



Η σχέση μεταξύ των χρόνιων περιο- δοντικών και αθηροσκληρωτικών καρδιαγγειακών νοσημάτων

The association between chronic periodontal and atherosclerotic cardiovascular diseases

Μαρία Πετζέπη¹, Francesco D'Aiuto²

¹Κλινικός Λέκτορας, ²Ανώτερος Κλινικός
Λέκτορας, Μονάδα Περιοδοντολογίας, Τομέας
Κλινικής Έρευνας, UCL Eastman Οδοντιατρικό
Ινστιτούτο, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο

Maria Retzepi¹, Francesco D'Aiuto²

¹Clinical Lecturer, ²Senior Clinical Lecturer,
Periodontology Unit, Clinical Research Division,
UCL Eastman Dental Institute, London, UK

Περίληψη

Στη διάρκεια των τελευταίων δύο δεκαετιών, έχει διερευνηθεί εντατικά η σχέση ανάμεσα στις περιοδοντικές νόσους και στα αθηροσκληρωτικά καρδιαγγειακά νοσήματα (KAN). Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι (α) να σχολιάσει τα επιδημιολογικά δεδομένα της συσχέτισης ανάμεσα στα KAN ή στους εναλλακτικούς δείκτες των KAN και στις περιοδοντικές νόσους, (β) να συνθέσει την ισχύουσα αντίληψη των πιθανών υποκείμενων μοριακών μηχανισμών της παθοφυσιολογίας μεταξύ KAN και περιοδοντικών νόσων και (γ) να παρουσιάσει και να σχολιάσει τις υπάρχουσες μελέτες παρέμβασης που διερευνούν τη συσχέτιση ανάμεσα στα KAN και στις περιοδοντικές νόσους.

Τα διαθέσιμα προκλινικά και κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η μέτρια έως προχωρημένη περιοδοντίτιδα συσχετίζεται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και με μια ανεξάρτητη αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση υποκλινικής αθηροσκλήρωσης και αθηροσκληρωτικών KAN, πιθανώς μέσω του αυξημένου φλεγμονώδους και μικροβιακού φορτίου σε ευπαθή άτομα. Επιπλέον, η τεκμηρίωση που προκύπτει από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες παρέμβασης υποδεικνύει ότι η αντιμετώπιση της μέτριας έως προχωρημένης περιοδοντίτιδας σε συστηματικά υγιή άτομα, μετριαίνει τη συστηματική φλεγμονή και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, και μάλιστα με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Προς το παρόν, όμως, δεν υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν την άμεση επίδραση της περιοδοντικής θεραπείας στην επίπτωση των KAN. Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να επικεντρωθεί στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που διέπουν τις διεργασίες επίδρασης των KAN στα περιοδοντικά νοσήματα και στην πραγματοποίηση κατάλληλα σχεδιασμένων κλινικών μελετών. Η προσέγγιση αυτή θα επιτρέψει την περαιτέρω διερεύνηση του ρόλου των συγχυτικών παραγόντων και της επίδρασης της περιοδοντικής θεραπείας στην επίπτωση των KAN.

Περιοδοντολογικά Ανάλεκτα 2009; 20:55-69

Λέξεις κλειδιά: περιοδοντική νόσος, περιοδοντίτιδα, καρδιαγγειακά νοσήματα, αθηροσκλήρωση, συστηματική φλεγμονή, παράγοντες κινδύνου, μελέτες παρέμβασης

Abstract

Over the last two decades, the association between periodontal diseases and atherosclerotic cardiovascular diseases (CVDs) has been intensively investigated. The scope of the present review is to (a) discuss the epidemiological evidence for the correlation between CVD or surrogate CVD markers and periodontal diseases, (b) synthesize our current understanding of the plausible molecular mechanisms underlying the pathophysiology of the relation between CVD and periodontitis, and (c) present and discuss the available intervention studies on the association between CVDs and periodontal diseases.

The available preclinical and clinical evidence indicates that untreated moderate to severe periodontitis is associated with endothelial dysfunction and with an independent increase in the risk for subclinical atherosclerosis and atherosclerotic CVD, possibly via an increased systemic infectious and inflammatory burden in susceptible individuals. Further, evidence emerging from randomized controlled intervention studies indicates that periodontal treatment may attenuate systemic inflammation and endothelial dysfunction in a dose-dependent manner in systemically healthy individuals with moderate to severe generalized periodontitis. However, at present, there is no evidence to support a direct effect of periodontal therapy on the incidence of CVD. Future research should focus on the pathophysiological mechanisms underlying the effect of CVDs on periodontal diseases and on the performance of properly designed clinical trials. This direction will allow further investigation into the role of confounding factors and the effect of periodontal therapy on CVD incidence.

Analecta Periodontologica 2009; 20:55-69

Key words: periodontal disease, periodontitis, cardiovascular diseases, atherosclerosis, systemic inflammation, risk factors, intervention studies

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα (KAN) συνιστούν μία ομάδα παθολογικών καταστάσεων που περιλαμβάνουν την ισχαιμία, την αθηροσκλήρωση, την περιφερική αρτηριακή νόσο, τη λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Τα εμφράγματα του μυοκαρδίου, τα εγκεφαλικά και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια προκαλούνται από την αθηροσκλήρωση και συχνά συνδυάζονται με στεφανιαία θρόμβωση (Karchmer 1997). Η αθηροσκλήρωση θεωρείται ότι εμφανίζεται ως αντίδραση σε τραύμα του αγγειακού ενδοθηλίου στο πλαίσιο μιας φλεγμονώδους διεργασίας (Libby και συν. 2002). Η περιοδοντίτιδα είναι μία χρόνια φλεγμονώδης νόσος που οδηγεί στην καταστροφή των στηρικτικών ιστών των δοντιών. Τόσο η λοίμωξη, όσο και η φλεγμονή, έχουν ενοχοποιηθεί για την παθογένεια διαφόρων χρόνιων νόσων μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται τα αθηροσκληρωτικά KAN και η περιοδοντίτιδα (Roivainen και συν. 2000, Mattila και συν. 2005). Στη διάρκεια των τελευταίων δύο δεκαετιών η έρευνα που επικεντρώνεται στη σχέση μεταξύ περιοδοντικής νόσου και KAN έχει αναπτυχθεί σημαντικά. Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να διαφωτίσει τη σχέση μεταξύ αθηροσκληρωτικών KAN και περιοδοντίτιδας, εστιάζοντας στις πιο πρόσφατες δημοσιεύσεις.

