

Περίληψη

Την προηγούμενη δεκαετία πραγματοποιήθηκε πλήθος κλινικών και επιδημιολογικών μελετών για να διερευνηθεί η πιθανή συσχέτιση περιοδοντικής νόσου και ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ). Η πλειοψηφία αυτών των μελετών υποδηλώνει ότι οι ασθενείς με ΡΑ έχουν αυξημένο επιπολασμό περιοδοντίτιδας και απώλειας δοντιών. Ωστόσο, λόγω της μεγάλης ανομοιογένειας στο σχεδιασμό των ερευνών, η βαρύτητα της συσχέτισης παραμένει ασαφής. Επιπλέον, οι περισσότερες διαθέσιμες μελέτες είναι συγχρονικές και συνεπώς, δεν μπορεί να εκτιμηθεί η χρονική συσχέτιση μεταξύ περιοδοντίτιδας και ΡΑ. Νέα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η λοίμωξη από το παθογόνο *Porphyromonas gingivalis*, ένα μικρόβιο που εμπλέκεται έντονα στη χρόνια περιοδοντική νόσο, μπορεί να έχει άμεσο ρόλο στην αιτιολογία και παθογένεια της χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης στη ΡΑ. Επιπρόσθετοι, μη αιτιολογικοί «άξονες» περιλαμβάνουν γενετικούς, περιβαλλοντικούς, και συμπεριφορικούς παράγοντες οι οποίοι είναι κοινοί και στις δύο παθολογικές καταστάσεις. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στη φλεγμονώδη οστική καταστροφή συνδέουν τις δύο παθήσεις, υποδεικνύοντας πιθανούς κοινούς θεραπευτικούς στόχους και ερευνητικές επιδιώξεις.

Περιοδοντολογικά Ανάλεκτα 2009; 20:(6)1-14

Λέξεις κλειδιά: Περιοδοντική νόσος, ρευματοειδής αρθρίτιδα, *Porphyromonas gingivalis*, κυτοκίνες, χρόνια φλεγμονή, βιολογικές θεραπείες

Abstract

A number of clinical and epidemiological studies have been conducted in the past decade to investigate a possible association between periodontal disease and rheumatoid arthritis (RA). The majority of such studies indicate that patients with RA have an increased prevalence of periodontitis and tooth loss. However, because of the great variability in study designs, the strength of the association remains unclear. Furthermore, most available studies are cross-sectional, and therefore the temporality of the association between periodontitis and RA cannot be evaluated. Emerging evidence indicates that infection with *Porphyromonas gingivalis*, a bacterium highly implicated in chronic periodontal disease, might have a direct role in the etiology and pathogenesis of the chronic inflammatory response in RA. Additional noncausal pathways include genetic, environmental, and behavioral factors that are common to both conditions. Linking both disorders are the pathways involved in inflammatory bone destruction, suggesting possible shared therapeutic targets and research aims.

Analecta Periodontologica 2009; 20:(6)1-14

Key words: Periodontal disease, rheumatoid arthritis, *Porphyromonas gingivalis*, cytokines, chronic inflammation, biological therapies

Εισαγωγή στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μια χρόνια, ανοσοεξαρτώμενη φλεγμονώδης νόσος που χαρακτηρίζεται από αρθρική φλεγμονή. Εάν μείνει αθεράπευτη, η ΡΑ μπορεί να οδηγήσει σε προοδευτική καταστροφή του χόνδρου και του οστού με αποτέλεσμα τη δομική καταστροφή και τη λειτουργική ανικανότητα (Gabriel 2001). Η ΡΑ προσβάλλει περισσότερο τις γυναίκες από τους άνδρες σε αναλογία 3-4:1, ουσιαστικά κάθε ηλικίας, αλλά περισσότερο συχνά τους μεσήλικες (Lipsky 2008). Μολονότι η κλινική εμφάνιση μπορεί να ποικίλλει, η τυπική εικόνα της εγκατεστημένης ΡΑ είναι αμφοτερόπλευρη, συμμετρική, φλεγμονώδης πολυαρθρίτιδα σε μικρές και μεγάλες αρθρώσεις των άνω και κάτω άκρων (Εικόνα 1), χωρίς εμπλοκή της σπονδυλικής στήλης με εξαίρεση την αυχενική μοίρα. Τα κυρίαρχα συμπτώματα της ΡΑ περιλαμβάνουν πόνο, πρωινή δυσκαμψία και πρήξιμο των περιφερικών αρθρώσεων. Αν και αρκετά σπάνια, μπορεί να παρατηρηθούν συστηματικά εξωαρθρικά σημεία και εντόπιση της νόσου όπως υποδόρια οζίδια, σύνδρομο Sjogren, προσβολή των πνευμόνων ή αγγειίτιδα. Τα εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν αναιμία χρόνιου τύπου και αυξημένους δείκτες φλεγμονής στην ενεργό νόσο: αυτοαντισώματα κατά του τμήματος Fc της IgG –του αποκαλούμενου ρευματοειδή παράγοντα– και κατά των κιτρουλλιωμένων πεπτιδίων που έχουν ενσωματωμένο το αμινοξύ κιτρουλλίνη (McInnes και Schett 2007), ανιχνεύονται με ποικίλου βαθμού ευαισθησία και ειδικότητα (Gabriel 2001, Lipsky 2008). Ποικίλοι γενετικοί, ορμονικοί, ανοσολογικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί ως συντελεστές στην εξέλιξη της ΡΑ, οδηγώντας στην ετερομορφία της εμφάνισης και σοβαρότητας της νόσου. Το διαφορετικό περιβαλλοντικό και γενετικό υπόβαθρο φαίνεται να σχετίζεται με τον ηπιότερο χαρακτήρα της νόσου στην Ελλάδα, συγκριτικά με τη Βόρεια Ευρώπη. Η ΡΑ στον Ελληνικό πληθυσμό χαρακτηρίζεται από μικρότερου βαθμού αρθρική φλεγμονή, λιγότερες εξωαρθρικές εκδηλώσεις, λιγότερο σοβαρή αρθρική καταστροφή και μεγάλη συχνότητα αντισωμάτων Ro(SSA) που συνδέονται με υψηλότερο επιπολασμό του δευτεροπαθούς συνδρόμου Sjogren (Drosos και συν. 1992, Drosos και Moutsopoulos 1995). Επιπλέον, οι Έλληνες ασθενείς με ΡΑ χαρακτηρίζονται από έλλειψη συσχέτισης με τα ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα HLA, απουσία των αλληλόμορφων αμυλοειδωσής και ασθενή συσχέτιση με τα αντιγόνα HLA-DR1 και -DR4 (Boki και συν. 1992, 1993, Mavragani και συν. 2007). Σε ασθενείς με επιθετική αρθροπάθεια, η μακροχρόνια πρόγνωση της ΡΑ είναι φτωχή. Σε αυτούς τους ασθενείς οι έρευνες έχουν επιδείξει ότι ο κίνδυνος θνησιμότητας για άνδρες με ΡΑ είναι 38% μεγαλύτερος (55% για τις γυναίκες) σε σχέση με το γενικό πληθυσμό και η αναμενόμενη διάρκεια ζωής μειώνεται κατά μέσο όρο 3-18 χρόνια (Yelin και Wanke 1999).

Υπάρχει σύνδεση μεταξύ περιοδοντίτιδας και ΡΑ;

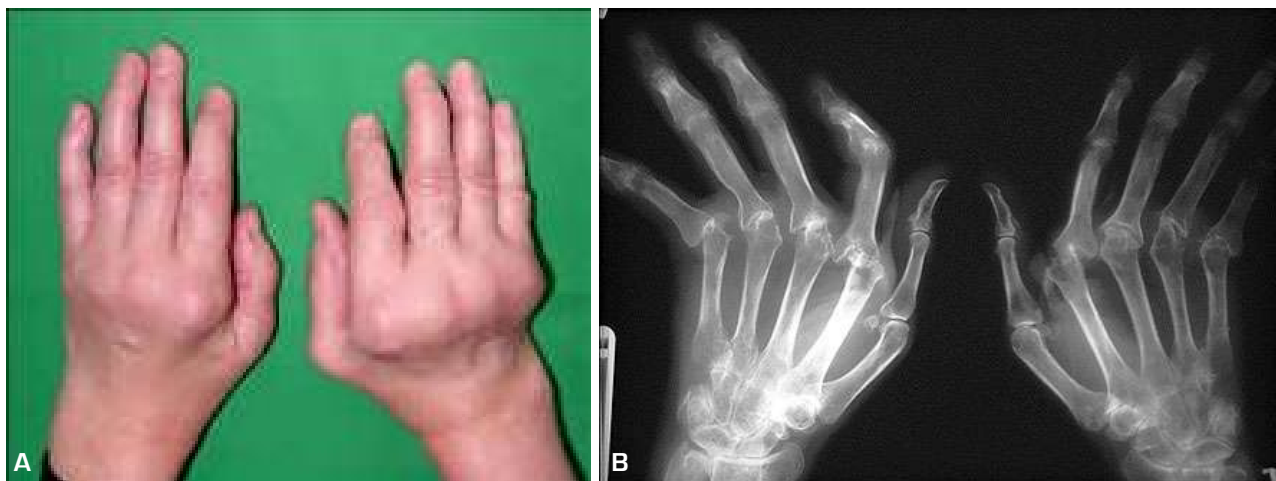
Μέχρι τώρα, έχουν πραγματοποιηθεί πολλές κλινικές μελέτες με σκοπό τη διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης περιοδοντίτιδας και ΡΑ (Albandar 1990, Tolo και Jorkjend 1990, Kässer και συν. 1997, Mercado και συν. 2000, 2001, Abou-Raya και συν. 2005, Al-Shammari και συν. 2005, Havemose-Poulsen και συν. 2006, Marotte και συν. 2006, Abou-Raya και συν. 2008, de Pablo και συν. 2008, Pischon και συν. 2008, de Pablo και συν. 2009). Η πλειοψηφία των μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί είναι μελέ-

Introduction to rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, immune-mediated inflammatory disease that is characterized by synovial inflammation. Left untreated, it can lead to progressive destruction of cartilage and bone that may result in structural damage and functional disability (Gabriel 2001). RA affects women more than men at a ratio of 3-4:1, at virtually any age, but most commonly in middle adult life (Lipsky 2008). Although clinical presentation can vary, the typical picture of established RA is bilateral symmetric inflammatory polyarthritis involving small and large joints in both the upper and lower extremities (Figure 1), with sparing of the axial skeleton except the cervical spine. The predominant symptoms of RA are pain, morning stiffness, and swelling of peripheral joints. Although quite uncommon, systemic (extra-articular) features such as subcutaneous nodules, Sjogren syndrome, lung involvement, or vasculitis can occur. Laboratory findings include anemia of chronic type and increased inflammatory markers in active disease; autoantibodies against the Fc portion of IgG—the so-called rheumatoid factor—and against citrullinated peptides that incorporate the amino acid citrulline (McInnes and Schett 2007) are detected with varying sensitivity and specificity (Gabriel 2001, Lipsky 2008). Diverse genetic, hormonal, immunologic, and environmental factors have been identified as potential players in RA development, leading to heterogeneity of disease presentation and severity. A distinct environmental and genetic background could account for the milder nature of the disease in Greek compared with North European populations. RA in Greek populations is characterized by less inflammatory articular disease, fewer extra-articular manifestations, less severe joint damage, and a high frequency of Ro(SSA) antibodies linked to a higher prevalence of secondary Sjogren syndrome (Drosos et al. 1992, Drosos and Moutsopoulos 1995). Furthermore, Greek RA patients are characterized by a lack of association with human leukocyte antigens (HLA), the absence of amyloidosis alleles, and a weak association with HLA-DR1 and -DR4 antigens (Boki et al. 1992, 1993, Mavragani et al. 2007). In patients with aggressive joint disease, the long-term prognosis of RA is poor. In such patients, studies have shown that the risk of mortality for men with RA is 38% greater (55% for women) than the general population and that life expectancy is reduced by an average of 3-18 years (Yelin and Wanke 1999).

