

Αξιολόγηση της επίδρασης της περιοδοντικής φλεγμονής στη γενική υγεία

B. Πανής

Αναπληρωτής Καθηγητής Εργαστηρίου Περιοδοντολογίας,
Οδοντιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Περίληψη

Η εμπειρική διαπίστωση ότι οι λοιμώξεις του στόματος είναι δυνατόν να προκαλέσουν δευτερογενείς λοιμώξεις στον οργανισμό, αποτέλεσε τη βάση της θεωρίας των “οδοντικών εστιακών λοιμώξεων” (dental focal infections) πριν 100 χρόνια. Το ενδιαφέρον αργότερα εστιάσθηκε κυρίως στην μικροβιακή ενδοκαρδίτιδα αλλά και σε άλλες λοιμώξεις (αποστήματα εγκεφάλου, λοιμώξεις πνευμόνων κ.ά.) και συγχρόνως στον κίνδυνο που προκύπτει μετά από αιματηρές οδοντιατρικές επεμβάσεις μέσω μικροβιαμίας. Τις τελευταίες δεκαετίες με την εξέλιξη των γνώσεων στην μικροβιολογία και την ανοσολογία, υπήρξε πρόοδος στην εκτίμηση του κινδύνου των μεταστατικών λοιμώξεων με πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα τις μελέτες που συσχετίζουν χρόνιες λοιμώξεις του στόματος και κυρίως την περιοδοντική νόσο με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, τις πνευμονοπάθειες αποφρακτικού τύπου, τους πρόωρους τοκετούς και τα ελλιποβαρή νεογνά, καθώς και με το σακχαρώδη διαβήτη.

Οι μεταστατικές λοιμώξεις μπορεί να προκληθούν μέσω μικροβιαμίας, μέσω κυκλοφορίας μικροβιακών τοξινών στο αίμα και μέσω ενεργοποίησης του ανοσολογικού μηχανισμού από μικροοργανισμούς της στοματικής κοιλότητας. Ο συσχετισμός πολυπαραγοντικών νοσημάτων ή καταστάσεων όπως είναι τα περιοδοντικά νοσήματα, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, οι πνευμονοπάθειες αποφρακτικού τύπου, τα πρόωρα και ελλιποβαρή νεογνά και ο σακχαρώδης διαβήτης, δεν είναι εύκολος. Τα περιοδοντικά νοσήματα, ως παράγον κινδύνου, προσδιορίζουν ένα σχετικό κίνδυνο που κυμαίνεται από 1.2-7.0 για τα καρδιαγγειακά νοσήματα, 1.5-4.5 για τις πνευμονοπάθειες αποφρακτικού τύπου και 1.0-20.0 για τους πρόωρους τοκετούς. Τέλος, η σχέση της περιοδοντικής νόσου με το σακχαρώδη διαβήτη είναι αμφίδρομη με πιο αποδεδειγμένη την επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη στην περιοδοντική νόσο. Ο επιπολασμός της περιοδοντικής νόσου είναι τριπλάσιος σε άτομα με διαβήτη τύπου II σε σχέση με μη διαβητικά άτομα.

Εισαγωγή

Η θεωρία των οδοντικών εστιακών λοιμώξεων (dental focal infections), δηλαδή των λοιμώξεων με πύλη εισόδου τη στοματική κοιλότητα, αναπτύχθηκε στις αρχές του εικοστού αιώνα (Hunter

2000). Η εμπειρική διαπίστωση ότι οι οδοντικές λοιμώξεις είναι δυνατόν να προκαλέσουν λοιμώξεις και βλάβες σε άλλους ιστούς ή όργανα είχε ως αποτέλεσμα την εξαγωγή όλων των προσβεβλημένων δοντιών. Η εξέλιξη των γνώσεων στη μικροβιολογία που οδήγησε αφενός σε νέες ταξινομήσεις των μικροοργανισμών και αφετέρου ότι ορισμένοι μικροοργανισμοί αποικούν μόνο τη στοματική κοιλότητα, είχε ως αποτέλεσμα την ακριβέστερη εκτίμηση του κινδύνου πρόκλησης δευτερογενών συστηματικών λοιμώξεων – μεταστατικών λοιμώξεων (metastatic infections) – στοματικής προέλευσης (Slots & Taubman 1992).

Η περιοδοντική νόσος αποτελεί χρόνια λοίμωξη των περιοδοντικών ιστών. Οι διάφορες μορφές περιοδοντίτιδων αποτελούν ομάδα νοσημάτων με διαφορετική αιτιολογία, φυσική ιστορία, εξέλιξη και απάντηση στη θεραπεία αλλά με κοινούς μηχανισμούς ιστικής καταστροφής η οποία εκδηλώνεται με απώλεια οστού και κλινικής πρόσφυσης, και σχηματισμό θυλάκων. Η σύνθετη χλωρίδα της ουλοδοντικής σχισμής ή του θυλάκου θεωρείται υπεύθυνη για την ενεργοποίηση των φλεγμονωδών αντιδράσεων.

Από τη χλωρίδα του θυλάκου ορισμένα αναερόβια Gram αρνητικά βακτήρια πληρούν τα κριτήρια με αποδεδειγμένη περιοδοντοπαθογόνο δράση και σ' αυτά ανήκουν ο *A. actinomycetemcomitans*, ο *P. gingivalis*, η *Tanarella forsythensis* (προηγούμενη ονομασία *B. forsythus*), διάφορα είδη *Prevotella*, σπειροχαίτες κ.ά. (Μαντζαβίνος & Βρότσος 2002, Κωνσταντινίδης 2003).

Η ενεργοποίηση των ανοσολογικών μηχανισμών με την παραγωγή προφλεγμονωδών κυταροκινών (IL-1β, TNFα, IFN-γ) προάγει την παραγωγή προσταγλανδίνης E₂ (PGE₂) και μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs). Τα μόρια αυτά ευθύνονται για την καταστροφή του συνδετικού ιστού των ούλων και του περιριζίου και την απορρόφηση του φατνιακού οστού. Οι μηχανισμοί αυτοί τροποποιούνται από περιβαλλοντικούς παράγοντες (π.χ. κάπνισμα) και γονιδιακούς πολυμορφισμούς (Page 1998).

Το μέγεθος της ενεργοποίησης των ανοσολογικών μηχανισμών είναι ιδιαίτερα σημαντικό αν

ληφθεί υπ' όψιν ότι σε μέτριας βαρύτητας περιοδοντίτιδα σε πλήρη φραγμό, η επιφάνεια του ουλικού τοιχώματος των θυλάκων με το οποίο έρχεται σε επαφή το μικροβιακό υμένιο (βιοϋμένιο) υπολογίζεται σε 72cm² (Page 1998).

Οι μηχανισμοί πρόκλησης μεταστατικών λοιμώξεων είναι α) μέσω μικροβαιμίας, β) μέσω κυκλοφορίας μικροβιακών τοξινών, και γ) μέσω ενεργοποίησης του ανοσολογικού μηχανισμού από μικροοργανισμούς της στοματικής κοιλότητας (Slots & Taubman 1992).

Το ενδιαφέρον τα τελευταία 20 χρόνια εστιάζεται στο ρόλο που διαδραματίζουν τα περιοδοντικά νοσήματα στα καρδιαγγειακά νοσήματα, σε επιπλοκές κατά την εγκυμοσύνη (πρώωρα και ελλυποβαρή νεογνά), στη βακτηριακή πνευμονία και στο σακχαρώδη διαβήτη. Για να εκτιμηθεί όμως η σημαντικότητα της αιτιολογικής σχέσης δύο νοσημάτων ή καταστάσεων πρέπει να ικανοποιούνται συγκεκριμένα κριτήρια (Barnett 2006, Barnett & Hyman 2006): 1) Η ισχύς της σχέσης. Όσο πιο ισχυρή στατιστικά είναι η σχέση τόσο πιο πιθανή η αιτιολογική σύνδεση. 2) Η επαναληψιμότητα. Όταν μια σχέση επαναλαμβάνεται σε διαφορετικούς πληθυσμούς και σε διαφορετικά σχεδιαζόμενες μελέτες τόσο πιο πιθανή η αιτιολογική σχέση. 3) Να προϋπάρχει η νόσος η οποία θεωρείται παράγων κινδύνου για κάποια άλλη νόσο. 4) Βιολογικά να μπορεί να δικαιολογηθεί ο μηχανισμός μεταξύ αίτιου και αιτιατού. 5) Ο βαθμός έκθεσης στον παράγοντα κινδύνου (βαρύτητα περιοδοντικής νόσου) θα πρέπει να αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης της συσχετιζόμενης νόσου ή κατάστασης και 6) τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες (randomized clinical trials) να δίνουν ισχυρότερες ενδείξεις σε σχέση με τις μελέτες επιπολασμού (case-control studies).

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η στεφανιαία νόσος εμφανίζει αυξημένη επίπτωση και αποτελεί μία από τις πρώτες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Οι διαδικασίες που συνδέουν τις αιματολογικές και αγγειακές μεταβολές με την ισχαιμία του μυοκαρδίου, είναι η αθηροσκλη-

ρυνση, η θρόμβωση των στεφανιαίων αρτηριών, ο θρομβοεμβολισμός (μεταφορά θρόμβου) και η επίδραση του ιξώδους του αίματος στη ροή του (blood viscosity) (Lowe 1998, Kinane 1998, Lowe 2001).

Η αθηροσκλήρυνση (αρτηριοσκλήρυνση) αποτελεί εστιακή πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος από εναπόθεση λιποπρωτεϊνών και ινωδογόνου το οποίο μετατρέπεται σε ινώδες. Τα προϊόντα διάσπασης του ινώδους προάγουν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και τη συσσώρευση λιπιδίων σε αυτά, όπως και στα μονοκύτταρα / μακροφάγα που αθροίζονται στην περιοχή. Αυτές οι κυτταρικές αντιδράσεις προάγονται μέσω άλλων παραγόντων όπως είναι οι κυτταροκίνες, οι λοιμώξεις, το κάπνισμα, η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία κ.ά.

Η θρόμβωση ενός αγγείου συμβαίνει μετά τη διάρρηξή του (αυξημένη πιθανότητα λόγω της αθηροσκλήρυνσης) οπότε η επαφή του αίματος με το υποενδοθηλιακό κολλαγόνο ενεργοποιεί τους παράγοντες αιμόστασης (αιμοπετάλια, παράγοντες πήξεως) με την ίδια διαδικασία που συμβαίνει φυσιολογικά η αιμόσταση. Οι θρόμβοι αυτοί όμως, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για στεφανιαία νόσο, ενσωματώνονται στο υπερπλασθέν επιθήλιο και ευθύνονται για την μεγέθυνση των αθηρωματικών πλακών οδηγώντας σε μερική ή ολική απόφραξη του αγγείου.

Ο θρομβοεμβολισμός γίνεται με μεταφορά θρόμβου από άλλη περιοχή (π.χ. από την καρδιά σε ασθενείς με βαλβιδοπάθεια και τεχνητές προθέσεις βαλβίδων). Το αυξημένο ιξώδες του αίματος (blood viscosity) μπορεί να ευθύνεται για ισχαιμικά επεισόδια. Σαν ιξώδες του αίματος ορίζεται η αντίσταση στη ροή του και οι παράγοντες που το επηρεάζουν, οι οποίοι είναι ο συνολικός αριθμός κυττάρων του αίματος (αιματοκρίτης), οι πρωτεΐνες του πλάσματος και ο ρυθμός ροής του αίματος. Η σημαντικότητα του ιξώδους ως παράγοντα κινδύνου για ισχαιμία έχει δείχθει σε καταστάσεις πολυκυτταραιμίας (αυξημένος αιματοκρίτης), παραπρωτεϊναιμίες κ.ά.