Επιδημιολογικές μελέτες συσχέτισης της περιοδοντίτιδας και των KAN

Οι επιδημιολογικές μελέτες συσχετισμού περιοδοντίτιδας και KAN αναφέρουν ποικίλα αποτελέσματα. Τα αρχικά στοιχεία που συνδέουν τις οδοντικές λοιμώξεις με τα KAN προέρχονται από μελέτες ασθενών-μαρτύρων (Mattila και συν. 1989), ενώ μεταγενέστερες μελέτες συνακολουθίας κλειστών πληθυσμών (cohort studies) αναφέρουν μία ανεξάρτητη μέτρια συσχέτιση μεταξύ περιοδοντίτιδας και KAN (Scannapieco και συν. 2003). Ακόμη, έχει επισημανθεί μια σημαντική σχέση μεταξύ του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και της περιοδοντικής κατάστασης με βάση τις κλινικές μετρήσεις του βάθους θυλάκων και της απώλειας πρόσφυσης (Cueto και συν. 2005). Από την άλλη πλευρά, πολλές μελέτες αναφέρουν ασθενή ή καμία συσχέτιση μεταξύ της περιοδοντίτιδας και των KAN (Nakib και συν. 2004, Shimazaki και συν. 2004, Beck και συν. 2005, Spahr και συν. 2006). Είναι ενδιαφέρον ότι οι έρευνες με καταμέτρηση οστικής απώλειας οδηγούν σε υψηλότερες αναλογίες σχετικών πιθανοτήτων (odds ratios, ORs) της σχέσης περιοδοντίτιδας και KAN συγκριτικά με μελέτες που χρησιμοποιούν μετρήσεις βάθους θυλάκων και απώλειας κλινικής πρόσφυσης (Persson και συν. 2003, Engebretson και συν. 2005, Geismar και συν. 2006). Αυτή η παρατήρηση μπορεί πιθανώς να αποδοθεί στο γεγονός ότι η οστική απώλεια αποτελεί μία αντιπροσωπευτικότερη εκτίμηση της αθροιστικής επίδρασης της περιοδοντικής νόσου στη συστηματική υγεία συγκριτικά με τις κλινικές περιοδοντικές μετρήσεις, όπως η αιμορραγία στην ανίχνευση, το βάθος θυλάκων και το επίπεδο κλινικής πρόσφυσης (Beck και συν. 2005). Η εναλλακτική εξήγηση βασίζεται στο γεγονός ότι η οστική απώλεια συνδέεται στενά με την ηλικία, η οποία με τη σειρά της σχετίζεται επίσης με τις περιοδοντικές μετρήσεις. Επιπλέον, η ετερογένεια στον επιπολασμό της περιοδοντίτιδας μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών καθιστά πιο δύσκολη την πιθανότητα συσχέτισης μεταξύ περιοδοντίτιδας και KAN. Συνεπώς, οι διαφοροποιήσεις των περιοδοντικών μετρήσεων και ορισμών στην επιδημιολογική έρευνα καθιστούν

Cardiovascular diseases (CVDs) comprise a variety of conditions including ischemia, atherosclerosis, peripheral artery disease, infective endocarditis, and acute myocardial infarction. Myocardial infarctions, stroke, and thromboembolic events result from atherosclerosis, often combined with a superimposed coronary thrombosis (Karchmer 1997). Atherosclerosis is considered to occur as a response to injury of the vascular endothelium in the context of an inflammatory process (Libby et al. 2002). Periodontitis is a chronic inflammatory disease resulting in the destruction of the supporting tissues of the teeth. Infection and inflammation have both been implicated in the pathology of various chronic diseases, including atherosclerotic CVD and periodontitis (Roivainen et al. 2000, Mattila et al. 2005). During the last two decades, research into the association between periodontal diseases and CVDs has evolved dramatically. The scope of the present review of the literature is to provide a better understanding of the link between atherosclerotic CVD and periodontitis with a focus on more recent publications.

Epidemiological studies on periodontitis and CVD association

Epidemiological studies on the association between periodontitis and CVD have reported varying results. The initial data linking dental infections and CVD were provided by case-control studies (Mattila et al. 1989), whereas subsequent cohort studies demonstrated an independent modest association between periodontitis and CVD (Scannapieco et al. 2003). A significant association between acute myocardial infarction and periodontal status based on clinical measures of probing pocket depths and clinical attachment loss has been reported (Cueto et al. 2005). On the other hand, several studies have reported a weak or no association between periodontitis and CVD (Nakib et al. 2004, Shimazaki et al. 2004, Beck et al. 2005, Spahr et al. 2006). Interestingly, studies on alveolar bone loss have reported higher odds ratios (ORs) for the association between periodontitis and CVD compared with studies that measured probing pocket depth and clinical attachment level (Persson et al. 2003, Engebretson et al. 2005, Geismar et al. 2006). This observation may be attributed to the fact that alveolar bone loss constitutes a more representative assessment of the cumulative effect of periodontal disease on systemic health compared with clinical periodontal measures, i.e. bleeding on probing, probing pocket depth, and clinical attachment levels (Beck et al. 2005). The alternative explanation is that alveolar bone loss is closely linked to age, which in turn is also associated with periodontal measures. Furthermore, the heterogeneity in prevalence rates of periodontitis among different study populations poses additional challenges when researchers evaluate the likelihood of an association between periodontitis and CVD. Therefore, differential periodontitis measures and definitions in epidemiological research render the assessment of the

δύσκολη την εκτίμηση της σχέσης μεταξύ περιοδοντίτιδας και ΚΑΝ (Kinane και Bouchard 2008).

Δύο πρόσφατες μετα-αναλύσεις υποστήριξαν την ύπαρξη μίας θετικής, αν και ασθενούς συσχέτισης, μεταξύ περιοδοντίτιδας και ΚΑΝ (Bahekar και συν. 2007, Mustapha και συν. 2007). Οι Bahekar και συν. (2007) συμπεριέλαβαν 5 προοπτικές μελέτες συνακολουθίας και ανέφεραν ότι οι περιοδοντικοί ασθενείς εμφανίζουν 1,14 φορές υψηλότερο κίνδυνο (RR 1,14 με 95% CI 1,01-1,2) στεφανιαίας νόσου συγκριτικά με υγιή άτομα. Στη μετα-ανάλυση αυτή, οι αναλογίες σχετικών πιθανοτήτων για τη σχέση περιοδοντίτιδας και ΚΑΝ ήταν υψηλότερες στις συγχρονικές μελέτες (OR 1,6 με 95% CI 1,3-1,9). Παρομοίως, άλλες μετα-αναλύσεις προοπτικών και αναδρομικών μελετών επιβεβαίωσαν ότι η περιοδοντίτιδα μπορεί να αυξάνει ελαφρά τον κίνδυνο για ΚΑΝ (Meurman και συν. 2003, Mustapha και συν. 2007).

Κοινοί παράγοντες κινδύνου μεταξύ της περιοδοντίτιδας και των ΚΑΝ

Η περιοδοντίτιδα και τα αθηροσκληρωτικά ΚΑΝ μοιράζονται μία σειρά κοινών παραγόντων κινδύνου, οι οποίοι μπορεί να λειτουργούν ως συγχυτές (confounders), όταν οι ερευνητές εκτιμούν τη σχέση μεταξύ των δύο νοσημάτων. Οι κοινοί παράγοντες κινδύνου ανάμεσα στην περιοδοντίτιδα και τα ΚΑΝ περιλαμβάνουν την ηλικία, το φύλο, την κοινωνικοοικονομική κατάσταση, το κάπνισμα, μεταβολικούς παράγοντες και το στρες.