Is there a link between periodontitis and RA?

To date, a large number of clinical studies have been conducted in an effort to investigate a possible association between periodontitis and RA (Albandar 1990, Tolo and Jorkjend 1990, Kässer et al. 1997, Mercado et al. 2000, 2001, Abou-Raya et al. 2005, Al-Shammari et al. 2005, Havemose-Poulsen et al. 2006, Marotte et al. 2006, Abou-Raya et al. 2008, de Pablo et al. 2008, Pischon et al. 2008, de Pablo et al. 2009). The majority of studies conducted are case-control



Εικόνα 1: Κλινική (Α) και ακτινογραφική (Β) εικόνα συμμετρικής διαβρωτικής παραμορφωτικής αρθροπάθειας.
Figure 1: Clinical (A) and radiographic image (B) of symmetrical destructive deforming arthropathy.

τες ασθενών-μαρτύρων με μικρούς πληθυσμούς λιγότερους των 100 ατόμων. Υπάρχει μεγάλη ποικιλότητα στο σχεδιασμό των μελετών και ειδικά στους ορισμούς της περιοδοντίτιδας και της ΡΑ. Η περιοδοντίτιδα τυπικά εκτιμάται κλινικά με καταμέτρηση του βάθους των θυλάκου (ΒΘ) και των επιπέδων κλινικής πρόσφυσης (ΕΚΠ) σε διάφορες οδοντικές επιφάνειες. Οι ορισμοί της περιοδοντίτιδας στις κλινικές μελέτες της ΡΑ ποικίλλουν ευρέως από την αυτοαναφερόμενη νόσο και την απώλεια δοντιών μέχρι τα διάφορα επίπεδα απώλειας πρόσφυσης σε μία ή περισσότερες θέσεις του φραγμού τα οποία θεωρούνται ως παρουσία της νόσου (de Pablo και συν. 2009). Άλλες μελέτες έχουν διερευνήσει επίσης τη σχέση της ΡΑ με διάφορες μορφές περιοδοντίτιδας (χρόνια και επιθετική, εντοπισμένη και γενικευμένη). Ο ορισμός της ΡΑ εμφανίζεται πιο σταθεροποιημένος επειδή οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποίησαν τα κριτήρια του Αμερικανικού Συλλόγου Ρευματολογίας (ACR) για τον καθορισμό της ΡΑ. Ωστόσο, σε ορισμένες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν υποκειμενικά και ανακριβή κριτήρια όπως η αυτοαναφερόμενη ΡΑ (de Pablo και συν. 2009).

Ορισμένες από τις μεγαλύτερες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα περιγράφονται με συντομία παρακάτω (Πίνακας 1) ως δείγμα του είδους των μελετών που διερευνούν το βαθμό συσχέτισης ανάμεσα στην περιοδοντική νόσο και τη ΡΑ. Οι Pischon και συν. (2008) εξέτασαν 57 ασθενείς με ΡΑ και 52 υγιείς μάρτυρες, όμοιους ως προς την ηλικία, το φύλο και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά. Οι ερευνητές ανέφεραν μία σημαντική 5.7 φορές αύξηση της πιθανότητας περιοδοντικής νόσου (μέσο ΕΚΠ >4 mm) σε ασθενείς με ΡΑ συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 2.35-13.84. Τα ΕΚΠ και το ΒΘ ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με ΡΑ συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες (4.37 ± 1.30 mm έναντι 3.40 ± 0.89 mm, $p < 0.001$ και 3.71 ± 0.73 mm έναντι 3.16 ± 0.58 mm, $p < 0.001$, αντίστοιχα). Σημαντικές διαφορές βρέθηκαν επίσης στη συσσώρευση μικροβιακής πλάκας που εκτιμήθηκε με το δείκτη πλάκας (PI) (0.71 ± 0.46 έναντι 0.44 ± 0.28 , $p < 0.001$) και στο βαθμό φλεγμονής που εκτιμήθηκε με τον ουλικό δείκτη (GI) (0.83 ± 0.48 έναντι 0.57 ± 0.39 , $p < 0.003$). Οι Pischon και συν. (2008) εξέτασαν επίσης τη σχέση της ΡΑ με την περιοδοντική νόσο μετά από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτές

studies with relatively small cohorts of fewer than 100 participants. Great variability occurs in study design and particularly in the definitions of periodontitis and RA. Periodontitis is typically assessed clinically by measuring probing pocket depth (PD) and clinical attachment level (CAL) at various sites of dentition. Definitions of periodontitis in the clinical studies of RA vary widely from self-reported disease and tooth loss as measures of periodontitis to varying levels of attachment loss in one or more sites of the mouth being considered as presence of disease (de Pablo et al. 2009). Different studies have also investigated the association of RA with varying types of periodontitis (chronic and aggressive, localized and generalized). The definition of RA has been more consistent throughout the studies because the majority of studies employed the American College of Rheumatology (ACR) criteria for defining RA; however, some did use subjective and inaccurate criteria such as self-reported RA (de Pablo et al. 2009).

Some of the larger studies conducted to date are briefly described below (Table 1) as a sample of the type of studies investigating the degree of association between periodontal disease and RA. Pischon et al. (2008) examined 57 patients with RA and 52 healthy controls matched by age, gender, and socio-demographic characteristics. The researchers reported a significant 5.7-fold increase in odds of periodontal disease (mean CAL >4 mm) in RA patients compared with healthy controls with a 95% confidence interval (CI) 2.35-13.84. CAL and PD were significantly higher in subjects with RA compared with control subjects (4.37 ± 1.30 mm vs 3.40 ± 0.89 mm, $p < 0.001$ and 3.71 ± 0.73 mm vs 3.16 ± 0.58 mm, $p < 0.001$, respectively). Significant differences were also found in plaque accumulation assessed by the plaque index (PI) (0.71 ± 0.46 vs 0.44 ± 0.28 , $p < 0.001$) and inflammatory gingival status evaluated by the gingival index (GI) (0.83 ± 0.48 vs 0.57 ± 0.39 , $p < 0.003$). Pischon et al. (2008) also examined the association of RA with periodontal disease after adjusting for potential confounders. PI

(confounders). Οι δείκτες PI και GI συσχετίστηκαν σημαντικά με τα ΕΚΠ (συντελεστής συσχέτισης Spearman $r = 0,59$ με $p < 0,001$ και $r = 0,70$ με $p < 0,001$, αντίστοιχα). Η ισχύς της συσχέτισης της PA με την περιοδοντική νόσο μειώθηκε μεν, αλλά παρέμεινε στατιστικά σημαντική μετά από περαιτέρω προσαρμογή για το δείκτη PI, το δείκτη GI, ή και τους δύο δείκτες μαζί.

Οι Abou-Raya και συν. (2005) συμπεριέλαβαν στη μελέτη τους 50 ασθενείς με PA που διαγνώστηκαν σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια (1987) της Αμερικανικής Ομοσπονδίας Ρευματισμού (ARA) και 50 μάρτυρες, όμοιους ως προς την ηλικία, το φύλο, την κοινωνική κατάσταση και τη στοματική υγιεινή. Οι συγγραφείς εκτίμησαν παραμέτρους φλεγμονής και στοματικής υγιεινής που περιλάμβαναν την ουλική αιμορραγία και την τρυγία. Επιπλέον, συνεκτιμήθηκαν δείκτες της περιοδοντικής νόσου όπως το ΒΘ ≥ 4 mm, η απώλεια πρόσφυσης >4 mm και τα απολεσθέντα δόντια (μία παράμετρος η οποία δε σχετίζεται πάντα με την περιοδοντική νόσο). Αναφέρθηκαν σημαντικές συσχετίσεις της PA με την ουλική φλεγμονή, την τρυγία, τις περιοδοντικές μετρήσεις και την απώλεια δοντιών. Ωστόσο, δεν έγινε σαφής περιγραφή της βαρύτητας της νόσου τόσο στους ασθενείς όσο και στους μάρτυρες. Επίσης, αναφέρθηκε ο αριθμός των ασθενών με ΒΘ >4 mm, χωρίς να προσδιοριστεί το ποσοστό των αντίστοιχων θέσεων. Τέλος, η παρουσία αυξημένης τρυγίας και φλεγμονής που δεν ελέγχτηκε, θα μπορούσε να αιτιολογήσει την αυξημένη παρουσία ή βαρύτητα της περιοδοντικής νόσου. Οι συγγραφείς βρήκαν επίσης θετικές συσχετίσεις μεταξύ παραμέτρων της PA και της βαρύτητας της περιοδοντικής νόσου, υποδηλώνοντας πιθανή συμβολή της μίας κατάστασης στην βαρύτητα της άλλης. Η βαρύτητα του ΒΘ συσχετίστηκε θετικά με τη διάρκεια της PA ($r = 0,62$ με $p < 0,001$), τον αριθμό των επώδυνων και διογκωμένων αρθρώσεων ($r = 0,62$ με $p < 0,001$), την ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) ($r = 0,44$ με $p < 0,005$), την οπτική αναλογική κλίμακα ($r = 0,34$ με $p < 0,001$), και τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ($r = 0,41$ με $p < 0,003$). Οι συγγραφείς συσχέτισαν επίσης παραμέτρους της PA με το δείκτη παντομογραφίας που δεν αποτελεί μέτρο της περιοδοντικής νόσου, αλλά της γενικής στοματικής υγείας.

Οι De Pablo και συν. (2008) ανέλυσαν στοιχεία από την εθνική μελέτη υγείας και διατροφής των ΗΠΑ (NHANES III, 1988-1994) και συμπεριέλαβαν άτομα άνω των 60 ετών που είχαν υποβληθεί σε οδοντιατρικές και μυοσκελετικές εξετάσεις. Σε αυτή τη μελέτη η διάγνωση της PA βασίστηκε στα κριτήρια του ACR και η διάγνωση της περιοδοντίτιδας καθορίστηκε με την παρουσία μίας τουλάχιστον θέσης με απώλεια πρόσφυσης αλλά και ΒΘ >4 mm. Η οδοντική κατάσταση κατηγοριοποιήθηκε ως (1) μη περιοδοντίτιδα, (2) περιοδοντίτιδα και (3) νωδότητα. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι από τους 4.461 συμμετέχοντες, οι 103 διαγνώστηκαν με PA. Η διάγνωση της PA και η νωδότητα συσχετίστηκαν ισχυρά με αναλογία σχετικών πιθανοτήτων (OR) 2,3 (95% CI 1,5-3,3) μετά από προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, την εθνικότητα και το κάπνισμα. Η συσχέτιση με τη νωδότητα ήταν ιδιαίτερα έντονη για τους οροθετικούς με PA (OR 4,5 με 95% CI 1,2-17). Η διάγνωση της PA συσχετίστηκε επίσης με μεγαλύτερο αριθμό απολεσθέντων δοντιών (20 έναντι 16, $p < 0,001$), αν και δεν τεκμηριώθηκε εάν τα δόντια αυτά χάθηκαν λόγω περιοδοντικής νόσου. Η συσχέτιση της PA με την παρουσία της περιοδοντίτιδας, αν και παρούσα, ήταν λιγότερο ισχυρή (OR 1,82 με 95% CI 1,0-3,2). Ωστόσο, ο πληθυσμός των ασθενών σε

and GI were markedly associated with CAL (Spearman correlation coefficient $r = 0,59$, $p < 0,001$ and $r = 0,70$, $p < 0,001$, respectively). The strength of the association of RA with periodontal disease decreased but remained statistically significant after further adjustment for PI, GI, or both.

