

Περιοδοντικός ασθενής και χρόνια νεφρική νόσος

The periodontal patient and chronic kidney disease

Έφη Ιωαννίδου¹, George Fares²

¹Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Περιοδοντολογίας, Οδοντιατρική Σχολή, Ιατρικό Κέντρο Πανεπιστημίου Connecticut, Farmington, CT, ΗΠΑ,

²Νεφρολόγος, Νοσοκομείο Bay State, Springfield, MA, ΗΠΑ

Effie Ioannidou¹, George Fares²

¹Assistant Professor, Division of Periodontology, School of Dental Medicine, University of Connecticut Health Center, Farmington, CT, USA,

²Nephrologist, Bay State Hospital, Springfield, MA, USA

Περίληψη

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας με σημαντικές επιπλοκές όπως η νεφρική ανεπάρκεια, τα καρδιαγγειακά νοσήματα (KAN) και ο πρόωρος θάνατος. Ο μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης σχετίζεται με υψηλό επιπολασμό των ΚΑΝ. Η ΧΝΝ χαρακτηρίζεται από μια κατάσταση χρόνιας φλεγμονής που έχει συσχετιστεί με υψηλούς δείκτες θνησιμότητας. Η φλεγμονή που επάγεται μέσω των κυτοκινών εμπλέκεται στο σύνδρομο δυσθρεψιάς-φλεγμονής-αθηροσκλήρωσης που επίσης σχετίζεται με συχνές νοσοκομειακές νοσηλείες και υψηλούς δείκτες καρδιαγγειακής θνησιμότητας στους ασθενείς με ΧΝΝ. Τα ερευνητικά δεδομένα έχουν επίσης συσχετίσει την περιοδοντική νόσο με το σχηματισμό αθηροσκληρωτικών πλακών και τον αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικών επεισοδίων και περιφερικής αγγειακής νόσου. Η εμπλοκή των αυξημένων συστηματικών φλεγμονωδών μεσολαβητών έχει προταθεί ως πιθανός επεξηγηματικός μηχανισμός. Οι ασθενείς με προχωρημένη περιοδοντική νόσο παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα ιντερλευκίνης-6 και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης πλάσματος. Πρόσφατα, έχουν προκύψει στοιχεία που συσχετίζουν τη χρόνια περιοδοντίτιδα με τη ΧΝΝ. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι τόσο η ανασκόπηση των διαθέσιμων δεδομένων για τον επιπολασμό της χρόνιας περιοδοντίτιδας σε άτομα με ΧΝΝ όσο και η διερεύνηση της συσχέτισης ανάμεσα στις περιοδοντολογικές και νεφρολογικές παραμέτρους.

Περιοδοντολογικά Ανάλεκτα 2009; 20:(8)1-13

Λέξεις κλειδιά: Περιοδοντικοί νόσοι, περιοδοντίτιδα, ουλίτιδα, χρόνια νεφρική νόσος, αιμοδιάλυση, ρυθμός σπειραματικής διήθησης, χρόνια φλεγμονή.

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is a worldwide public health problem with multiple adverse outcomes such as kidney failure, cardiovascular disease (CVD), and premature death. Reduced glomerular filtration rate is associated with a high prevalence of CVD. CKD is characterized by a state of chronic inflammation that has been associated with high mortality rates. Cytokine-induced inflammation is implicated in the malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome that is also associated with frequent hospitalization and high cardiovascular mortality rates in CKD patients. Evidence has associated periodontal disease with formation of atherosclerotic plaques and an elevated risk for myocardial infarction, ischemic stroke, and peripheral arterial disease. The involvement of systemically elevated inflammatory mediators has been proposed as a possible explanatory mechanism. Elevated serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein are present in patients with severe periodontal disease. Recently, there has been some evidence associating chronic periodontitis with CKD. The aim of the present paper is to review the available evidence on the prevalence of chronic periodontitis in CKD subjects and to examine the association between periodontal and CKD parameters.

Analecta Periodontologica 2009; 20:(8)1-13

Key words: Periodontal diseases, periodontitis, gingivitis, chronic kidney disease, hemodialysis, glomerular filtration rate, chronic inflammation

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας με επιπλοκές όπως η νεφρική ανεπάρκεια, τα καρδιαγγειακά νοσήματα (KAN) και ο πρόωρος θάνατος (Levey και συν. 2005). Ως XNN ορίζεται (α) η νεφρική βλάβη διάρκειας ≥ 3 μηνών που οδηγεί σε ανωμαλίες στο ίζημα των ούρων, παθολογικά απεικονιστικά ευρήματα, ή διαταραχές σύνθεσης του αίματος και των ούρων που χαρακτηρίζουν τα «σύνδρομα νεφρικών σωληναρίων» ή (β) η μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (ΡΣΔ) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ της επιφάνειας του σώματος, διάρκειας ≥ 3 μηνών (National Kidney Foundation 2002, Levey και συν. 2005). Η ταξινόμηση της XNN (Πίνακας 1) κατά σειρά αυξανόμενης βαρύτητας βασίζεται στις τιμές του ΡΣΔ (Levey και συν. 2005).

Με βάση τις οδηγίες της «Πρωτοβουλίας για τις Συνέπειες της Νεφρικής Νόσου», ασθενείς με XNN 5ου σταδίου αντιμετωπίζονται με αιμοκάθαρση (ΑΜΚ) όταν η εβδομαδιαία νεφρική κάθαρση της ουρίας είναι μικρότερη από 2, τιμή που αποτελεί σημείο ουραιμίας (National Kidney Foundation 2002).

Οι ΗΠΑ έχουν ένα από τα τρία μεγαλύτερα ποσοστά ΑΜΚ σε παγκόσμιο επίπεδο (Αναφορά Ετησίων Νεφρικών Δεδομένων 2005). Το 2005, οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς έφτασαν σχεδόν τους 325.000 στις ΗΠΑ (3,8% περισσότεροι από το 2002) (Αναφορά Ετησίων Νεφρικών Δεδομένων 2005). Οι Coresh και συν. (2007) υπολόγισαν ότι 8 εκατομμύρια άνθρωποι στις ΗΠΑ είχαν ΡΣΔ $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ και άλλα 12 εκατομμύρια εμφάνισαν ενδείξεις μικρολευκωματουρίας. Με βάση το γεγονός ότι ο ΡΣΔ και η μικρολευκωματουρία είναι πρωτεύοντα κριτήρια για τη διάγνωση της XNN, τα παραπάνω στοιχεία υποδηλώνουν ότι ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού των ΗΠΑ έχει διαγνωστεί πρόσφατα με νεφρική νόσο και βρίσκεται σε κίνδυνο για ΑΜΚ.

Νεφρική λειτουργία, ΑΜΚ, ΚΑΝ και θνησιμότητα

Ο μειωμένος ΡΣΔ σχετίζεται με υψηλό επιπολασμό ΚΑΝ (Sarnak και συν. 2003). Ο κίνδυνος θανάτου εξαιτίας των ΚΑΝ αυξάνεται καθώς ο ΡΣΔ μειώνεται κάτω από $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ επιφάνειας του σώματος ακόμη και σε XNN σταδίου 3-5, που αποτελούν τον πληθυσμό πριν την ΑΜΚ (Go και συν. 2004). Ουσιαστικά, η κυριότερη αιτία θνησιμότητας στα αιμοκαθαιρόμενα άτομα είναι τα αυξημένα ΚΑΝ (Sarnak και συν. 2003).

Το Σύστημα Νεφρικών Στοιχείων των ΗΠΑ ανέφερε ότι μεταξύ του πρώτου και πέμπτου χρόνου επιβίωσης στην ΑΜΚ, η θνησιμότητα από ΚΑΝ αυξάνεται κατά 55-66%, ενώ τα ποσοστά άλλων αιτιών μειώνονται σχεδόν κατά 15%. Επίσης, έχουν παρατηρηθεί υψηλοί δείκτες θνητότητας σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η θνησιμότητα σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, 1 και 2 χρόνια μετά από έμφραγμα ήταν αντίστοιχα 59% και 73%, που είναι πολύ υψηλότερη σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (Sarnak και συν. 2003).

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες της παθογένεσης ΚΑΝ σε ασθενείς με προχωρημένη XNN μπορεί να διακριθούν σε κλασικούς προδιαθεσικούς παράγοντες (ηλικία, φύλο, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία) ή μη κλασικούς προδιαθεσικούς παράγοντες (ανωμαλίες μεταβολισμού ασβεστίου/φωσφόρου, υπέρμετρη αύξηση του όγκου του εξωκυττάρου υγρού, οξειδωτικό στρες, φλεγμονή, δυσθρεψία) (Uhlig και συν. 2003). Ωστόσο, υπάρχουν λιγοστές πληροφορίες για τους μη κλασικούς παράγοντες που σχετίζονται με την εξέλιξη των ΚΑΝ στους ασθενείς με XNN.

Chronic kidney disease (CKD) is a worldwide public health problem with multiple adverse outcomes such as kidney failure, cardiovascular disease (CVD), and premature death (Levey et al. 2005). CKD is defined as (a) kidney damage for ≥ 3 months leading to abnormalities in the urine sediment, pathological findings in imaging studies, or abnormalities in the composition of blood and urine that defines “tubular syndromes” or (b) glomerular filtration rate (GFR) $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ of body surface area for ≥ 3 months (National Kidney Foundation 2002, Levey et al. 2005). The classification of CKD (Table 1) in order of increasing disease severity is based on GFR values (Levey et al. 2005).

On the basis of the “Kidney Disease Outcomes Quality Initiative” guidelines, patients with CKD stage 5 are treated with hemodialysis (HD) when the weekly renal urea clearance falls below 2, which is a sign of uremia (National Kidney Foundation 2002).

The USA has one of the three highest rates of HD in the world (2005 Renal Annual Data Report). In 2005, the HD population reached nearly 325,000 cases in the US (3.8% higher than in 2002) (2005 Renal Annual Data Report). Coresh et al. (2007) estimated that 8 million people in the USA had GFR $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, and another 12 million had evidence of microalbuminuria. Given the fact that GFR and microalbuminuria are major criteria for the diagnosis of CKD, these data show that a large part of the USA population is newly diagnosed with renal disease and is at risk for HD.

