

Relación entre la infección por *Helicobacter pylori* y el perfil lipídico: efecto del tratamiento erradicador

J.M. Mostaza^a, C. Toro^b, M.D. Gutiérrez^c, R. Peña^a, M. Baquero^b, J. Gómez Gerique^c y C. Lahoz^a

^aUnidad de Arteriosclerosis del Hospital Carlos III. Madrid.

^bServicio de Microbiología. Hospital Carlos III . Madrid.

^cServicio de Bioquímica. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

Se trata de un estudio retrospectivo, realizado a 137 pacientes con infección activa por *Helicobacter pylori* y a 37 no infectados, en el que se ha evaluado la concentración de lípidos y lipoproteínas y su respuesta después del tratamiento erradicador. Los pacientes con infección presentaron una concentración de colesterol total y triglicéridos más elevada que los no infectados (220 frente a 200 mg/dl; p = 0,027 y 98 frente a 71 mg/dl; p = 0,008, respectivamente). La prevalencia de serología positiva a marcadores de mayor virulencia (CagA y VacA) no se asoció con alteraciones más desfavorables en el perfil lipídico. La erradicación de la infección se acompañó de un incremento en la concentración de cHDL (de 52,3 a 56,4 mg/dl; p = 0,001).

Palabras clave:
Helicobacter pylori. Colesterol. Infección.

THE RELATIONSHIP BETWEEN HELICOBACTER PYLORI INFECTION AND LIPID PROFILE: THE EFFECT OF ERRADICATIVE THERAPY

In a retrospective study the lipid profile of 137 patients with active infection and 37 with no infection by *Helicobacter pylori* was analyzed before and after eradication therapy. Infected patients presented higher total cholesterol and triglyceride con-

centrations (220 vs 200 mg/dl, p = 0.027, 98 vs 71 mg/dl, p = 0.008, respectively) than not infected.

The prevalence of positive serological tests showing higher aggressive infection (CagA y VacA) was not associated with changes in lipid profile abnormalities. Eradication therapy was associated with an increase of HDL-cholesterol concentration (from 52.3 mg/dl to 56.4 mg/dl, p = 0.001).

Key words:
Helicobacter pylori. Cholesterol. Infection.

Introducción

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación significativa entre la seroprevalencia para diversos agentes infecciosos y la presencia de cardiopatía isquémica^{1,2}. Uno de los que ha recibido mayor atención es *Helicobacter pylori*³⁻¹⁰, si bien su relación independiente con la enfermedad coronaria presenta resultados controvertidos.

Los mecanismos a través de los cuales *H. pylori* facilitaría el desarrollo de arteriosclerosis coronaria y el incremento en la tasa de eventos cardiovasculares podrían ser tanto directos, induciendo una lesión sobre la pared arterial y facilitando el inicio, la progresión o la desestabilización de la placa de ateroma, como indirectos, favoreciendo el desarrollo de una respuesta inflamatoria crónica o influyendo sobre diversos factores de riesgo cardiovascular. Dentro de estos últimos, la presencia de serología positiva a *H. pylori* se ha asociado con concentraciones elevadas de colesterol total y triglicéridos¹¹⁻¹³ y reducidas de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL)^{12,14-17}. Dado que la serología positiva no permite distinguir entre la presencia de infección actual o pasada, los datos

Correspondencia: Dr. J.M. Mostaza.
Unidad de Arteriosclerosis. Hospital Carlos III.
C/ Sinesio Delgado, 10. 28029 Madrid. España.
Correo electrónico: jmostazap@medynet.com

procedentes de los estudios previos no reflejan de forma estricta la asociación entre infección actual y concentración lipídica. Del mismo modo, no se ha investigado adecuadamente la posibilidad de que cepas más virulentas de la bacteria, asociadas con una mayor actividad inflamatoria, sean causantes de alteraciones más marcadas en los parámetros lipídicos.

En el presente estudio se ha evaluado si la infección activa, determinada mediante cultivo o estudio histológico de biopsia gástrica, se asocia con la concentración de lípidos y si la expresión de marcadores de mayor agresividad (*CagA* y *VacA*) se acompaña de un perfil lipídico más desfavorable. También se ha evaluado si la erradicación bacteriológica produce cambios en dicho perfil lipoproteico.