Abou-Raya et al. (2005) included in their study 50 patients with RA, diagnosed according to the 1987 revised American Rheumatism Association (ARA) criteria, and 50 controls matched for age, sex, social status, and dental hygiene. The authors evaluated parameters of inflammation and oral care, including gingival bleeding and calculus. In addition, they evaluated indicators of periodontal disease such as PD ≥ 4 mm, loss of attachment >4 mm, and missing teeth (a parameter that is not always associated with periodontal disease). Significant correlations of RA with gingival inflammation, calculus, periodontal measures, and tooth loss were reported. Nevertheless, the severity of disease was not clearly described in the patient and control populations. The percentage of sites with PD >4 mm was not reported; only the number of patients with such sites were documented. Finally, the presence of increased calculus and inflammation was not controlled and could account for the increased presence or severity of periodontal disease. The authors also found positive associations between a number of RA parameters and periodontal disease severity, suggesting a possible contribution of the one condition on the severity of the other. The severity of PD was found to be positively correlated to RA disease duration ($r = 0,62$, $p < 0,001$), number of tender and swollen joints ($r = 0,62$, $p < 0,001$), erythrocyte sedimentation rate (ESR) ($r = 0,44$, $p < 0,005$), visual analogue scale ($r = 0,34$, $p < 0,001$), and C-reactive protein ($r = 0,41$, $p < 0,003$). The authors also correlated RA parameters with the pantomography index, which is not a measure of periodontal disease but of general oral health.

De Pablo et al. (2008) analyzed data from the US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988-1994) and included participants older than 60 years who had undergone dental and musculoskeletal examinations. In this study, RA diagnosis was based on ACR criteria, and periodontitis was defined as at least one site exhibiting both attachment loss and PD >4 mm. Dental status was classified as (1) no periodontitis, (2) periodontitis, and (3) edentulism. Findings indicate that of 4,461 participants, 103 were diagnosed with RA. Diagnosis of RA and edentulism were strongly associated with an odds ratio (OR) of 2.3 (95% CI 1.5-3.3) after adjusting for age, sex, ethnicity, and smoking. The association with edentulism was particularly strong for those with seropositive RA (OR 4.5, 95% CI 1.2-17). Diagnosis of RA was also associated with a greater number of missing teeth (20 vs 16, $p < 0,001$), although it was not documented whether these teeth were lost as a result of periodontal disease. The association of RA with the presence of periodontitis was less profound, though present (OR 1.82, 95% CI 1.0-3.2). However, the patient popula-

Πίνακας 1. Μελέτες που υποδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ περιοδοντικής νόσου και ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Δημοσίευση	Ομάδα ελέγχου			Ομάδα PA			Σημαντικότητα
	N	BΘ (mm)	AΠ (mm)	N	BΘ (mm)	AΠ (mm)	
Kässer και συν. 1997	101	2,30 ± 0,40		50	2,90 ± 0,80		p <0,001
Mercado και συν. 2001	65	<3 (66,0%) >3 (33,8%)		65	<3 (30,8%) >3 (69,2%)		p <0,050
Pischon και συν. 2008	52	3,16 ± 0,58	3,40 ± 0,98	57	3,71 ± 0,73	4,37 ± 1,30	p <0,005
Abou-Raya και συν. 2005	BΘ >4 mm σχετίζεται με την PA και παραμέτρους της PA						
de Pablo και συν. 2008	BΘ >4 mm σχετίζεται με την παρουσία PA (OR 1,82 με 95% CI 1,04-3,20)						

AΠ: απώλεια πρόσφυσης, BΘ: βάθος θυλάκου, N: αριθμός, PA: ρευματοειδής αρθρίτιδα

Table 1. Studies showing an association between periodontal disease and rheumatoid arthritis

Reference	Control group			RA group			Significance
	N	PD (mm)	AL (mm)	N	PD (mm)	AL (mm)	
Kässer et al. 1997	101	2.30 ± 0.40		50	2.90 ± 0.80		p <0.001
Mercado et al. 2001	65	<3 (66,0%) >3 (33,8%)		65	<3 (30,8%) >3 (69,2%)		p <0.050
Pischon et al. 2008	52	3.16 ± 0.58	3.40 ± 0.98	57	3.71 ± 0.73	4.37 ± 1.30	p <0.005
Abou-Raya et al. 2005	PD >4 mm associated with RA and RA parameters						
de Pablo et al. 2008	PD >4 mm associated with presence of RA (OR 1.82, 95% CI 1.04-3.20)						

AL: attachment loss, N: number, PD: pocket depth, RA: rheumatoid arthritis

αυτή τη μελέτη ήταν σημαντικά γηραιότερος σε σχέση με τις περισσότερες μελέτες. Συνεπώς, οι ασθενείς με περιοδοντική νόσο ίσως είχαν ήδη χάσει μερικά δόντια λόγω της προχωρημένης περιοδοντίτιδας, συμβάλλοντας πιθανά στην μεγαλύτερη απώλεια δοντιών στον πληθυσμό με PA.

Οι Kässer και συν. (1997) αξιολόγησαν 50 ασθενείς με PA και 101 μάρτυρες όμοιους ως προς την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, και τη στοματική υγιεινή. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι οι ασθενείς με μακροχρόνια ενεργή PA (μέση τιμή ± SD: 13 ± 8 χρόνια) που λάμβαναν τροποποιητικά αντιρευματικά φάρμακα (N = 46), κορτικοστεροειδή (N = 38), ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (N = 43), εμφάνιζαν υψηλότερο ποσοστό ουλικής αιμορραγίας (αυξημένο κατά 50%), μεγαλύτερο BΘ (αυξημένο κατά 26%, 2,9 ± 0,8 mm έναντι 2,3 ± 0,4 mm, p <0,001), μεγαλύτερη απώλεια πρόσφυσης (αυξημένη κατά 173%, 2,6 ± 1,7 mm έναντι 0,95 ± 0,7 mm, p <0,001), και περισσότερα απολεσθέντα δόντια (αυξημένα κατά 29%, 7,2 ± 4,4 έναντι 5,6 ± 4,4 με p <0,01) σε σχέση με τους μάρτυρες.

Τέλος, οι Mercado και συν. (2001) εξέτασαν τα επίπεδα περιοδοντίτιδας και PA σε 65 συνεχόμενους ασθενείς που επισκέφτηκαν μια ρευματολογική κλινική. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη συσσώρευση πλάκας ή την αιμορραγία στην ανίχνευση μεταξύ των ομάδων ελέγχου και PA. Η περιοδοντική εξέταση περιέλαβε μέτρηση BΘ και ΕΚΠ, απώλεια δοντιών, και ακτινογραφική οστική καταστροφή. Η μεγαλύτερη οστική απώλεια χρησιμοποιήθηκε για ταξινόμηση κάθε ασθενούς ως εξής: A0 (καμία οστική απώλεια), A1 (αρχόμενη οστική απώλεια), A2 (μέτρια οστική βλάβη που αντιστοιχεί μέχρι τα 2/3 του μήκους της ρίζας) και A3 (προχωρημένη οστική καταστροφή). Το ποσοστό των ασθενών με PA στις κατηγορίες A0 έως A1 ήταν 30,82% έναντι 66,18% (p <0,05) της ομάδας ελέγχου. Περισσότεροι ασθενείς του πληθυσ-

tion in this study was substantially older than the populations of most other studies. Therefore, patients with periodontal disease may have already lost some teeth with advanced disease, potentially contributing to the increased tooth loss in the RA population.

Kässer et al. (1997) evaluated 50 RA patients and 101 controls matched for age, sex, smoking status, and oral hygiene. The authors reported that patients with long-standing active RA (mean ± SD: 13 ± 8 years) who were receiving treatment with disease-modifying antirheumatic drugs (N = 46), corticosteroids (N = 38), or nonsteroidal anti-inflammatory drugs (N = 43) had a higher rate of gingival bleeding (increased by 50%), greater PD (increased by 26%, 2.9 ± 0.8 vs 2.3 ± 0.4 mm, p <0.001), greater attachment loss (increased by 173%, 2.6 ± 1.7 vs 0.95 ± 0.7mm, p <0.001), and more missing teeth (increased by 29%, 7.2 ± 4.4 vs 5.6 ± 4.4 p <0.01) compared with controls.

Finally, Mercado et al. (2001) examined 65 consecutive patients attending a rheumatology clinic for their levels of periodontitis and RA. No differences were noted in plaque accumulation or bleeding on probing between the control and RA groups. Periodontal evaluation included PD and CAL measurements, missing teeth, and radiographic bone loss. The most severe bone loss was used to classify each patient as follows: P0 (no bone loss), P1 (mild bone loss), P2 (moderate bone loss corresponding up to 2/3 of the root length), and P3 (severe bone loss). The percentage of RA patients in the P0 to P1 category was 30.82% vs 66.18% (p <0.05) in the control population.

σμού με PA ανήκαν στις κατηγορίες A2/A3, με ποσοστό 69,2% έναντι 33,8% ($p < 0,05$). Όταν αναλύθηκαν με τη μέθοδο της λογαριθμιστικής εξάρτησης, οι ασθενείς με PA είχαν διπλάσιες πιθανότητες να παρουσιάζουν μέτρια έως προχωρημένη οστική απώλεια (OR 2,27 με 95% CI 1,1-4,6).

Ένας σημαντικός αριθμός μελετών έχει υποδείξει ότι η περιοδοντίτιδα μπορεί να συμβάλλει στη βαρύτητα της PA. Πολλές μελέτες έχουν επιδείξει ότι η περιοδοντική θεραπεία με αποτρύγωση και ριζική απόξεση μειώνει τα σημεία και συμπτώματα της PA που περιλαμβάνουν το βαθμό ενεργότητας της νόσου (DAS) και την ΤΚΕ (Ribeiro και συν. 2005, Al-Katma και συν. 2007).

Όπως φαίνεται από τις μελέτες αυτές, υπάρχει μεγάλη ανομοιομορφία στα κριτήρια επιλογής, στον ορισμό της περιοδοντίτιδας και της PA και στην επιλογή των ομάδων ελέγχου, με αποτέλεσμα να είναι δύσκολη η διεξαγωγή συμπερασμάτων για το επίπεδο συσχέτισης μεταξύ των δύο καταστάσεων. Ωστόσο, η πλειοψηφία των μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα αναφέρουν κάποιο βαθμό συσχέτισης μεταξύ περιοδοντίτιδας και PA με εύρος OR 1,8-6,0 (de Pablo και συν. 2009). Μελλοντικές μελέτες ευρύτερης κλίμακας απαιτούνται για περαιτέρω διερεύνηση αυτής της συσχέτισης. Τέτοιες μελέτες θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνουν επιπρόσθετες παραμέτρους όπως το διάστημα από τη διάγνωση της PA, τους φλεγμονώδεις δείκτες ενεργότητας της νόσου, τη βαρύτητα της νόσου και για τις δύο παθήσεις και τους ορολογικούς δείκτες που μπορεί να επηρεάσουν το επίπεδο συσχέτισης. Οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει επίσης να διερευνήσουν πιθανές κοινές γενετικές και περιβαλλοντικές παραμέτρους (κάπνισμα, γενετική θέση HLA-DR), που ίσως συμβάλλουν στην εξέλιξη και των δύο παθήσεων.