Kidney function, HD, CVD, and mortality

Reduced GFR is associated with a high prevalence of CVD (Sarnak et al. 2003). The risk of death due to CVD increases as the GFR decreases below $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ of body surface area, even in CKD stages 3-5, which is a predialysis population (Go et al. 2004). In fact, the primary cause of mortality in HD patients is increased CVD (Sarnak et al. 2003).

The US Renal Data System reported that between the first and fifth year of HD survival, cardiovascular mortality rises by 55-66%, whereas rates of other sources of mortality fall by nearly 15% in the same period. Moreover, a high fatality rate in dialysis patients has been observed after myocardial infarction. Mortality 1 and 2 years after myocardial infarction was 59% and 73%, respectively, in HD patients which is higher than in the general population (Sarnak et al. 2003).

Risk factors involved in the pathogenesis of CVD in advanced CKD patients can be categorized as traditional risk factors (age, sex, hypertension, hyperlipidemia) or nontraditional risk factors (abnormal calcium/phosphorus metabolism, extracellular fluid volume overload, oxidative stress, inflammation, malnutrition) (Uhlig et al. 2003). However, little information is available on the nontraditional risk factors associated with the progression of CVD in CKD patients.

Πίνακας 1. Ταξινόμηση χρόνιας νεφρικής νόσου κατά σειρά αυξανόμενης βαρύτητας
Table 1. Classification of chronic kidney diseases in order of increasing severity

Στάδιο Stage	Περιγραφή χρόνιας νεφρικής νόσου Description of chronic kidney disease	ΡΣΔ/GFR (ml/min/1.73 m ²)	Σχετική ορολογία Associated terminology
1	Νεφρική βλάβη με φυσιολογικό ή υψηλό ρυθμό σπειραματικής διήθησης Kidney damage with normal or high glomerular filtration rate	≥90	Λευκοματουρία, πρωτεϊνουρία, αιματουρία Albuminuria, proteinuria, hematuria
2	Νεφρική βλάβη με ελαφρώς χαμηλό ρυθμό σπειραματικής διήθησης Kidney damage with mildly low glomerular filtration rate	60-89	Λευκοματουρία, πρωτεϊνουρία, αιματουρία Albuminuria, proteinuria, hematuria
3	Μέτρια ελάττωση ρυθμού σπειραματικής διήθησης Moderate glomerular filtration rate decrease	30-59	Χρόνια/αρχόμενη νεφρική ανεπάρκεια Chronic/early renal insufficiency
4	Σοβαρή ελάττωση ρυθμού σπειραματικής διήθησης Severe glomerular filtration rate decrease	15-29	Χρόνια/προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια Chronic/late renal insufficiency
5	Νεφρική ανεπάρκεια Kidney failure	<15	Τελικά στάδια νεφρικής νόσου, ουραμία End-stage renal disease, uremia

Δεδομένα από Levey και συν. (2005), ΡΣΔ: ρυθμός σπειραματικής διήθησης

Data from Levey et al. (2005), GFR: glomerular filtration rate

Ο ρόλος της φλεγμονής στη ΧΝΝ

Η ΧΝΝ χαρακτηρίζεται από ένα καθεστώς χρόνιας φλεγμονής που έχει συσχετιστεί με υψηλούς δείκτες θνησιμότητας (Stenvinkel και Alvestrand 2002). Η φλεγμονή που επάγεται μέσω των κυτοκινών εμπλέκεται στο σύνδρομο δυσθρενίας-φλεγμονής-αθηροσκλήρωσης (ΜΙΑ) που επίσης σχετίζεται με συχνές νοσοκομειακές νοσηλείες και υψηλούς δείκτες καρδιαγγειακής θνησιμότητας στους ασθενείς με ΧΝΝ (Stenvinkel και συν. 2002a). Το σύνδρομο ΜΙΑ καθορίζεται από την αλληλεπίδραση μεταξύ αυξημένων επιπέδων προφλεγμονωδών κυτοκινών, δυσθρενίας και αθηροσκλήρωσης σε ασθενείς με ΧΝΝ (Stenvinkel και συν. 2000). Τα αυξημένα επίπεδα των δεικτών της φλεγμονής όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) είναι γνωστοί προγνωστικοί παράγοντες των καρδιαγγειακών επιπτώσεων στο γενικό πληθυσμό αλλά και σε ασθενείς με ΧΝΝ (Rao και συν. 2005), στους οποίους συσχετίζονται με υποπρωτεϊναιμία, δυσθρενία, αντίσταση στην ερυθροποιητίνη και αυξημένη θνησιμότητα (Bergström 1995, Arici και Walls 2001).

Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία για να εξηγήσουν τα υψηλά επίπεδα φλεγμονωδών παραγόντων στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς:

1. επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας που οδηγεί σε χαμηλή απέκκριση IL-6 από τα ούρα και πυροδοτεί την παρουσία υψηλών επιπέδων κυτοκινών πλάσματος (Herbelin και συν. 1991, Brockhaus και συν. 1992, Memoli και συν. 2000),
2. υπερπαραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών που παράγονται από τον αυξημένο αριθμό των μονοκυττάρων στην κυκλοφορία (Girndt και συν. 1998),
3. επιπτώσεις οξειδωτικού στρες (Himmelfarb και συν. 2002),
4. συσσώρευση των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης λόγω μειωμένης νεφρικής κάθαρσης (Hricik και συν. 1993) που μπορούν να πυροδοτήσουν μια φλεγμονώδη αντίδραση (Li και συν. 1998, Vlassara και συν. 1988, Schwedler και συν. 2001),
5. ύπαρξη παραγόντων συννοσηρότητας, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης (Kalantar-Zadeh και συν. 2003) και
6. παρουσία παραγόντων που σχετίζονται με την ΑΜΚ όπως η βιοσυμβατότητα της μεμβράνης και το μη αποστειρωμένο διάλυμα της κάθαρσης (Stenvinkel 2002).

Τα στοιχεία από την «Καρδιολογική Μελέτη Framingham» έχουν υποδείξει ότι οι κλασικοί προδιαθεσικοί παράγοντες όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αυξημένη ηλικία, το

The role of inflammation in CKD

CKD is characterized by a state of chronic inflammation that has been associated with high mortality rates (Stenvinkel and Alvestrand 2002). Cytokine-induced inflammation is implicated in the malnutrition-inflammation-atherosclerosis (MIA) syndrome that is also associated with frequent hospitalization and high cardiovascular mortality rates in CKD patients (Stenvinkel et al 2002a). The MIA syndrome is defined by the interaction between increased proinflammatory cytokine levels, malnutrition, and atherosclerosis in CKD patients (Stenvinkel et al. 2000). Elevated levels of inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP) and interleukin (IL)-6 are known predictors of cardiovascular outcomes in the general population and in the CKD population (Rao et al. 2005), where they are linked to hypoalbuminemia, malnutrition, erythropoietin resistance, and increased mortality (Bergström 1995, Arici and Walls 2001).

Several mechanisms have been proposed in the literature to explain the high inflammatory status in the HD population:

1. deterioration of renal function leading to low urinary IL-6 excretion and triggering increased serum cytokine levels (Herbelin et al. 1991, Brockhaus et al. 1992, Memoli et al. 2000);
2. overproduction of proinflammatory cytokines caused by an elevated number of circulating monocytes (Girndt et al. 1998);
3. effects of oxidative stress (Himmelfarb et al. 2002);
4. accumulation of advanced glycation endproducts caused by decreased renal clearance (Hricik et al. 1993), which can trigger an inflammatory response (Li et al. 1998, Vlassara et al. 1988, Schwedler et al. 2001);
5. presence of comorbid factors such as diabetes mellitus (Kalantar-Zadeh et al. 2003); and
6. presence of factors related to HD including the biocompatibility of the membrane and the nonsterile dialysate (Stenvinkel 2002).

Data from the “Framingham Heart Study” has suggested that traditional factors such as hypertension, diabetes mellitus, older age, male sex, high low-densi-

ανδρικό φύλο, η αυξημένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας/ελαττωμένη λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, το κάπνισμα και το οικογενειακό ιστορικό ΚΑΝ μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση του συνολικού κινδύνου για ΚΑΝ σε ασθενείς με ΧΝΝ (Anderson και συν. 1991). Ωστόσο, πολλές συγχρονικές μελέτες έχουν προτείνει ότι η εξίσωση κινδύνου Framingham δεν επαρκεί για πλήρη προσδιορισμό του κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ σε ασθενείς με ΧΝΝ (Longenecker και συν. 2002, Sarnak και συν. 2003). Συνεπώς, άλλοι μη κλασικοί προδιαθεσικοί παράγοντες όπως η φλεγμονή, η δυσθρεψία και το οξειδωτικό στρες μπορεί να έχουν μια ποιοτικά και ποσοτικά διαφοροποιημένη προδιαθεσική σχέση με τα ΚΑΝ στους ασθενείς με ΧΝΝ, συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό (Menon και συν. 2003, Sarnack και συν. 2003). Ανάμεσα στους νεότερους παράγοντες, η εμμένουσα φλεγμονή που εκφράζεται με αυξημένες κυτοκίνες ορού ίσως είναι ο χαμένος κρίκος που μπορεί να εξηγήσει την τεράστια επιβάρυνση των ΚΑΝ στη ΧΝΝ. Αυξημένα επίπεδα CRP πλάσματος έχουν εντοπιστεί σε ένα σημαντικό ποσοστό (20-65%) ασθενών με ΧΝΝ (Vidt 2006). Επίσης, τα επίπεδα CRP έχουν συσχετιστεί σημαντικά με τον κίνδυνο μειωμένης νεφρικής κάθαρσης (Stuveling και συν. 2003). Παρόμοια, έχουν αναφερθεί υψηλότερα επίπεδα IL-6 πλάσματος σε ασθενείς με ΧΝΝ σε σχέση με αυτά του γενικού πληθυσμού, τα οποία προβλέπουν την καρδιαγγειακή θνησιμότητα στον αιμοκαθαιρόμενο υποπληθυσμό (Rao και συν. 2005). Ωστόσο, οι ακριβείς μηχανισμοί που πυροδοτούν τις αυξήσεις των επιπέδων IL-6 και CRP στο συγκεκριμένο πληθυσμό είναι προς το παρόν άγνωστοι και πιθανά πολυπαραγοντικοί.