Pacientes y métodos

Este trabajo se ha realizado utilizando los datos procedentes de un estudio que evaluaba la prevalencia de infección por *H. pylori* en pacientes con dispepsia y su tasa de respuesta al tratamiento erradicador. Fueron incluidos de forma consecutiva todos los pacientes adultos (edad entre 18 y 80 años) remitidos al Servicio de Digestivo del Hospital Carlos III para la realización de gastroscopia programada por presentar dispepsia entre los meses de febrero y diciembre de 1998, y que dieron su consentimiento voluntario para participar en el estudio. Fueron excluidos todos los sujetos que hubieran recibido en alguna ocasión previa tratamiento erradicador y los que en los 30 días anteriores a la realización de la gastroscopia hubieran recibido tratamiento con antibióticos, inhibidores de la bomba de protones, sales de bismuto o fármacos que pudieran alterar la concentración de lípidos, como estatinas, fibratos, resinas, diuréticos, bloqueadores beta, esteroides o derivados estrogénicos.

Los pacientes fueron interrogados sobre su consumo de tabaco y de alcohol. La clase social se determinó según la ocupación actual del sujeto o, en su defecto, la del cabeza de familia¹⁸, clasificándose en tres grupos.

A todos los sujetos se les realizó gastroscopia obteniéndose biopsias de antró (3) y cuerpo gástrico (2), así como de todas las lesiones observadas. Paralelamente se obtuvieron 10 ml de sangre para el estudio serológico. Se almacenaron alícuotas de suero a -80° C y, a partir de ellas, se determinó la concentración lipídica una media de 18 meses después del almacenamiento de forma ciega para el estado de infección.

En 94 de los 137 pacientes diagnosticados de infección por *H. pylori* se instauró tratamiento erradicador consistente en 20 mg/12 h de omeprazol, 1 g/12 h de amoxicilina y 500 mg/12 h de claritromicina, durante 7 días. A los dos meses se realizó un test de aliento con ¹³C-urea (Taukit, Isomed), que fue negativo en 87 (92,5%) pacientes. En 68 personas en las que la bacteria fue erradicada se obtuvieron nuevas muestras de sangre seis meses después de la primera analítica.

El colesterol y los triglicéridos fueron medidos por métodos enzimáticos (Boehringer Mannheim) con un coeficiente de variación intra e interensayo inferior al 5%. El cHDL se midió tras la precipitación de las partículas ricas en apoB con ácido fosfotungstico. El colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) se calculó mediante la fórmula de Friedewald. La detección e identificación de anticuerpos anti-*CagA* y anti-*VacA* se realizó por Western-blot (Bioblot Helicobacter, IZASA).

Tabla 1. Características de la población del estudio según la presencia o no de infección por *Helicobacter pylori*

	Infectados n = 137	No infectados n = 37	p
Edad, años; media (DE)	49 (14)	48 (19)	0,71
Sexo			
Varones, n (%)	76 (55,5)	15 (40,5)	0,11
Mujeres, n (%)	61 (44,5)	22 (59,5)	
Tabaquismo			
Nunca fumadores, n (%)	46 (33,5)	17 (46)	0,24
Ex fumadores, n (%)	35 (25,5)	8 (21,5)	
Fumadores activos, n (%)	56 (41)	12 (32,5)	
Clase social			
Baja (%)	(52,3)	(60,6)	0,15
Media (%)	(34,6)	(18,2)	
Alta (%)	(13,1)	(21,2)	
Alcohol (g/semana)	58,5 (124)	37,9 (74)	0,35

El diagnóstico de infección se estableció mediante el cultivo o la identificación de la bacteria por histología. Para el cultivo se utilizaron dos medios no selectivos, Agar Columbia con 5% de sangre de cordero y Agar Chocolate PolyVitex (BioMerieux), y un medio selectivo, Pylori Agar (BioMerieux). Se incubaron en microaerofilia (GENbag microaer, BioMerieux) a 35° C durante 7 días. Los microorganismos fueron identificados según la morfología de la colonia, la tinción de Gram y la producción de oxidasa, catalasa y ureasa.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y Ensayos Clínicos del Hospital Carlos III.