Αυτή η συσχέτιση ή συνύπαρξη των δύο καταστάσεων θα μπορούσε να προκύψει είτε από αλληλεπίδραση της μίας στην αιτιολογία και στην παθογένεια της άλλης, είτε από κοινές περιβαλλοντικές και γενετικές παραμέτρους που ελέγχουν την εμφάνιση και την εξέλιξη και των δύο νόσων. Ενώ πολλοί κοινοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν και τις δύο καταστάσεις, είναι ενδιαφέρον ότι, σε αντίθεση με την PA, η περιοδοντίτιδα δεν εντοπίζεται κυρίως στο γυναικείο πληθυσμό. Αντίθετα, επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν μεγαλύτερο επιπολασμό και βαρύτητα της περιοδοντικής νόσου στους άντρες (Albandar 1990, Hyman και Reid 2003). Η ακαδημαϊκή κοινότητα ήδη διερευνά την πιθανή συμβολή της περιοδοντικής νόσου στην παθογένεια της PA, λαμβάνοντας υπόψη ότι παρόμοιο υπόβαθρο γενετικής ευαισθησίας και κοινοί περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως το κάπνισμα, μπορεί να εμπλέκονται και στις δύο καταστάσεις. Επιπλέον, τα συμπτώματα της προχωρημένης PA όπως η έλλειψη χειρωνακτικής δεξιότητας, η κακουχία και οι νοσοκομειακές νοσηλείες, μπορούν να επηρεάσουν τη στοματική υγιεινή και το επίπεδο της οδοντιατρικής φροντίδας, καθιστώντας τους ασθενείς επιρρεπείς σε στοματικές νόσους.

Μπορεί η περιοδοντική νόσος να συμβάλλει στην παθογένεια της PA;

Ενώ η αιτιολογία και η παθογένεια της PA συνεχίζουν να διερευνώνται, παραμένουν ουσιαστικά άγνωστες. Κατά γενική ομολογία, διάφορα περιβαλλοντικά ερεθίσματα μπορεί να επιδράσουν σε ένα ευαίσθητο γενετικό υπόστρωμα εκκινώντας μία αυτοάνοση αντίδραση. Διάφορες γενετικές θέσεις έχουν συν-

More patients were in the P2/P3 bone loss category in the RA population, 69.2 vs 33.8% ($p < 0.05$). When analyzed with logistic regression, RA patients were twice as likely to have moderate to severe bone loss (OR 2.27, 95% CI 1.1-4.6).

A number of studies have also indicated that periodontitis may contribute to the severity of RA. Periodontal treatment with scaling and root planing has been shown to reduce signs and symptoms of RA, including disease activity scores (DAS) and ESR in multiple studies (Ribeiro et al. 2005, Al-Katma et al. 2007).

As illustrated by these studies, there has been great variability in the selection criteria, definition of periodontitis and RA, and selection of controls throughout the study populations; thus, it is difficult to draw conclusions about the level of association between the two conditions. However, the majority of studies conducted to date report a level of association between periodontitis and RA with an OR range of 1.8-6,0 (de Pablo et al. 2009). Future larger scale studies are needed to further characterize this association. Such studies should also document additional parameters, such as years since diagnosis of RA, inflammatory indices of disease activity, severity of disease for both conditions, and serological markers, all of which may influence the level of association. Future studies should also investigate possible common genetic and environmental parameters (such as smoking and HLA-DR loci), which may contribute to the development of both conditions.

This association or coexistence between the conditions could arise either because one is contributing to the etiology and pathogenesis of the other or because similar environmental or genetic parameters govern the manifestation and progression of both. Although many common factors may influence both conditions, interestingly, unlike RA, periodontal disease is not seen primarily in the female population. On the contrary, epidemiological studies indicate a greater prevalence and severity of periodontal disease in men (Albandar 1990, Hyman and Reid 2003). The academic community is currently investigating possible contributions of periodontal disease to the pathogenesis of RA while keeping in mind that similar patterns of genetic susceptibility and common environmental factors such as tobacco use could contribute to both conditions. In addition, symptoms of advanced RA, such as lack of manual dexterity, malaise, and hospitalizations, may influence oral hygiene and level of dental care, rendering patients susceptible to oral diseases.

Could periodontal disease contribute to the pathogenesis of RA?

The etiology and pathogenesis of RA continue to be investigated but remain largely unknown. The general consensus is that various environmental triggers may act on a susceptible genetic background to initiate an autoimmune process. Several genetic loci have

δεθεί με την ευπάθεια και τη βαρύτητα της ΡΑ. Η πιο εξακριβωμένη συσχέτιση είναι αυτή με τα αλληλόμορφα HLA-DR4. Άλλες γονιδιακές θέσεις, μεταξύ των οποίων το PTPN22 (πρωτεϊνική φωσφατάση της τυροσίνης, μη ειδικός υποδοχέας τύπου 22), PADI4 (απαμινάση πεπτιδουλ-αργινίνης τύπου IV), CTLA4 (κυτοτοξικό Τ λεμφοκυτταρικό αντιγόνο 4), STAT4 (μεταγωγέας σήματος και ενεργοποιητής μεταγραφής 4), FcγRs (Fc υποδοχείς της IgG) και διάφορες γονιδιακές θέσεις κυτοκινών και υποδοχέων κυτοκινών, όπως αυτές που κωδικοποιούν τον ογκονεκρωτικό παράγοντα (TNF) και την ιντερλευκίνη (IL)-1, IL-10 και IL-18, έχουν ενοχοποιηθεί με διάφορους βαθμούς συσχέτισης σε συγκεκριμένους πληθυσμούς (McInnes και Schett 2007). Πολλά από τα γονίδια είναι σημαντικά στην ανοσολογική ρύθμιση: τα HLA-DRB1, PTPN22, STAT4, CTLA4 και IL2, συμμετέχουν στην ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων και σε σηματοδοτικά μονοπάτια. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν επίσης επίδραση στην έναρξη, τη βαρύτητα και το ρυθμό εξέλιξης της νόσου. Πολυάριθμοι λοιμογόνοι οργανισμοί έχουν ενοχοποιηθεί, αλλά πρόσφατα στοιχεία εμπλέκουν πιο έντονα το κάπνισμα ως σημαντικό περιβαλλοντικό παράγοντα κινδύνου για την εξέλιξη της νόσου σε HLA-DR4 θετικά άτομα (McInnes και Schett 2007).

Η αρχική εκδήλωση της ΡΑ περιλαμβάνει την παραγωγή αυτοαντισωμάτων κατά της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης IgG (γνωστών ως ρευματοειδείς παράγοντες) ή ειδικά για τα κυκλικά κίτρουλλιωμένα πεπτίδια (CCPs). Η οικογένεια αυτή των αυτοαντισωμάτων περιλαμβάνει τον αντιπεριπυρηνικό παράγοντα και τα αντισώματα αντικερατίνης, αντιβιμεντίνης και αντιφιλαγκρίνης. Όλα αυτά τα αυτοαντισώματα αναγνωρίζουν επιτόπους που περιέχουν κίτρουλλίνη, ένα μη απαραίτητο αμινοξύ που ενσωματώνεται στις πρωτεΐνες κατά την μετα-μεταφραστική τροποποίηση. Τα κίτρουλλιωμένα παράγωγα προέρχονται από απαμίνωση της ομάδας γουανιδίνης των υπολοίπων καρβοξυτελικής αργινίνης από το ένζυμο απαμινάση πεπτιδουλ-αργινίνης (PAD) (Liao και συν. 2009). Τα αντι-CCP αντισώματα είναι τα πιο ειδικά αυτοαντισώματα της ΡΑ και εντοπίζονται στο 80% σχεδόν του ορού ασθενών με ΡΑ, με ειδικότητα 99% (van Venrooij και συν. 2004, Vossenaar και συν. 2004). Εκτός από την ειδικότητα για τη ΡΑ, τα αντισώματα μπορούν να ανιχνευθούν σε πρώιμα στάδια της νόσου και να προβλέψουν την κλινική της πορεία. Μέχρι σήμερα, πέντε ισόμορφα του PAD (PAD1, 2, 3, 4 και 6) έχουν ταυτοποιηθεί στο ανθρώπινο χρωμόσωμα 1p36, μια περιοχή που σχετίζεται με ευπάθεια στη ΡΑ (Suzuki και συν. 2003).

Ένας πιθανός αιτιολογικός/παθογενετικός σύνδεσμος μεταξύ περιοδοντικής νόσου και ΡΑ, προέρχεται από τη διαπίστωση ότι το *Porphyromonas gingivalis*, ένα αναγνωρισμένο περιοπαθογόνο μικρόβιο, είναι το μόνο βακτήριο που γνωρίζουμε ότι εκφράζει ένα ένζυμο PAD (McGraw και συν. 1999, Liao και συν. 2009). Αν και είναι διαφορετικό από τον αντίστοιχο θηλαστικό τύπο, το βακτηριακό PAD είναι υπεύθυνο για την μετα-μεταφραστική μετατροπή της αργινίνης σε κίτρουλλίνη. Η ικανότητα του *P. gingivalis* να εκφράζει PAD υποδηλώνει ότι η μόλυνση από το μικρόβιο αυτό, μπορεί να επηρεάζει την εμφάνιση και εξέλιξη της ΡΑ, διευκολύνοντας την παρουσίαση των αυτοαντιγόνων και την παραγωγή ειδικού για τη νόσο αυτοαντισώματος κατά των κίτρουλλιωμένων πεπτιδίων. Ένα σημαντικό στοιχείο του μικροβιακού PAD είναι η ικανότητά απαμίνωσης της αργινίνης στην ινική της περιοδοντικής βλάβης (Travis και συν. 1997). Το χαρα-

been linked with the susceptibility and severity of RA. The most established association has been with HLA-DR4 alleles. Other loci, including PTPN22 (protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 22), PADI4 (peptidyl arginine deiminase, type IV), CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4), STAT4 (signal transducer and activator of transcription 4), FcγRs (Fc receptors for IgG), and various cytokine and cytokine-receptor loci, such as those encoding tumor necrosis factor (TNF) and interleukin (IL)-1, IL-10 and IL-18, have been implicated, with various degrees of association to distinct populations (McInnes and Schett 2007). Many of the genes are important in immune regulation; HLA-DRB1, PTPN22, STAT4, CTLA4 and IL2 are all involved in T-cell activation and signaling pathways. Environmental factors also have an effect on the induction, magnitude and rate of progression of the disease. Numerous infectious organisms have been implicated, but recent data most strongly implicate smoking as an important environmental risk factor for the development of disease in HLA-DR4-positive individuals (McInnes and Schett 2007).