Ουραιμία και ανοσολογική δυσλειτουργία στη ΧΝΝ

Όταν τα νεφρά αρχίσουν να υπολειπονται, μια ποικιλία μορίων που υπό φυσιολογικές συνθήκες απεκκρίνονται από τα υγιή νεφρά στα ούρα, συσσωρεύονται στον οργανισμό. Οι κατακρατημένες αυτές ενώσεις ονομάζονται ουραιμικές τοξίνες και είναι υπεύθυνες για το ουραιμικό σύνδρομο (Vanholder et al. 2003). Οι ουραιμικές τοξίνες διακρίνονται σε τρεις βασικές ομάδες: (1) μικρές υδατοδιαλυτές ενώσεις (<500 Da), (2) ενώσεις συνδεδεμένες με πρωτεΐνες (κυρίως <500 Da, αλλά εμφανίζουν κινητική συμπεριφορά παρόμοια με αυτή των μεγάλων μορίων, αφού η σύνδεση με τις πρωτεΐνες αποτρέπει την απομάκρυνσή τους, και (3) μεγάλα μόρια (>500 Da). Προς το παρόν, η ΑΜΚ παραμένει η μόνη μορφή νεφρικής υποκατατάστασης που μπορεί να μειώσει τον κατάλογο των 90 γνωστών ουραιμικών τοξινών (Vanholder και συν. 2003). Πρόσφατα δεδομένα επιβεβαίωσαν ότι η απομάκρυνση της ουρίας με ΑΜΚ δε συσχετίστηκε με την απομάκρυνση άλλων ουραιμικών τοξινών, όπως ουσιών συνδεδεμένων με πρωτεΐνες, και πιο σημαντικά, δε βελτίωσε σημαντικά τη θνησιμότητα αιμοκαθαιρόμενων ασθενών με ΧΝΝ (Eknoyan και Agodoa 2002). Στοιχεία που συγκεντρώθηκαν πρόσφατα επιβεβαιώνουν ότι μόρια που συνδέονται με πρωτεΐνες και απομακρύνονται δύσκολα με την ΑΜΚ περιλαμβάνουν την p-θειοκρεσόλη και την p-κρεσόλη, οι οποίες σύμφωνα με αναφορές καταστέλλουν τη λειτουργία των λευκοκυττάρων (Schepers και συν. 2007). Άλλες ουραιμικές ουσίες που έχουν σημαντικές παθοφυσιολογικές επιπτώσεις είναι οι πολυφωσφορικές διαδενοσίνες που ανιχνεύονται στα ηπατοκύτταρα, στο ανθρώπινο πλάσμα και στα αιμοπετάλια, και θεωρούνται ως νεότεροι ενδοθηλιογενείς αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες (Jankowski και συν. 2005).

ty lipoprotein/low high-density lipoprotein, smoking, and family history of CVD can be used in estimating the overall risk for CVD in CKD patients (Anderson et al. 1991). However, several cross-sectional studies have suggested that the Framingham risk equation is insufficient to capture the full extent of CVD risk in patients with CKD (Longenecker et al. 2002, Sarnak et al. 2003). As a result, other, nontraditional risk factors such as inflammation, malnutrition, and oxidative stress may have a qualitatively and quantitatively different risk relationship with CVD in the CKD population compared with the general population (Menon et al. 2003, Sarnak et al. 2003). Among the novel factors, persistent inflammation, usually evidenced by elevated serum cytokines, may be the missing link that could possibly explain the tremendous burden of CVD in CKD. Elevated levels of serum CRP have been found in a substantial proportion (20-65%) of patients with CKD (Vidt 2006). In addition, serum CRP levels have been significantly correlated with the risk for diminished renal filtration (Stuveling et al. 2003). Similarly, high serum IL-6 levels in CKD patients, compared with those in the general population, have been reported; these levels predicted cardiovascular mortality in the HD subset population (Rao et al. 2005). However, the exact mechanisms that trigger increases in serum IL-6 and CRP levels in this population are currently unknown and are likely to be multifactorial.

Uremia and immune dysfunction in CKD

When the kidneys start to fail functionally, a variety of molecules which are excreted by healthy kidneys into the urine under physiologic conditions, accumulate in the body. These retained compounds are called uremic toxins and they are responsible for the uremic syndrome (Vanholder et al. 2003). Three major groups of uremic toxins can be identified: (1) small water-soluble compounds (<500 Da); (2) protein-bound compounds (mostly <500 Da, but exhibit a kinetic behavior similar to large molecules because protein binding prevents their removal); and (3) large molecules (>500 Da). Currently, HD remains the only form of renal replacement therapy that reduces this inventory of 90 known uremic toxins (Vanholder et al. 2003). Recent evidence confirmed that urea removal through the HD process did not correlate with the removal of other uremic toxins such as protein-bound compounds and, more importantly, did not significantly improve mortality in CKD patients receiving HD (Eknoyan and Agodoa 2002). Newly accumulated information also confirmed that protein-bound molecules that have been "difficult to remove" through the HD process include p-cresylsulfate and p-cresol, which have been reported to suppress leukocyte activity (Schepers et al. 2007). Other uremic compounds that have an important pathophysiologic impact include the diadenosine polyphosphates that are detected in hepatocytes, human plasma, and platelets and are identified as novel endothelium-derived vasoconstrictive factors (Jankowski et al. 2005).

Οι ασθενείς με ΧΝΝ χαρακτηρίζονται από ουραιμικό περιβάλλον το οποίο σχετίζεται με ανοσοκαταστολή. Η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος στη ΧΝΝ αφορά τόσο στην έμφυτη όσο και στην επίκτητη ανοσολογική απάντηση (Kato και συν. 2008). Στην έμφυτη ανοσία υπάρχουν στοιχεία για αυξορύθμιση των εκκρινόμενων υποδοχέων αναγνώρισης προτύπων (Satomura και συν. 2006), αυξορύθμιση των ενδοκυτταρικών υποδοχέων αναγνώρισης προτύπων που περιλαμβάνουν τους υποδοχείς-ρακοςυλλέκτες των μακροφάγων SR-A και CD-36 (Ando και συν. 1996) και μειορύθμιση των σηματοδοτών υποδοχέων αναγνώρισης προτύπων στα μακροφάγα (Ando και συν. 2006). Πράγματι, η έκφραση του υποδοχέα Toll 4 ελαττώνεται σημαντικά σε ασθενείς με ΧΝΝ (Ando και συν. 2006). Επίσης, έχει επιδειχθεί ότι το ουραιμικό πλάσμα επιταχύνει την απόπτωση των ουδετερόφιλων, τα οποία παρουσιάζουν εξασθενημένη απόκριση κατά των λοιμώξεων (Cendoroglo και συν. 1999, Sela και συν. 2005). Ακόμη, η επίκτητη ανοσία στον πληθυσμό με ΧΝΝ ίσως αποδυναμώνεται εξαιτίας της δυσλειτουργίας των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (Eleftheriadis και συν. 2007). In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι ο πολλαπλασιασμός των T-λεμφοκυττάρων ελαττώνεται στο ουραιμικό περιβάλλον (Meuer και συν. 1987, Stachowski και συν. 1993).

Πληθώρα δεδομένων επιδεικνύει ότι οι ανωμαλίες της έμφυτης και επίκτητης ανοσολογικής απάντησης συμβάλλουν στην εμφάνιση αυξημένου αριθμού λοιμώξεων στην πορεία της ΧΝΝ. Οι λειτουργικές ανωμαλίες των μονοκυττάρων, των ουδετερόφιλων και των δενδριτικών κυττάρων συνδέονται άμεσα με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων σε αυτούς τους ασθενείς (Cendoroglo et al. 1999, Anding et al. 2003). Η ατελής ωρίμανση των Th λεμφοκυττάρων μπορεί επίσης να οδηγήσει σε απορρυθμισμένη ανοσολογική απάντηση και ευπάθεια σε λοιμώξεις (Ando και συν. 2005). Σαν αποτέλεσμα αυτών των διεργασιών, έχει παρατηρηθεί υψηλός επιπολασμός χρόνιων λοιμώξεων από *Chlamydia pneumoniae* και *Helicobacter pylori* σε ασθενείς με ΧΝΝ (Stenvinkel και συν. 2002b).

Αν και τα δύο σκέλη του ανοσοποιητικού συστήματος θα μπορούσαν θεωρητικά να συμμετέχουν στην περιοδοντική καταστροφή, η ακέραιη έμφυτη και επίκτητη ανοσία είναι απαραίτητες για την περιοδοντική υγεία, όπως φαίνεται από τον αυξημένο επιπολασμό της λοίμωξης σε ασθένειες που επηρεάζουν τόσο την έμφυτη (π.χ. χρόνια κοκκιοματώδης νόσος) όσο και την επίκτητη ανοσία (π.χ. HIV/AIDS) (Cohen και συν. 1985, Flemmig 1999, Scheutz και συν. 1997). Συνεπώς, με βάση τις δυσμενείς συνέπειες της ουραιμίας στην έμφυτη και επίκτητη ανοσία, οι ερευνητές υπέθεσαν ότι αυτός ο πληθυσμός θα παρουσιάζει μεγαλύτερη ευπάθεια στη χρόνια περιοδοντίτιδα. Επίσης, έχει αναφερθεί ότι οι ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου έχουν υψηλότερους δείκτες πλάκας, γεγονός που ίσως τους καθιστά περισσότερο ευπαθείς στην περιοδοντική λοίμωξη (Chen και συν. 2006).