Πως όμως οι παραπάνω διαδικασίες επηρεάζονται από αιτιοπαθογενετικούς μηχανισμούς

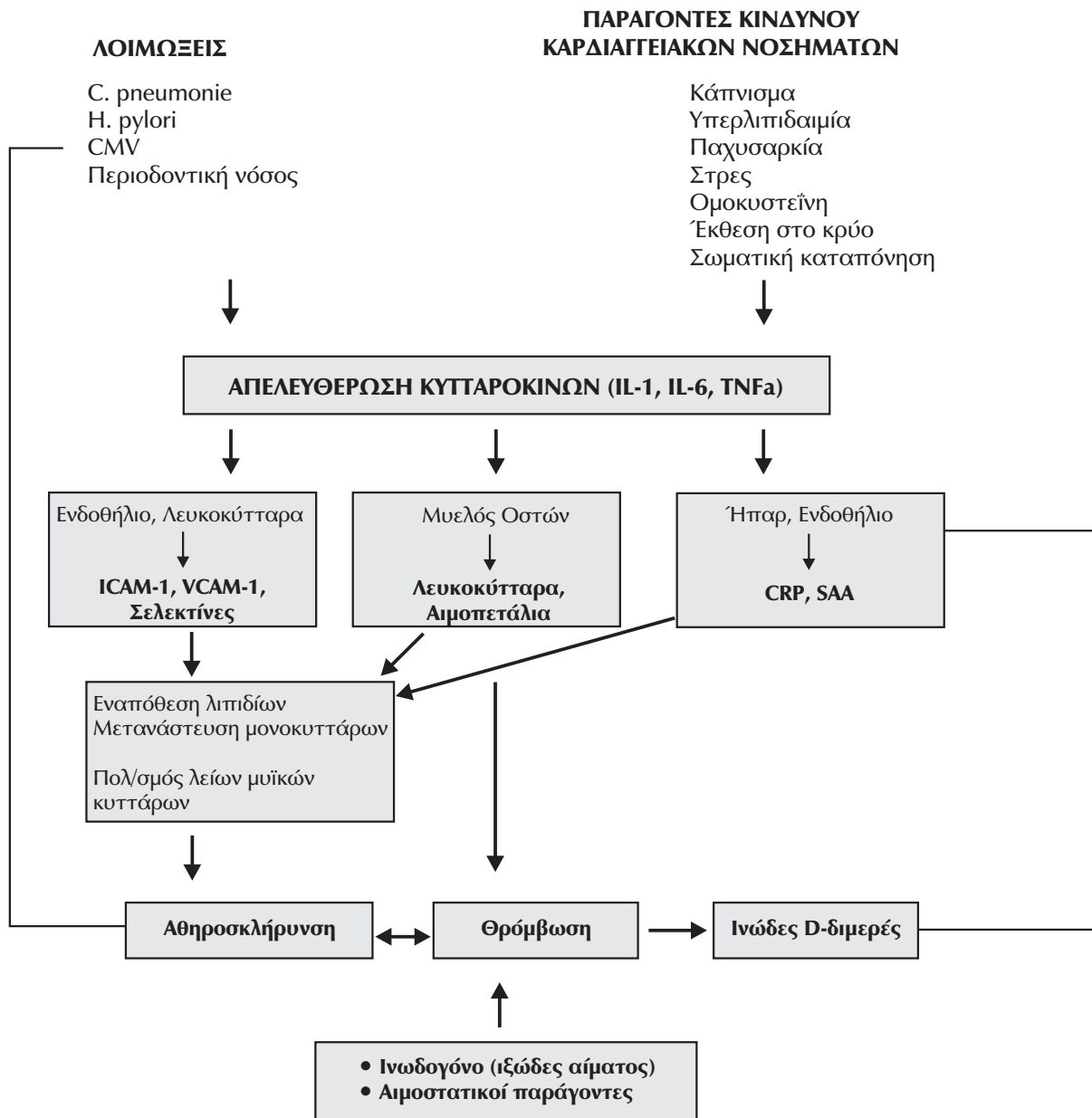
που αφορούν την περιοδοντική λοίμωξη έτσι ώστε η περιοδοντική νόσος να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου για την στεφανιαία νόσο;

Οι λοιμώξεις προκαλούν μεταβολές στο μεταβολισμό των λιπιδίων μέσω των κυτταροκινών (IL-1, TNFα), αυξάνουν τα επίπεδα του ινωδογόνου και έχουν άμεση επίδραση στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι ενδείξεις ότι οι λοιμώξεις μπορούν να προδιαθέτουν σε αθηροσκλήρυνση και ισχαιμία, ενισχύονται από μελέτες όπου ο κυτταρομεγαλοϊός και ο ιός του απλού έρπητα τύπου 2 έχουν ανιχνευθεί σε αθηρωματικές πλάκες, ενώ αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων στη *Chlamydia pneumoniae* και στο *H. pylori* έχουν συσχετισθεί με χρόνια στεφανιαία νόσο και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (Raquette και συν. 2007). Πρόσφατες μελέτες ενισχύουν τις ενδείξεις για την αιτιολογική σχέση των νοσημάτων αυτών μετά από θεραπευτική παρέμβαση με αντιμικροβιακά φάρμακα (Gupta & Camm 1998, Stone και συν. 2003). Επίσης εγκεφαλική ισχαιμία έχει συσχετισθεί με λοιμώξεις στοματικής προέλευσης (περιοδοντίτιδα, ακρορριζικά αποστήματα κ.ά.) (Syrjanen και συν. 1989, Grau και συν. 1997). Σε πειραματικό επίπεδο έχει βρεθεί ότι ο *S. sanguis* και ο *P. gingivalis* προάγουν τη συνάθροιση των αιμοπεταλίων ενώ ο *P. gingivalis* παρουσία δίαιτας με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, αυξάνει και διατηρεί υψηλά τα επίπεδα της προσταγλανδίνης E_2 προάγοντας τη φλεγμονώδη απάντηση (Herzberg & Meyer 1998). Οι Joshipura και συν. (2004) αναφέρουν ότι παρουσία περιοδοντικής νόσου, τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), των λιποπρωτεϊνών χαμηλού μοριακού βάρους (LDL) και του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου των ιστών είναι αυξημένα.

Η περιοδοντική λοίμωξη κατά κύριο λόγο μπορεί να αποτελέσει σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα για τα καρδιαγγειακά νοσήματα λόγω του μεγάλου αριθμού βακτηρίων στις οδοντικές επιφάνειες, της έντασης της ανοσολογικής απάντησης από το συνεχές μικροβιακό ερεθισμό, της διήθησης των περιοδοντικών ιστών από φλεγμονώδη στοιχεία, καθώς και λόγω της έκτασης και της χρονιότητάς της.

Στο Σχήμα 1 περιγράφονται οι πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων, οι λοιμώξεις αλλά και οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων οδηγούν στην αθηροσκλήρυνση και στη θρόμβωση των αγγείων. Οι παράγοντες αυτοί οδηγούν στην απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1, IL-6, TNFα) οι οποίες ενεργοποιούν τρεις βασικούς μηχανισμούς “κλει-

διά” της φλεγμονώδους απάντησης. Συγκεκριμένα, το ενδοθήλιο και τα λευκοκύτταρα εκφράζουν προσκολλητικά μόρια (ICAM-1, VCAM-1, E και P σελεκτίνες) τα οποία διευκολύνουν τη μετανάστευση και προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο τοίχωμα των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων στην περιοχή της φλεγμονής, ενώ από το μυελό των οστών παράγονται αιμοπετάλια και



Σχήμα 1. Μηχανισμοί συσχέτισης των λοιμώξεων και άλλων παραγόντων κινδύνου με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Τροποποιημένος από Lowe G.D.O (2001). Ann Periodontol 2001.

λευκοκύτταρα και υπό την επίδραση κυρίως της IL-6 στο ήπαρ, τροποποιείται η σύνθεση και παραγωγή των πρωτεϊνών της οξείας φάσης (CRP, αμυλοειδές A, ινωδογόνο κ.ά.) με αύξηση των επιπέδων τους στο αίμα (Lowe 2001, Paquette και συν. 2007, Heinrich και συν. 1990).

Τα επίπεδα της CRP στο αίμα αυξάνουν ταχύτερα απ' ό,τι οι άλλες πρωτεΐνες και αποτελούν πρώιμη μέτρηση ενδεικτική οξείας ιστικής βλάβης.

Σημαντικό ρόλο στην αιτιολογική σχέση της περιοδοντικής νόσου με την αθηροσκλήρυνση φαίνεται ότι διαδραματίζουν οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS) των Gram αρνητικών βακτηρίων και τα μονοκύτταρα/μακροφάγα.

Λιποπολυσακχαρίτες

Οι λιποπολυσακχαρίτες διαχέονται μέσα από το εξελκωμένο προσπεφυκός επιθήλιο στο συνδετικό ιστό των ούλων και στη συνέχεια στην κυκλοφορία. Το μεγαλύτερο ποσό όμως των λιποπολυσακχαριτών δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος και είναι μάλλον απίθανο να βρίσκονται ελεύθεροι, εκτός βεβαίως των περιπτώσεων της βακτηραιμίας που η απελευθέρωσή τους στην κυκλοφορία γίνεται άμεσα από τα βακτήρια. Οι λιποπολυσακχαρίτες έχουν επίδραση στην ακεραιότητα του ενδοθηλίου, στη σύνθεση των προσταγλανδινών, στο ιξώδες του αίματος, στην πήξη του αίματος και στη λειτουργία των αιμοπεταλίων, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο της αθηροσκλήρυνσης (Lowe 1998, Kinane 1998, Lowe 2001).

Η δραστηριότητα των LPS μπορεί να αυξάνεται ή να μειώνεται ανάλογα με ποιες πρωτεΐνες τους δεσμεύουν. Η αλβουμίνη, η λακτοφερίνη και η τρανσφερίνη, οι οποίες βρίσκονται άφθονες στον περιοδοντικό θύλακο, τους αδρανοποιούν. Η σύνδεσή τους όμως με τις πρωτεΐνες του πλάσματος προάγει τη δράση τους με την ενεργοποίηση των μονοκυττάρων / μακροφάγων, ουδετερόφιλων, ενδοθηλιακών κυττάρων κ.ά. Η κυτταρική ενεργοποίηση προάγει στη συνέχεια την απελευθέρωση κυτταροκινών, χημειοτακτικών παραγόντων και άλλων μεσολαβητών της φλεγ-

μονής. Η σύνδεση των LPS με τις πρωτεΐνες του πλάσματος οδηγεί επίσης στο σχηματισμό λιποπρωτεϊνών, στη συσσώρευσή τους στο ενδοθήλιο καθώς και στη προαγωγή ή έναρξη σχηματισμού αθηρωματικών πλακών.

Κυτταροκίνες (IL-1, IL-6, TNFa) που παράγονται από τα μακροφάγα, αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου λιποπρωτεϊνική λιπάση αυξάνοντας τη λιπιδαιμία αλλά ταυτόχρονα αποτελούν και παράγοντες υπερρυθμίσεως της ανοσολογικής απάντησης. Οι κυτταροκίνες όμως, όπως και άλλοι μεσολαβητές της φλεγμονής, έχουν βραχεία δράση και είναι μάλλον απίθανο να μεταφέρονται από την περιοχή της περιοδοντικής φλεγμονής στα στεφανιαία αγγεία και να συσσωρεύονται εκεί. Πιθανότερα το ρόλο αυτό να παίζουν τα μονοκύτταρα / φαγοκύτταρα τα οποία εμφανίζουν έντονη δραστηριότητα (υπερενεργά κύτταρα).