Ηλικία

Η ηλικία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου τόσο για την περιοδοντίτιδα όσο και για τα ΚΑΝ (Holm-Pedersen και συν. 2006, Oyama και συν. 2008). Έχει αναφερθεί συσχέτιση μεταξύ ηλικίας και οδοντικής κατάστασης σε σχέση με την καρδιακή προσβολή (Lee και συν. 2006). Επιπλέον, οι Persson και συν. (2002), ανέφεραν στη μελέτη τους ότι το 50% περίπου των ασθενών >60 ετών είχαν περιοδοντίτιδα, ενώ στο 55% περίπου είχε διαγνωστεί αθηροσκλήρωση ή υπήρχε ιστορικό καρδιακής προσβολής, υπέρτασης ή οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Η παράμετρος της γήρανσης ως πιθανού συγχυτικού παράγοντα στη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ περιοδοντικής νόσου και ΚΑΝ είναι πάντα παρούσα αφού είναι πολύ δύσκολο να ελεγχθεί και επομένως, οι ερευνητές θα πρέπει να ερμηνεύουν τα σχετικά δεδομένα με μεγαλύτερη προσοχή.

Φύλο

Ο ρόλος του φύλου ως τροποποιητικού παράγοντα της σχέσης μεταξύ περιοδοντίτιδας και του κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ είναι προς το παρόν ασαφής, καθώς ορισμένοι ερευνητές έχουν παρουσιάσει στοιχεία διαφορών που σχετίζονται με το φύλο στη σχέση μεταξύ περιοδοντίτιδας και ΚΑΝ (Desvarieux και συν. 2004, Buhlin και συν. 2005), ενώ άλλοι δεν κατάφεραν να προσδιορίσουν τέτοια συσχέτιση (Adriankaja και συν. 2007).

Κοινωνικοοικονομική κατάσταση

Αν και η χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση έχει συσχετιστεί με υψηλότερο επιπολασμό τόσο των ΚΑΝ όσο και της περιοδοντικής νόσου (Borrell και συν. 2006, Chaix και συν. 2007), οι περισσότερες μελέτες που ερευνούν την σχέση μεταξύ κοινωνικοοικονομικής κατάστασης και περιοδοντίτιδας στο πλαίσιο ανάπτυξης ΚΑΝ αναφέρουν μια εξασθένιση του βαθμού συσχέτισης μεταξύ των δύο αυτών παραγόντων.

associations between periodontitis and CVD difficult (Kinane and Bouchard 2008).

Two recent meta-analyses supported the evidence of a positive although weak association between periodontitis and CVD (Bahekar et al. 2007, Mustapha et al. 2007). Bahekar et al. (2007) included five prospective cohort studies and reported that periodontal patients presented with a 1.14 times higher relative risk (RR 1.14, 95% CI 1.01-1.2) for developing coronary heart disease compared with healthy individuals. In this meta-analysis, the odds ratio for the association in cross-sectional studies was higher (OR 1.6, 95% CI 1.3-1.9). Similarly, other meta-analyses of prospective and retrospective studies confirmed that periodontal disease may slightly increase the risk for CVD (Meurman et al. 2003, Mustapha et al. 2007).

Common risk factors between periodontitis and CVD

Periodontitis and atherosclerotic CVD share a series of common risk factors, which may serve as confounders when researchers evaluate the association between the two diseases. Common risk factors between periodontitis and CVD include age, gender, socioeconomic status, smoking, metabolic factors, and stress.

Age

Age is an important risk factor associated with both periodontal disease and CVD (Holm-Pedersen et al. 2006, Oyama et al. 2008). An association between age and dental conditions in relation to stroke has been reported (Lee et al. 2006). In addition, Persson et al. (2002) reported that approximately 50% of subjects older than 60 years of age had periodontal disease, whereas approximately 55% had either a diagnosis of atherosclerosis or a history of stroke, hypertension, or acute coronary syndrome. The role of aging as a potentially confounding factor in the link between periodontal disease and CVD will always be present, as it will be very difficult to control for; therefore, researchers should interpret the pertinent data with greater caution.

Gender

The role of gender as an effect modifier in the association between periodontitis and risk for CVD is unclear at present, as some investigators have presented evidence of gender-based differences in the association between periodontal disease and CVD (Desvarieux et al. 2004, Buhlin et al. 2005), whereas other clinicians have failed to do so (Adriankaja et al. 2007).

Socioeconomic status

Although lower socioeconomic status has been associated with both higher prevalence of CVD and periodontal disease (Borrell et al. 2006, Chaix et al. 2007), most studies evaluating the relationship between socioeconomic status and periodontitis in the context of CVD development have reported an attenuation of the degree of association between these two factors.

Κάπνισμα

Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες ασθενών-μαρτύρων επιδεικνύουν ότι η σχέση μεταξύ περιοδοντίτιδας και ΚΑΝ υπάρχει ανεξάρτητα από συγχυτικές επιδράσεις που σχετίζονται με το κάπνισμα (Holmlund και συν. 2006, Andriankaja και συν. 2007). Ωστόσο, η στατιστική προσαρμογή για τον παράγοντα του καπνίσματος δεν πραγματοποιείται συχνά με κατάλληλη προσέγγιση. Πράγματι, οι συνεχείς μεταβλητές έκθεσης στο κάπνισμα (αριθμός τσιγάρων ή πακέτων/έτος) αποτελούν πιο κατάλληλο τρόπο καταμέτρησης όταν οι ερευνητές αναλύουν τη σχέση μεταξύ περιοδοντίτιδας και ΚΑΝ.

Μεταβολικοί παράγοντες

Κλινικά δεδομένα έχουν αποδείξει τόσο τη συσχέτιση ανάμεσα στον υψηλό δείκτη μάζας σώματος (body mass index, BMI) και στα ΚΑΝ (Balkau και συν. 2007) όσο και τη σχέση ανάμεσα στον υψηλό BMI και στην περιοδοντίτιδα (DallaVecchia και συν. 2005, Linden και συν. 2007). Ωστόσο, η περιοδοντική παθογένεια στις γυναίκες έχει συσχετιστεί με τη στεφανιαία νόσο μετά από στατιστική προσαρμογή του παράγοντα BMI (Buhlin και συν. 2005). Συγχρονικές επιδημιολογικές μελέτες σε διάφορους πληθυσμούς παγκοσμίως έχουν συσχετίσει την περιοδοντίτιδα με αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (low-density lipoprotein, LDL), τριγλυκεριδίων, γλυκόζης αίματος, καθώς και με μειωμένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (high-density lipoprotein, HDL) (Cutler και συν. 1999, Katz και συν. 2002, Buhlin και συν. 2003, Craig και συν. 2003, Morita και συν. 2004, Losche και συν. 2005, Nibali και συν. 2007).