Initial manifestation of disease in RA involves production of autoantibodies specific for the human immunoglobulin IgG (known as rheumatoid factors) or specific for cyclic citrullinated peptides (CCPs). This family of autoantibodies includes antiperinuclear factor, antikeratin antibody, antivimentin, and antifilaggrin antibody. These autoantibodies all recognize epitopes containing citrulline, a nonessential amino acid, which is incorporated into proteins during post-translational modification. Citrullinated residues are generated by deimination of the guanidino group of carboxy-terminal arginine residues by the enzyme peptidyl arginine deiminase (PAD) (Liao et al 2009). Anti-CCP antibodies are the most specific autoantibodies of RA and can be detected in almost 80% of RA sera, with a specificity of 99% (van Venrooij et al. 2004, Vossenaar et al. 2004). Besides being specific for RA, the antibodies can be detected very early in the disease and can predict clinical disease outcome. To date, five isoforms of PAD (PAD1, 2, 3, 4, and 6) have been identified on human chromosome 1p36, a region related to susceptibility to RA (Suzuki et al. 2003).

A possible etiologic/pathogenic link between periodontal disease and RA comes from the realization that *Porphyromonas gingivalis*, a recognized major pathogenic microorganism in periodontal disease, is the only bacterium known to express a PAD enzyme (McGraw et al. 1999, Liao et al. 2009). Although distinct from the mammalian form, bacterial PAD is responsible for the post-translational conversion of arginine to citrulline. The ability of *P. gingivalis* to express PAD suggests that infection with this microorganism could impact RA onset and progression by facilitating the presentation of autoantigens and the production of disease-specific autoantibody targeting citrullinated peptides. An important feature of microbial PAD is its capacity to deiminate arginine in fibrin found in the periodontal lesion (Travis et al. 1997). This feature is

κτηριστικό αυτό είναι ιδιαίτερα αξιοσημείωτο αφού οι κιτρουλ-λιωμένες παραλλαγές των α- και β-αλυσίδων της ινικής έχουν προταθεί ως «αυτοαντιγονικοί» στόχοι στη ρευματοειδή άρθρωση (Liao και συν. 2009).

Ο πιθανός ρόλος του *P. gingivalis* στη PA επιβεβαιώνεται επίσης από μελέτες που υποδεικνύουν ότι οι τίτλοι αντισωμάτων κατά του *P. gingivalis* είναι σημαντικά αυξημένοι στους ασθενείς με PA και συσχετίζονται σημαντικά με τους ισότυπους των αντι-CCP αντισωμάτων (κυρίως αντι-CCP-IgM και -IgG2 υποκατηγορίες) που είναι ειδικό στη PA (Moen και συν. 2006). Η συσχέτιση της ανοσολογικής απάντησης έναντι του *P. gingivalis* και της συγκέντρωσης των αντισωμάτων της υποκατηγορίας αντι-CCP-IgG2 ίσως είναι ιδιαίτερα αξιοσημείωτη αφού η υποκατηγορία IgG2 αντιπροσωπεύει την επικρατούσα IgG ορού στην απάντηση έναντι της λοίμωξης από *P. gingivalis* (Whitney και συν. 1992). Το DNA του *P. gingivalis* και αντισώματα κατά του *P. gingivalis* έχουν ανιχνευτεί στο αρθρικό υγρό ασθενών με PA (Moen και συν. 2003, 2006, Martinez-Martinez και συν. 2009).

Με βάση τα μέχρι τώρα διαθέσιμα δεδομένα, φαίνεται πιθανό ότι η λοίμωξη από *P. gingivalis* επηρεάζει την πρόωμη προ-αρθρική φάση της PA και ίσως βοηθάει στην εγκατάσταση ενός αυτοάνοσου υπόβαθρου όπου διαταράσσεται η ανοχή των T- και B-λεμφοκυττάρων, επιτρέποντας σε ένα μεταγενέστερο συμβάν (το οποίο παραμένει αδιευκρίνιστο) να ενεργοποιήσει την αρθρική εντόπιση, τη φλεγμονώδη αρθροθυλακίτιδα και την κλινική εκδήλωση.

Η φλεγμονώδης οστική απώλεια στη PA και στις περιοδοντικές νόσους. Υπάρχουν κοινές θεραπευτικές προσεγγίσεις?

Αν και μπορεί να υπάρχει ή να μην υπάρχει αιτιολογική σχέση μεταξύ της περιοδοντικής νόσου και της PA, οι δύο αυτές καταστάσεις συνδέονται επίσης με ομοιότητες ως προς την παθογένεια και την εκδήλωση τους (Mercado και συν. 2003, Herman και συν. 2008, Smolik και συν. 2009). Τα βασικά κοινά χαρακτηριστικά μεταξύ των δύο παθήσεων είναι οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην φλεγμονώδη αποδόμηση των ιστών και κυρίως του οστού. Στην πορεία διαφόρων φλεγμονωδών νοσημάτων όπως η PA, η ψωριασική αρθρίτιδα και οι περιοδοντικές νόσοι (Moutsopoulos και Madianos 2006), ένας περιορισμένος αριθμός κοινών φλεγμονωδών μηχανισμών πυροδοτεί τη διαδικασία της τοπικής οστικής καταστροφής (Herman και συν. 2008). Από τις αρχές της δεκαετίας του 1970, συσσωρευμένα δεδομένα έχουν υποδείξει ότι το ανοσολογικό και το σκελετικό σύστημα έχουν διάφορους κοινούς παράγοντες, όπως κυτοκίνες, παράγοντες μεταγραφής και υποδοχείς. Επιπρόσθετα, τα ανοσολογικά κύτταρα και οι οστεοκλάστες προέρχονται από τα ίδια πρόδρομα αιμοποιητικά κύτταρα. Συνεπώς, υπάρχει αδιαμφισβήτητη τεκμηρίωση ότι τα δύο συστήματα αλληλοεπηρεάζονται τόσο κάτω από φυσιολογικές όσο και παθολογικές συνθήκες.

Ένα ξεκάθαρο παράδειγμα της αλληλοεξαρτώμενης σχέσης μεταξύ των δύο συστημάτων προέρχεται από αυτοάνοσες και χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, όπως είναι η PA και η περιοδοντική νόσος, στις οποίες η παρατεταμένη και αυξημένη ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος οδηγεί σε μεγάλη οστική καταστροφή. Στη φλεγμονή, η ισορροπία μεταξύ οστικού σχηματισμού και απορρόφησης διαταράσσεται προς την οστική απορρό-

especially noteworthy because citrullinated variants of the α- and β-fibrin chains have been proposed as target “autoantigens” in the rheumatoid joint (Liao et al. 2009).

The possible role of *P. gingivalis* in RA is also supported by studies demonstrating that antibody titers to *P. gingivalis* are significantly increased in patients with RA and are significantly correlated with anti-CCP antibody isotypes (most notably anti-CCP-IgM and -IgG2 subclass) that are specific to RA (Moen et al. 2006). The association of immune responses to *P. gingivalis* with anti-CCP-IgG2 subclass concentrations may be particularly noteworthy because the IgG2 subclass represents the predominant serum IgG response to infection with *P. gingivalis* (Whitney et al. 1992). *P. gingivalis* DNA and antibodies to *P. gingivalis* have also been recovered in the synovial fluid of patients with RA (Moen et al. 2003, 2006, Martinez-Martinez et al. 2009).

With this currently available data, it appears likely that *P. gingivalis* infection influences the early prearticular phase of RA and may help set the stage of an autoimmune background in which T-cell and B-cell tolerance are breached, allowing a subsequent event (which remains poorly understood) to trigger articular localization, inflammatory synovitis, and clinical presentation.

Inflammatory bone loss in RA and periodontal disease: Are there common treatment modalities?

Although there could be a causal or noncausal association between periodontal disease and RA, the two conditions are also linked by similarities in their pathogenesis and presentation (Mercado et al. 2003, Herman et al. 2008, Smolik et al. 2009). Key features shared between the two conditions are the mechanisms involved in inflammatory-induced tissue and, in particular, bone degradation. During the course of different inflammatory diseases such as RA, psoriatic arthritis, and periodontal disease (Moutsopoulos and Madianos 2006), a confined set of common inflammatory pathways triggers the process of local bone destruction (Herman et al. 2008). Since the early 1970s, accumulating evidence has indicated that the immune and skeletal system share several factors, such as cytokines, transcription factors, and receptors. Furthermore, immune cells and osteoclasts are derived from the same hematopoietic precursor cells. Therefore, there is compelling evidence that these two systems influence each other under both physiological and pathological circumstances.

A clear example of the interrelated nature between the two systems comes from autoimmune and chronic inflammatory diseases such as RA and periodontal disease, in which prolonged and enhanced activation of the immune system leads to massive bone destruction. During inflammation, the balance between bone formation and bone resorption is disturbed in favor of

ψηση με μεσολάβηση των οστεοκλαστών. Η οστική απορρόφηση εξαρτάται από τη εισροή των πρόδρομων οστεοκλαστικών κυττάρων στους φλεγμώδεις ιστούς και στη διαφοροποίησή τους σε ώριμους οστεοκλάστες. Οι δύο διαδικασίες που επιταχύνονται κατά τη διάρκεια φλεγμονώδους αντίδρασης, ρυθμίζονται από ένα δίκτυο κυτοκινών ανάμεσα στα κυττάρια της οστεοκλαστικής σειράς. Ο κύριος παράγοντας που ελέγχει τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών είναι το σύστημα ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα-κ (RANK)/συνδέτη του RANK (RANKL) (Boyle και συν. 2003). Η έκφραση του RANKL ρυθμίζεται από φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως είναι ο TNF, η IL-1β, η IL-6 και η IL-17, αλλά επηρεάζεται και από φλεγμονώδεις μεσολαβητές που δεν ανήκουν στις κυτοκίνες, όπως η προσταγλανδίνη E2 (McInnes και Schett 2007). Ο RANKL προάγει τόσο την τελική διαφοροποίηση των οστεοκλαστών όσο και την οστεοκλαστική δράση τους. Η αλληλεπίδραση του RANKL και του RANK συντονίζεται από την οστεοπροτεγερίνη (OPG, γνωστή και ως TNFRSF11B), ένα διαλυτό «παραπλανητικό» υποδοχέα που εκφράζεται από τα μεσεγγυματικά κύτταρα στο αρθρικό υγρό της PA. Στη PA και στην περιοδοντική νόσο η έλλειψη ισορροπίας μεταξύ OPG και έκφρασης του RANKL προάγει την οστική απώλεια μέσω του RANKL (McInnes και Schett 2007, Cochran 2008).

Αντιφλεγμονώδεις θεραπείες έχουν εφαρμοστεί εκτεταμένα στην PA, σε μια προσπάθεια ελέγχου της χρόνιας καταστροφικής φλεγμονής. Η ευρεία χρήση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDs) στη PA έχει δώσει κάποιες περιορισμένες υποσχέσεις για χρήση στην περιοδοντίτιδα. Η ανακάλυψη ότι τα NSAIDs εμποδίζουν την κυκλοοξυγενάση και μειώνουν τη σύνθεση της προσταγλαδίνης, οδήγησε σε in vitro μελέτες για εκτίμηση των NSAIDs ως αναστολέων της οστικής απώλειας. Η αναστολή εξέλιξης της περιοδοντικής νόσου με NSAIDs περιγράφηκε για πρώτη φορά με ινδομεθακίνη σε πειραματική περιοδοντίτιδα που προκλήθηκε με περιδέσεις σε κυνόδοντες σκύλων (Nyman και συν. 1979). Πολλά NSAIDs όπως η ινδομεθακίνη, η φλουρβιπροφαίνη, η ιβουπροφαίνη, η ναπροξένη, το μεκλοφεναμικό οξύ και η πιροξικάμη έχουν επιδείξει ικανότητα αναστολής της ουλίτιδας και εξέλιξης της περιοδοντίτιδας σε πειραματόζωα (Williams και συν. 1987, 1988a, 1988b, 1989, Howell και συν. 1991).