Υπερενεργά μονοκύτταρα / φαγοκύτταρα

Τα κύτταρα αυτά μπορεί να αποτελούν ειδικό κυτταρικό υποπληθυσμό σε ευαίσθητα άτομα ή να ενεργοποιούνται και να αποκτούν την αυξημένη δραστηριότητά τους σε ασθενείς με λοιμώξεις. Η τελευταία εκδοχή μπορεί να συμβεί όταν τα κύτταρα αυτά διέρχονται από περιοχές με υψηλή περιεκτικότητα σε φλεγμονογόνους παράγοντες (κυτταροκίνες, προσταγλανδίνες κ.ά.), ενεργοποιούνται και στη συνέχεια ενεργοποιούν και άλλα κύτταρα (ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα - PMNs) που μπορούν να δρουν σε απομακρυσμένες περιοχές με αγγειακές βλάβες.

Τα μονοκύτταρα / μακροφάγα εισδύουν στο ενδοθήλιο των αγγείων, πέπτουν λιποπρωτεΐνες (LDL) και η άθροιση εστέρων χοληστερόλης στο κυτταρόπλασμά τους τα μετατρέπει σε αφρώδη κύτταρα (foam cells). Έτσι, συμμετέχουν μέσω της κατακράτησης λιπιδίων στο σχηματισμό αθηρωματικών πλακών αλλά απελευθερώνουν και ένζυμα ή άλλους παράγοντες (αυξητικός παράγων αιμοπεταλίων) προάγοντας το σχηματισμό θρόμβων.

Ο ενεργός ρόλος των μακροφάγων ερευνάται σήμερα και με ειδικές λειτουργίες που μπορεί να αναπτύσσουν τα κύτταρα αυτά στις αθηρωματι-

κές βλάβες. Συγκεκριμένα, μελέτες εστιάζουν στο ρόλο των διαμεμβρανικών υποδοχέων TLR (Toll-like Receptors) και του παράγοντα NF-kB (Nuclear Factor-kappa B) οι οποίοι ρυθμίζουν τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις (Hajishengallis και συν. 2002, Nichols και συν. 2001). Οι TLRs (TLR₁, TLR₂ και TLR₄) είναι σημαντικοί υποδοχείς που εκφράζονται στην κυτταρική μεμβράνη των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων, των μονοκυττάρων/μακροφάγων και των δενδριτικών κυττάρων, αναγνωρίζουν ποικιλία μικροβιακών αντιγόνων και ενεργοποιούν καλύτερα τα αμυντικά κύτταρα του ξενιστή (σε σχέση με άλλους κυτταρικούς υποδοχείς όπως π.χ. ο CD₁₄) επειδή διαθέτουν διαμεμβρανικό τμήμα το οποίο μεταφέρει το σήμα στο εσωτερικό του κυττάρου.

Ο TLR₄ είναι απαραίτητος για την ενεργοποίηση των μακροφάγων από τους λιποπολυσακχαρίτες (LPS), ενώ ο TLR₂ απαντά στις μικροβιακές λιποπρωτεΐνες και πεπτιδογλυκάνες. Τα δεδομένα μέχρι σήμερα δείχνουν ότι οι TLRs μπορεί να ασκούν προστατευτική ή καταστρεπτική δράση (με αποδόμηση των ιστών) ανάλογα με το πώς ρυθμίζουν τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις και αυτό εξαρτάται από τη φύση της νόσου και τον λοιμογόνο παράγοντα. Όπως προκύπτει από *in vitro* μελέτες και ανοσοϊστοχημικές μελέτες, οξειδωμένες χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (ox-LDL) αφενός υπερρυθμίζουν την έκφραση των TLR₄ στα μακροφάγα και αφετέρου τα υπερενεργά μακροφάγα (TLR₄ θετικά) διηθούν τις αθηρωματικές βλάβες (Xu και συν. 2001, Edfeldt και συν. 2002). Περιοδοντοπαθογόνοι μικροοργανισμοί (*P. gingivalis*, *B. forsythus*) διεγείρουν την έκφραση των TLRs υποδοχέων και ρυθμίζουν τον μεταβολισμό των LDL. Η διέγερση αυτή των μακροφάγων οδηγεί στην παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF α , IL-1). Έτσι, περιοδοντοπαθογόνοι μικροοργανισμοί οι οποίοι έχουν απομονωθεί στις αθηρωματικές βλάβες μπορεί να ευθύνονται για την υπερενεργοποίηση των μακροφάγων και την οξείδωση των λιπιδίων, συμβάλλοντας στον παθογενετικό μηχανισμό της αθηροσκλήρυνσης.

Ο NF-kB ανακαλύφθηκε πριν από μια δεκαετία περίπου και θεωρείται ένας κρίσιμος παρά-

γων μεταγραφής (transcription factor) ο οποίος ρυθμίζει ανοσιακές και φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Ο NF-kB ενεργοποιείται από τους TLRs και τις οξειδωμένες LDL αλλά κατευθύνει και την έκφραση των TLRs και η δραστηριότητά του (NF-kB) βρέθηκε αυξημένη στις αθηρωματικές βλάβες. Η μειωμένη ροή του αίματος στα αθηρωματικά αγγεία αυξάνει την έκφραση του NF-kB στα ενδοθηλιακά κύτταρα (Gerszten και συν. 1999). Ο μηχανισμός ενεργοποίησης του NF-kB στην αθηρογένεση παραμένει άγνωστος, η ενεργοποίησή του όμως μπορεί να αποτελεί ένα "κλειδί" που συνδέει την αθηροσκλήρυνση με την περιοδοντική νόσο.

Επιδημιολογικές μελέτες

Μελέτες επιπολασμού (case-control studies) (Mattila και συν. 1989, Mattila και συν. 1993) αλλά και μακροχρόνιες μελέτες κοούρτις (cohort studies) (DeStefano και συν. 1993, Mattila και συν. 1995, Joshipura και συν. 1996, Beck και συν. 1996, Genco και συν. 1997, Morrison και συν. 1999, Arbes και συν. 1999, Hujoel και συν. 2000, Wu και συν. 2000, Howell και συν. 2001, Beck και συν. 2001, Hung και συν. 2004, Engbretson και συν. 2005, Abnet και συν. 2005) (Πίν.1), έχουν συσχετίσει γενικά τις στοματικές λοιμώξεις και ιδιαίτερα την περιοδοντίτιδα με τη στεφανιαία νόσο και όλες έχουν δείξει αυξημένο σχετικό κίνδυνο αφού εξαιρεθούν άλλοι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο. Ο σχετικός κίνδυνος στις μελέτες αυτές κυμάνθηκε από 1.2-7.0, ωστόσο όμως κίνδυνος <2.0 θα μπορούσε να θεωρηθεί μέτριος στις περιπτώσεις που δεν εξαιρέθηκαν πλήρως οι άλλοι παράγοντες κινδύνου (π.χ κάπνισμα, παχυσαρκία κ.ά.).

Αδυναμίες στο μεθοδολογικό σχεδιασμό που πιθανά μειώνει την αξία ή τη δυνατότητα σύγκρισης των μελετών αυτών, αποτελούν τα παρακάτω:

α) Η περιοδοντική νόσος αξιολογήθηκε με διαφορετικές μετρήσεις όπως είναι το επίπεδο του οστού, ο συνδυασμός περιοδοντικής νόσου-τερηδώνων και περιακρορριζικών αλλοιώσεων, ο

Πίνακας 1. Σχέση στοματικής κατάστασης και καρδιαγγειακών νοσημάτων (επιδημιολογικές μελέτες).

Μελέτη	Συσχέτιση	Μέτρηση κινδύνου*
Mattila και συν. (1989)	Ολικός Οδοντικός Δείκτης	OR = 1.3
Mattila και συν. (1993)	"	OR = 1.4
De Stefano και συν. (1993)	Π.Δ. Russell	RR = 1.2 - 1.72
Mattila και συν. (1995)	Ολικός Οδοντικός Δείκτης	HR = 1.2
Joshiyura και συν. (1996)	Απώλεια δοντιών	RR = 1.7
Beck και συν. (1996)	Απώλεια οστού - Βάθος θυλάκων	OR = 1.5, 1.9, 2.8
Genco και συν. (1997)	Απώλεια οστού	OR = 2.7
Morrison και συν. (1999)	Ουλίτιδα - Περιοδοντίτιδα	RR = 3.4, 3.6, 6.9
Arbes και συν. (1999)	Απώλεια πρόσφυσης (>3mm)	OR = 3.8
Hujoel και συν. (2000)	Π.Δ. Russell	HR = Μη σημαντικός (ουλίτιδα) HR = 1.14 (περιοδοντίτιδα)
Wu και συν. (2000)	Π.Δ. Russell (τροποποιημένος)	RR = 1.2 (ουλίτιδα) RR = 2.1, 2.9 (περιοδοντίτιδα) RR = 1.4, 2.1 (ανοδοντία)
Howell και συν. (2001)	Ιστορικό Π.Ν. (αυτοαναφορά)	RR = 1.01, 1.13
Beck και συν. (2001)	Απώλεια πρόσφυσης (≥3mm)	OR = 1.3
Hung και συν. (2004)	Απώλεια δοντιών	RR = 1.36 (άνδρες) 1.64 (γυναίκες)
Engbretson και συν. (2005)	Απώλεια οστού	OR = 3.64
Abnet και συν. (2005)	Απώλεια δοντιών	RR = 1.29 (έμφραγμα) 1.12 (εγκεφαλ.επεισόδιο)

*OR= Odds Ratio, HR= Hazard Risk, RR= Relative Risk

πεπερασμένος σήμερα περιοδοντικός δείκτης του Russell, ερωτηματολόγιο με αυτοαναφορά στην περιοδοντική νόσο κ.ά.

β) Μελέτες που χρησιμοποιούν δεδομένα του NHANES-I (National Health and Nutrition Examination Survey-I) βασίζονται μόνο στην αρχική περιοδοντική κατάσταση (baseline), ενώ στο διάστημα μέχρι την εμφάνιση του καρδιαγγειακού νοσήματος μπορεί τα άτομα να ανέπτυξαν κάποια μορφή περιοδοντικής νόσου λόγω της θετικής συσχέτισής της με την ηλικία, ενώ άλλα να είχαν υποστεί θεραπευτική αντιμετώπιση. Έτσι, η αδυναμία να ελεγχθούν μεταβολές στην περιοδοντική κατάσταση μπορεί να αποδυναμώνει τη σχέση περιοδοντικής νόσου – στεφανιαίας νόσου.

