrier state for homocystinuria. *Metabolism* 1983; 32: 363-370.
32. Peterson JC, Spence JD. Vitamins and progression of atherosclerosis in hyperhomocysteinemia. *Lancet* 1998; 351: 263.
33. Lobo A, Naso A, Arheart K et al. Reduction of homocysteine levels in coronary artery disease by low-dose folic acid combined with vitamins B6 and B12. *Am J Cardiol* 1999; 83: 821-825.
34. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocysteine, diet and cardiovascular diseases: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1999; 99: 178-182.
35. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG et al. The effect of folic acid fortification on plasma folate levels and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999; 340:1449-1454.
36. Nappo F, De Rosa N, Marfella R et al. Impairment of endothelial functions by acute hyperhomocysteinemia and reversal by antioxidant vitamins. *JAMA* 1999; 281: 2113-2118.
37. de Beer FC, Hind CR, Fox KM et al. Measurement of serum C reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J* 1982; 47: 239-243.
38. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) investigators. *Circulation* 1999; 99: 1161-1164.
39. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349: 462-466.
40. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
41. Saikku P, Leionen M, Tenkanen L et al. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 273-278.
42. Saikku P, Mattila K, Nieminen MS et al. Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1998; 2: 983-986.
43. Danesh J, Peto R. Risk factors for coronary heart disease and infection with *Helicobacter pylori*: Meta-analysis of 18 studies. *BMJ* 1998; 316: 1130-1132.
44. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease. Is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-436.
45. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA et al. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA* 1989; 261: 3561-3566.
46. Kuo CC, Shor A, Campbell LA et al. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic lesions of coronary arteries. *J Infect Dis* 1993; 167: 841-849.
47. Gaydos CA, Summerville JT, Sahney NN et al. Replication of *Chlamydia pneumoniae in vitro* in human macrophages endothelial cells and aortic artery smooth muscle cells. *Infect Immun* 1996; 64: 1614-1620.
48. Kalman S, Mithcell W, Marathe R et al. Comparative genomes of *Chlamydia pneumoniae* and *C. trachomatis*. *Nat Genet* 1999; 21: 385-389.
49. Yang X, Galeano NF, Szabolcs M et al. Oxidized low density lipoproteins alter macrophage lipid uptake, apoptosis, viability and nitric oxide synthesis. *J Nutr* 1996; 126(4 suppl 1) 1072S-1075S, 1996.
50. Zhou J, Quyyumi AA, Norman J et al. The possible role of hepatitis A virus in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (suppl A) 4A.
51. Fryer RH, Schwobe EP, Woods ML et al. *Chlamydia* species infect human vascular endothelial cells and induce procoagulant activity. *J Investig Med* 1997; 45: 168-174.
52. Speir E, Huang ES, Modali R et al. Interaction of human cytomegalovirus with p53: Possible role in coronary restenosis. *Scand J Infect Dis suppl* 1995; 99: 78-81.
53. Steele RJ, Thompson AM, Hall PA et al. The p53 tumor suppressor gene. *Br J Surg* 1998; 85: 1460-1467.
54. Meyer MW, Gong K, Herzberg MC. *Streptococcus sanguis*-induced platelet clotting in rabbits and hemodynamic and cardiopulmonary consequences. *Infect Immun* 1998; 66: 5906-5914.
55. Libby P, Sukhove G, Lee RT et al. Cytokines regulate vascular function related to stability of the atherosclerotic plaque. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 12: 2-59, 1995.
56. 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* Study. *Circulation* 1999; 99: 1540-1547.

57. Minick CR, Fabricant CG, Fabricant J et al. Atherosclerosis induced by infection with a herpes virus. *Am J Pathol* 1979; 96: 673-706.
58. Miyashite N, Toyota E, Sawayama T et al. Association of chronic infection of *Chlamydia pneumoniae* and coronary heart disease in the Japanese. *Intern Med* 1998; 37: 913-916.
59. Slavkin HC: Does the mouth put the heart at risk? *Journal of the American Dental Association* 1999; 139: 109-113.
60. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS et al. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993; 306-688-691.
61. Beck J, Garcia R, Heiss G et al. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J. Periodontol* 1996; 67(10supl): 1123-1137.
62. Mendez MV, Scott T, LaMorte W et al. An association between periodontal disease and peripheral vascular disease. *Am J Surg* 1998; 176: 153-157.