Κλινικές μελέτες σε ανθρώπους εκτίμησαν την αποτελεσματικότητα της τοπικής και συστηματικής χορήγησης των NSAIDs στη θεραπεία πειραματικής ουλίτιδας, χρόνιας αλλά και επιθετικής περιοδοντίτιδας, με αντικρουόμενα αποτελέσματα (Jeffcoat και συν. 1991). Η πιο εκτεταμένη κλινική μελέτη που διερεύνησε τη συστηματική χορήγηση ενός NSAID (φλουρβιπροφαίνη), κατέδειξε σημαντικά χαμηλότερους ρυθμούς οστικής απορρόφησης για μια χρονική περίοδο 18 μηνών, αν και η επίδραση του συγκεκριμένου παράγοντα δε διατηρήθηκε μακροπρόθεσμα (Heasman και συν. 1993).

Την τελευταία δεκαετία έχει σημειωθεί αξιοσημείωτη πρόοδος στην ανάπτυξη στοχευμένων βιολογικών θεραπειών, όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα και οι πρωτεΐνες σύντηξης. Η τεχνολογία των μονοκλωνικών αντισωμάτων επινοήθηκε εδώ και τρεις δεκαετίες (Kohler και Milstein 1975) και σύντομα έφερε επανάσταση στη θεραπεία κακοηθειών, στη μεταμόσχευση οργάνων και βλαστοκυττάρων, στις ρευματικές διαταραχές, στα αυτοάνοσα νοσήματα, στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, σε λοιμώξεις και αντιδράσεις υπερευαισθησίας (Shirota και συν. 2008).

osteoclast-mediated bone resorption. Bone resorption depends on the influx of osteoclast precursor cells into the inflamed tissue and their differentiation into mature osteoclasts. Both processes, which are accelerated during an inflammatory reaction, are controlled via a cytokine signaling network formed among cells of the osteoclast lineage. The major factor responsible for osteoclast differentiation is the receptor activator of nuclear factor-kappa (RANK)/RANK ligand (RANKL) system (Boyle et al. 2003). RANKL expression is regulated by inflammatory cytokines, such as TNF, IL-1β, IL-6, and IL-17, but is also influenced by non-cytokine inflammatory mediators such as prostaglandin E2 (McInnes and Schett 2007). RANKL induces the final differentiation of osteoclasts and their bone-resorbing activity. The interaction of RANKL with its receptor RANK is modulated by osteoprotegerin (OPG; also known as TNFRSF11B), a soluble decoy receptor, which is expressed by mesenchymal cells in the RA synovium. In RA and in periodontal disease, an imbalance between OPG and RANKL expression promotes RANKL-induced bone loss (McInnes and Schett 2007, Cochran 2008).

Anti-inflammatory therapies have been extensively used in RA in an effort to control the destructive chronic inflammation. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) widely applied in RA have shown some limited promise for use in periodontal disease. The discovery that NSAIDs block the enzyme cyclooxygenase and reduce prostaglandin synthesis led to in vitro studies evaluating NSAIDs as inhibitors of bone resorption. Inhibition of periodontal disease progression using an NSAID was first demonstrated with indomethacin in a ligature-induced canine periodontitis model (Nyman et al. 1979). Multiple NSAIDs, including indomethacin, flurbiprofen, ibuprofen, naproxen, meclofenamic acid, and piroxicam, demonstrated the ability to inhibit gingivitis and progression of periodontitis in animal models (Williams et al. 1987, 1988a, 1988b, 1989, Howell et al. 1991).

In humans, clinical trials have assessed the efficacy of topically and systemically administered NSAIDs in the treatment of experimental gingivitis and chronic and aggressive periodontitis, with contradictory results (Jeffcoat et al. 1991). The most extensive clinical trial that investigated a systemically administered NSAID (flurbiprofen) demonstrated significantly lower bone loss rates over an 18-month period, though the effect of the agent was not sustainable in the long term (Heasman et al. 1993).

During the last decade, remarkable progress has been made in the development of targeted biological therapies such as monoclonal antibodies and fusion proteins. Monoclonal antibody technology was first invented more than three decades ago (Kohler and Milstein 1975) and quickly revolutionized the management of malignancies in the context of stem cell and solid organ transplantation, rheumatologic disorders, autoimmune disease, inflammatory bowel disease, infections, and atopic disorders (Shirota et al. 2008).

Πίνακας 2. Κυτοκίνες ως στόχοι στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Στόχος	Θεραπευτικός παράγοντας	Αποτελεσματικότητα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα
Έγκριση για κλινική χρήση		
TNF-α	Ινφλιξιμάμπη, ανταλιμουμάμπη (TNF αντισώματα), ετανερσέπτη (διμερής υποδοχέας TNF-Fc πρωτεΐνη σύντηξης)	Τεκμηριωμένος κλινικός στόχος, αποτελεσματικότητα στο ≈ 70% των ασθενών (Scott και Kingsley 2006)
IL-1	Ανακίρηνη (ανασυνδυασμένος ανταγωνιστής υποδοχέα IL-1)	Μέτρια αποτελεσματικότητα (Furst 2004)
IL-6	Τοκιλιζουμάμπη (αντίσωμα υποδοχέα της IL-6)	Καλή αποτελεσματικότητα (Maini και συν. 2006)
Σε κλινική δοκιμασία		
IL-12/23	Αντισώματα κατά των υπομονάδων p19 και p40	
IL-15	AMG714	
IL-17	Αντίσωμα κατά της IL-17	
IL-18	Αντίσωμα κατά της IL-18/συνδετικής πρωτεΐνης της IL-18	

IL: ιντερλευκίνη, TNF: ογκονεκρωτικός παράγοντας

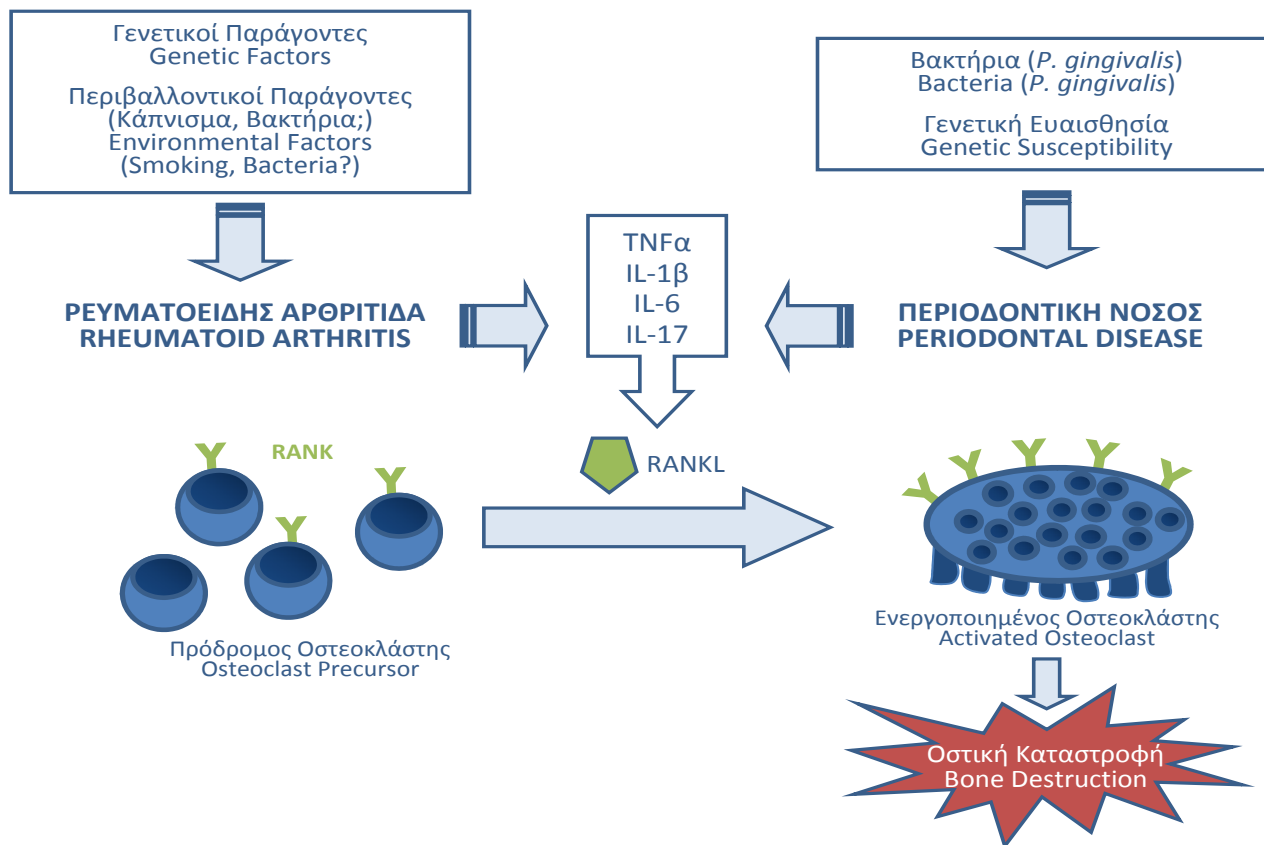
Table 2. Cytokines as targets in rheumatoid arthritis

Target	Therapeutic agent	Efficacy in rheumatoid arthritis
License for clinical use		
TNF-α	Infliximab, adalimumab (TNF antibodies), etanercept (dimeric TNF receptor-Fc fusion protein)	Validated clinical target, efficacy in ≈ 70% of patients (Scott and Kingsley 2006)
IL-1	Anakinra (recombinant IL1-receptor antagonist)	Moderate efficacy (Furst 2004)
IL-6	Tocilizumab (IL-6 receptor antibody)	Good efficacy (Maini et al. 2006)
In clinical trial		
IL-12/23	Antibodies to p19 and p40 subunits	
IL-15	AMG714	
IL-17	Antibody to IL-17	
IL-18	Antibody to IL-18/IL-18 binding protein	

IL: interleukin, TNF: tumor necrosis factor

Οι «βιοπαράγοντες» που χρησιμοποιούνται συχνότερα, παρεμβάλλουν στη δράση των κυτοκινών που είναι διαλυτοί φλεγμονώδεις μεσολαβητές. Οι κυτοκίνες ασκούν τη δράση τους με σύνδεση σε υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας. Η δράση των κυτοκινών μπορεί να εμποδιστεί είτε δεσμεύοντας τη διαλυτή κυτοκίνη, είτε παρεμποδίζοντας τη σύνδεση με το σύστοιχο υποδοχέα. Τα παραπάνω μπορούν να πραγματοποιηθούν με χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά των κυτοκινών ή με ένα διαλυτό παραπλανητικό υποδοχέα που συνδέεται με τις κυτοκίνες παρόμοια με τους μεμβρανικούς υποδοχείς, μειώνοντας έτσι τα επίπεδα των ελεύθερων, βιολογικά ενεργών κυτοκινών. Όλες αυτές οι επιλογές έχουν ήδη αξιοποιηθεί με επιτυχία στη θεραπεία της ΡΑ. Από τους τρεις αντι-TNF παράγοντες που είναι εγκεκριμένοι στις ΗΠΑ, οι δύο (ινφλιξιμάμπη και ανταλιμουμάμπη) είναι μονοκλωνικά αντισώματα, ενώ η ετανερσέπτη είναι διαλυτός υποδοχέας-πρωτεΐνη σύντηξης (Keystone 2006, Scott και Kingsley 2006). Έχει αποδειχτεί ότι ο αποκλεισμός του TNF όχι μόνο μειώνει τα κλινικά συμπτώματα της φλεγμονής, αλλά περιορίζει την επέκταση της φλεγμονώδους οστικής καταστροφής. Η έρευνα έχει επισημάνει πολυάριθμους παθογενετικούς μηχανισμούς της ΡΑ που αποτελούν πιθανούς στόχους της βιολογικής θεραπείας, πέρα από τους ήδη επιτυχημένους αντι-TNF αναστολείς (Keystone 2006, Scott και Kingsley 2006). Επιπρόσθετα μέλη του συστήματος των προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η