Μικροβιολογικές - ανοσολογικές μελέτες

Οι Genco και συν. (1999) σε 97 ασθενείς με μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και 233 μάρτυρες χωρίς καρδιακή νόσο, ανέφεραν ότι είναι σημαντικά πιθανότερο οι ασθενείς με καρδιοπάθεια να έχουν *P. gingivalis* (OR = 2.5) και *B. forsythus* (OR = 2.9). Οι Desvarieux και συν. (2005) σε άτομα με προχωρημένη περιοδοντική νόσο, χρησιμοποιώντας τεχνική DNA, συσχέτισαν θετικά την παρουσία 11 περιοδοντοπαθογόνων με την αθηροσκλήρυνση των καρωτίδων (OR=3.64). Οι Pussinen και συν. (2004) σε 6.950 Φιλανδούς συσχέτισαν θετικά την παρουσία αντισωμάτων στον *P. gingivalis* και *A. actinomycetemcomitans* με το εγκεφαλικό επεισόδιο (θανατηφόρο ή μη θανατηφόρο – O.R.=2.6). Οι Beck και συν. (2005) συ-

σχετίζοντας την παρουσία IgG αντισωμάτων σε 17 περιοδοντοπαθολογικούς μικροοργανισμούς και αθηροσκληρώσεως των καρωτίδων σε 15.792 άτομα, αναφέρουν θετική σχέση μεταξύ αντισωμάτων στον *C. rectus* και αύξηση του πάχους των τοιχωμάτων των καρωτίδων $\geq 1\text{mm}$ (O.R.=2.3). Γνωστά περιοδοντοπαθολογικά (*P. gingivalis*, *A.a.*, *B. forsythus* κ.ά.) έχουν βρεθεί σε αθηρωματικές πλάκες σε ανθρώπους, ενώ ο *P. gingivalis* έχει την ικανότητα εισβολής στα ενδοθηλιακά κύτταρα των στεφανιαίων αγγείων και των καρωτίδων, όπως απεδείχθη σε κυτταρικές καλλιέργειες (Beck & Offenbacher 2001). Οι *S. sanguis* και *P. gingivalis* προάγουν την ενεργοποίηση και συνάθροιση των αιμοπεταλίων (δημιουργία θρόμβων), μιμούμενοι στην κυτταρική τους επιφάνεια πρωτεΐνες του κολλαγόνου που παίζουν τον ίδιο ρόλο στη φυσιολογική αιμόσταση (Herzberg & Meyer 1998).

Πειραματικές μελέτες σε ποντικούς στους οποίους εμφύτευσαν συσκευή που περιείχε τον *P. gingivalis* έδειξαν, αφενός την ενεργοποίηση των πρωτεϊνών της οξείας φάσης (CRP, SAA) και άλλων μεσολαβητών της φλεγμονής (IL-6, MMP-2 κ.ά.) (Chung και συν. 2000, Lalla και συν. 2003) και αφετέρου, ότι παρόλο ότι ο *P. gingivalis* εμβολιάστηκε σε απομακρυσμένη περιοχή από το ήπαρ και την αορτή, βρέθηκε σε αυτά 3 εβδομάδες μετά την εμφύτευση της συσκευής και ενοχοποιήθηκε επίσης για την προαγωγή και ενασβεσίωση των αθηρωματικών πλακών (Geva και συν. 2000). Έχει βρεθεί επίσης, ότι ο *P. gingivalis* προάγει την ενεργοποίηση της ενδοθηλίνης, ενός ισχυρού αγγειοσυσπαστικού παράγοντα που εμπλέκεται στην υπέρταση (Awano και συν. 1999).

Ο *P. gingivalis* και πιθανόν και άλλα περιοδοντοπαθολογικά, προάγουν την παραγωγή υπεροξειδίων από τα μακροφάγα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία οδηγούν στην οξειδωση των LDL του ορού (ox LDL) αυξάνοντας έτσι την τοπική φλεγμονώδη απάντηση. Ο *P. gingivalis* προάγει επίσης την μετατροπή των μακροφάγων σε "αφρώδη κύτταρα" (foam cells) με την πέψη λιπιδίων. Τα αφρώδη κύτταρα αποτελούν σημαντικό χαρακτηριστικό του σχηματισμού των αθηρωματικών πλακών. Όλα τα παραπάνω δείχνουν ένα

δυσνητικό ρόλο του *P. gingivalis* να μεσολαβεί στην οξειδωση του LDL, στο σχηματισμό των αφρώδων κυττάρων και στη ρήξη των αθηρωματικών πλακών (Kuramitsu και συν. 2001). Οι Pussinen και συν. (2005) συσχέτισαν θετικά την παρουσία των *P. gingivalis* και *A. actinomycetemcomitans* με το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το θάνατο από στεφανιαία νόσο.

Περιοδοντική νόσος και πρωτεΐνες οξείας φάσης

Οι λοιμώξεις γενικά, οδηγούν σε αύξηση των πρωτεϊνών της οξείας φάσης. Τα επίπεδα της CRP βρέθηκαν αυξημένα σε άτομα με προχωρημένη περιοδοντίτιδα (Slade και συν. 2000, Noack και συν. 2001). Αυξημένα επίπεδα CRP έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα, τόσο σε υγιή άτομα, όσο και σε άτομα με ιστορικό στεφανιαίας νόσου (Koenig και συν. 1999).

Σε πρόσφατη μελέτη οι Deliargyris και συν. (2004) μελέτησαν τη συχνότητα εμφάνισης (επιπολασμός) των περιοδοντικών θυλάκων σε άτομα με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, καθώς και αν η παρουσία των θυλάκων σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα CRP. Ο επιπολασμός των θυλάκων στα άτομα με έμφραγμα του μυοκαρδίου βρέθηκε να είναι περίπου 3 φορές υψηλότερος (48%) από αυτόν που παρατηρήθηκε στους μάρτυρες (17%) ή έχει αναφερθεί σε επιδημιολογικές μελέτες στον γενικό πληθυσμό (10-15%). Παράλληλα, η παρουσία των θυλάκων αποτέλεσε σ' αυτή τη μελέτη έναν ισχυρό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου που σχετίστηκε με αυξημένα, κατά 65%, επίπεδα της CRP. Σε προγενέστερη μελέτη της ίδιας ερευνητικής ομάδας διαπιστώθηκε ότι, η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) η οποία προάγει την παραγωγή της CRP από το ήπαρ, ήταν αυξημένη στα άτομα με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο και κυρίως όταν αυτό συνοδευόταν από νέκρωση του μυοκαρδίου. Η IL-6 είναι κυτταροκίνη που συμμετέχει στον παθογενετικό μηχανισμό της περιοδοντικής νόσου.

Οι D' Aiuto και συν. (2004) σε πιλοτική μελέτη

διερεύνησαν την επίπτωση που έχει η προχωρημένη γενικευμένη περιοδοντίτιδα στην πρόκληση συστηματικής φλεγμονής. Συγκεκριμένα, η μεθοδολογία αφορούσε την επίπτωση της μη χειρουργικής περιοδοντικής θεραπείας (φάση ελέγχου της φλεγμονής), σε υγιή κατά τα άλλα άτομα, στα επίπεδα της CRP και της IL-6 σε διάστημα παρακολούθησης 6 μηνών. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική μείωση των επιπέδων της CRP και IL-6 στο αίμα, ιδίως στα άτομα που ανταποκρίθηκαν καλύτερα στη θεραπεία.

Η περιοδοντική νόσος και τα καρδιαγγειακά νοσήματα έχουν κοινούς παράγοντες κινδύνου και το γεγονός αυτό καθιστά δύσκολη την εξαγωγή συμπερασμάτων που θα στηρίζονται σε ισχυρές ενδείξεις ή αποδείξεις, εάν δηλαδή η περιοδοντική νόσος αποτελεί πραγματικά παράγοντα κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Από τις μελέτες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα, προκύπτει μια μέτρια αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε άτομα με περιοδοντική νόσο. Παραμένει να διευκρινισθούν οι ακριβείς παθογενετικοί μηχανισμοί που πιθανόν συσχετίζουν τα δύο νοσήματα και κυρίως, να υπάρξουν μακροχρόνιες μελέτες στις οποίες η περιοδοντική νόσος να προϋπάρχει του καρδιαγγειακού επεισοδίου αλλά και παρεμβατικές μελέτες στις οποίες θα διερευνηθεί η επίδραση της περιοδοντικής θεραπείας στη συστηματική φλεγμονή και τελικώς στη μείωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Την τελευταία δεκαετία, σποραδικές μελέτες έρχονται να συνδέσουν την περιοδοντική νόσο με πνευμονοπάθειες αποφρακτικού τύπου. Διάφοροι αιτιολογικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την πιθανή σχέση της περιοδοντικής νόσου με νοσήματα του αναπνευστικού. Αυτοί είναι: α) εισρόφηση περιοδοντοπαθογόνων μικροοργανισμών στους πνεύμονες και πρόκληση λοίμωξης, β) μέσω υδρολυτικών ενζύμων του σάλιου τα οποία είναι δυνατόν να τροποποιήσουν τις

βλεννογόνιες επιφάνειες, διευκολύνοντας έτσι την προσκόλληση και τον αποικισμό παθογόνων του αναπνευστικού. Τα υδρολυτικά αυτά ένζυμα αυξάνουν σε ποσότητα παρουσία περιοδοντικής νόσου, γ) μέσω υδρολυτικών ενζύμων του σάλιου τα οποία πιθανόν καταστρέφουν το προστατευτικό σιαλικό υμένιο που περιβάλλει τα βακτήρια, μειώνοντας έτσι την ικανότητα προσκόλλησής τους στις μουκίνες των εκκρίσεων των βλεννογόνων, δ) κυτταροκίνες περιοδοντικής προέλευσης ενδεχομένως να τροποποιούν το επιθήλιο των πνευμόνων προάγοντας την λοίμωξη από παθογόνα του αναπνευστικού (Rose και συν. 2000).

Η φτωχή στοματική υγιεινή φαίνεται να προδιαθέτει σε επακόλουθη λοίμωξη των πνευμόνων. Το μικροβιακό υμένιο φιλοξενεί μικροοργανισμούς δυνητικούς να προκαλέσουν πνευμονία και κυρίως αυτό αφορά άτομα ιδρυματικά, νοσηλεύμενα και ηλικιωμένα με χαμηλό επίπεδο στοματικής υγιεινής (Scannapieco 2006).

Τα επιδημιολογικά δεδομένα προέρχονται από 3 σημαντικές μελέτες (2 μελέτες επιπολασμού και 1 κουόρτις). Οι Scannapieco και συν. (1998) χρησιμοποίησαν τα δεδομένα του NHANES-I και έδειξαν, ότι τα άτομα με τη χειρότερη στοματική υγιεινή είχαν 4,5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν χρόνια αποφρακτικού τύπου αναπνευστική νόσο σε σχέση με τα άτομα που είχαν καλύτερα επίπεδα στοματικής υγιεινής.

Προέκταση της μελέτης αυτής αποτελεί η μελέτη των Scannapieco και Ho (2001) οι οποίοι χρησιμοποίησαν τα δεδομένα του NHANES-III και συσχέτισαν την απώλεια πρόσφυσης με την πνευμονοπάθεια. Τα άτομα με περιοδοντική νόσο (μέσος όρος απώλειας πρόσφυσης 3mm) είχαν πιθανότητα 1,45 φορές υψηλότερη να έχουν πνευμονοπάθεια αποφρακτικού τύπου σε σχέση με τα άτομα χωρίς περιοδοντική νόσο και αφού εξαιρέθηκαν γνωστοί παράγοντες κινδύνου για την πνευμονοπάθεια (διαβήτης, κάπνισμα, κατάχρηση αλκοόλ κ.ά.).

Οι Hayes και συν. (1998) χρησιμοποίησαν μακροχρόνια δεδομένα (25 χρόνια) από το VA Normative Aging Study και συσχέτισαν την απώλεια του φατνιακού οστού με πνευμονοπάθειες

αποφρακτικού τύπου. Ο λόγος πιθανοτήτων (odds ratio) σ' αυτή τη μελέτη βρέθηκε 1.77.