Estudio estadístico

Las variables cuantitativas se presentan como media (desviación estándar) y las cualitativas como porcentaje. Las comparaciones entre variables cuantitativas se realizaron mediante la prueba de la t de Student y las de variables cualitativas mediante el test de la χ^2 . Se utilizó el análisis de la covarianza (ANCOVA) incluyendo como covariables la edad, el sexo, el consumo de tabaco y alcohol y la clase social, para evaluar el efecto de la presencia o no de infección en la concentración de lípidos.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa SPSS, versión 9.0 para Windows.

Resultados

Un total de 174 sujetos fue incluido en el estudio. De ellos, 137 (79%) presentaban infección activa por *H. pylori* y 37 (21%) no estaban infectados.

Tabla 2. Concentración de lípidos y lipoproteínas en los participantes en el estudio según la presencia o no de infección por *Helicobacter pylori*

	Infectados n = 137	No infectados n = 37	p
Colesterol total	220 (44)	201 (46)	0,027
Triglicéridos	98 (56)	71 (39)	0,008
cLDL	147 (41)	129 (42)	0,024
cHDL	53,4 (14)	57,1 (12)	0,136

Los resultados se expresan en media (DE), en mg/dl.

Tabla 3. Concentración de lípidos y lipoproteínas en pacientes con infección activa por *Helicobacter pylori* en función de la presencia o no de dos marcadores de patogenicidad

	CagA+ n = 89	CagA- n = 48	p	VacA+ n = 70	VacA- n = 67	p
Colesterol total	223 (44)	214 (43)	0,25	220 (38)	221 (50)	0,86
Triglicéridos	97 (54)	100 (59)	0,73	93 (59)	103 (52)	0,27
cHDL	52,4 (14)	55,1 (12)	0,28	54,5 (15)	52,2 (13)	0,35

Los resultados se expresan en media (DE), en mg/dl.

Sus características clínicas pueden observarse en la tabla 1. Hubo una mayor proporción, no estadísticamente significativa, de varones y de fumadores en el grupo con infección.

La concentración de colesterol total, triglicéridos, cHDL y cLDL en función de la presencia o no de infección puede observarse en la tabla 2. Los sujetos infectados presentaban valores más elevados de colesterol y triglicéridos. La concentración de cHDL fue más baja en los infectados aunque no alcanzó significación estadística. Dada la conocida asociación del sexo, la edad, la clase social y el consumo de alcohol y tabaco tanto con la concentración de lípidos como con la prevalencia de infección por *H. pylori*, se analizó la relación entre infección y valores de lípidos tras ajustar para estas variables. Las diferencias permanecieron significativas para el colesterol total ($p = 0,008$) y los triglicéridos ($p = 0,031$) y continuaron negativas con el cHDL ($p = 0,37$).

El 65% de los pacientes infectados presentaba serología positiva a CagA y el 51% a VacA. No se observaron diferencias en la concentración de lípidos en función de presentar o no serología positiva a estos marcadores (tabla 3).

Por último, se evaluaron las modificaciones en la concentración lipídica a los 6 meses del tratamiento en 68 pacientes en los que se consiguió la erradicación (tabla 4). No se produjeron modificaciones en la concentración de colesterol total o triglicéridos. Sin embargo, se observó una elevación significativa del cHDL, que fue evidente en ambos

sexos tanto en sujetos fumadores como en no fumadores (resultados no presentados).

Discusión

En el presente trabajo, los sujetos con infección activa por *H. pylori*, determinada mediante cultivo o histología de biopsia gástrica, presentaron valores de colesterol total y triglicéridos más elevados y de cHDL más reducidos que los sujetos sin esta infección. Esta relación se mantuvo significativa tras ajustar para la edad, el sexo, el consumo de tabaco y alcohol y la clase social. La presencia de serología positiva a CagA y VacA, marcadores de cepas más virulentas, no se asoció con un perfil lipídico más desfavorable. A su vez, la erradicación bacteriana se acompañó de un ascenso en la concentración de cHDL sin modificaciones significativas en las cifras de colesterol total ni de triglicéridos.