Πρόσφατα, έχει επισημανθεί και μια μέτρια συσχέτιση ανάμεσα στο μεταβολικό σύνδρομο και την περιοδοντίτιδα (D'Aiuto και συν. 2008). Το μεταβολικό σύνδρομο αντιπροσωπεύει μια ομάδα καρδιομεταβολικών παραγόντων όπως η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπέρταση, η οποία έχει συσχετιστεί με σχεδόν διπλάσιο μελλοντικό κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ ή σακχαρώδη διαβήτη Τύπου 2. Η μελλοντική έρευνα για τη συσχέτιση ανάμεσα στην περιοδοντίτιδα και το μεταβολικό σύνδρομο θα πρέπει να περιλαμβάνει παρεμβατικές μελέτες που θα εξετάσουν εάν η βελτίωση της στοματικής υγείας οδηγεί σε μείωση του κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο και το αντίθετο.

Στρες

Το στρες έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ, πιθανώς λόγω της μειωμένης απάντησης κορτιζόλης (Taylor και συν. 2006a). Επίσης, το στρες έχει συσχετιστεί με τη βαρύτητα της περιοδοντικής καταστροφής (Genco και συν. 1999, Wimmer και συν. 2002, Ng και Leung 2006) και με φτωχότερα θεραπευτικά αποτελέσματα (Elter και συν. 2002). Επομένως, το στρες μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου τόσο για τα ΚΑΝ όσο και για την περιοδοντίτιδα. Επιπλέον μελέτες απαιτούνται για να διευκρινιστεί η επίδραση του στρες στη σχέση περιοδοντίτιδας και ΚΑΝ.

Συμπερασματικά, η συσχέτιση περιοδοντίτιδας και ΚΑΝ επιπλέκεται από μια σειρά κοινών παραγόντων κινδύνου όπως το κάπνισμα, η ηλικία, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, οι μεταβολικοί παράγοντες και το ψυχολογικό στρες. Αν και τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα καταδεικνύουν μια σημαντική αλλά μέτρια συσχέτιση ανάμεσα στην περιοδοντίτιδα και τα ΚΑΝ, νέες ελεγχόμενες προοπτικές μελέτες με μεγάλα δείγματα πλη-

Smoking

Large epidemiological case-control studies have demonstrated that the association between periodontitis and CVD is present independently from any confounding effects related to smoking (Holmlund et al. 2006, Andriankaja et al. 2007). However, the statistical adjustment of cigarette smoking has often not been conducted in a proper manner. Indeed, a continuous variable of exposure to cigarette smoking (number of cigarettes or pack/years) is a more appropriate measure when researchers analyze the association between periodontitis and CVD.

Metabolic factors

An association has been demonstrated between high body mass index (BMI) and CVD (Balkau et al. 2007), as well as between high BMI and periodontitis (DallaVecchia et al. 2005, Linden et al. 2007). However, the occurrence of a periodontal condition in women has been associated with coronary heart disease after adjusting for BMI (Buhlin et al. 2005). Cross-sectional epidemiological studies in various populations worldwide have associated periodontitis with increased levels of total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), triglycerides, and blood glucose, as well as with reduced levels of high-density lipoprotein (HDL) (Cutler et al. 1999, Katz et al. 2002, Buhlin et al. 2003, Craig et al. 2003, Morita et al. 2004, Losche et al. 2005, Nibali et al. 2007).

Recently, it has also become apparent that a moderate association exists between periodontitis and metabolic syndrome (D'Aiuto et al. 2008). This syndrome represents a cluster of cardiometabolic factors, including dyslipidemia, obesity, insulin resistance, and hypertension, and has been associated with an almost doubled future risk of developing CVD or Type 2 diabetes. Future research on the association between periodontitis and metabolic syndrome should include intervention trials to test whether improvements in oral health lead to reductions in the risk of metabolic syndrome and vice versa.

Stress

Stress has been associated with elevated risk for CVDs, possibly owing to impaired cortisol response (Taylor et al. 2006a). In addition, stress has been correlated with periodontal disease severity (Genco et al. 1999, Wimmer et al. 2002, Ng and Keung Leung 2006) and with poorer treatment outcomes (Elter et al. 2002). Stress may therefore constitute a risk factor for both CVD and periodontal disease. Further studies are required to evaluate the impact of stress on the relationship between periodontitis and CVD.

In conclusion, the relationship between periodontal disease and CVD is complicated by a series of shared risk factors, including smoking, age, socioeconomic status, metabolic factors, and psychosocial stress. Although the available epidemiological evidence currently shows a significant but modest relationship between periodontitis and CVD, there is an urgent need for further controlled prospective studies with

θυσμών απαιτούνται για να διερευνηθεί το μέγεθος και η αληθινή φύση της συσχέτισης περιοδοντίτιδας και ΚΑΝ.

Επιδημιολογικές μελέτες συσχέτισης περιοδοντίτιδας και εναλλακτικών δεικτών των ΚΑΝ

Υπάρχουν αρκετές μη επεμβατικές δοκιμασίες και εναλλακτικοί δείκτες (surrogate markers) ΚΑΝ όπως η αξονική τομογραφία των στεφανιαίων αγγείων, ο υπέρηχος των καρωτίδων, η μαγνητική τομογραφία, ο σφυροβραχιόνιος δείκτης (ankle-brachial index), η ροοεξαρθρωμένη αγγειοδιαστολή (flow-mediated dilation, FMD) της βραχιόνιας αρτηρίας, η ανάλυση του σφυγμικού κύματος, η μικρολευκωματινουρία, και διάφοροι δείκτες του ορού όπως η HDL, η LDL, η χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, το ινωδογόνο, και η υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein, CRP). Ωστόσο, οι εναλλακτικοί δείκτες παρουσιάζουν ποικίλη προγνωστική αξία για τη φάση ρήξης της αθηροσκληρωτικής πλάκας και δεν αναγνωρίζονται ως απόλυτοι διαγνωστικοί δείκτες ΚΑΝ. Συνεπώς, οι παραπάνω δείκτες δεν μπορούν να υποκαταστήσουν πλήρως τις μελέτες με κλινικά κριτήρια αξιολόγησης των ΚΑΝ (Jacobs και Crow 2007).

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προηγείται των κλινικών εκδηλώσεων της αθηροσκλήρωσης, αφού αντιπροσωπεύει την αρχική φλεγμονώδη αλλαγή του αγγειακού ενδοθηλίου που οδηγεί τελικά στην αθηροσκλήρωση (Pellegrino και συν. 2005). Σε μία πρώιμη μελέτη ασθενών-μαρτύρων, οι Amar και συν. (2003) υποστήριξαν ότι η περιοδοντίτιδα συσχετίζεται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που εκτιμήθηκε με τη δοκιμασία ροοεξαρθρωμένης αγγειοδιαστολής της βραχιόνιας αρτηρίας.