Παρεμβατικές μελέτες, δηλαδή μελέτες οι οποίες διερευνούν την προστατευτική δράση θεραπευτικών παρεμβάσεων στον επιπολασμό των νοσημάτων, έδειξαν ότι η χρήση οδοντόβουρτσας και στοματοπλυμάτων χλωρεξιδίνης (0.12% ή 0.2%) και ιωδιούχου ποβιδόνης 1% μείωσαν τον κίνδυνο των νοσοκομειακών λοιμώξεων και των πνευμονιών. Συγκεκριμένα, οι De Riso και συν. (1996) έδειξαν ότι ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε καρδιαγγειακές χειρουργικές επεμβάσεις και οι οποίοι έκαναν χρήση στοματοπλύματος χλωρεξιδίνης 0.12% x 2 ημερησίως, εμφάνισαν ενδονοσοκομειακή λοίμωξη σε ποσοστό 4.6% σε σχέση με τους μάρτυρες (13.3% - OR= 0.32). Οι Fourrier και συν. (2000) σε ασθενείς με μηχανική υποστήριξη της αναπνευστικής λειτουργίας και χρήση γέλης χλωρεξιδίνης 0.2% x 3 ημερησίως, αναφέρουν ποσοστό ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων 26.6%, ενώ στους μάρτυρες 56.6% (OR= 0.27). Τέλος, οι Yoneyama και συν. (1999) αναφέρουν ότι με τη χρήση οδοντόβουρτσας και διαλύματος ιωδιούχου ποβιδόνης 1% x 1 ημερησίως, το ποσοστό πνευμονιών ανερχόταν στην ομάδα ελέγχου στο 11.4% και στους μάρτυρες στο 18.6%, σε άτομα με περίθαλψη στο σπίτι. Σε πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη και σε ασθενείς διασωληνωμένους σε μονάδες εντατικής θεραπείας διερευνήθη η επίδραση διαλύματος χλωρεξιδίνης 0.2% στην επίπτωση της πνευμονίας και τον αποικισμό της οδοντικής μικροβιακής πλάκας από πνευμονοπαθογόνους μικροοργανισμούς (Fourrier και συν. 2005). Παρόλο ότι δεν υπήρξε διαφορά στην επίπτωση της πνευμονίας μεταξύ ομάδας ελέγχου και ομάδας μαρτύρων, τα άτομα στην ομάδα ελέγχου (χρήση χλωρεξιδίνης) είχαν σαφώς λιγότερα πνευμονοπαθογόνα μικρόβια στην οδοντική μικροβιακή πλάκα σε σχέση με τους μάρτυρες. Όπως επισημαίνουν οι Garcia και συν. (2001) σε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, ενώ παρατηρείται στατιστική σημαντικότητα στα αποτελέσματα, το μέγεθος του αναφερόμενου κινδύνου είναι μικρό και το αδύναμο σημείο στις παρεμβατικές αυτές μελέτες είναι ότι δεν α-

ναφέρεται η στοματική κατάσταση των ασθενών.

Προοπτικές μακροχρόνιες μελέτες και καλύτερα σχεδιασμένες παρεμβατικές μελέτες θα επιβεβαιώσουν ή όχι αυτή τη σχέση. Όπως αναφέρθηκε ήδη για τη σχέση της περιοδοντικής νόσου και των καρδιαγγειακών νοσημάτων, η περιοδοντική κατάσταση θα πρέπει να αξιολογείται με σύγχρονα διαγνωστικά κριτήρια και οπωσδήποτε να προηγείται (ως νόσος) του κλινικού αποτελέσματος (πνευμονοπάθεια).

ΠΡΩΩΡΟΙ ΤΟΚΕΤΟΙ ΚΑΙ ΕΛΛΙΠΟΒΑΡΗ ΝΕΟΓΝΑ

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, πρόωρος χαρακτηρίζεται ο τοκετός που συμβαίνει σε 37 εβδομάδες κύησης και ελλιποβαρές όταν το νεογνό κατά τη γέννηση έχει σωματικό βάρος 2500 gr. Η πρόωρη γέννηση και το χαμηλό βάρος του νεογνού έχουν συσχετισθεί με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα του νεογνού αλλά και αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών της υγείας της μητέρας. Περιβαλλοντικοί παράγοντες (κάπνισμα, αλκοόλ, χρήση ναρκωτικών ουσιών κ.ά.), συστηματικά νοσήματα (π.χ. υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική νόσος κ.ά), γενετικοί παράγοντες και λοιμώξεις, συσχετίζονται αιτιολογικά με τους πρόωρους τοκετούς. Οι παράγοντες αυτοί ταξινομούνται ως πρωτογενείς όταν εμφανίζονται πριν την εγκυμοσύνη και δευτερογενείς όταν εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Bobetsis και συν. 2006, Michalowitz & Durand 2007). Ο πιο σταθερός προγνωστικός παράγων πρόωρου τοκετού αποτελεί το ιστορικό πρόωρου τοκετού. Οι λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος ευθύνονται για το 30-50% των πρόωρων γεννήσεων (Goldenberg και συν. 2000). Τα τελευταία 20 χρόνια παρατηρείται αυξανόμενο ενδιαφέρον αν η περιοδοντική νόσος σχετίζεται με επιπλοκές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Από τις μελέτες οι οποίες προσεγγίζουν το θέμα και την πιθανή σχέση της περιοδοντικής νόσου και των επιπλοκών στην εγκυμοσύνη (πρόωρα και ελλιποβαρή νεογνά), 16 είναι μελέτες επιπο-

λασμού (case-control studies), 9 είναι μελέτες κουόρτις (cohort studies) και 3 είναι τυχαιοποιημένες μελέτες παρέμβασης (randomized controlled trials). Από τις μελέτες επιπολασμού, 7 έδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ περιοδοντικής νόσου και επιπλοκών στην εγκυμοσύνη (Goepfert και συν. 2004, Jarjoura και συν. 2005, Jeffcoat και συν. 2001, Offenbacher και συν. 1996, Radnai και συν. 2004, Mokeem και συν. 2004, Canakci και συν. 2004), σε 6 μελέτες οι διαφορές δεν ήταν σημαντικές (Buduneli και συν. 2005, Davenport και συν. 2002, Gibbs 2001, Moore και συν. 2005, Noack και συν. 2005, Xiong και συν. 2006), ενώ σε 3 μελέτες οι διαφορές στη σημαντικότητα ήταν σε οριακά επίπεδα (Dasanayake 1998, Sembene και συν. 2000, Louro και συν. 2001). Στις μελέτες οι οποίες έδειξαν σημαντική συσχέτιση, η πιθανότητα ήταν μέχρι και 7.5 φορές υψηλότερη να υπάρχουν επιπλοκές στην εγκυμοσύνη όταν υπήρχε περιοδοντική νόσος σε σχέση με τους μάρτυρες (άτομα χωρίς περιοδοντίτιδα).

Οι μελέτες επιπολασμού είναι αναδρομικές μελέτες στις οποίες μια ομάδα ατόμων τα οποία έχουν μια συγκεκριμένη νόσο ή κατάσταση (π.χ. πρόωρος τοκετός), συγκρίνεται με ομάδα ατόμων χωρίς νόσο ή κατάσταση και διερευνάται εάν τα άτομα με νόσο έχουν εκτεθεί σε παράγοντες κινδύνου στους οποίους τα άτομα χωρίς νόσο δεν είχαν εκτεθεί (Barnett & Hyman 2006). Στις μελέτες αυτές το αδύναμο σημείο είναι ότι δεν είναι γνωστό αν ο παράγων κινδύνου (περιοδοντική νόσος) προϋπάρχει της επιπλοκής στην εγκυμοσύνη (πρόωρος τοκετός). Επιπλέον, διαφορές στα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της περιοδοντικής νόσου στις διάφορες μελέτες, δημογραφικά στοιχεία (ηλικία, φυλή κ.ά) αλλά και ποια είναι η επιπλοκή στην εγκυμοσύνη (πρόωρος τοκετός, ελλιποβαρή νεογνά ή και τα δύο ταυτόχρονα) με την οποία συσχετίζεται η περιοδοντική νόσος, ευθύνονται για τις παρατηρούμενες διαφορές στις μελέτες.

Στις μελέτες κουόρτις, ο παράγων κινδύνου (στην προκειμένη περίπτωση η περιοδοντική νόσος) προϋπάρχει της εγκυμοσύνης και τα άτομα αυτά παρακολουθούνται για τις πιθανές επιπλο-

κές στην εγκυμοσύνη. Πέντε μελέτες κουόρτις έδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ περιοδοντικής νόσου και επιπλοκών στην εγκυμοσύνη (Dortbudak και συν. 2005, Lopez και συν. 2002, Offenbacher και συν. 2006, Offenbacher και συν. 2001, Boggess και συν. 2003), 2 μελέτες δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές (Marin και συν. 2005, Holbrook και συν. 2004), ενώ σε 2 μελέτες η σημαντικότητα κυμάνθηκε σε οριακά επίπεδα (Rajapakse και συν. 2005, Romero και συν. 2002). Στις μελέτες με τη σημαντική συσχέτιση, ο κίνδυνος για την έγκυο με περιοδοντική νόσο να έχει επιπλοκές στην εγκυμοσύνη ήταν μέχρι και 20 φορές υψηλότερος σε σχέση με την έγκυο χωρίς περιοδοντική νόσο. Οι Offenbacher και συν. (2006) συσχέτισαν την εξέλιξη της περιοδοντικής νόσου σε έγκυες με μέτρια ή προχωρημένη περιοδοντίτιδα με τον πρόωρο τοκετό. Οι πρόωροι τοκετοί ήταν σημαντικά υψηλότεροι στα άτομα με προχωρημένη περιοδοντίτιδα (28.6%) σε σχέση με τα υγιή (11.2%) αλλά και τα άτομα με μέτρια περιοδοντίτιδα (19.0%). Η σχέση μεταξύ περιοδοντικής νόσου και πρόωρου τοκετού ήταν ισχυρότερη όταν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρατηρήθηκε εξέλιξη της περιοδοντικής νόσου (αύξηση του βάρους των θυλάκων και της απώλειας πρόσφυσης). Στην ενεργό περιοδοντική νόσο οι περιοδοντοπαθολογικοί μικροοργανισμοί ενεργοποιούν έντονα τον ξενιστή και αυτοί ακριβώς οι μηχανισμοί έχουν ενοχοποιηθεί για τις επιπλοκές στην εγκυμοσύνη.

Οι τυχαιοποιημένες μελέτες παρέμβασης διερευνούν την επίδραση που μπορεί να έχει η θεραπεία της περιοδοντικής νόσου στις επιπλοκές στην εγκυμοσύνη. Από τις 3 μελέτες, μία έχει δείξει στατιστικά σημαντική μείωση των πρόωρων και ελλιποβαρών νεογνών (2.5% και 8.6% με ή χωρίς θεραπεία αντίστοιχα $p < 0.001$) (Lopez και συν. 2002), μία μελέτη δεν έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση (13.5% και 18.9% με ή χωρίς θεραπεία αντίστοιχα $p = 0.36$) (Mitchell-Lewis και συν. 2001), ενώ στην τρίτη τα αποτελέσματα ήταν οριακά (Jeffcoat και συν. 2003). Οι τυχαιοποιημένες μελέτες παρέμβασης δίδουν πάντα ισχυρότερες ενδείξεις σε σχέση με τις μελέτες επιπολασμού λόγω του ότι αποφεύγονται οι αδυναμίες των τελευταίων.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, στις λοιμώξεις διεγείρεται ο ανοσολογικός μηχανισμός με έντονη παραγωγή μεσολαβητών της φλεγμονής (κυτταροκίνες, προσταγλανδίνες, μεταλλοπρωτεϊνάσες). Οι παράγοντες αυτοί δυναμικά προκαλούν σύσπαση των λείων μυών του μυϊκού χιτώνα της μήτρας αλλά εξασθενίζουν και τις μεμβράνες που περιβάλλουν το έμβρυο προκαλώντας πρόωρη ρήξη. Όσο εντονότερη είναι η ανοσολογική απάντηση και η παραγωγή μεσολαβητών της φλεγμονής, τόσο περισσότερο αναμενόμενες πρέπει να είναι οι επιπλοκές στην εγκυμοσύνη. Περιοδοντοπαθολογικοί μικροοργανισμοί έχουν ανιχνευθεί στο αμνιακό υγρό (Bearfield και συν. 2002), ενώ οι Boggess και συν. (2005) και Madianos και συν. (2001) ανίχνευσαν υψηλότερα επίπεδα IgM αντισωμάτων έναντι περιοδοντοπαθολογικών μικροοργανισμών σε γυναίκες με πρόωρο τοκετό αλλά και στα έμβρυα. Εμβολιασμός πειραματόζων με περιοδοντοπαθολογικούς μικροοργανισμούς αλλά και η πρόκληση πειραματικής περιοδοντίτιδας, συσχετίστηκαν με μειωμένο βάρος των νεογνών και με αυξημένη παρουσία μεσολαβητών της φλεγμονής στο αμνιακό υγρό (Collins και συν. 1994, Yeo και συν. 2005, Collins και συν. 1994). Οι περιοδοντοπαθολογικοί μικροοργανισμοί τοποθετούνται σε ειδικούς μικρούς θαλάμους (chambers) από όπου απελευθερώνονται βραδέως. Οι θάλαμοι αυτοί εμφυτεύονται σε απομακρυσμένη περιοχή από τον πλακούντα και το έμβρυο, ώστε η διαδικασία να μιμείται την περιοδοντική λοίμωξη.