The most commonly used “biologics” interfere with the action of cytokines, which are soluble mediators of inflammation. Cytokines exert their action by binding to cell surface receptors. The action of cytokines can be blocked by binding the soluble cytokine or preventing its binding to its cognate receptor. The former can be achieved by using monoclonal antibodies against the cytokine or by using a decoy soluble receptor, which will bind to the cytokines in a manner similar to that of cell surface receptors, thereby reducing the levels of free, biologically active cytokines. All of these options have already been successfully used in the treatment of RA. Of three anti-TNF agents approved in the United States, two (infliximab and adalimumab) are monoclonal antibodies, whereas the third, etanercept, is a soluble receptor fusion protein (Keystone 2006, Scott and Kingsley 2006). TNF blockade has been shown not only to reduce clinical symptoms of inflammation, but also to suppress progression of inflammatory bone destruction. Research has identified numerous pathogenetic pathways in RA that represent potential targets for biological therapy beyond the already successful anti-TNF inhibitors (Keystone 2006, Scott and Kingsley 2006). Additional members of the proinflammatory cytokine network,



Εικόνα 2: Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες επηρεάζουν την ανάπτυξη τόσο της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, όσο και της περιοδοντικής νόσου, οδηγώντας στη σύζευξη των κοινών χρόνιων φλεγμονωδών μηχανισμών και τελικά στην οστική καταστροφή. IL: ιντερλευκίνη, RANK: ενεργοποιητής του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα-κ, RANKL: συνδέτης του RANK, TNF: ογκονεκρωτικός παράγοντας.

Figure 2: Genetic and environmental factors influence the development of both rheumatoid arthritis and periodontal disease, leading to the engagement of common chronic inflammatory pathways and ultimately to bone destruction. IL: interleukin, RANK: receptor activator of nuclear factor-kappa, RANKL: RANK ligand, TNF: tumor necrosis factor.

IL-6, IL-15, IL-17 και ο RANKL, διαφαίνονται ως κατάλληλοι θεραπευτικοί στόχοι για την αποτελεσματική υποχώρηση τόσο της φλεγμονής όσο και της οστικής καταστροφής (Εικόνα 2, Πίνακας 2).

Ανάμεσα στις κυτοκίνες που αποτελούν ενδιαφέροντες στόχους είναι οι TNF-α, IL-6, IL-1 και IL-17, που έχουν ενοχοποιηθεί από τη δική μας αλλά και άλλες ερευνητικές ομάδες, για τη συμβολή τους στις ανοσοπαθολογικές βλάβες της περιοδοντικής νόσου (Stashenko και συν. 1991, Kornman και συν. 1997, Page και Kornman 1997, Nares και συν. 2009). Ο ρόλος της IL-17 και των Τ-βοηθητικών 17 (TH17) κυττάρων, μιας υποομάδας CD4⁺ Τ-κυττάρων που χαρακτηρίζεται από παραγωγή IL-17, θεωρήθηκε πρόσφατα ως πρωταγωνιστικός στην παθογένεια της περιοδοντίτιδας. Τα επίπεδα της IL-17 είναι υψηλά στους περιοδοντικούς ιστούς, κυρίως κοντά σε θέσεις οστικής καταστροφής (Ohyaama και συν. 2009), αν και ο ρόλος της παραμένει αμφιλεγόμενος. Τα TH17 κύτταρα είναι προστατευτικά απέναντι σε μικρόβια και μύκητες, αλλά έχουν επίσης εμπλακεί στην καταστροφική φάση της περιοδοντικής νόσου (Gaffen και Hajishengallis 2008). Τα TH17 κύτταρα αναγνωρίζονται πλέον ως οστεοκλαστογενετικός λεμφοκυτταρικός πληθυσμός που συνδέει την ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων με την οστική απορρόφηση (Sato και συν. 2006). Τελικά, μελέτες με περιοδοντοπαθείς που αντιμετωπίζονται με με βιοπαράγοντες έναντι των κυτοκινών και συγκεκριμένα αντι-

such as IL-6, IL-15, IL-17, and RANKL, are emerging as suitable therapeutic targets for effective amelioration of inflammation and bone destruction (Figure 2, Table 2).

Among the cytokine targets of interest are TNF-α, IL-6, IL-1, and IL-17, which we, and others, have shown to contribute to the immunopathological lesions of periodontal disease (Stashenko et al. 1991, Kornman et al. 1997, Page and Kornman 1997, Nares et al. 2009). The role of IL-17 and T-helper 17 (TH17) cells, a unique CD4⁺ T-cell subset characterized by production of IL-17, has recently emerged as key in the pathogenesis of periodontal disease. Levels of IL-17 have been shown to be high in periodontal tissues, particularly adjacent to bone-destructive sites (Ohyaama et al. 2009), though the role of this cytokine remains controversial. TH17 cells are protective against microorganisms and fungi, but they have also been implicated in the destructive phase of periodontal disease (Gaffen and Hajishengallis 2008). TH17 cells are now a recognized osteoclastogenic lymphocyte population that links T-cell activation to bone resorption (Sato et al. 2006). Ultimately, studies of periodontitis in humans treated with anticytokine therapeutics, and particularly anti-IL-17 or anti-IL-23, may reveal the

IL-17 ή αντι-IL-23, ίσως αποκαλύψουν τους πιο σημαντικούς παθογενετικούς μηχανισμούς, αλλά ενδέχεται να οδηγήσουν και στην ανάπτυξη θεραπευτικών παρεμβάσεων για αυτή την τοπικά καταστροφική νόσο (Giannobile 2008, Shirota και συν. 2008).

Συμπεράσματα

Ενώ η έκταση και η αιτιολογία της συσχέτισης μεταξύ περιοδοντικής νόσου και RA συνεχίζουν να διερευνώνται, είναι πλέον σαφές πως παρόμοιοι βιολογικοί μηχανισμοί ελέγχουν την ανοσοεξαρτώμενη ιστική καταστροφή και στις δύο καταστάσεις. Η συνειδητοποίηση αυτή φέρνει τις περιοδοντικές νόσους στο προσκήνιο της βιοϊατρικής έρευνας, ως ένα μοντέλο νόσου για την κατανόηση της επικοινωνίας μεταξύ του ανοσολογικού και του σκελετικού συστήματος και για τη μελέτη των οδών που οδηγούν σε χρόνια φλεγμονή, διαταραχή της ανοσολογικής ρύθμισης και ελαττωματικό ιστικό ανασχηματισμό. Η προσβασιμότητα των στοματικών ιστών και ο υψηλός επιπολασμός αυτής της χρόνιας φλεγμονώδους κατάστασης, η οποία επηρεάζει περισσότερο από το 10% του γενικού πληθυσμού, την καθιστά ιδανικό μοντέλο μελέτης. Αντιστρόφως, οι πρόοδοι που έχουν ήδη γίνει στους τομείς της έρευνας και θεραπείας της RA, θα μπορούσαν πιθανά να εφαρμοστούν στην περιοδοντική νόσο και συνεπώς θα πρέπει να αξιολογηθούν σοβαρά.

Δηλώσεις/Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχουν οικονομικά ή άλλα ενδιαφέροντα σε σχέση με την παρούσα δημοσίευση. Η εργασία αυτή επιχορηγήθηκε εν μέρει από το Εθνικό Ινστιτούτο Οδοντιατρικής και Κρανιοπροσωπικής Έρευνας (NIDCR), Bethesda, MD, ΗΠΑ.

most relevant players in the pathogenesis of disease, but may also lead to the development of therapeutic interventions in this locally destructive disease (Giannobile 2008, Shirota et al. 2008).

Conclusions

Although the extent and etiology of the association between periodontal disease and RA continue to be investigated, it has become clear that similar biological mechanisms govern the immune-mediated tissue destruction in both conditions. This realization brings periodontal diseases to the forefront of biomedical research as a model disease for the understanding of the communication between the immune and skeletal systems and for the study of pathways that lead to chronic inflammation, impaired immune regulation, and defective tissue remodeling. The accessibility of the oral tissues and the high prevalence of this chronic inflammatory condition, which affects more than 10% of the general population, renders it an ideal study model. Conversely, the advances already made in the field of research and therapeutics in RA may likely be applicable to periodontal disease and should be seriously evaluated.

Acknowledgments

The authors declare no conflicts of interest related to this article. This work was partially funded by the National Institute of Dental and Craniofacial Research (NIDCR), National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA.