Υποκλινική αθηροσκλήρωση καρωτίδας

Το αυξημένο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα (IMT) της καρωτίδας συσχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σε υγιείς ασθενείς και αποτελεί καλά τεκμηριωμένο δείκτη του υποκλινικού αθηρώματος (Simon και συν. 2002). Οι κλινικές μετρήσεις της περιοδοντικής νόσου και η παρουσία περιοπαθογόνων μικροβίων έχουν συσχετιστεί με την υποκλινική αθηροσκλήρωση που εκτιμάται με το δείκτη IMT (Beck και συν. 2001, Desvarieux και συν. 2005). Συγκεκριμένα, στοιχεία από τη μελέτη του Κοινοτικού Κινδύνου Αθηροσκλήρωσης (ARIC study) δείχνουν ότι άτομα με γενικευμένη προχωρημένη περιοδοντίτιδα έχουν σημαντικά υψηλότερες αναλογίες σχετικών πιθανοτήτων (OR 1,3 με 95% CI 1,03-1,66) να εμφανίσουν δείκτη IMT καρωτίδας ≥ 1 mm. Σε μια μεταγενέστερη αναφορά από την ίδια ερευνητική ομάδα, η καρωτιδική αθηροσκλήρωση συσχετίστηκε με αυξημένους τίτλους IgG για τα *Campylobacter rectus* και *Peptostreptococcus micros* (Beck και συν. 2005).

Βιολογικοί δείκτες ορού

Μια σειρά μελετών συσχέτισης κατέδειξαν μια αρνητική επίδραση της περιοδοντικής νόσου στους εναλλακτικούς δείκτες ΚΑΝ που περιλαμβάνουν την ιντερλευκίνη-6 (IL-6), τη CRP, τον αριθμό των λευκοκυττάρων του αίματος και παράγοντες του πλασμινογόνου. Προς το παρόν, οι παράγοντες αυτοί θεωρούνται μη ειδικοί δείκτες της χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης (Kinane και Bouchard 2008, Persson και Persson 2008). Η IL-6 είναι μια προφλεγμονώδης κυτοκίνη που διεγείρει την ανοσιακή αντίδραση για την καταστροφή των ιστών και θεωρείται πιθανό

large sample sizes to explore the extent and true nature of the association between periodontitis diseases and CVDs.

Epidemiological studies on periodontitis and surrogate CVD marker associations

Several non-invasive examination methods and surrogate markers of future CVD exist, including computed tomography of the coronary arteries, ultrasound of the carotid arteries, magnetic resonance imaging, ankle-brachial index, flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery, pulse wave form analysis, microalbuminuria, and several serum biomarkers such as HDL, LDL, cholesterol, triglyceride, fibrinogen, and high-sensitivity C-reactive protein (CRP). However, these surrogate endpoints of future CVD present with variable predictive value for the atherosclerotic phase of plaque rupture and are not recognized as definitive diagnostic markers of CVD. As such, they cannot fully substitute for studies of clinical CVD endpoints (Jacobs and Crow 2007).

Endothelial dysfunction

Endothelial dysfunction precedes clinical manifestations of atherosclerosis, as it is considered to be the first inflammatory change of the vascular endothelium, ultimately leading to atherosclerosis (Pellegrino et al. 2005). In an early case-control study, Amar et al. (2003) reported that periodontitis is associated with endothelial dysfunction as assessed via FMD of the brachial artery.

Subclinical carotid atherosclerosis

Increased carotid artery intimal medial thickness (IMT) is highly correlated with an elevated risk for acute myocardial infarction in healthy subjects and constitutes a well-validated index of subclinical atheroma (Simon et al. 2002). Clinical measures of periodontal disease and the presence of periodontal pathogens have been associated with subclinical atherosclerosis assessed by IMT (Beck et al. 2001, Desvarieux et al. 2005). More specifically, data from the Atherosclerosis Risk in Community (ARIC) study indicated that subjects with severe generalized periodontitis had a significantly higher risk (OR 1.3, 95% CI 1.03-1.66) of having a carotid IMT ≥ 1 mm. A subsequent report from the same research group indicated an association between carotid atherosclerosis and elevated IgG titers to *Campylobacter rectus* and *Peptostreptococcus micros* (Beck et al. 2005).

Serum biomarkers

A series of association studies have indicated a negative impact of periodontitis on CVD surrogates, including interleukin-6 (IL-6), CRP, white blood cell (WBC) counts, and plasminogen factors. At present, these biomarkers are considered nonspecific indicators of a chronic inflammatory response (Kinane and Bouchard 2008, Persson and Persson 2008). IL-6 is a proinflammatory cytokine that stimulates an immune response to tissue damage and is considered a poten-

νός παράγοντας κινδύνου μελλοντικού ΚΑΝ (Giannessi και συν. 2007, Woodward και συν. 2007). Αρκετές μελέτες αναφέρουν αυξημένα επίπεδα IL-6 στον ορό ασθενών με μη θεραπευμένη περιοδοντική νόσο (Loos και συν. 2000, Ide και συν. 2004).

Η CRP χρησιμοποιείται ως βιολογικός δείκτης, αφού τα υψηλά επίπεδά της αποτελούν παράγοντα πρόβλεψης για μελλοντικό οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και ασταθή στηθάγχη. Η κινητική της υψηλής ευαισθησίας CRP είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην παρακολούθηση της πορείας της νόσου και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας σε νοσήματα που διεγείρουν τη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση (Tsimikas και συν. 2006). Είναι ενδιαφέρον ότι ο κίνδυνος για ΚΑΝ φαίνεται να είναι υψηλότερος σε ασθενείς που παρουσιάζουν στοιχεία χρόνιας, χαμηλής έντασης λοίμωξης, σε συνδυασμό με υψηλά επίπεδα CRP (D'Aiuto και συν. 2004). Η υποουλική παρουσία περιοπαθογόνων βακτηρίων όπως τα *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *C. rectus* και *Tannerella forsythia*, έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα CRP (Noack και συν. 2001). Οι Paraskevas και συν. (2008) σε μια μετα-ανάλυση σχετικών μελετών ασθενών-μαρτύρων, υπολόγισαν ότι οι περιοδοντικοί ασθενείς εμφανίζουν 1,7 mg/l (95% CI 1,1-2,2) υψηλότερη συγκέντρωση CRP στον ορό σε σχέση με περιοδοντικά υγιή άτομα. Η παρατηρούμενη μέση σταθμισμένη διαφορά θεωρείται κλινικά σημαντική, αφού μπορεί να μετατοπίσει ασθενείς σε διαφορετικές κλίμακες κινδύνου των ΚΑΝ που σχετίζονται με την CRP.

Οι ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο παρουσιάζουν αυξημένες τιμές λευκών αιμοσφαιρίων (Avramakis και συν. 2007). Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι οι συστηματικά υγιείς περιοδοντικοί ασθενείς ενδέχεται να εμφανίζουν υψηλότερους αριθμούς λευκοκυττάρων, σε σχέση με τα περιοδοντικά υγιή άτομα (Persson και συν. 2005, Buhlin και συν. 2005, Renvert και συν. 2006).

Με βάση το ρόλο του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (PAI-1) στην ινωδόλυση, η αυξημένη συγκέντρωση του PAI-1 θεωρείται ανεξάρτητος δείκτης για την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης και σημαντικών καρδιακών επεισοδίων (Marcucci και συν. 2006). Αυξημένα επίπεδα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (PA-1) έχουν καταγραφεί σε περιοδοντικούς ασθενείς (Montebugnoli και συν. 2005, Bizzarro και συν. 2007) και, συνεπώς, ο PA-1 μπορεί πιθανά να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ, εξαιτίας διαταραχών των μηχανισμών ινωδόλυσης και θρόμβωσης.