Η περιοδοντική νόσος ως συστηματικός τροποποιητής της φλεγμονής σε ασθενείς με ΧΝΝ

Οι περιοδοντικές νόσοι είναι πολυμικροβιακές και κυρίως Gram-αρνητικές λοιμώξεις που προσβάλλουν πάνω από το 70% του ενήλικου πληθυσμού (Albandar και συν. 1999). Πρόσφατα, έχει τεκμηριωθεί η συσχέτιση της περιοδοντικής νόσου με το σχηματισμό αθηροσκληρωτικών πλακών και τον αυξημένο

CKD patients are characterized by a uremic milieu, which is associated with immunosuppression. Disturbances of the immune system in CKD involve both innate and adaptive immunity (Kato et al. 2008). In the innate system, there has been evidence of upregulation of secreted pattern-recognition receptors (Satomura et al. 2006); upregulation of endocytic pattern-recognition receptors, including macrophage scavenger receptors SR-A and CD36 (Ando et al. 1996); and downregulation of signaling pattern-recognition receptors in macrophages (Ando et al. 2006). Indeed, Toll-like receptor 4 expression has been shown to be constitutively diminished in CKD patients (Ando et al. 2006). Moreover, it was shown that uremic plasma accelerated apoptosis of neutrophils, which, at the same time, diminished their response against infection (Cendoroglo et al. 1999, Sela et al. 2005). Furthermore, adaptive immunity may be weakened in the CKD population because of impaired function of antigen-presenting cells (Eleftheriadis et al. 2007). In vitro studies have also shown that T-cell proliferation is decreased in the uremic milieu (Meuer et al. 1987, Stachowski et al. 1993).

A wealth of evidence shows that disorders of both the innate and adaptive immune systems contribute to an increased rate of infections in the course of CKD. Functional abnormalities of monocytes, neutrophils and dendritic cells are directly linked to infection risk in this patient population (Cendoroglo et al. 1999, Anding et al. 2003). Impaired maturation of Th lymphocytes may also lead to disabled immune response and infection susceptibility (Ando et al. 2005). As a result of these processes, a high prevalence of chronic infection by *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* has been observed in CKD patients (Stenvinkel et al. 2002b).

Although both arms of the immunity system could theoretically contribute to periodontal destruction, an intact innate and adaptive immunity is required for periodontal health as evidenced by the increased prevalence of infection in diseases that affect innate (e.g., chronic granulomatous disease) or adaptive immunity (e.g., HIV/AIDS) (Cohen et al. 1985, Flemmig 1999, Scheutz et al. 1997). Thus, from the adverse effects of uremia in the innate and adaptive immune systems, researchers hypothesized that this population would have higher susceptibility to chronic periodontitis. Furthermore, late-stage CKD patients have been reported to have higher plaque scores which will likely make them even more prone to periodontal infection (Chen et al. 2006).

Periodontal disease as a systemic modifier of inflammation in CKD subjects

Periodontal diseases are polymicrobial and predominantly Gram-negative infections affecting over 70% of the adult population (Albandar et al. 1999). Recently, evidence has associated periodontal disease with the formation of atherosclerotic plaques and an el-

κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου και περιφερικής αγγειακής νόσου (Beck et al. 2001, Hung et al. 2003, Joshipura et al. 2003). Η εμπλοκή των αυξημένων επιπέδων φλεγμονωδών μεσολαβητών στην κυκλοφορία έχει προταθεί ως πιθανός επεξηγηματικός μηχανισμός. Αυξημένα επίπεδα IL-6 και CRP ορού ανιχνεύονται σε άτομα με προχωρημένη περιοδοντική νόσο (Ebersole και συν. 1997). Επίσης, έχουμε επισημάνει μια σημαντική αύξηση της σύνθεσης IL-6 από κύτταρα του συνδετικού ιστού των ούλων σε χρόνιες περιοδοντικές βλάβες συστηματικά υγίων και ανοσοκατασταλαμένων ασθενών που πιθανά συνδέονται με αυτές τις συστηματικές συνέπειες (Dongari-Bagtzoglou και Ebersole 1998, Ioannidou και συν. 2006).

Τελευταία, υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για την εκτίμηση του επιπολασμού και του ρόλου της περιοδοντικής νόσου ως παράγοντα κινδύνου σε πληθυσμούς με ΧΝΝ. Οι μελέτες επιπολασμού της περιοδοντίτιδας στους ασθενείς με ΧΝΝ παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Οι εργασίες αυτές χρησιμοποίησαν διαφορετικές μεθόδους (πλήρεις ή μερικές καταγραφές), δείκτες και ορισμούς της περιοδοντίτιδας και συνεπώς, χαρακτηρίζονται από ετερογένεια. Πιο συγκεκριμένα, πολλές από τις μελέτες δε συμπεριλαμβάνουν ομάδες μαρτύρων (Naugle και συν. 1998, Duran και Erdemir 2004, Chuang και συν. 2005, Franek και συν. 2006, Buhlin και συν. 2007, Cengiz και συν. 2007). Μια μελέτη χρησιμοποίησε μεροληπτικές μεθοδεύσεις στρατολόγησης μαρτύρων (Bayraktar και συν. 2008) και, όπως αναμενόταν, δεν έδειξε διαφορά στον επιπολασμό της περιοδοντικής νόσου μεταξύ των υγίων μαρτύρων και της ομάδας ΧΝΝ. Κάποιες μελέτες χρησιμοποίησαν επίσης τεχνικές μερικών καταγραφών που είναι γνωστό ότι υποεκτιμούν τη διάγνωση και τον επιπολασμό της περιοδοντικής νόσου (Duran and Erdemir, 2004). Έξι μελέτες δεν έδειξαν διαφορά στον επιπολασμό της περιοδοντίτιδας ανάμεσα σε ασθενείς με ΧΝΝ και υγιή άτομα (Gavaldá και συν. 1999, Marakoglu και συν. 2003, Bots και συν. 2006, Castillo και συν. 2007, Sobrado-Marinho και συν. 2007, Bayraktar και συν. 2008). Ωστόσο, η περιοδοντική νόσος ήταν διαδεδομένη πάθηση σε πέντε μελέτες (Naugle et al. 1998, Duran and Erdemir 2004, Franek et al. 2006, Buhlin et al. 2007, Cengiz et al. 2007) και οι Borawski και συν. (2007) ανέφεραν υψηλότερο επιπολασμό περιοδοντίτιδας σε ασθενείς με ΧΝΝ συγκριτικά με υγιή άτομα.

Οι μελέτες συσχέτισης μεταξύ περιοδοντίτιδας και ΧΝΝ παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Όλες οι εργασίες δείχνουν μέτρια με ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στους διάφορους δείκτες της περιοδοντικής καταστροφής και στα επίπεδα κρεατινίνης ή στο ΡΣΔ σε ασθενείς με ΧΝΝ. Οι περισσότερες μελέτες ήταν συγχρονικές και μόνο δύο από αυτές ήταν διαχρονικές (Shultis και συν. 2007, Kshirsagar και συν. 2009). Οι Shultis και συν. (2007) διερεύνησαν την επίπτωση της περιοδοντίτιδας στη ΧΝΝ σε 529 ασθενείς με σακχαρώση διαβήτη τύπου 2 που παρακολούθηθηκαν για διάστημα μέχρι 22 έτη. Στην άλλη μακροχρόνια εργασία, οι Kshirsagar και συν. (2009) εξέτασαν τη σχέση ανάμεσα στην περιοδοντίτιδα και τη θνησιμότητα από ΚΑΝ σε ένα πληθυσμό 168 αιμοκαθαιρόμενων ασθενών. Ωστόσο, οι δύο διαχρονικές μελέτες δεν αναφέρουν καμία πληροφορία για τη θεραπεία της περιοδοντίτιδας κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (Shultis και συν. 2007, Kshirsagar και συν. 2009). Τέλος, λίγες μελέτες διερεύνησαν το ρόλο της χρόνιας περιοδοντίτιδας ως παράγοντα κινδύνου για τη ΧΝΝ, αλλά χωρίς να προτείνουν κάποια βιολο-

evated risk for myocardial infarction, ischemic stroke, and peripheral arterial disease (Beck et al. 2001, Hung et al. 2003, Joshipura et al. 2003). The involvement of systemically elevated inflammatory mediators has been proposed as a possible mechanism. Elevated serum levels of IL-6 and CRP are present in individuals with severe periodontal disease (Ebersole et al. 1997). In addition, we have reported a dramatic elevation of IL-6 synthesis by cells within the gingival connective tissue in chronic periodontitis lesions of systemically healthy and immunocompromised patients, possibly linked to these systemic effects (Dongari-Bagtzoglou and Ebersole 1998, Ioannidou et al. 2006).

Recently, there has been an increasing interest in assessing the prevalence and the role of periodontal disease as a risk factor in CKD populations. The prevalence studies of periodontitis in CKD patients are presented in Table 1. These studies used different methods (full vs. partial mouth probing), indices, and definitions of periodontitis and are therefore characterized by heterogeneity. More specifically, many of the studies lacked control groups (Naugle et al. 1998, Duran and Erdemir 2004, Chuang et al. 2005, Franek et al. 2006, Buhlin et al. 2007, Cengiz et al. 2007). One study used biased control group recruitment strategies (Bayraktar et al. 2008) and, as expected, showed no difference in periodontal disease prevalence between the healthy controls and the CKD group. Some studies also used partial mouth probing techniques that have been shown to underestimate periodontal disease diagnosis and prevalence (Duran and Erdemir 2004). Six studies showed no difference in prevalence of periodontitis between CKD and control subjects (Gavaldá et al. 1999, Marakoglu et al. 2003, Bots et al. 2006, Castillo et al. 2007, Sobrado-Marinho et al. 2007, Bayraktar et al. 2008). However, periodontal disease was a prevalent condition in five studies (Naugle et al. 1998, Duran and Erdemir 2004, Franek et al. 2006, Buhlin et al. 2007, Cengiz et al. 2007) and Borawski et al. (2007) reported a higher prevalence of periodontitis in CKD patients compared to healthy controls.