Παρόλο που ο λόγος πιθανοτήτων (odds ratio) και ο σχετικός κίνδυνος (relative risk) στις μελέτες με θετική συσχέτιση είναι υψηλός και ισχυρά ενδεικτικός της σχέσης περιοδοντικής νόσου και επιπλοκών κατά την εγκυμοσύνη, περισσότερες μελέτες παρακολούθησης και θεραπευτικής παρέμβασης απαιτούνται για να αποδείξουν ότι η περιοδοντική νόσος (πολυπαραγοντική νόσος) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εγκυμοσύνη, η εξέλιξη της οποίας επηρεάζεται επίσης από πολλούς παράγοντες, μερικοί από τους οποίους είναι κοινοί και εμπλέκονται στην παθογένεια της περιοδοντικής νόσου.

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ετερογενή ομάδα μεταβολικών δυσλειτουργιών οι οποίες αφορούν στο μεταβολισμό της γλυκόζης, των ελεύθερων λιπαρών οξέων και των υδατανθράκων με τελικό αποτέλεσμα τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Η υπεργλυκαιμία οφείλεται στη μερική ή ολική έλλειψη παραγωγής της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος (ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης ή τύπος I) ή στην ελαττωματική δέσμευση της ινσουλίνης από τους υποδοχείς των κυττάρων (μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης ή τύπος II). Αναφέρονται επίσης ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου III ως σύμπτωμα άλλης νόσου ή λόγω λήψης φαρμάκων και ο τύπος IV ή διαβήτης της εγκυμοσύνης (Mealey & Ocambo 2007, Κομπόλη-Κοντοβαζαινίτη & Πανής 2002). Η χρόνια υπεργλυκαιμία έχει ως αποτέλεσμα να προσβάλλονται όργανα όπως οι νεφροί, η καρδιά, οι οφθαλμοί, αλλά και το αγγειακό και το νευρικό σύστημα. Η προσβολή των διαφόρων οργάνων οφείλεται κυρίως στις αγγειακές μεταβολές (μικροαγγειοπάθεια, μακροαγγειοπάθεια). Εργαστηριακά, η διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη γίνεται με την άμεση μέτρηση του σακχάρου του αίματος και τη δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης, ενώ η μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης χρησιμοποιείται για τις μακροχρόνιες διακυμάνσεις του σακχάρου. Διάφορες πρωτεΐνες του οργανισμού συνδέονται με τη γλυκόζη. Έτσι, η μη ενζυματική αντίδραση αιμοσφαιρίνης και γλυκόζης στα ερυθροκύτταρα (γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη) αποτελεί ιδιαίτερα σταθερή ένωση για ένα διάστημα περίπου 3 μηνών και αποτελεί άριστο δείκτη παρακολούθησης των επιπέδων της γλυκόζης για το διάστημα αυτό (Mealey & Ocambo 2007, Κομπόλη-Κοντοβαζαινίτη & Πανής 2002). Τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης 7.5% είναι ενδεικτικές ενός καλά ρυθμιζόμενου διαβήτη.

Η σχέση περιοδοντικής νόσου και σακχαρώδη διαβήτη είναι αμφίδρομη. Η περιοδοντική νόσος ως χρόνια λοίμωξη φαίνεται ότι επιβαρύνει το διαβήτη καθιστώντας δύσκολο τον έλεγχό του αλλά πιο αποδεδειγμένα, ο σακχαρώδης διαβή-

της επιβαρύνει την περιοδοντική κατάσταση. Σύμφωνα με την τελευταία ταξινόμηση των περιοδοντικών νοσημάτων, ο σακχαρώδης διαβήτης ανήκει στα νοσήματα εκείνα τα οποία παρουσιάζει μικροβιακής πλάκας αυξάνουν την ουλική φλεγμονή (νόσοι των ούλων που σχετίζονται με τη μικροβιακή πλάκα) και επηρεάζονται από συστηματικά νοσήματα (Armitage 1999). Σύμφωνα πάντα με την ταξινόμηση αυτή, ο σακχαρώδης διαβήτης δεν εντάσσεται στα νοσήματα που σχετίζονται με την περιοδοντίτιδα γιατί οι περιοδοντικές βλάβες δεν είναι ειδικές και διακριτές, ενώ τονίζεται με έμφαση, ότι ο διαβήτης μπορεί να επιβαρύνει οποιοδήποτε τύπο περιοδοντίτιδας.

Τα αυξημένα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα επηρεάζουν τη λειτουργία των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων (μειωμένη ικανότητα προσκόλλησης και διαπίδυσης από τα αγγεία, μειωμένη χημειοταξία και φαγοκυττάρωση), των μονοκυττάρων / μακροφάγων (υπερλειτουργία με αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών και μεσολαβητών της φλεγμονής) και των ινοβλαστών (μειωμένη ικανότητα επούλωσης). Το κολλαγόνο που παράγεται από τις ινοβλάστες, στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη εύκολα αποδομείται από τις μεταλλοπρωτεϊνάσες οι οποίες παράγονται σε υψηλά επίπεδα (Mealey & Ocambo 2007, Κομπόλη-Κοντοβαζαϊνίτη & Πανής 2002, Mealey 2006).

Η ακεραιότητα των τριχοειδών αγγείων επηρεάζεται από την άθροιση υψηλών επιπέδων μη αντιστρεπτών γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών (Advanced Glycation End products – AGEs) και είναι αυτή (μικροαγγειοπάθεια) η οποία ευθύνεται για τις βλάβες των διαφόρων οργάνων (π.χ. αμφιβληστροειδοπάθεια) αλλά διαδραματίζει σημα-

ντικό ρόλο και στους περιοδοντικούς ιστούς. Παρόλο ότι δεν έχουν παρατηρηθεί διαφορές στην υποουλική χλωρίδα μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ατόμων, φαίνεται ότι όλοι οι παραπάνω μηχανισμοί εμπλέκονται στον παθογενετικό μηχανισμό της περιοδοντικής νόσου τροποποιώντας και επιβαρύνοντας την περιοδοντική κατάσταση.

Στην κλασική μελέτη συσχέτισης της περιοδοντικής νόσου με το σακχαρώδη διαβήτη στους Ινδιάνους της φυλής Pima οι οποίοι εμφάνιζαν υψηλό επιπολασμό σε σακχαρώδη διαβήτη (23% τύπου II διαβήτη), αναφέρεται αυξημένη συχνότητα απώλειας πρόσφυσης και οστού σε όλες τις ομάδες ηλικιών και στα δύο φύλα, στους διαβητικούς ασθενείς (Shlossman και συν. 1990). Στην προαναφερθείσα μελέτη των Shlossman και συν. (1990) αλλά και σε μεταγενέστερη μελέτη (Emrich και συν. 1991), αναφέρεται επιπολασμός της περιοδοντικής νόσου τρεις φορές υψηλότερος σε άτομα με διαβήτη τύπου II σε σχέση με μη διαβητικά άτομα. Ο κίνδυνος εξέλιξης της περιοδοντικής νόσου είναι ακόμη μεγαλύτερος σε άτομα με μη επαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη (Tsai και συν. 2002).

Οι λοιμώξεις γενικά αποσταθεροποιούν τον σακχαρώδη διαβήτη και αυξάνουν τις απαιτήσεις σε ινσουλίνη. Όσον αφορά την επίπτωση της περιοδοντικής νόσου, ως χρόνιας λοίμωξης του στόματος, αλλά και της θεραπείας της στο σακχαρώδη διαβήτη, οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι η περιοδοντική λοίμωξη απορρυθμίζει το διαβήτη, ενώ η θεραπεία της έχει θετικά αποτελέσματα βελτιώνοντας τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (Mealey & Ocambo 2007, Mealey 2006).

Periodontal disease as a risk factor for metastatic infections

V. Panis

Abstract

The empirical observations that oral infections may cause metastatic (secondary) infections in other regions of the body formed the basis for the theory of dental focal infections a century ago. Later scientific interest focused mainly on infectious endocarditis, but also on other infections (such as brain abscesses, lung infections, etc) due to bacteremia after invasive procedures. Progress in microbiology and immunology led to a better understanding of the relationship between oral and metastatic infections. Metastatic infections may be caused by bacteremia, by the circulation of bacterial toxins, and by activation of immunologic mechanisms by the oral bacteria. A good example of this, is the correlations that have been made between chronic oral infections (especially periodontal disease) and cardiovascular diseases, chronic obstructive pulmonary diseases, pre-term low weight births and diabetes mellitus. Periodontal diseases are considered as the exposure that leads to a relative risk which ranges from 1.2 to 7.0 for cardiovascular diseases, 1.5 to 4.5 for chronic obstructive pulmonary diseases and 1.0 to 20.0 for pre-term low weight births. Large epidemiological studies have shown that diabetes mellitus is associated with an increased prevalence and severity of gingivitis and periodontitis. Adults with diabetes had a 3-fold increased risk of having periodontitis compared to non diabetic subjects.