Παθογενετικοί μηχανισμοί

Δύο πιθανοί βιολογικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγηθεί η σχέση μεταξύ περιοδοντίτιδας και αθηροσκληρωτικών ΚΑΝ: ο άμεσος ρόλος της λοίμωξης και η έμμεση επίδραση της αυξημένης έντασης της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Ο συνδυασμός των δύο παραγόντων είναι πιθανώς υπεύθυνος για την ενδεχόμενη αιτιολογική συσχέτιση.

Λοίμωξη και ανοσολογική απάντηση

Μία σειρά μελετών έχουν τεκμηριώσει ότι τόσο οι οξείες όσο και οι χρόνιες λοιμώξεις, είτε ιογενούς είτε βακτηριακής προέλευσης, συνδέονται με τα ΚΑΝ. Ωστόσο, δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά στον ακριβή ρόλο της λοίμωξης στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και στην αθηροσκλήρωση (Mattila και συν. 2005). Τα περιοπαθογόνα βακτήρια μπορούν να διεισδύσουν στο επιθήλιο (Papapanou και συν. 2004) και, επιπλέον, η παρουσία περιοπα-

tial risk marker of future CVD (Giannessi et al. 2007, Woodward et al. 2007). Several studies have reported elevated serum IL-6 levels in untreated periodontal patients (Loos et al. 2000, Ide et al. 2004).

CRP serves as a biomarker because high CRP levels present a predictive value for future acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. The kinetics of high-sensitivity CRP is particularly useful in monitoring disease progression and the treatment effectiveness for diseases eliciting a systemic inflammatory response (Tsimikas et al. 2006). Interestingly, the CVD risk seems to be highest among patients who present evidence of chronic low-grade infection in combination with elevated CRP levels (D'Aiuto et al. 2004c). The presence of periopathogenic bacteria, i.e. *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *C. rectus* and *Tannerella forsythia*, in subgingival samples has been also associated with elevated CRP levels (Noack et al. 2001). Paraskevas et al. (2008) performed a meta-analysis of case-control studies, demonstrating that periodontal patients present with 1.7 mg/l (95% CI 1.1-2.2) **higher serum CRP concentrations** compared with periodontally healthy controls. This calculated mean weighted difference is considered clinically significant, as it may shift patients between different classes of CRP-associated CVD risk.

Elevated WBC counts are present in patients with acute coronary syndrome (Avramakis et al. 2007). Furthermore, it has been reported that systemically healthy periodontal patients may present with higher serum WBC counts than those found in periodontally healthy controls (Persson et al. 2005, Buhlin et al. 2005, Renvert et al. 2006).

Based on the role of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in fibrinolysis, increased PAI-1 concentrations are considered independent markers for the development of atherosclerosis and major adverse cardiac events (Marcucci et al. 2006). Elevated levels of plasminogen activator-1 (PA-1) have been reported in periodontal patients (Montebugnoli et al. 2005, Bizzarro et al. 2007), and therefore PA-1 may be implicated in higher risk for CVD through impaired fibrinolysis and thrombosis.

Pathogenetic mechanisms

Two biologically plausible mechanisms underlying the relationship between periodontitis and atherosclerotic CVD have been proposed: **the direct role of infection** and the impact of increased levels of systemic inflammation. A combination of both factors is likely responsible for a possible causal association.

Infection and immune response

A series of studies have provided evidence that both acute and chronic infections of either viral or bacterial origin are linked to CVD. However, consensus is lacking for the direct role of infection in acute coronary syndrome and atherosclerosis (Mattila et al. 2005). Periodontal pathogens can invade the epithelium (Papapanou et al. 2004), and, furthermore, the

θογόνων μικροβίων έχει συνδεθεί με την πρόκληση σημαντικών επιπλοκών, όπως τα εγκεφαλικά αποστήματα, οι πνευμονικές και ενδαγγειακές λοιμώξεις (De Soyza και συν. 2000, Ewald και συν. 2006). Η βακτηριαιμία μπορεί να αποτελεί μηχανισμό σύνδεσης της περιοδοντικής νόσου και των ΚΑΝ, λαμβάνοντας υπόψη ότι το 80% των ασθενών εμφανίζει θετικές μικροβιακές καλλιέργειες αμέσως μετά τη θεραπευτική υποουλική αποτρύγωση (Forner και συν. 2006, Lafaurie και συν. 2007). Ωστόσο, άλλες μελέτες καταδεικνύουν χαμηλά ποσοστά επεισοδίων βακτηριαιμίας μετά από περιοδοντική θεραπεία (Hartzell και συν. 2005, Kinane και συν. 2005).

Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει την παρουσία DNA περιοδοντικών βακτηρίων αλλά και ζωντανών περιοπαθογόνων σε δείγματα από αθηρωματικές βλάβες της αορτής και των καρδιακών βαλβίδων (Haraszthy και συν. 2000, Beck και συν. 2005, Kozarov και συν. 2005). Ωστόσο, η απλή παρουσία διαφόρων μικροβίων σε ανθρώπινες αθηροσκληρωτικές βλάβες δεν αποδεικνύει απαραίτητα ότι τα τελευταία ευθύνονται για το σχηματισμό των βλαβών. Πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις επιδημιολογικών μελετών υποδεικνύουν ότι οι αυξημένοι τίτλοι αντισωμάτων σε περιοπαθογόνα βακτήρια συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο ΚΑΝ (Meurman και συν. 2003, Mustapha και συν. 2007). Ενδιαφέρον είναι ότι αυξημένοι τίτλοι αντισωμάτων έναντι του *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* έχουν συγκεκριμένα συσχετιστεί τόσο με υψηλότερο επιπολασμό όσο και με μελλοντική εμφάνιση στεφανιαίας νόσου (Pussinen και συν. 2004, Beck και συν. 2005, Pussinen και συν. 2005, 2007). Επιπλέον, σε συγκεκριμένο Φιλανδικό πληθυσμό με εξαιρετικά μεγάλο επιπολασμό ΚΑΝ, τα υψηλά επίπεδα IgA αντισωμάτων έναντι του *P. gingivalis* αύξησαν τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 300% (OR 4,0 με 95% CI 1.2-13.1) (Pussinen και συν. 2004).

Στοιχεία από in vivo μελέτες υποστηρίζουν την υπόθεση του άμεσου ρόλου της λοίμωξης στην αθηρογενετική διαδικασία. Ειδικότερα, οι Li και συν. (2002) έδειξαν ότι η επαναλαμβανόμενη ενδαγγειακή χορήγηση του *P. gingivalis* επιτάχυνε την πορεία της αθηροσκλήρωσης στις αορτές apoE-null ποντικών. Παρομοίως, ο ενοφθαλμισμός *P. gingivalis* στο στόμα και στο ορθό οδήγησε στο σχηματισμό πρώιμων αθηροσκληρωτικών βλαβών σε apoE-null ποντίκια (Lalla και συν. 2003, Gibson και συν. 2004). Επιπλέον, η βαρύτητα πειραματικής περιοδοντίτιδας που προκλήθηκε με ενοφθαλμισμό *P. gingivalis* συσχετίστηκε θετικά με αυξημένη συγκέντρωση λιπιδίων στις αορτές λευκών κουνελιών Νέας Ζηλανδίας (Jain και συν. 2003).