The association studies between periodontitis and CKD are presented in Table 2. All studies showed moderate to high association between different measures of periodontal destruction and either creatinine levels or GFR in CKD subjects. Most studies were cross-sectional and only two trials had longitudinal design (Shultis et al. 2007, Kshirsagar et al. 2009). Shultis et al. (2007) investigated the effect of periodontitis on CKD in 529 individuals with type 2 diabetes mellitus that were followed-up for up to 22 years. In the other longitudinal trial, Kshirsagar et al. (2009) examined the relationship between periodontitis and CVD mortality in a cohort of 168 patients on HD. However, both longitudinal studies lacked information related to the treatment of periodontitis throughout the follow-up years (Shultis et al. 2007, Kshirsagar et al. 2009). Finally, a few studies examined the role of chronic periodontitis as a risk factor for CKD, but offered no biologically plausible rationale (Fisher et

Πίνακας 2. Μελέτες επιπολασμού περιοδοντίτιδας ως παράγοντα κινδύνου σε πληθυσμούς με ΧΝΝ				
Δημοσίευση	Ομάδα ΧΝΝ	Ομάδα ελέγχου	Περιοδοντολογικές παράμετροι	Αποτελέσματα
Naugle και συν. 1998	45 AMK	Όχι	PDI, OHI, DMF	36% AXΠ, 9% MXΠ, 64% ↑DMF
Gavaldá και συν. 1999	105 AMK	53 υγείς	EΚΠ, PI	ΚΔ
Marakoglu και συν. 2003	36 AMK	36 υγείς	BΘ, GI, PI	ΚΔ
Duran και Erdemir 2004	299 AMK 43 ΠΡΚ	Όχι	CPITN	↑CPITN σε AMK
Chuang και συν. 2005	128 AMK	Όχι	CPITN, DMF	ΚΔ επιπολασμού ΧΠ μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών υπό AMK
Bots και συν. 2006	42 AMK	808 υγείς	BΘ, OHI, DMF	ΚΔ
Franek και συν. 2006	44 AMK	Όχι	Περιοδοντική κατάσταση	39% ΠΧΠ, 61% ΜΧΠ ή χωρίς ΧΠ
Borawski και συν. 2007	35 AMK 33 ΠΡΚ 38 ΧΝΝ	26 υγείς με ΠΧΠ 30 υγείς χωρίς ΧΠ	EΚΠ, CPITN, PI, GI	↑ βαρύτητας ΧΠ σε AMK, ΠΡΚ, ΧΝΝ
Buhlin και συν. 2007	51 ΧΝΝ	Όχι	BΘ, τερηδόνες	35% ΠΧΠ, 37% τερηδόνα
Castillo και συν. 2007	52 AMK	52 υγείς	EΚΠ, BI, PI	ΚΔ
Cengiz και συν. 2007	110 ΠΡΚ	Όχι	PDI, GI, PI	21,8% ΜΧΠ, 45,5% ΠΧΠ
Kshirsagar και συν. 2007b	103 ΧΝΝ	4.929 χωρίς ΧΝΝ	Ab κατά περιοπαθογόνων	↑Ab κατά περιοπαθογόνων σε ΧΝΝ
Sobrado-Marinho και συν. 2007	50 ΧΝΝ	64 υγείς	BΘ, PDI, OHI, DMF	ΚΔ
Bayraktar και συν. 2008	41 AMK 75 ΠΡΚ	61 υγείς	BΘ, GI, PI	ΚΔ

AMK: αιμοκάθαρση, BΘ: βάθος θυλάκου, EΚΠ: επίπεδα κλινικής πρόσφυσης, ΚΔ: καμία διαφορά, ΠΡΚ: περιτοναϊκή κάθαρση, ΧΝΝ: χρόνια νεφρική πάθηση, (A-M-Π)ΧΠ: (αρχόμενη-μέτρια-προχωρημένη) χρόνια περιοδοντίτιδα, Ab: αντισώματα, BI: δείκτης αιμορραγίας, DMF: δείκτης τερηδονισμένων, απολεσθέντων και με εμφράξεις δοντιών, CPITN: δείκτης περιοδοντικών θεραπευτικών αναγκών κοινότητας, GI: ουλικός δείκτης, OHI: δείκτης στοματικής υγιεινής, PDI: δείκτης περιοδοντικής νόσου, PI: δείκτης πλάκας, ↑ αύξηση

Table 2. Prevalence studies of periodontitis as a risk factor in CKD populations				
Reference	CKD group	Control group	Periodontal parameters	Results
Naugle et al. 1998	45 HD	No	PDI, OHI, DMF	36% ECP, 9% MCP, 64% ↑DMF
Gavaldá et al. 1999	105 HD	53 healthy	CAL, PI	ND
Marakoglu et al. 2003	36 HD	36 healthy	PD, GI, PI	ND
Duran and Erdemir 2004	299 HD 43 PD	No	CPITN	↑CPITN in HD
Chuang et al. 2005	128 HD	No	CPITN, DMF	ND in prevalence of CP between diabetic and nondiabetic HD patients
Bots et al. 2006	42 HD	808 healthy	PD, OHI, DMF	ND
Franek et al. 2006	44 HD	No	Periodontal status	39% ACP, 61% MCP or without CP
Borawski et al. 2007	35 HD 33 PD 38 CKD	26 healthy with ACP 30 healthy without CP	CAL, CPITN, PI, GI	↑ of CP severity in HD, PD, CKD
Buhlin et al. 2007	51 CKD	No	PD, caries	35% ACP, 37% caries
Castillo et al. 2007	52 HD	52 healthy	CAL, BI, PI	ND
Cengiz et al. 2007	110 PD	No	PDI, GI, PI	21.8% MCP, 45.5% ACP
Kshirsagar et al. 2007b	103 CKD	4,929 non-CKD	Ab to periopathogens	↑Ab to periopathogens in CKD
Sobrado-Marinho et al. 2007	50 CKD	64 healthy	PD, PDI, OHI, DMF	ND
Bayraktar et al. 2008	41 HD 75 PD	61 healthy	GI, PI, PPD	ND

Ab: antibodies, BI: bleeding index, HD: hemodialysis, PD: peritoneal dialysis, CAL: clinical attachment level, CKD: chronic kidney disease, (E-M-A)CP: (early-moderate-advanced) chronic periodontitis, CPITN: community periodontal index of treatment needs, DMF: decayed-missing-filled teeth index, GI: gingival index, OHI: oral hygiene index, PDI: periodontal disease index, PD: pocket depth, PI: plaque index, ND: no difference, ↑: increase

Πίνακας 3. Μελέτες συσχέτισης μεταξύ περιοδοντικής νόσου και ΧΝΝ

Δημοσίευση	Πληθυσμός	Έκθεση σε παράγοντες κινδύνου	Εκτίμηση επιπτώσεων	Αποτελέσματα
Kshirsagar και συν. 2005	110 ΧΝΝ 5.427 χωρίς ΧΝΝ	ΧΠ, CRP, ΣΔ, κάπνισμα, υπέρταση	ΡΣΔ, ΚΡ ορού	ΠΧΠ συσχετίστηκε με ↓ΡΣΔ (ORcrude = 2,2) ΠΧΠ συσχετίστηκε με ↑ΚΡ (ORcrude = 4,3) συγκριτικά με ουλίτιδα ή υγεία
Chen και συν. 2006	253 ΑΜΚ	ΧΠ, ΣΔ, κάπνισμα	Δυσθρεψία (λευκωματίνη, BUN, ΚΡ) Φλεγμονή (CRP)	ΠΧΠ συσχετίστηκε με δείκτες της δυσθρεψίας και της φλεγμονής σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς
Cengiz και συν. 2007	110 ΠΡΚ	ΧΠ	ΚΡ ορού, CRP, BUN, λευκωματίνη ορού	Συσχέτιση περιοδοντίτιδας με ΚΡ (r = 0,53) Περιοδοντική κατάσταση συσχετίστηκε με δείκτες φλεγμονής και αθηροσκλήρωσης
Kshirsagar και συν. 2007a	154 ΑΜΚ	ΧΠ, ΣΔ, υπέρταση, κάπνισμα, παχυσαρκία	Συστηματική φλεγμονή (CRP, λευκωματίνη ορού)	ΠΧΠ συσχετίστηκε με ↓λευκωματίνη (OR = 8,2) συγκριτικά με άτομα χωρίς ΧΠ, ↑CRP σε ασθενείς χωρίς ΧΠ
Shultis και συν. 2007	529 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2	ΧΠ, νοδότητα, ΣΔ, κάπνισμα, υπέρταση	ΡΣΔ, λευκοματουρία	↑ΧΝΝ σε ΠΧΠ και ΜΧΠ σε σχέση με ΑΧΠ ή υγεία
Yoshihara και συν. 2007	145 υγιείς	ΧΠ, κάπνισμα, εναπομεινόντα δόντια	24ωρη ΚΡ ούρων και κάθαρση ΚΡ, ΚΡ ορού	Συσχέτιση 24ωρης κάθαρσης ΚΡ με % θέσεων με απώλεια πρόσφυσης ≥6 mm (r = 0,30)
Fisher και συν. 2008a	421 ΧΝΝ 3.632 χωρίς ΧΝΝ	ΧΠ, νοδότητα, ΣΔ, CRP, κάπνισμα, υπέρταση	ΡΣΔ	Συσχέτιση ΧΠ με ΧΝΝ (ORcrude = 1,26)
Fisher και συν. 2008b	617 ΧΝΝ 12.330 χωρίς ΧΝΝ	ΧΠ, νοδότητα, ΣΔ, CRP, κάπνισμα, υπέρταση	ΡΣΔ	Συσχέτιση ΧΠ με ΧΝΝ (ORcrude = 3,93)
Kshirsagar και συν. 2009	168 ΑΜΚ	ΧΠ, ΣΔ, CRP, κάπνισμα, υπέρταση	Καρδιαγγειακή θνησιμότητα	ΜΧΠ και ΠΧΠ συσχετίστηκαν με καρδιαγγειακή θνησιμότητα συγκριτικά με ΑΧΠ ή υγεία (HR = 5,0)

ΑΜΚ: αιμοκάθαρση, ΚΡ: κρεατινίνη, ΠΡΚ: περιτοναϊκή κάθαρση, ΡΣΔ: ρυθμός σπειραματικής διήθησης, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος, (Α-Μ-Π)ΧΠ: (αρχόμενη-μέτρια-προχωρημένη) χρόνια περιοδοντίτιδα, BUN: άζωτο ουρίας αίματος, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, HR: αναλογία κινδύνου, r: συντελεστής συσχέτισης, ORcrude: μη προσαρμοσμένη αναλογία σχετικών πιθανοτήτων