Βιβλιογραφία

- increased risk of total death and death from upper gastrointestinal cancer, heart disease, and stroke in a Chinese population-based cohort. *International Journal of Epidemiology* **34**: 467-474.
- Arbes, S.J., Slade, G.D. & Beck, J.D. (1999) Association between extent of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack: an analysis of NHANES III Data. *Journal of Dental Research* **78**: 1777-1782.
- Armitage, G.C. (1999) Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. *Annals of Periodontology* **4**: 1-6.
- Awano, S., Ansai, T., Mochizuki, H., Yu, W., Tanzawa, K., Turner, A.J. & Takehara, T. (1999) Sequencing, expression and biochemical characterization of the *Porphyromonas gingivalis* pep O gene encoding a protein homologous to human endothelin-converting enzyme. *FEBS Letters* **460**: 139-144.
- Barnett, M.L. & Hyman, J.J. (2006) Challenges in interpreting study results. The conflict between appearance and reality. *Journal of American Dental Association* **137** (10Supplement): 32S-36S.
- Barnett, M.L. (2006) The oral-systemic disease connection. An update for the practicing dentist. *Journal of American Dental Association* **137** (10Supplement): 5S-6S.
- Bearfield, C., Davenport, E.S., Sivapathasundaram, V. & Allaker, R.P. (2002) Possible association between

- amniotic fluid microorganism infection and microflora in the mouth. *BJOG* **109**: 527-533.
- Beck, J., Elter, J., Heiss, G., Couper, D., Mauriello, S. & Offenbacher, S. (2001) Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* **21**: 1816-1822.
- Beck, J., Garcia, R., Heiss, G., Vokonas, P.S. & Offenbacher, S. (1996) Periodontal disease and cardiovascular disease. *Journal of Periodontology* **67**(Suppl): 1123-1137.
- Beck, J.D. & Offenbacher, S. (2001) The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: a State-of-the-Science Review. *Annals of Periodontology* **6**: 9-15.
- Beck, J.D., Eke, P., Lin, D., Madianos, P., Couper, D., Moss, K., Elter, J., Heiss, G. & Offenbacher, S. (2005) Associations between IgG antibody to oral organisms and carotid intima-medial thickness in community-dwelling adults. *Atherosclerosis* **183**: 342-348.
- Bobetsis, Y.A., Barros, S.P. & Offenbacher, S. (2006) Exploring the relationship between periodontal disease and pregnancy complications. *Journal of American Dental Association* **137**(10 Suppl.): 7S-13S.
- Boggess, K.A., Lieff, S., Murtha, A.P., Moss, K., Beck, J. & Offenbacher S. (2003) Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology* **101**(2): 227-231.
- Boggess, K.A., Moss, K., Madianos, P., Murtha, A.P., Beck, J. & Offenbacher, S. (2005) Fetal immune response to oral pathogens and risk of preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **193**: 1121-1126.
- Buduneli, N., Baylas, H., Buduneli, E., Turkoglu, O., Kose, T. & Dahlén, G. (2005) Periodontal infections and preterm low birth weight: a case control study. *Journal of Clinical Periodontology* **32**: 174-181.
- Canakci, V., Canakci, C.F., Canakci, H., Canakci, E., Cicek, Y., Ingeç, M., Ozgoz, M., Demir, T., Dilsiz, A. & Yagiz, H. (2004) Periodontal disease as a risk factor for pre-eclampsia: a case-control study. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* **44**(6): 568-573.
- Chung, H.J., Champagne, C.M.E., Southerland, J.H. (2000) Effects of P. gingivalis infection on atheroma formation in ApoE mice. *Journal of Dental Research* **79**(Spec.Issue): 313 (Abstr.1358).
- Collins, J.G., Smith, M.A., Arnold, R.R. & Offenbacher, S. (1994) Effects of *Escherichia coli* and *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on pregnancy outcome in the golden hamster. *Infection Immunity* **62**(10): 4652-4655.
- Collins, J.G., Windley, H.W. III, Arnold, R.R. & Offenbacher, S. (1994) Effects of a *Porphyromonas gingivalis* infection on inflammatory mediator response and pregnancy outcome in hamsters. *Infection Immunity* **62**: 4356-4361.
- D'Aiuto, F., Parkar, M., Andreou, G., Brett, P.M., Ready, D. & Tonetti, M.S. (2004) Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence? A pilot intervention study. *Journal of Clinical Periodontology* **31**: 401-411.
- Dasanayake, A.P. (1998) Poor periodontal health of the pregnant woman as a risk factor for low birth weight. *Annals of Periodontology* **3**(1): 206-212.
- Davenport, E.S., Williams, C.E., Sterne, J.A., Murad, S., Sivapathasundram, V. & Curtis, M.A. (2002) Maternal periodontal disease and preterm low birthweight: case-control study. *Journal of Dental Research* **81**: 313-318.
- Deliargyris, E.N., Madianos, P.N., Kadoma, W., Marron, I., Smith, Jr.S.C., Beck, J.D. & Offenbacher, S. (2004) Periodontal disease in patients with acute myocardial infarction: Prevalence and contribution to elevated C-reactive protein levels. *American Heart Journal* **147**(6): 1005-1009.
- DeRiso, A.J., Ladowski, J.S., Dillon, T.A., Justice, J.W. & Peterson, A.C. (1996) Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest* **109**:1556-1561.
- DeStefano, F., Anda, R.F., Kahn, H.S., Williamson, D.F. & Russell, C.M. (1993) Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Journal of British Medicine* **306**: 688-691.
- Desvarieux, M., Demmer, R.T., Rundek, T., Boden-Albala, B., Jacobs, D.R.Jr., Sacco, R.L. & Papapanou, P.N. (2005) Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Circulation* **111**: 576-582.
- Dortbudak, O., Eberhardt, R., Ulm, M. & Persson, G.R. (2005) Periodontitis, a marker of risk in pregnancy for preterm birth. *Journal of Clinical Periodontology* **32**: 42-52.
- Edfeldt, K., Swedenborg, J., Hansson, G.K. & Yan, Z-Q. (2002) Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions. A possible pathway for plaque activation. *Circulation* **105**: 1158-1161.
- Emrich, L.J., Shlossman, M. & Genco, R.J. (1991) Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Periodontology* **62**: 123-130.

- Engebretson, S.P., Lamster, I.B., Elkind, M.S., Rundek, T., Serman, N.J., Demmer, R.T., Sacco, R.L., Papapanou, P.N. & Desvarieux, M. (2005) Radiographic measures of chronic periodontitis and carotid artery plaque. *Stroke* **36**: 561-566.
- Fourrier, F., Dubois, D., Pronnier, P., Herbecq, P., Leroy, O., Desmettre, T., Pottier-Cau, E., Boutigny, H., Di Pompéo, C., Durocher, A. & Roussel-Delvallez, M.; PIRAD Study Group. (2005) Effect of gingival and dental plaque antiseptic decontamination on nosocomial infections acquired in the intensive care unit: a double-blind placebo-controlled multicenter study. *Critical Care Medicine* **33(8)**: 1728-1735.
- Fourrier, F., Cau-Pottier, E., Boutigny, H., Roussel-Delvallez, M., Jourdain, M. & Chopin, C. (2000) Effects of dental plaque antiseptic decontamination on bacterial colonization and nosocomial infections in critically ill patients. *Intensive Care Medicine* **26**: 1239-1247.
- Garcia, R.I., Nunn, M.E. & Vokonas, P.S. (2001) Epidemiologic associations between periodontal disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of Periodontology* **6**: 71-77.
- Genco, R., Chadda, S., Grossi, S., Dunford, R., Taylor, G., Knowler, W. & Pettitt, D. (1997) Periodontal disease is a predictor of cardiovascular disease in a Native American Population. *Journal of Dental Research* **76**(Spec.Issue): 408 (Abstr.3158).
- Genco, R.J., Wu, T.J., Grossi, S., Falkner, K., Zambon, J.J. & Trevisan, M. (1999) Periodontal microflora related to the risk for myocardial infarction: a case study. *Journal of Dental Research* **78**(Spec.Issue): 457 (Abstr.2811).
- Gerszten, R.E., Garcia-Zepeda, E.A., Lim, Y.C., Yoshida, M., Ding, H.A., Gimbrone, M.A.Jr., Luster, A.D., Luscinskas, F.W. & Rosenzweig, A. (1999) MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions. *Nature* **398**: 718-723.
- Geva, S., Liu, Y., Champagne, C.M.E., Southerland, J.H., Madianos, P.N. & Offenbacher, S. (2000) Porphyromonas gingivalis enhances atherosclerotic plaque calcification in ApoE(+/-) mice. *Journal of Dental Research* **79**(Spec.Issue): 516 (Abstr.2980).
- Gibbs, R.S. (2001) The relationship between infections and adverse pregnancy outcomes: an overview. *Annals of Periodontology* **6**: 153-163.
- Goepfert, A.R., Jeffcoat, M. K., Andrews, W.W., Faye-Petersen, O., Cliver, S.P., Goldenberg, R.L. & Hauth, J.C. (2004) Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. *Obstetrics and Gynecology* **104**: 777-783.
- Goldenberg, R.L., Hauth, J.C. & Andrews, W.W. (2000) Intrauterine infection and preterm delivery. *New England Journal of Medicine* **342(20)**: 1500-1507.
- Grau, A.J., Buggle, F., Ziegler, C., Schwarz, W., Meuser, J., Tasman, A.J., Bühler, A., Benesch, C., Becher, H., Hacke, W. (1997) Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Stroke* **28**: 1724-1729.
- Gupta, S. & Camm, A.J. (1998) Chlamydia pneumoniae antimicrobial therapy and coronary heart disease: a critical overview. *Coronary Artery Disease* **9**: 339-343.
- Hajishengallis, G., Sharma, A., Russell, M.W. & Genco, R.J. (2002) Interactions of Oral Pathogens With Toll-Like Receptors: Possible Role in Atherosclerosis. *Annals of Periodontology* **7**: 72-78.
- Hayes, C., Sparrow, D., Cohen, M., Vokonas, P.S. & Garcia, R.I. (1998) The association between alveolar bone loss and pulmonary function: the VA Dental Longitudinal Study. *Annals of Periodontology* **3**: 257-261.
- Heinrich, P.C., Castell, J.V. & Andus, T. (1990) Interleukin-6 and the acute phase response. *Journal of Biochemistry* **265**: 621-636.
- Herzberg, M.E. & Meyer, M.W. (1998) Dental plaque, platelets and cardiovascular diseases. *Annals of Periodontology* **3**: 151-160.
- Holbrook, W.P., Oskarsdottir, A., Fridjonsson, T., Einarsson, H., Hauksson, A. & Geirsson, R.T. (2004) No link between low-grade periodontal disease and preterm birth: a pilot study in a healthy Caucasian population. *Acta Odontologica Scandinavica* **62(3)**: 177-179.
- Howell, T.H., Ridker, P.M., Ajani, U.A., Hennekens, C.H. & Christen, W.G. (2001) Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians. *Journal of American College of Cardiology* **37**: 445-450.
- Hujoel, P., Drangsholt, M., Spiekerman, C. & DeRouen, T.A. (2000) Periodontal disease and coronary heart disease risk. *Journal of American Medical Association* **284**: 1406-1410.
- Hung, H.C., Joshipura, K.J., Colditz, G., Manson, J.E., Rimm, E.B., Speizer, F.E. & Willet, W.C. (2004) The association between tooth loss and coronary heart disease in men and women. *Journal of Public Health Dentistry* **64**: 209-215.
- Hunter, W. (2000) Quoted by: O' Reilly, P.G., Claffey, N.M. A history of oral sepsis as a cause of disease. *Periodontology 2000* **23**: 13-18.
- Jarjoura, K., Devine, P.C., Perez-Delboy, A., Herrera-Abreu, M., D'Alton, M. & Papapanou, P.N. (2005) Markers of periodontal infection and preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **192**: 513-519.
- Jeffcoat, M.K., Geurs, N.C., Reddy, M.S., Cliver, S.P., Goldenberg, R.L. & Hauth, J.C. (2001) Periodontal in-