Βιβλιογραφία - Bibliography

- Abou-Raya, A., Abou-Raya, S. & Abu-Elkheir, H. (2005) Periodontal disease and rheumatoid arthritis: is there a link? *Scandinavian Journal of Rheumatology* **34**, 408-410.
- Abou-Raya, S., Abou-Raya, A., Naim, A. & Abuelkheir, H. (2008) Rheumatoid arthritis, periodontal disease and coronary artery disease. *Clinical Rheumatology* **27**, 421-427.
- Albandar, J. M. (1990) Some predictors of radiographic alveolar bone height reduction over 6 years. *Journal of Periodontal Research* **25**, 186-192.
- Al-Katma, M. K., Bissada, N. F., Bordeaux, J. M., Sue, J. & Askari, A. D. (2007) Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology* **13**, 134-137.
- Al-Shammari, K. F., Al-Khabbaz, A. K., Al-Ansari, J. M., Neiva, R. & Wang, H. L. (2005) Risk indicators for tooth loss due to periodontal disease. *Journal of Periodontology* **76**, 1910-1918.
- Boki, K. A., Drosos, A. A., Tzioufas, A. G., Lanchbury, J. S., Panayi, G. S. & Moutsopoulos, H. M. (1993) Examination of HLA-DR4 as a severity marker for rheumatoid arthritis in Greek patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* **52**, 517-519.
- Boki, K. A., Panayi, G. S., Vaughan, R. W., Drosos, A. A., Moutsopoulos, H. M. & Lanchbury, J. S. (1992) HLA class II sequence polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis in Greeks. The HLA-DR beta shared-epitope hypothesis accounts for the disease in only a minority of Greek patients. *Arthritis and Rheumatism* **35**, 749-755.
- Boyle, W. J., Simonet, W. S. & Lacey, D. L. (2003) Osteoclast differentiation and activation. *Nature* **423**, 337-342.
- Cochran, D. L. (2008) Inflammation and bone loss in periodontal disease. *Journal of Periodontology* **79**, 1569-1576.
- de Pablo, P., Chapple, I. L., Buckley, C. D. & Dietrich, T. (2009) Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nature Reviews. Rheumatology* **5**, 218-224.
- de Pablo, P., Dietrich, T. & McAlindon, T. E. (2008) Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *The Journal of Rheumatology* **35**, 70-76.
- Drosos, A. A., Lanchbury, J. S., Panayi, G. S. & Moutsopoulos, H. M. (1992) Rheumatoid arthritis in Greek and British patients. A comparative clinical, radiologic, and serologic study. *Arthritis and Rheumatism* **35**, 745-748.
- Drosos, A. A. & Moutsopoulos, H. M. (1995) Rheumatoid arthritis in Greece: clinical, serological and genetic considerations. *Clinical and Experimental Rheumatology* **13** (Suppl. 12), S7-12.
- Furst, D. E. (2004) Anakinra: review of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical Therapeutics* **26**, 1960-1975.
- Gabriel, S. E. (2001) The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* **27**, 269-281.
- Gaffen, S. L. & Hajishengallis, G. (2008) A new inflammatory cytokine on the block: re-thinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. *Journal of Dental Research* **87**, 817-828.
- Giannobile, W. V. (2008) Host-response therapeutics for periodontal diseases. *Journal of Periodontology* **79**, 1592-1600.
- Havemose-Poulsen, A., Westergaard, J., Stoltze, K., Skjødt, H., Danneskiold-Samsøe, B., Loch, H., Bendtzen, K. & Holmstrup, P. (2006) Periodontal and hematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *Journal of Periodontology* **77**, 280-288.
- Heasman, P. A., Offenbacher, S., Collins, J. G., Edwards, G. & Seymour, R. A. (1993) Flurbiprofen in the prevention and treatment of experimental gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology* **20**, 732-738.
- Herman, S., Krönke, G. & Schett, G. (2008) Molecular mechanisms of inflammatory bone damage: emerging targets for therapy. *Trends in Molecular Medicine* **14**, 245-253.
- Howell, T. H., Fiorellini, J., Weber, H. P. & Williams, R. C. (1991) Effect of the NSAID piroxicam, topically administered, on the development of gingivitis in beagle dogs. *Journal of Periodontal Research* **26**, 180-183.
- Hyman, J. J. & Reid, B. C. (2003) Epidemiologic risk factors for periodontal attachment loss among adults in the United States. *Journal of Clinical Periodontology* **30**, 230-237.
- Jeffcoat, M. K., Page, R., Reddy, M., Wannawisute, A., Waite, P., Palcanis, K., Cogen, R., Williams, R. C. & Basch, C. (1991) Use of digital radiography to demonstrate the potential of naproxen as an adjunct in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *Journal of Periodontal Research* **26**, 415-421.
- Kässer, U. R., Gleissner, C., Dehne, F., Michel, A., Willershausen-Zönnchen, B. & Boltz, W. W. (1997) Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* **40**, 2248-2251.
- Keystone, E. C. (2006) Strategies to control disease in rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor antagonists—an opportunity to improve outcomes. *Nature Clinical Practice. Rheumatology* **2**, 594-601.
- Kornman, K. S., Page, R. C. & Tonetti, M. S. (1997) The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000* **14**, 33-53.
- Liao, F., Li, Z., Wang, Y., Shi, B., Gong, Z. & Cheng, X. (2009) *Porphyromonas gingivalis* may play an important role in the pathogenesis of periodontitis-associated rheumatoid arthritis. *Medical Hypotheses* **72**, 732-735.
- Lipsky, P. E. (2008) Rheumatoid Arthritis. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Editors: Fauci, A. S., Braunwald, E., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L. & Loscalzo, J., 17th edition, pp. 2083-2092, New York, McGraw-Hill.
- Maini, R. N., Taylor, P. C., Szechinski, J., Pavelka, K., Bröll, J., Balint, G., Emery, P., Raemen, F., Petersen, J., Smolen, J., Thomson, D. & Kishimoto, T. (2006) Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis and Rheumatism* **54**, 2817-2829.
- Marotte, H., Farge, P., Gaudin, P., Alexandre, C., Mougin, B. & Miossec, P. (2006) The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *Annals of the Rheumatic Diseases* **65**, 905-909.
- Martinez-Martinez, R. E., Abud-Mendoza, C., Patiño-Marin, N., Rizo-Rodríguez, J. C., Little, J. W. & Loyola-Rodríguez, J. P. (2009) Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *Journal of Clinical Periodontology* **36**, 1004-1010.
- Mavragani, C. P., Yiannakouris, N., Zintzaras, E., Melistas, L., Ritis, K. & Skopouli, F. N. (2007) Analysis of SAA1 gene polymorphisms in the Greek population: rheumatoid arthritis and FMF patients relative to normal controls. Homogeneous distribution and low incidence of AA amyloidosis. *Amyloid* **14**, 271-275.
- McGraw, W. T., Potempa, J., Farley, D. & Travis, J. (1999) Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from *Porphyromonas gingivalis*, peptidylarginine deiminase. *Infection and Immunity* **67**, 3248-3256.

- McInnes, I. B. & Schett, G. (2007) Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews. Immunology* **7**, 429-442.
- Mercado, F. B., Marshall, R. I. & Bartold, P. M. (2003) Interrelationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review. *Journal of Clinical Periodontology* **30**, 761-772.
- Mercado, F., Marshall, R. I., Klestov, A. C. & Bartold, P. M. (2000) Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *Journal of Clinical Periodontology* **27**, 267-272.
- Mercado, F. B., Marshall, R. I., Klestov, A. C. & Bartold, P. M. (2001) Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Journal of Periodontology* **72**, 779-787.
- Moen, K., Brun, J. G., Madland, T. M., Tynning, T. & Jonsson, R. (2003) Immunoglobulin G and A antibody responses to *Bacteroides forsythus* and *Prevotella intermedia* in sera and synovial fluids of arthritis patients. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* **10**, 1043-1050.
- Moen, K., Brun, J. G., Valen, M., Skartveit, L., Eribe, E. K., Olsen, I. & Jonsson, R. (2006) Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs. *Clinical and Experimental Rheumatology* **24**, 656-663.
- Moutsopoulos, N. M. & Madianos, P. N. (2006) Low-grade inflammation in chronic infectious diseases: paradigm of periodontal infections. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1088**, 251-264.
- Nares, S., Moutsopoulos, N. M., Angelov, N., Rangel, Z. G., Munson, P. J., Sinha, N. & Wahl, S. M. (2009) Rapid myeloid cell transcriptional and proteomic responses to periodontopathogenic *Porphyromonas gingivalis*. *The American Journal of Pathology* **174**, 1400-1414.
- Nyman, S., Schroeder, H. E. & Lindhe, J. (1979) Suppression of inflammation and bone resorption by indomethacin during experimental periodontitis in dogs. *Journal of Periodontology* **50**, 450-461.
- Ohyama, H., Kato-Kogoe, N., Kuhara, A., Nishimura, F., Nakasho, K., Yamanegi, K., Yamada, N., Hata, M., Yamane, J. & Terada, N. (2009) The involvement of IL-23 and the Th17 pathway in periodontitis. *Journal of Dental Research* **88**, 633-638.
- Page, R. C. & Kornman, K. S. (1997) The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000* **14**, 9-11.
- Pischon, N., Pischon, T., Kröger, J., Gulmez, E., Kleber, B. M., Bernimoulin, J. P., Landau, H., Brinkmann, P. G., Schlattmann, P., Zernicke, J., Buttgerit, F. & Detert, J. (2008) Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *Journal of Periodontology* **79**, 979-986.
- Ribeiro, J., Leao, A. & Novaes, A. B. (2005) Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Periodontology* **32**, 412-416.
- Scott, D. L. & Kingsley, G. H. (2006) Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine* **355**, 704-712.
- Shirota, Y., Illei, G. G. & Nikolov, N. P. (2008) Biologic treatments for systemic rheumatic diseases. *Oral Diseases* **14**, 206-216.
- Smolik, I., Robinson, D. & El-Gabalawy, H. S. (2009) Periodontitis and rheumatoid arthritis: epidemiologic, clinical, and immunologic associations. *Compendium of Continuing Education in Dentistry* **30**, 188-194.
- Stashenko, P., Jandinski, J. J., Fujiyoshi, P., Rynar, J. & Socransky, S. S. (1991) Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease. *Journal of Periodontology* **62**, 504-509.
- Suzuki, A., Yamada, R., Chang, X., Tokuhira, S., Sawada, T., Suzuki, M., Nagasaki, M., Nakayama-Hamada, M., Kawaida, R., Ono, M., Ohtsuki, M., Furukawa, H., Yoshino, S., Yukioaka, M., Tohma, S., Matsubara, T., Wakitani, S., Teshima, R., Nishioka, Y., Sekine, A., Iida, A., Takahashi, A., Tsunoda, T., Nakamura, Y. & Yamamoto, K. (2003) Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nature Genetics* **34**, 395-402.
- Tolo, K. & Jorkjend, L. (1990) Serum antibodies and loss of periodontal bone in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Periodontology* **17**, 288-291.
- Travis, J., Pike, R., Imamura, T. & Potempa, J. (1997) *Porphyromonas gingivalis* proteinases as virulence factors in the development of periodontitis. *Journal of Periodontal Research* **32**, 120-125.
- van Venrooij, W. J., Vossenaar, E. R. & Zendman, A. J. (2004) Anti-CCP antibodies: the new rheumatoid factor in the serology of rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews* **3** (Suppl 1), S17-19.
- Vossenaar, E. R., Zendman, A. J. & Van Venrooij, W. J. (2004) Citrullination, a possible functional link between susceptibility genes and rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* **6**, 1-5.
- Whitney, C., Ant, J., Moncla, B., Johnson, B., Page, R. C. & Engel, D. (1992) Serum immunoglobulin G antibody to *Porphyromonas gingivalis* in rapidly progressive periodontitis: titer, avidity, and subclass distribution. *Infection and Immunity* **60**, 2194-2200.
- Williams, R. C., Jeffcoat, M. K., Howell, T. H., Hall, C. M., Johnson, H. G., Wechter, W. J. & Goldhaber, P. (1987) Indomethacin or flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles: comparison of effect on bone loss. *Journal of Periodontal Research* **22**, 403-407.
- Williams, R. C., Jeffcoat, M. K., Howell, T. H., Reddy, M. S., Johnson, H. G., Hall, C. M. & Goldhaber, P. (1988a) Ibuprofen: an inhibitor of alveolar bone resorption in beagles. *Journal of Periodontal Research* **23**, 225-229.
- Williams, R. C., Jeffcoat, M. K., Howell, T. H., Reddy, M. S., Johnson, H. G., Hall, C. M. & Goldhaber, P. (1988b) Topical flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles. *Journal of Periodontal Research* **23**, 166-169.
- Williams, R. C., Jeffcoat, M. K., Howell, T. H., Rolla, A., Stubbs, D., Teoh, K. W., Reddy, M. S. & Goldhaber, P. (1989) Altering the progression of human alveolar bone loss with the non-steroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen. *Journal of Periodontology* **60**, 485-490.
- Yelin, E. & Wanke, L. A. (1999) An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis: the impact of poor function and functional decline. *Arthritis and Rheumatism* **42**, 1209-1218.

Επικοινωνία: Νίκη Μ. Μουτσοπούλου, Εθνικό Ινστιτούτο Οδοντιατρικής και Κρανιοπροσωπικής Έρευνας, BL 10, Room 1N118, 9000 Rockville Pk., Bethesda, MD 20892, ΗΠΑ, e-mail: nmoutsop@mail.nih.gov

Correspondence: Dr. N. M. Moutsopoulos, National Institute of Dental and Craniofacial Research, National Institutes of Health, BL 10, Room 1N118, 9000 Rockville Pk., Bethesda, MD 20892, USA, e-mail: nmoutsop@mail.nih.gov