Table 3. Association studies between periodontal disease and CKD

Reference	Study population	Exposure to risk factors	Outcome assessment	Results
Kshirsagar et al. 2005	110 CKD 5,537 non-CKD	CP, CRP, DM, smoking, hypertension	GFR, serum Cr	ACP associated with ↓GFR (ORcrude = 2.2) ACP associated with ↑Cr (ORcrude = 4.3) compared to health or gingivitis
Chen et al. 2006	253 HD	CP, DM, smoking	Malnutrition (albumin, BUN, Cr) Inflammation (CRP)	ACP was correlated with markers of malnutrition and inflammation in HD patients
Cengiz et al. 2007	110 PD	CP	Serum Cr, CRP, BUN, serum albumin	Correlation of periodontitis with Cr (r = 0.53) Periodontal status correlated with markers of inflammation and atherosclerosis
Kshirsagar et al. 2007a	154 HD	CP, DM, hypertension, smoking, obesity	Systemic inflammation (CRP, serum albumin)	ACP associated with ↓albumin (OR = 8.2) compared with non-CP, ↑CRP in patients without CP
Shultis et al. 2007	529 patients with type 2 DM	CP, edentulism, DM, smoking, hypertension	GFR, macroalbuminuria	↑CKD in ACP and MCP compared with ECP or health
Yoshihara et al. 2007	145 healthy	CP, smoking, remaining teeth	24h Cr clearance, 24 h urine Cr, serum Cr	Correlation of 24h Cr clearance with % of sites with attachment loss ≥6 mm (r = 0.30)
Fisher et al. 2008a	421 CKD 3,632 non-CKD	CP, edentulism, DM, CRP, smoking, hypertension	GFR	CP associated with CKD (ORcrude = 1.26)
Fisher et al. 2008b	617 CKD 12,330 non-CKD	CP, edentulism, DM, CRP, smoking, hypertension	GFR	CP associated with CKD (ORcrude = 3.93)
Kshirsagar et al. 2009	168 HD	CP, DM, CRP, smoking, hypertension	Cardiovascular mortality	MCP and ACP associated with cardiovascular mortality compared with ECP or health (HR = 5.0)

BUN: blood urea nitrogen, CKD: chronic kidney disease, (E-M-A)CP: (early-moderate-advanced) chronic periodontitis, CRP: C-reactive protein, Cr: creatinine, DM: diabetes mellitus, GFR: glomerular filtration rate, HD: hemodialysis, HR: hazard ratio, ORcrude: unadjusted odds ratio, PD: peritoneal dialysis, r: correlation coefficient

γικά πιθανή εξήγηση (Fisher και συν. 2008a, 2008b).

Μερικές εργασίες δεν εξέτασαν στην τελική στατιστική ανάλυση την επίδραση συγχυτικών παραγόντων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η ηλικία, που επηρεάζουν τον επιπολασμό και τη βαρύτητα τόσο της περιοδοντίτιδας όσο και της ΧΝΝ (Yoshihara και συν. 2007, Fisher και συν. 2008a, 2008b). Ειδικότερα, οι Fisher και συν. (2008b) αν και ανέφεραν αναλογία σχετικών πιθανοτήτων (OR) 5,22 (95% CI 3,19-8,53) για κάποιον αρρυθμιστο διαβητικό ασθενή με ΧΝΝ, τιμή που είναι ιδιαίτερα σημαντική, δε συμπεριέλαβαν το γλυκαιμικό έλεγχο στην ανάλυση πολλαπλής εξάρτησης ως προγνωστικό παράγοντα της ΧΝΝ. Ταυτόχρονα, η περιοδοντική νόσος (OR 3,93 με 95% CI 2,95-5,24) συμπεριλήφθηκε στην ανάλυση πολλαπλής εξάρτησης. Δεδομένου ότι ο διαβήτης θεωρείται ως ένας από τους κύριους αιτιολογικούς παράγοντες εμφάνισης ΧΝΝ, η απουσία του διαβήτη ως κατηγορικής μεταβλητής, ή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ως συνεχούς μεταβλητής από την ανάλυση πρόβλεψης αποτελεί ένδειξη συστηματικού σφάλματος.

Επιπλέον, οι Kshirsagar και συν. (2009) διερεύνησαν τη σχέση ανάμεσα στην περιοδοντική νόσο και τη θνησιμότητα εξαιτίας ΚΑΝ σε ασθενείς με ΧΝΝ και ανέφεραν ότι η μέτρια και η προχωρημένη περιοδοντίτιδα συσχετίστηκαν σημαντικά με τη θνησιμότητα από ΚΑΝ σε σύγκριση με την αρχόμενη περιοδοντίτιδα ή την υγεία (αναλογία κινδύνου 5,3 με 95% CI 1,5-18,9). Παρόλο που οι ερευνητές εξέτασαν αρχικά την περιοδοντολογική κατάσταση και παρακολούθησαν τους συμμετέχοντες για 18 μήνες, δεν ανέφεραν λεπτομέρειες για την παροχή περιοδοντικής θεραπείας που θα μπορούσε να είχε διαφοροποιήσει τη θνησιμότητα εξαιτίας των ΚΑΝ. Εξαιτίας αυτού, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων δεν είναι αξιόπιστη και το κύρος της μελέτης θεωρείται μειωμένο. Επίσης, αρχικά η ομάδα με ΧΝΝ και περιοδοντίτιδα εμφάνιζε χαμηλότερα επίπεδα CRP συγκριτικά με την ομάδα των περιοδοντικά υγιών ασθενών με ΧΝΝ, γεγονός που αντικρούει την ερευνητική υπόθεση που επικεντρώνεται στην επίπτωση της περιοδοντίτιδας στο καθεστώς της συστηματικής φλεγμονής του πληθυσμού και τη σχέση της με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα.

Η ίδια ερευνητική ομάδα εξέτασε τη συσχέτιση μεταξύ περιοδοντίτιδας και νεφρικής ανεπάρκειας σε μία ομάδα 5.537 ατόμων με γνωστές περιοδοντικές και νεφρικές παραμέτρους (Kshirsagar και συν. 2005). Οι ερευνητές βρήκαν ότι η προχωρημένη περιοδοντίτιδα συσχετίστηκε σημαντικά με τη νεφρική ανεπάρκεια που εκφράζεται με μείωση του ΡΣΔ. Επιπλέον, ανέφεραν μία σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην προχωρημένη περιοδοντίτιδα και τα μειωμένα επίπεδα κρεατινίνης. Σε μια μικροβιολογική μελέτη, οι Kshirsagar και συν. (2007b) εξέτασαν επίσης στο ίδιο πληθυσμιακό δείγμα τη συσχέτιση ανάμεσα στον τίτλο ανοσοσφαιρινών G (IgG) ορού κατά αρκετών περιοπαθογόνων που περιλάμβαναν τα *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Campylobacter rectus*, *Selenomonas noxia*, και *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα αντισωμάτων IgG ορού κατά των συγκεκριμένων περιοπαθογόνων στα άτομα με χαμηλές τιμές ΡΣΔ.

Περίληπτικά, τα δεδομένα για τον επιπολασμό της περιοδοντίτιδας σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι αντικρουόμενα. Δυστυχώς, οι δημοσιευμένες μελέτες δεν είναι απόλυτα αποδεικτικές εξαιτίας αρκετών παραγόντων όπως είναι ο σχεδιασμός, ο καθορισμός

al. 2008a, 2008b).

Some studies failed to evaluate in the final statistical analyses confounding factors such as diabetes mellitus and age, which affect the prevalence and severity of both periodontitis and CKD (Yoshihara et al. 2007, Fisher et al. 2008a, 2008b). More specifically, Fisher et al. (2008b) reported an odds ratio (OR) of 5.22 (95% CI 3.19-8.53) for an individual who is a poorly controlled diabetic patient and has CKD, which is highly significant; yet diabetic control was not included in the multivariate regression model as a predictor for CKD. Simultaneously, periodontal disease (OR 3.93, 95% CI 2.95-5.24) was included in the multivariate regression model. Given that diabetes mellitus has been reported as one of the main etiologic factors for CKD, the absence of either diabetes mellitus as a categorical variable or glycosylated hemoglobin levels as a continuous variable from a prediction model has been a sign of bias.

Furthermore, Kshirsagar et al. (2009) investigated the association between periodontal disease with CVD mortality rates in a CKD population and reported that moderate to advanced periodontitis was significantly associated with CVD mortality compared with early periodontitis or health (hazard ratio 5.3, 95% CI 1.5-18.9). Although the investigators examined the periodontal status at baseline and followed the participants for 18 months, they failed to report on the periodontal treatment status that could have altered the CVD mortality. For this reason, the interpretation of the results was unreliable and the validity of the study reduced. Moreover, at baseline, the CKD group with periodontitis had lower serum CRP levels compared with the periodontally healthy CKD group, which contradicted the research hypothesis that focused on the effect of periodontitis on the systemic inflammatory status of this population and its association with cardiovascular mortality.

The same group also examined the association between periodontitis and renal insufficiency in a cohort of 5,537 subjects for whom both periodontal and renal data were available (Kshirsagar et al. 2005). The investigators found that severe periodontitis was significantly associated with renal insufficiency as expressed by decreased GFR. In addition, they reported significant association between severe periodontitis and reduced creatinine levels. In a microbiological study, Kshirsagar et al. (2007b), also examined in the same sample population the association between serum immunoglobulin G (IgG) antibody titers to several periodontitis-related species, including *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Campylobacter rectus*, *Selenomonas noxia*, and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. The results revealed a marked increase in serum IgG to periopathogens among subjects with low GFR.