- fection and preterm birth: results of a prospective study. *Journal of American Dental Association* **132**: 875-880.
- Jeffcoat, M.K., Hauth, J.C., Geurs, N.C., Reddy, M.S., Cliver, S.P., Hodgkins, P.M. & Goldenberg, R.L. (2003) Periodontal disease and preterm birth: results of a pilot intervention study. *Journal of Periodontology* **74(8)**: 1214-1218.
- Joshiyura, K.J., Rimm, E.B., Douglas, C.W., Trichopoulos, D., Ascherio, A. & Willett, W.C. (1996) Poor oral health and coronary heart disease. *Journal of Dental Research* **75**: 1631-1636.
- Joshiyura, K.J., Wand, H.C., Merchant, A.T. & Rimm, E.B. (2004) Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. *Journal of Dental Research* **83**: 151-155.
- Kinane, D.F. (1998) Periodontal Diseases. Contributions to Cardiovascular Disease: An Overview of Potential Mechanisms. *Annals of Periodontology* **3**: 142-150.
- Koenig, W., Sund, M., Frohlich, M., Fischer, H.G., Löwel, H., Döring, A., Hutchinson, W.L. & Pepys, M.B. (1999) C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA study. *Circulation* **99**: 237-242.
- Κομπόλη-Κοντοβαζανίτη, Μ., Πανής, Β. (2002) *Παθολογία Περιοδοντικών Ασθενών Με Συστηματικά Νοσήματα*. Εκδόσεις Ζαχαρόπουλος, Αθήνα, σελ. 163-178.
- Kuramitsu, H.K., Qi, M., Kang, I. & Chen, W. (2001) Role of periodontal bacteria in cardiovascular diseases. *Annals of Periodontology* **6**: 41-47.
- Κωνσταντινίδης, Α.Β. (2003) *Περιοδοντολογία (Τόμος Πρώτος)*. Θεσσαλονίκη, σελ. 379-412.
- Lalla, E., Lamster, I.B., Hoffmann, M.A., Bucciarelli, L., Jerud, A.P., Tucker, S., Lu, Y., Papapanou, P.N. & Schmidt, A.M. (2003) Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology* **23(8)**: 1405-1411.
- Lopez, N.J., Smith, P.C. & Gutierrez, J. (2002) Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. *Journal of Dental Research* **81**: 58-63.
- Lopez, N.J., Smith, P.C. & Gutierrez, J. (2002) Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *Journal of Periodontology* **73(8)**: 911-924.
- Louro, P.M., Fiori, H.H., Filho, P.L., Steibel, J. & Fiori, R.M. (2001) Periodontal disease in pregnancy and low birth weight. *Journal of Pediatrics (Rio J)* **77(1)**: 23-28.
- Lowe, G.D.O. (1998) Etiopathogenesis of Cardiovascular Disease: Hemostasis, Thrombosis, and Vascular Medicine. *Annals of Periodontology* **3**: 121-126.
- Lowe, G.D.O. (2001) The Relationship Between Infection, Inflammation and Cardiovascular Disease: An Overview. *Annals of Periodontology* **6**: 1-8.
- Madianos, P.N., Lieff, S., Murtha, A.P., Boggess, K.A., Auten, R.L. Jr, Beck, J.D. & Offenbacher, S. (2001) Maternal periodontitis and prematurity. II: maternal infection and fetal exposure. *Annals of Periodontology* **6(1)**: 175-182.
- Μαντζαβίνος, Ζ.Σ. & Βρότσος, Ι.Α. (2002) *Κλινική Περιοδοντολογία*. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, σελ.67-81.
- Marin, C., Segura-Egea, J.J., Martinez-Sahuquillo, A. & Bullon, P. (2005) Correlation between infant birth weight and mother's periodontal status. *Journal of Clinical Periodontology* **32**: 299-304.
- Mattila, K., Nieminen, M., Valtonen, V.V., Rasi, V., Kesaniemi, Y., Syrjala, K., Jungul, P., Isoluoma, M., Hietaniemi, K., Jokinen, M. & Huttunen, J. (1989) Association between dental health and acute myocardial infarction. *Journal of British Medicine* **298**: 779-782.
- Mattila, K., Valle, M.S., Nieminen, M., Valtonen, V.V. & Hietaniemi, K.L. (1993) Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* **103**: 205-211.
- Mattila, K., Valtonen, V.V., Nieminen, M. & Huttunen, J.K. (1995) Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clinical Infection Diseases* **20**: 588-592.
- Mealey, B.L. & Ocambo, G.L. (2007) Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontology 2000* **44**: 127-153.
- Mealey, B.L. (2006) Periodontal disease and diabetes. A two way street. *Journal of American Dental Association* **137(10 Suppl)**: 26S-31S.
- Michalowicz, B.S. & Durand, R. (2007) Maternal periodontal disease and spontaneous preterm birth. *Periodontology 2000* **44**: 103-112.
- Mitchell-Lewis, D., Engebretson, S.P., Chen, J., Lamster, I.B. & Papapanou, P.N. (2001) Periodontal infections and preterm birth: early findings from a cohort of young minority women in New York. *European Journal of Oral Science* **109(1)**: 34-39.
- Mokeem, S.A., Molla, G.N. & Al-Jewair, T.S. (2004) The prevalence and relationship between periodontal disease and preterm low birth weight infants at King Khalid University Hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *Journal of Contemporary Dental Practice* **5(2)**: 40-56.
- Moore, S., Randhawa, M. & Ide, M. (2005) A case-control study to investigate an association between adverse pregnancy outcome and periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* **32(1)**: 1-5.
- Morrison, H., Ellison, L. & Taylor, G. (1999) Periodontal

- disease and risk of fatal coronary heart and cerebrovascular disease. *Journal of Cardiovascular Risk* **6**: 7-11.
- Nichols, T.C. Fischer, T.H., Deliargyris, E.N. & Baldwin, A.S. (2001) Role of Nuclear Factor-KappaB (NF-kB) in Inflammation, Periodontitis and Atherogenesis. *Annals of Periodontology* **6**: 20-29.
- Noack, B., Genco, R.J., Trevisan, M., Grossi, S., Zambon, J.J. & De Nardin, E. (2001) Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *Journal of Periodontology* **72**: 1221-1227.
- Noack, B., Klingenberg, J., Weigelt, J. & Hoffmann, T. (2005) Periodontal status and preterm low birth weight: a case control study. *Journal of Periodontal Research* **40**: 339-345.
- Offenbacher, S., Boggess, K.A., Murtha, A.P., Jared, H.L., Lief, S., McKaig, R.G., Mauriello, S.M., Moss, K.L. & Beck, J.D. (2006) Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstetrics and Gynecology* **107**: 29-36.
- Offenbacher, S., Katz, V., Fertik, G., Collins, J., Boyd, D., Maynor, G., McKaig, R. & Beck, J. (1996) Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *Journal of Periodontology* **67**: 1103-1113.
- Offenbacher, S., Lief, S., Boggess, K.A., Murtha, A.P., Madianos, P.N., Champagne, C.M., McKaig, R.G., Jared, H.L., Mauriello, S.M., Auten, R.L. Jr, Herbert, W.N. & Beck, J.D. (2001) Maternal periodontitis and prematurity. I: obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Annals of Periodontology* **6**(1): 164-174.
- Page, R.C. (1998) The Pathobiology of Periodontal Diseases May Affect Systemic Diseases: Inversion of a Paradigm. *Annals of Periodontology* **3**: 108-120.
- Paquette, D.W., Brodala, N. & Nichols, J.C. (2007) Cardiovascular disease, inflammation, and periodontal infection. *Periodontology 2000* **44**: 113-126.
- Pussinen, P.J., Alfthan, G., Rissanen, H., Reunanen, A., Asikainen, S. & Knekt, P. (2004) Antibodies to periodontal pathogens and stroke risk. *Stroke* **35**: 2020-2023.
- Pussinen, P.J., Nyyssonen, K., Alfthan, G., Salonen, R., Laukkanen, J.A. & Salonen, J.T. (2005) Serum antibody levels to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* predict the risk for coronary heart disease. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* **25**: 833-838.
- Radnai, M., Gorzo, I., Nagy, E., Urban, E., Novak, T. & Pal, A. (2004) A possible association between preterm birth and early periodontitis. A pilot study. *Journal of Clinical Periodontology* **31**: 736-741.
- Rajapakse, P.S., Nagarathne, M., Chandrasekara, K.B. & Dasanayake, A.P. (2005) Periodontal disease and prematurity among non-smoking Sri Lankan women. *Journal of Dental Research* **84**: 274-277.
- Romero, B.C., Chiquito, C.S., Elejalde, L.E. & Bernardoni, C.B. (2002) Relationship between periodontal disease in pregnant women and the nutritional condition of their newborns. *Journal of Periodontology* **73**(10): 1177-1183.
- Rose, L.F., Genco, R.J., Mealey, B.L. & Cohen, D.W. (2000) *Periodontal Medicine* B.C. Decker Inc. Hamilton Ontario.
- Scannapieco, F.A. & Ho, A.W. (2001) Potential associations between chronic respiratory disease and periodontal disease: Analysis of National Health and Nutrition Examination Survey III. *Journal of Periodontology* **72**: 50-56.
- Scannapieco, F.A. (2006) Pneumonia in nonambulatory patients. The role of oral bacteria and oral hygiene. *Journal of American Dental Association* **137**(10 Suppl.): 21S-25S.
- Scannapieco, F.A., Papandonatos, G.D. & Dunford, R.G. (1998) Associations between oral conditions and respiratory disease in a national sample survey population. *Annals of Periodontology* **3**: 251-256.
- Sembene, M., Moreau, J.C., Mbaye, M.M., Diallo, A., Diallo, P.D., Ngom, M. & Benoist, H.M. (2000) Periodontal infection in pregnant women and low birth weight babies. *Odontostomatologie Tropicale* **23**(89): 19-22.
- Shlossman, M., Knowler, W.C., Pettitt, D.J. & Genco, R.J. (1990) Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *Journal of American Dental Association* **121**: 532-536.
- Slade, G.D., Offenbacher, S., Beck, J.D., Heiss, G. & Pankow, J.S. (2000) Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *Journal of Dental Research* **79**: 49-57.
- Slots, J. & Taubman, M.A. (1992) *Contemporary Oral Microbiology and Immunology*. p.144-162, 476-510, Mosby Year Book Inc.
- Stone, A.F., Mendall, M.A., Kaski, J.C., Edger, T.M., Ripley, P., Poloniecki, J., Camm, A.J. & Northfield, T.C. (2003) Effect of treatment for Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori on markers of inflammation and cardiac events in patients with acute coronary syndromes: south Thames trial of antibiotics in myocardial infarction and unstable angina (STAMINA). *Circulation* **106**: 1219-1223.
- Syrjanen, J., Peltola, J., Valtonen, V., Iivanainen, M., Kaste, M. & Huttunen, J.K. (1989) Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged

- men. *Journal of International Medicine* **255**: 179-184.
- Tsai, C., Hayes, C. & Taylor, G.W. (2002) Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* **30(3)**: 182-192.
- Wu, T., Trevisan, M., Genco, R.J., Dorn, J.P., Falkner, K.L. & Sempos, C.T. (2000) Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease. The First National Health and Nutrition Examination Survey and its follow-up study. *Archives of Internal Medicine* **160**: 2749-2755.
- Xiong, X., Buekens, P., Fraser, W.D., Beck, J. & Offenbacher, S. (2006) Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* **113(2)**: 135-143.
- Xu, X.H., Shah, P.K., Faure, E., Equils, O., Thomas, L., Fishbein, M.C., Luthringer, D., Xu, X.P., Rajavashisth, T.B., Yano, J., Kaul, S. & Ardit, M. (2001) Toll-like receptor-4 is expressed by macrophages in murine and human lipid-rich atherosclerotic plaques and upregulated by oxidized LDL. *Circulation* **104**: 3103-3108.
- Yeo, A., Smith, M.A., Lin, D., Riche, E.L., Moore, A., Elter, J. & Offenbacher, S. (2005) *Campylobacter rectus* mediates growth restriction in pregnant mice. *Journal of Periodontology* **76**: 551-557.
- Yoneyama, T., Yoshida, M., Matsui, T., Sasaki, H. & the Oral Care Working Group. (1999) Oral care and pneumonia (letter). *Lancet* **354**: 515.

Διεύθυνση επικοινωνίας:

B. Πανής
Θηβών 2, 115 27 Γουδί
Τηλ. 210-7461 098
email: vpanis@dent.uoa.gr