Αυξημένα επίπεδα συστηματικής φλεγμονής

Η φλεγμονή θεωρείται ότι συμμετέχει σε όλα τα στάδια εξέλιξης που χαρακτηρίζουν την εκδήλωση των αθηροσκληρωτικών ΚΑΝ, παρόλο που ο ακριβής της ρόλος ως άμεσος, αιτιολογικός παράγοντας της χρόνιας αθηρογένεσης παραμένει κυρίως άγνωστος. Οι οξείες λοιμώξεις επηρεάζουν τα επίπεδα λιποπρωτεϊνών και συνεπώς προάγουν τη διαδικασία της αθηρογένεσης μέσω της αντίδρασης οξείας φάσης (Khovidhunkit και συν. 2000). Ωστόσο, ο αντίκτυπος των χρόνιων, χαμηλής έντασης λοιμώξεων, όπως είναι η περιοδοντική νόσος, είναι σχετικά αδιευκρίνιστος. Οι χημειοκίνες και οι κυτοκίνες όπως οι ιντερλευκίνες IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, ο ογκονεκρωτικός παράγοντας-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) και η χημειοτακτική μονοκυτταρική πρωτεΐνη-1

presence of periodontal pathogens has been linked to the development of infectious complications, i.e. brain abscesses, pulmonary infections, and endovascular infections (De Soyza et al. 2000, Ewald et al. 2006). Bacteremia may constitute a mechanism linking periodontitis and CVD if one takes into consideration that 80% of patients present with positive bacterial cultures immediately following subgingival debridement (Forner et al. 2006, Lafaurie et al. 2007). However, other reports have indicated a low incidence of bacteremia following periodontal treatment (Hartzell et al. 2005, Kinane et al. 2005).

Several studies have reported the presence of DNA from periodontal pathogens and also of viable periodontal pathogens in samples from atheromatic lesions in the aorta and heart valves (Haraszthy et al. 2000, Beck et al. 2005, Kozarov et al. 2005). However, the mere existence of various microbes in human atherosclerotic lesions does not necessarily prove that they have induced the lesions. Recent systematic reviews and meta-analyses of epidemiological studies have indicated that elevated serum antibody titers to periodontal pathogens are linked to higher CVD risk (Meurman et al. 2003, Mustapha et al. 2007). Interestingly, elevated antibody titers to *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* have been specifically correlated with higher prevalence and future incidence of coronary heart disease (Pussinen et al. 2004, Beck et al. 2005, Pussinen et al. 2005, 2007). In addition, high IgA-class antibody levels to *P. gingivalis* increased the risk for myocardial infarction by 300% (OR 4.0, 95% CI 1.2-13.1) in a Finnish population with exceptionally high prevalence of CVD (Pussinen et al. 2004).

Evidence from in vivo studies supports the hypothesis of a direct role of infection in the atherogenesis process. More specifically, Li et al. (2002) indicated that repeated intravenous administration of *P. gingivalis* accelerated the progression of atherosclerosis in the proximal aortas of apolipoprotein E (apoE)-null mice. Similarly, oral and anal application of *P. gingivalis* led to the formation of early atherosclerotic lesions in apoE-null mice (Lalla et al. 2003, Gibson et al. 2004). In addition, the severity of *P. gingivalis*-induced periodontitis was positively associated with enhanced lipid accumulation in the aortas of New Zealand white rabbits (Jain et al. 2003).

Increased levels of systemic inflammation

Inflammation is considered to integrally participate in all the stages characterizing the development of atherosclerotic CVD, although its precise role as a direct, causative factor in chronic atherogenesis remains largely unknown. Acute infections influence lipoprotein levels and therefore promote the atherogenesis process, owing to the acute phase response (Khovidhunkit et al. 2000). However, the impact of chronic low-grade infections, such as periodontitis, is relatively unclear. Chemokines and cytokines, including IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, tumor necrosis factor-α (TNF-α), and monocyte chemoattractant protein-1

(MCP-1) παρατηρούνται συχνά σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις σε ασθενείς με οξεία καρδιακά προβλήματα (Armstrong και συν. 2003).

Όπως αναφέρθηκε ήδη, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει μια συσχέτιση ανάμεσα στη μέτρια έως προχωρημένη περιοδοντίτιδα και σε συστηματικούς φλεγμονώδεις και ανοσολογικούς δείκτες, όπως τα αυξημένα επίπεδα ορού της IL-6, της CRP, του PA-1 και των λευκών αιμοσφαιρίων. Οι παραπάνω συσχετισμοί δείχνουν ότι η περιοδοντίτιδα προκαλεί μια χαμηλής έντασης συστηματική φλεγμονή. Επιπρόσθετα, σε μια πρόσφατη μελέτη έχει διαπιστωθεί συσχέτιση μεταξύ περιφερικής αρτηριακής νόσου και περιοδοντίτιδας με ταυτόχρονη αύξηση επιπέδων της IL-6 και του TNF- α στον ορό των ασθενών (Chen και συν. 2008).

Μελέτες παρέμβασης

Τα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των ΚΑΝ και της περιοδοντίτιδας, ενώ μελέτες με πειραματόζωα έχουν επιβεβαιώσει τη βιολογική αρχή της σχέσης μεταξύ των δύο νόσων. Παρόλα αυτά, είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες παρέμβασης για να τεκμηριωθεί η αιτιολογική φύση αυτής της συσχέτισης και να αποκλειστεί η συμβολή ανεντόπιστων συγχυτών (confounders) (Tonetti 2009).

Προς το παρόν, δεν υπάρχουν διαθέσιμες εργασίες που να εκτιμούν το αποτέλεσμα της περιοδοντικής θεραπείας στην επίπτωση των ΚΑΝ. Η κλινική μελέτη Περιοδοντίτιδας και Αγγειακών Συμβάντων (PAVE) ήταν μια πιλοτική μελέτη σχεδιασμένη για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της περιοδοντικής θεραπείας στη μείωση του κινδύνου για δεύτερο έμφραγμα του μυοκαρδίου (Beck και συν. 2008, Couper και συν. 2008). Η μελέτη απέτυχε να επιδείξει μια σημαντική επίδραση της μη χειρουργικής θεραπείας στη μείωση του κινδύνου μελλοντικών σοβαρών επεισοδίων ΚΑΝ. Θα πρέπει όμως να τονιστεί ότι, σύμφωνα με το σχεδιασμό της μελέτης, η θεραπευτική παρέμβαση πραγματοποιήθηκε μετά την εμφάνιση των δύο νοσημάτων, και συνεπώς, η παρατηρούμενη έλλειψη μείωσης του κινδύνου για μελλοντικό καρδιακό επεισόδιο θα πρέπει να αξιολογείται με επιφύλαξη (Offenbacher και συν. 2009, Tonetti 2009).