La asociación entre enfermedad coronaria e infección por *H. pylori* presenta resultados contradictorios. Si bien algunos estudios, fundamentalmente con un diseño transversal, han encontrado una asociación significativa independiente³⁻⁵, la mayoría de los estudios prospectivos no la ha corroborado⁶⁻¹⁰. Desde un punto de vista teórico, diversos mecanismos podrían explicar esta relación. *H. pylori* podría producir una lesión directa sobre la pared arterial. Aunque la mayoría de los estudios no ha encontrado la bacteria en análisis histológicos de la placa aterosclerótica¹⁹⁻²¹, técnicas más sensibles, como la reacción en cadena de la polimerasa,

Tabla 4. Cambios en las variables lipídicas en 68 pacientes infectados a los 6 meses de la erradicación

	Antes	Después	Diferencia	IC del 95%	p
<i>Varones (n = 36)</i>					
Colesterol total	225 (44)	234 (46)	-9,2	-16,6 a 0,7	0,08
Triglicéridos	114 (63)	119 (71)	-4,8	-21 a 11,5	0,56
cHDL	47,8 (12)	52,6 (14)	-4,8	-8,4 a -1,22	0,01
<i>Mujeres (n = 32)</i>					
Colesterol total	218 (39)	223 (33)	-5,1	-7,8 a 18,1	0,43
Triglicéridos	78 (39)	92 (65)	-13,6	-31,9 a 4,7	0,14
cHDL	57,4 (11)	60,6 (12)	-3,2	-6,3 a -0,06	0,04

Los resultados se expresan en media (DE), en mg/dl.

han permitido detectar material genético de *H. pylori*^{22,23}. Entre los mecanismos indirectos, se han barajado diversas hipótesis. Los sujetos con infecciones crónicas muestran una respuesta inflamatoria persistente, con marcadores inflamatorios en sangre elevados como el fibrinógeno y la proteína C reactiva^{4,5,10}. Diferentes estudios han demostrado que la elevación de estos marcadores inflamatorios se acompaña de un incremento en el riesgo cardiovascular²⁴.

La relación de *H. pylori* con la concentración de lípidos y lipoproteínas ha sido el mecanismo indirecto mejor estudiado. Si bien algunos trabajos no han encontrado relación entre la seropositividad a *H. pylori* y la concentración lipídica^{4,6,9,25}, otros han encontrado concentraciones más elevadas de colesterol y triglicéridos^{11,12,14} y reducidas de cHDL^{12,14-17} en los sujetos con serología positiva. En varios de estos estudios la relación desaparecía tras controlar para diversas variables de confusión como la edad, el sexo, el consumo de tabaco o el nivel socioeconómico. De hecho, en un metaanálisis, que incluía 18 estudios²⁶, la única variable lipídica que se asoció con la infección por *H. pylori* fue el cHDL. Nuestro estudio es el único que ha evaluado la relación entre valores lipídicos con la infección por *H. pylori* diagnosticada mediante cultivo o histología de biopsia gástrica. Este hecho es importante si tenemos en consideración que, a pesar de unas excelentes sensibilidad y especificidad, el hallazgo de anticuerpos no siempre se relaciona con infección activa, sobre todo en pacientes adultos²⁷. Un estudio previo que determinó la infección mediante test de aliento¹⁷ ha demostrado concentraciones reducidas de cHDL en los pacientes infectados. Nuestros resultados indican que los pacientes con infección activa presentan una mayor concentración de colesterol y triglicéridos que los no infectados. Dado el tamaño y la heterogeneidad de nuestra población en cuanto al sexo, la edad y el consumo de tabaco, la distribución de los valores de cHDL fue muy amplia. Este hecho probablemente impidió que las diferencias en el cHDL entre los infectados y los no infectados fueran significativas a pesar de que fueran superiores a las encontradas en otros estudios donde la significación sí existió²⁶.

Dadas las características del trabajo, no diseñado para evaluar la relación entre lípidos e infección, no se recogieron variables importantes de confusión, como el índice de masa corporal o los hábitos dietéticos, por lo que la relación podría ser espuria, por una peor alimentación o un mayor grado de obesidad en los sujetos con serología po-

sitiva y colesterol y triglicéridos más elevados⁷. Sin embargo, otros autores tras corregir para estos factores y evaluando poblaciones muy homogéneas han encontrado resultados similares¹¹.