In summary, the evidence on the prevalence of periodontitis in the CKD population has been conflicting. Unfortunately, the published studies are not conclusive because of several issues: study design,

των επιπτώσεων, ο υπολογισμός της στατιστικής ισχύος, και τα διάφορα συστηματικά σφάλματα. Με βάση αυτούς τους περιορισμούς, η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να επικεντρωθεί στα ακόλουθα: (1) πρόταση ενός πιθανού βιολογικού μηχανισμού που συνδέει την ουραιμία, την περιοδοντική λοίμωξη και τη συστηματική φλεγμονή, (2) επιλογή κατάλληλης ομάδας ελέγχου με το ιατρικό υπόβαθρο και την ποικιλομορφία του γενικού πληθυσμού, (3) πρόβλεψη για στατιστική στάθμιση των συγχυτών όπως είναι ο διαβήτης, που παίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στη ΧΝΝ όσο και στην περιοδοντίτιδα, (4) περιορισμός του ερευνητικού πρωτοκόλλου σε μη καπνιστές, προσέγγιση ενδεδειγμένη για συγχυτικούς παράγοντες που δεν μπορούν να υπολογιστούν κατάλληλα (ποσό καπνού που καταναλώθηκε, χημική σύνθεση καπνού, ένταση καπνίσματος) και (5) πλήρης περιοδοντική εξέταση και ταυτόχρονη αξιολόγηση της συστηματικής φλεγμονής.

Δηλώσεις/Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχουν οικονομικά ή άλλα ενδιαφέροντα σε σχέση με την παρούσα δημοσίευση.

outcome definitions, statistical power calculations, and various forms of bias. On the basis of these limitations, future research should focus on the following: (1) providing a biologically plausible hypothesis that links uremia, periodontal infection, and systemic inflammation; (2) selection of an appropriate control group that captures the medical background and diversity of the general population; (3) appropriate statistical control for confounders such as diabetes that play an important role in both CKD and periodontitis; (4) restriction of the research protocol to nonsmokers, which is a standard research approach whenever a confounding factor cannot be appropriately measured (i.e., amount of tobacco used, chemical composition of smoke, smoking intensity); and (5) complete clinical periodontal examination and concurrent systemic inflammatory assessment.

Acknowledgements

The authors declare that there are no financial or other conflicts of interest related to this publication.

Βιβλιογραφία - Bibliography

- Albandar, J. M., Brunelle, J. A. & Kingman, A. (1999) Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *Journal of Periodontology* **70**, 13-29.
- Anderson, K. M., Odell, P. M., Wilson, P. W. & Kannel, W. B. (1991) Cardiovascular disease risk profiles. *American Heart Journal* **121**, 293-298.
- Anding, K., Gross, P., Rost, J. M., Allgaier, D. & Jacobs, E. (2003) The influence of uraemia and haemodialysis on neutrophil phagocytosis and antimicrobial killing. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* **18**, 2067-2073.
- Ando, M., Lundkvist, I., Bergström, J. & Lindholm, B. (1996) Enhanced scavenger receptor expression in monocyte-macrophages in dialysis patients. *Kidney International* **49**, 773-780.
- Ando, M., Shibuya, A., Tsuchiya, K., Akiba, T. & Nitta, K. (2006) Reduced expression of Toll-like receptor 4 contributes to impaired cytokine response of monocytes in uremic patients. *Kidney International* **70**, 358-362.
- Ando, M., Shibuya, A., Yasuda, M., Azuma, N., Tsuchiya, K., Akiba, T. & Nitta, K. (2005) Impairment of innate cellular response to in vitro stimuli in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* **20**, 2497-2503.
- Arici, M. & Walls, J. (2001) End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? *Kidney International* **59**, 407-414.
- Bayraktar, G., Kurtulus, I., Kazancioglu, R., Bayramgurler, I., Cintan, S., Bural, C., Bozfakioglu, S., Besler, M., Trabulus, S. Issever, H. & Yildiz, A. (2008) Evaluation of periodontal parameters in patients undergoing peritoneal dialysis or hemodialysis. *Oral Diseases* **14**, 185-189.
- Beck, J. D., Elter, J. R., Heiss, G., Couper, D., Mauriello, S. M., 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.
- Bergström, J. (1995) Nutrition and mortality in hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology* **6**, 1329-1341.
- Borawski, J., Wilczyńska-Borawska, M., Stokowska, W. & Myśliwiec, M. (2007) The periodontal status of pre-dialysis chronic kidney disease and maintenance dialysis patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* **22**, 457-464.
- Bots, C. P., Poorterman, J. H., Brand, H. S., Kalsbeek, H., van Amerongen, B. M., Veerman, E. C. & Nieuw Amerongen, A. V. (2006) The oral health status of dentate patients with chronic renal failure undergoing dialysis therapy. *Oral Diseases* **12**, 176-180.
- Brockhaus, M., Bar-Khayim, Y., Gurwicz, S., Frensdorff, A. & Haran, N. (1992) Plasma tumor necrosis factor soluble receptors in chronic renal failure. *Kidney International* **42**, 663-667.
- Buhlin, K., Bárány, P., Heimbürger, O., Stenvinkel, P. & Gustafsson, A. (2007) Oral health and pro-inflammatory status in end-stage renal disease patients. *Oral Health & Preventive Dentistry* **5**, 235-244.
- Castillo, A., Mesa, F., Liébana, J., García-Martínez, O., Ruiz, S., García-Valdecasas, J. & O'Valle, F. (2007) Periodontal and oral microbiological status of an adult population undergoing haemodialysis: a cross-sectional study. *Oral Diseases* **13**, 198-205.
- Cendoroglo, M., Jaber, B. L., Balakrishnan, V. S., Perianayagam, M., King, A. J. & Pereira, B. J. (1999) Neutrophil apoptosis and dysfunction in uremia. *Journal of the American Society of Nephrology* **10**, 93-100.
- Cengiz, M. I., Bal, S., Gökçay, S. & Cengiz, K. (2007) Does periodontal disease reflect atherosclerosis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients? *Journal of Periodontology* **78**, 1926-1934.
- Chen LP, Chiang CK, Chan CP, Hung KY, Huang CS (2006) Does periodontitis reflect inflammation and malnutrition status in hemodialysis patients? *American Journal of Kidney Diseases* **47**, 815-822.
- Chuang, S. F., Sung, J. M., Kuo, S. C., Huang, J. J. & Lee, S. Y. (2005) Oral and dental manifestations in diabetic and nondiabetic uremic patients receiving hemodialysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontics* **99**, 689-695.
- Cohen, M. S., Leong, P. A. & Simpson, D. M. Phagocytic cells in periodontal defense. Periodontal status of patients with chronic granulomatous disease of childhood. *Journal of Periodontology* **56**, 611-617.
- Coresh, J., Selvin, E., Stevens, L. A., Manzi, J., Kusek, J. W., Eggers, P., Van Lente, F. & Levey, A. S. (2007) Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *The Journal of the American Medical Association* **298**, 2038-2047.
- Dongari-Bagtzoglou, A. I. & Ebersole, J. L. (1998) Increased presence of interleukin-6 (IL-6) and IL-8 secreting fibroblast subpopulations in adult periodontitis. *Journal of Periodontology* **69**, 899-910.
- Duran, I. & Erdemir, E. O. (2004) Periodontal treatment needs of patients with renal disease receiving haemodialysis. *International Dental Journal* **54**, 274-278.
- Ebersole, J. L., Machen, R. L., Steffen, M. J. & Willmann, D. E. (1997) Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clinical and Experimental Immunology* **107**, 347-352.
- Eknoyan, G. & Agodoa, L. (2002) On improving outcomes and quality of dialysis care, and more. *American Journal of Kidney Diseases* **39**, 889-891.
- Eleftheriadis, T., Antoniadi, G., Liakopoulos, V., Kartsios, C. & Stefanidis, I. (2007) Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. *Seminars in Dialysis* **20**, 440-451.
- Fisher, M. A., Taylor, G. W., Papapanou, P. N., Rahman, M. & Debanne, S. M. (2008a) Clinical and serologic markers of periodontal infection and chronic kidney disease. *Journal of Periodontology* **79**, 1670-1678.
- Fisher, M. A., Taylor, G. W., Shelton, B. J., Jamerson, K. A., Rahman, M., Ojo A.O. & Sehgal, A. R. (2008b) Periodontal disease and other nontraditional risk factors for CKD. *American Journal of Kidney Diseases* **51**, 45-52.
- Flemmig, T. F. (1999) Periodontitis. *Annals of Periodontology* **4**, 32-38.
- Franek, E., Blaschkyk, R., Kolonko, A., Mazur-Psonka, L., Łangowska-Adamczyk, H., Kokot, F. & Wiecek, A. (2006) Chronic periodontitis in hemodialysis patients with chronic kidney disease is associated with elevated serum C-reactive protein concentration and greater intima-media thickness of the carotid artery. *Journal of Nephrology* **19**, 346-351.
- Gavaldá, C., Bagán, J., Scully, C., Silvestre, F., Milián, M. & Jiménez, Y. (1999) Renal hemodialysis patients: oral, salivary, dental and periodontal findings in 105 adult cases. *Oral Diseases* **5**, 299-302.
- Girndt, M., Sester, U., Kaul, H. & Kohler, H. (1998) Production

- of proinflammatory and regulatory monokines in hemodialysis patients shown at a single-cell level. *Journal of the American Society of Nephrology* **9**, 1689-1696.
- Go, A. S., Chertow, G. M., Fan, D., McCulloch, C. E. & Hsu, C. Y. (2004) Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England Journal of Medicine* **351**, 1296-1305.
- Herbelin, A., Ureña, P., Nguyen, A. T., Zingraff, J. & Descamps-Latscha, B. (1991) Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure. *Kidney International* **39**, 954-960.
- Himmelfarb, J., Stenvinkel, P., Ikizler, T. A. & Hakim, R. M. (2002) The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney International* **62**, 1524-1538.
- Hricik, D. E., Schulak, J. A., Sell, D. R., Fogarty, J. F. & Monnier, V. M. (1993) Effects of kidney or kidney-pancreas transplantation on plasma pentosidine. *Kidney International* **43**, 398-403.
- Hung, H. C., Willett, W., Merchant, A., Rosner, B. A., Ascherio, A. & Josphipura, K. J. (2003) Oral health and peripheral arterial disease. *Circulation* **107**, 1152-1157.
- Ioannidou, E., Kao, D., Chang, N., Burlison, J. & Dongari-Bagtzoglou, A. (2006) Elevated serum interleukin-6 (IL-6) in solid-organ transplant recipients is positively associated with tissue destruction and IL-6 gene expression in the periodontium. *Journal of Periodontology* **77**, 1871-1878.
- Jankowski, V., Vanholder, R., Henning, L., Karadogan, S., Zidek, W., Schlüter, H. & Jankowski, J. (2005) Isolation and quantification of dinucleoside polyphosphates by using monolithic reversed phase chromatography columns. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* **819**, 131-139.
- Josphipura, K. J., Hung, H. C., Rimm, E. B., Willett, W. C., Ascherio, A. (2003) Periodontal disease, tooth loss, and incidence of ischemic stroke. *Stroke* **34**, 47-52.
- Kalantar-Zadeh, K., Ikizler, T. A., Block, G., Avram, M. M. & Kopple, J. D. (2003) Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *American Journal of Kidney Diseases* **42**, 864-881.
- Kato, S., Chmielewski, M., Honda, H., Pecoits-Filho, R., Matsuo, S., Yuzawa, Y., Tranaeus, A., Stenvinkel, P. & Lindholm, B. (2008) Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* **3**, 1526-1533.
- Kshirsagar, A. V., Craig, R. G., Beck, J. D., Moss, K., Offenbacher, S., Kotanko, P., Yoshino, M., Levin, N. W., Yip, J. K., Almas, K., Lupovici, E. & Falk, R. J. (2007a) Severe periodontitis is associated with low serum albumin among patients on maintenance hemodialysis therapy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* **2**, 239-244.
- Kshirsagar, A. V., Craig, R. G., Moss, K. L., Beck, J. D., Offenbacher, S., Kotanko, P., Klemmer, P. J., Yoshino, M., Levin, N. W., Yip, J. K., Almas, K., Lupovici, E. M., Usvyat, L. A. & Falk, R. J. (2009) Periodontal disease adversely affects the survival of patients with end-stage renal disease. *Kidney International* **75**, 746-751.
- Kshirsagar, A. V., Moss, K. L., Elter, J. R., Beck, J. D., Offenbacher, S. & Falk, R. J. (2005) Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *American Journal of Kidney Diseases* **45**, 650-657.
- Kshirsagar, A. V., Offenbacher, S., Moss, K. L., Barros, S. P. & Beck, J. D. (2007b) Antibodies to periodontal organisms are associated with decreased kidney function. The Dental Atherosclerosis Risk In Communities study. *Blood Purification* **25**, 125-132.
- Levey, A. S., Eckardt, K. U., Tsukamoto, Y., Levin, A., Coresh, J., Rossert, J., De Zeeuw, D., Hostetter, T. H., Lameire, N. & Eknoyan, G. (2005) Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* **67**, 2089-2100.
- Li, J. J., Dickson, D., Hof, P. R., Vlassara, H. (1998) Receptors for advanced glycosylation endproducts in human brain: role in brain homeostasis. *Molecular Medicine* **4**, 46-60.
- Longenecker, J. C., Coresh, J., Powe, N. R., Levey, A. S., Fink, N. E., Martin, A. & Klag, M. J. (2002) Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *Journal of the American Society of Nephrology* **13**, 1918-1927.
- Marakoglu, I., GURSOY, U. K., Demirer, S. & Sezer, H. (2003) Periodontal status of chronic renal failure patients receiving hemodialysis. *Yonsei Medical Journal* **44**, 648-652.
- Memoli, B., Postiglione, L., Cianciaruso, B., Bisesti, V., Cimmaruta, C., Marzano, L., Minutolo, R., Cuomo, V., Guida, B., Andreucci, M. & Rossi, G. (2000) Role of different dialysis membranes in the release of interleukin-6-soluble receptor in uremic patients. *Kidney International* **58**, 417-424.
- Menon, V., Wang, X., Greene, T., Beck, G. J., Kusek, J. W., Marcovina, S. M., Levey, A. S. & Sarnak, M. J. (2003) Relationship between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases* **42**, 44-52.
- Meuer, S. C., Hauer, M., Kurz, P., Meyer zum Büschenfelde, K. H. & Köhler, H. (1987) Selective blockade of the antigen-receptor-mediated pathway of T cell activation in patients with impaired primary immune responses. *The Journal of Clinical Investigation* **80**, 743-749.
- National Kidney Foundation (2002) K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *American Journal of Kidney Diseases* **39** (Suppl. 1), S1-S266.
- Naugle, K., Darby, M. L., Bauman, D. B., Lineberger, L. T. & Powers, R. (1998) The oral health status of individuals on renal dialysis. *Annals of Periodontology* **3**, 197-205.
- Rao, M., Guo, D., Perianayagam, M. C., Tighiouart, H., Jaber, B. L., Pereira, B. J., Balakrishnan, V. S. (2005) Plasma interleukin-6 predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases* **45**, 324-333.
- Sarnak, M. J., Levey, A. S., Schoolwerth, A. C., Coresh, J., Culleton, B., Hamm, L. L., McCullough, P. A., Kasiske, B. L., Kelepouris, E., Klag, M. J., Parfrey, P., Pfeffer, M., Raij, L., Spinosa, D. J. & Wilson, P. W. (2003) Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* **108**, 2154-2169.
- Satomura, A., Endo, M., Fujita, T., Ohi, H., Ohsawa, I., Fuke, Y., Matsumoto, K., Sudo, S., Matsushita, M. & Fujita, T. (2006) Serum mannose-binding lectin levels in maintenance hemodialysis patients: impact on all-cause mortality. *Nephron Clinical Practice* **102**, c93-99.
- Schepers, E., Meert, N., Glorieux, G., Goeman, J., Van der Eycken, J. & Vanholder, R. (2007) P-cresylsulphate, the main in

- vivo metabolite of p-cresol, activates leucocyte free radical production. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* **22**, 592-596.
- Scheutz, F., Matee, M. I., Andsager, L., Holm, A. M., Moshi, J., Kagoma, C. & Mpemba, N. (1997) Is there an association between periodontal condition and HIV infection? *Journal of Clinical Periodontology* **24**, 580-587.
- Schwedler, S., Schinzel, R., Vaith, P. & Wanner, C. (2001) Inflammation and advanced glycation end products in uremia: simple coexistence, potentiation or causal relationship? *Kidney International. Supplement* **78**, S32-36.
- Sela, S., Shurtz-Swirski, R., Cohen-Mazor, M., Mazor, R., Chezar, J., Shapiro, G., Hassan, K., Shkolnik, G., Geron, R. & Kristal, B. (2005) Primed peripheral polymorphonuclear leukocyte: a culprit underlying chronic low-grade inflammation and systemic oxidative stress in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology* **16**, 2431-2438.
- Shultis, W. A., Weil, E. J., Looker, H. C., Curtis, J. M., Shlossman, M., Genco, R. J., Knowler, W. C. & Nelson, R. G. (2007) Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* **30**, 306-311.
- Sobrado-Marinho, J. S., Tomás-Carmona, I., Loureiro, A., Limeres-Posse, J., García-Caballero, L. & Diz-Dios, P. (2007) Oral health status in patients with moderate-severe and terminal renal failure. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* **12**, e305-310.
- Stachowski, J., Pollok, M., Burrichter, H., Spithaler, C. & Baldamus, C. A. (1993) Signalling via the TCR/CD3 antigen receptor complex in uremia is limited by the receptors number. *Nephron* **64**, 369-375.
- Stenvinkel, P., Lindholm, B. & Heimbürger, O. (2000) New strategies for management of malnutrition in peritoneal dialysis patients. *Peritoneal Dialysis International* **20**, 271-275.
- Stenvinkel, P. (2002) Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? *Nephrology, Dialysis, Transplantation* **17** (Suppl. 8), 33-38.
- Stenvinkel, P. & Alvestrand, A. (2002) Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Seminars in Dialysis* **15**, 329-337.
- Stenvinkel, P., Barany, P., Heimbürger, O., Pecoits-Filho, R. & Lindholm, B. (2002a) Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: what is the role of interleukin-6? *Kidney International. Supplement* **80**, 103-108.
- Stenvinkel, P., Heimbürger, O. & Jogestrand, T. (2002b) Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: association with Chlamydia pneumoniae seropositivity. *American Journal of Kidney Diseases* **39**, 274-282.
- Stuveling, E. M., Hillege, H. L., Bakker, S. J., Gans, R. O., De Jong, P. E. & De Zeeuw, D. (2003) C-reactive protein is associated with renal function abnormalities in a non-diabetic population. *Kidney International* **63**, 654-661.
- Uhlig, K., Levey, A. S. & Sarnak, M. J. (2003) Traditional cardiac risk factors in individuals with chronic kidney disease. *Seminars in Dialysis* **16**, 118-127.
- Vanholder, R., Glorieux, G., De Smet, R. & Lameire, N. (2003) New insights in uremic toxins. *Kidney International. Supplement* **84**, S6-10.
- Vidt, D. G. (2006) Inflammation in renal disease. *The American Journal of Cardiology* **97**, 20A-27A.
- Vlassara, H., Brownlee, M. & Cerami, A. (1988) Specific macrophage receptor activity for advanced glycosylation end products inversely correlates with insulin levels in vivo. *Diabetes* **37**, 456-461.
- Yoshihara, A., Deguchi, T., Hanada, N. & Miyazaki, H. (2007) Renal function and periodontal disease in elderly Japanese. *Journal of Periodontology* **78**, 1241-1248.

Επικοινωνία: Έφη Ιωαννίδου, Τμήμα Περιοδοντολογίας, Οδο-ντιατρική Σχολή, Ιατρικό Κέντρο Πανεπιστημίου Connecticut, 263 Farmington Avenue, Farmington, CT 06030-1710, ΗΠΑ, Τηλ: 860-6792367, e-mail: ioannidou@uchc.edu

Correspondence: Dr. Effie Ioannidou, Division of Periodontology, School of Dental Medicine, University of Connecticut Health Center, 263 Farmington Avenue, Farmington, CT 06030-1710, USA, Tel: 860-6792367, e-mail: ioannidou@uchc.edu