Los mecanismos a través de los cuales una infección crónica puede asociarse a alteraciones lipídicas están previamente evaluados e implican la acción de ciertas citocinas, como la interleucina (IL)-6 y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), sobre la producción hepática de lipoproteínas y sobre su catabolismo, fundamentalmente a través de modificaciones en la actividad de la lipoproteinlipasa²⁸.

Las cepas de *H. pylori* más agresivas, que expresan los antígenos CagA y VacA, se han asociado a una mayor incidencia de úlcera y cáncer gástrico^{29,30}. También se ha relacionado a estas cepas con el desarrollo de la enfermedad cardiovascular^{3,5}. Un estudio previo²⁵ ha evaluado las diferencias en el perfil lipídico en función de la presencia o no de estos marcadores de agresividad sin encontrar, al igual que en nuestro estudio, diferencias significativas.

El tratamiento erradicador de la infección reduce la concentración de fibrinógeno, proteína C reactiva y lipoproteína (a) y eleva la concentración de cHDL^{31,32}. Los resultados de este estudio demuestran que, después de 6 meses de haber completado el tratamiento, la cifra de cHDL se eleva en los sujetos en los que se ha conseguido la erradicación. Esta elevación, sin embargo, no tiene por qué indicar un efecto relacionado con la desaparición de la infección en sí misma o con la reducción del estado inflamatorio crónico. Simplemente podría deberse a un aumento en el consumo de grasa por la desaparición de las molestias epigástricas, a un aumento del consumo de alcohol o al abandono del tabaquismo favorecido por el diagnóstico de la infección gástrica o el resultado de la gastroscopia, datos no recogidos en la historia. Todos estos cambios se asocian a un aumento del cHDL. Sin embargo, el ascenso del cHDL si bien se produjo en los pacientes que fumaban y que por tanto podían haber abandonado el tabaco, también lo hizo en los que nunca habían sido fumadores. Por otro lado, el incremento del consumo de grasa se habría acompañado de modificaciones paralelas, no observadas, en la concentración de otras lipoproteínas. La ausencia de un grupo de comparación impide controlar para sesgos no identificados. Sin embargo, independientemente de si la causa es motivada o no por la erradicación en sí misma, el conocimiento del diagnóstico y su tratamiento conduce a mejorar el perfil lipídico del sujeto.

Nuestro estudio está limitado por la ausencia de un diseño específico para responder a los objetivos planteados. Este hecho impide controlar para determinadas variables que podrían confundir la relación. Los resultados, por tanto, han de tomarse con cautela si bien sugieren un perfil lipídico desfavorable que puede ser mejorado con el tratamiento.

Bibliografía

1. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997;350:430-6.
2. Mehta JL, Saldeen TG, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1217-25.
3. Pasceri V, Cammarota G, Patti G, Cuoco L, Gasbarrini A, Grillo RL, et al. Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease. *Circulation* 1998;97:1675-9.
4. Patel P, Mendall MA, Carrington D, Strachan DP, Leatham E, Molineaux N, et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ* 1995;311:711-4.
5. Pieniazek 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.
6. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Bagnall AM. *Helicobacter pylori* infection and mortality from ischaemic heart disease: negative result from a large, prospective study. *BMJ* 1997;315:1199-1201.
7. Folsom AR, Nieto FJ, Sorlie P, Chambliss LE, Graham DY. *Helicobacter pylori* seropositivity and coronary heart disease incidence. Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study Investigators. *Circulation* 1998;98:845-50.
8. 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.
9. Strachan DP, Mendall MA, Carrington D, Butland BK, Yarnell JW, Sweetnam PM, et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection to 13-year mortality and incident ischemic heart disease in the Caerphilly prospective heart disease study. *Circulation* 1998;98:1286-90.
10. Strandberg TE, Tilvis RS, Vuoristo M, Lindroos M, Kosunen TU. Prospective study of *Helicobacter pylori* seropositivity and cardiovascular diseases in a general elderly population. *BMJ* 1997;314:1317-8.
11. Laurila A, Bloigu A, Nayha S, Hassi J, Leinonen M, Saikku P. Association of *Helicobacter pylori* infection with elevated serum lipids. *Atherosclerosis* 1999;142:207-10.
12. Niemela S, Karttunen T, Korhonen T, Laara E, Karttunen R, Ikaheimo M, et al. Could *Helicobacter pylori* infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? *Heart* 1996;75:573-5.
13. Lip GY, Blann AD, Beavers DG. *Helicobacter pylori* seropositivity, lipid concentrations and haemostatic factors. *J Intern Med* 2000;248:354-5.
14. Murray LJ, Bamford KB, O'Reilly DP, McCrum EE, Evans AE. *Helicobacter pylori* infection: relation with cardiovascular risk factors, ischaemic heart disease, and social class. *Br Heart J* 1995;74:497-501.
15. Scragg RK, Fraser A, Metcalf PA. *Helicobacter pylori* seropositivity and cardiovascular risk factors in a multicultural workforce. *J Epidemiol Community Health* 1996;50:578-9.
16. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996;312:1061-5.
17. Hoffmeister A, Rothenbacher D, Bode G, Persson K, Marz W, Nauck MA, et al. Current infection with *Helicobacter pylori*, but not seropositivity to *Chlamydia pneumoniae* or cytomegalovirus, is associated with an atherogenic, modified lipid profile. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:427-32.
18. Domingo Salvany A, Marcos Alonso J. Propuesta de un indicador de clase social basado en la ocupación. *Gac Sanit* 1989;3:320-6.
19. Blasi F, Ranzi ML, Erba M, Tarsia P, Raccanelli R, Fagetti L, et al. No evidence for the presence of *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques in abdominal aortic aneurysm specimens. *Atherosclerosis* 1996;126:339-40.
20. Blasi F, Denti F, Erba M, Cosentini R, Raccanelli R, Rinaldi A, et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* but not *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques of aortic aneurysms. *J Clin Microbiol* 1996;34:2766-9.
21. Radke PW, Merkelsbach-Bruse S, Messmer BJ, vom Dahl J, Dorge H, Naami A, et al. Infectious agents in coronary lesions obtained by endatherectomy: pattern of distribution, coinfection, and clinical findings. *Coron Artery Dis* 2001;12:1-6.
22. Ameriso SF, Friedman EA, Leiguarda RC, Sevlever GE. Detection of *Helicobacter pylori* in human carotid atherosclerotic plaques. *Stroke* 2001;32:385-91.
23. Farsak B, Yildirim A, Akyon Y, Pinar A, Oc M, Boke E, et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* DNA in human atherosclerotic plaques by PCR. *J Clin Microbiol* 2000;38:4408-11.
24. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001;47:403-11.
25. Parente F, Imbesi V, Cucino C, MacOni G, Russo U, Duca PG, et al. *Helicobacter pylori* CagA seropositivity does not influence inflammatory parameters, lipid concentrations and haemostatic factors in healthy individuals. *J Intern Med* 2000;247:213-7.
26. Danesh J, Peto R. Risk factors for coronary heart disease and infection with *Helicobacter pylori*: meta-analysis of 18 studies. *BMJ* 1998;316:1130-2.
27. Megraud F. How should *Helicobacter pylori* infection be diagnosed? *Gastroenterology* 1997;113:S93-8.
28. Hardardottir I, Grunfeld C, Feingold KR. Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1994;5:207-15.
29. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, Cover TL, Peek RM, Chyou PH, et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995;55:2111-5.
30. Tee W, Lambert JR, Dwyer B. Cytotoxin production by *Helicobacter pylori* from patients with upper gastrointestinal tract diseases. *J Clin Microbiol* 1995;33:1203-5.
31. Torgano G, Cosentini R, Mandelli C, Perondi R, Blasi F, Bertinieri G, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections decreases fibrinogen plasma level in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 1999;99:1555-9.
32. de Luis DA, Garcia Avello A, Lasuncion MA, Aller R, Martin de Arregil C, Boixeda de Miquel D, et al. Improvement in lipid and haemostasis patterns after *Helicobacter pylori* infection eradication in type 1 diabetic patients. *Clin Nutr* 1999;18:227-31.