Αρκετές μελέτες παρέμβασης έχουν υποδείξει ότι η περιοδοντική θεραπεία μειώνει σε μέτριο βαθμό τα συστηματικά επίπεδα των μεσολαβητών της φλεγμονής (Glurich και συν. 2002, D'Aiuto και συν. 2004a, b, Pussinen και συν. 2004, Tonetti και συν. 2007) και βελτιώνει την επιθηλιακή λειτουργία (Mercanoglu και συν. 2004, Piconi και συν. 2009), αν και υπάρχει αξιοσημείωτη ανομοιογένεια μεταξύ των ασθενών (Behle και συν. 2009).

IL-6

Μελέτες παρέμβασης έχουν αναφέρει μειωμένα (D'Aiuto και συν. 2004a, b) ή αμετάβλητα (Ide και συν. 2003, Yamazaki και συν. 2005, Elter και συν. 2006) επίπεδα IL-6 μετά από περιοδοντική θεραπεία. Είναι ενδιαφέρον ότι οι D'Aiuto και συν. (2004a, b) επέδειξαν μια δοσοεξαρτώμενη σχέση του βαθμού μείωσης της IL-6 και του κλινικού αποτελέσματος της περιοδοντικής θεραπείας που περιλάμβανε κανόνες στοματικής υγιεινής, αποτρίγωση και ριζική απόξεση, και εξαγωγή δοντιών με κακή πρόγνωση. Επιπρόσθετα, οι Tonetti και συν. (2007) παρατήρησαν την ανάπτυξη μιας οξείας, μικρής διάρκειας, συστηματικής

(MCP-1) are frequently present in abnormal levels in patients with acute coronary syndromes (Armstrong et al. 2006).

As discussed earlier, epidemiological studies have demonstrated an association between moderate to severe periodontitis and systemic inflammatory and immune markers, including elevated blood levels of IL-6, CRP, PA-1, and WBC counts. These associations suggest that periodontitis elicits low-grade systemic inflammation. In addition, a recent study has established an association between peripheral arterial disease and periodontitis with concomitantly significant increased serum levels of IL-6 and TNF- α (Chen et al. 2008).

Intervention studies

The epidemiological data support the presence of an association between CVD and periodontitis, whereas animal studies have confirmed the biological plausibility of the link between the two diseases. However, randomized controlled intervention studies are necessary to document the causative nature of this association and to exclude the contribution of undetected confounders (Tonetti 2009).

At present, there are no available trials evaluating the effect of periodontal therapy on the incidence of CVD. The Periodontitis and Vascular Events (PAVE) clinical study was a pilot study designed to assess the impact of periodontal treatment in reducing patients' risk for a second myocardial infarction (Beck et al. 2008, Couper et al. 2008). This study failed to demonstrate a significant effect of routine nonsurgical periodontal treatment in reducing the future risk of serious CVD events. It should be noted, however, that, according to the design of the study, intervention was provided when both CVD and periodontal disease were established and as such, the observed lack of an attenuating effect on the future risk for a cardiac event should be regarded with caution (Offenbacher et al. 2009, Tonetti 2009).

Several intervention trials have provided modest evidence indicating that periodontal therapy reduces the systemic levels of inflammatory mediators (Glurich et al. 2002, D'Aiuto et al. 2004a, b, Pussinen et al. 2004, Tonetti et al. 2007) and improves endothelial function (Mercanoglu et al. 2004, Piconi et al. 2009), although there is considerable heterogeneity among patients (Behle et al. 2009).

IL-6

Intervention studies have reported reduced (D'Aiuto et al. 2004a, b) or unaltered (Ide et al. 2004, Yamazaki et al. 2005, Elter et al. 2006) IL-6 levels following periodontal treatment. Interestingly, D'Aiuto et al. (2004a, b) revealed a dose-dependent relationship of the magnitude of IL-6 decrease and the clinical outcome of periodontal treatment, which included oral hygiene instructions, scaling and root planing and extraction of teeth with poor prognosis. In addition, Tonetti et al. (2007) reported that development of an acute short-term systemic inflammatory response was

φλεγμονώδους αντίδρασης, 24 ώρες μετά από εντατική περιοδοντική θεραπεία, σύμφωνα με τα αυξημένα επίπεδα IL-6.

C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

Έχει αποδειχτεί ότι η περιοδοντική θεραπεία μειώνει τα επίπεδα της CRP (Glurich και συν. 2002, Mattila και συν. 2002). Πιο πρόσφατες μελέτες σημειώνουν μια απότομη αύξηση των επιπέδων της CRP κατά τη διάρκεια του πρώτου 24ώρου μετά την περιοδοντική θεραπεία (D' Aiuto και συν. 2005, 2006) που ενδέχεται να διατηρείται για μια περίοδο 6 μηνών (Tonetti και συν. 2007). Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση αναφέρθηκε μείωση του σταθμισμένου μέσου όρου της CRP κατά 0,5 mg (95% CI 0,08-0,93) μετά την περιοδοντική θεραπεία, γεγονός το οποίο υποστηρίζει την αντίληψη ότι η περιοδοντίτιδα συμβάλλει στη βαρύτητα της συστηματικής φλεγμονής (Paraskevas και συν. 2008). Η κλινική σημαντικότητα αυτών των ευρημάτων υπογραμμίζεται από τη σημασία της CRP ως προγνωστικού δείκτη της αθηροσκλήρωσης και του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Τιμές λευκών αιμοσφαιρίων

Μελέτες παρέμβασης αναφέρουν μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων του αίματος (WBC) ύστερα από περιοδοντική θεραπεία σε ασθενείς με επιθετική περιοδοντίτιδα (Dietrich et al. 2002).

Ενεργοποιητές πλασμινογόνου

Παρεμβατικές μελέτες έχουν αναφέρει μια βραχυπρόθεσμη αύξηση των τιμών του PA-1 μετά από περιοδοντική θεραπεία συστηματικά υγιών περιοδοντικών ασθενών, η οποία δεν ήταν εμφανής έξι μήνες μετά την ολοκλήρωση της περιοδοντικής θεραπείας (Tonetti και συν. 2007). Σε αντίθεση, οι Taylor και συν. (2006b) ανέφεραν μία μείωση των τιμών του PA-1 μετά από μαζικές εξαγωγές δοντιών σε άτομα με βεβαρημένο ιατρικό ιστορικό.

Χοληστερόλη

Οι Pussinen και συν. (2004) ανέφεραν αύξηση της συγκέντρωσης της HDL χοληστερόλης, της αναλογίας HDL2/HDL3, της περιεκτικότητας φωσφολιπιδίων της HDL και της αναλογίας σφιγγομυελίνης/φωσφατιδοχολίνης μετά από περιοδοντική θεραπεία. Η ίδια ερευνητική ομάδα έχει αναφέρει ότι σε περιοδοντικούς ασθενείς με μείωση των τιμών CRP μετά από περιοδοντική θεραπεία και με υποουλική ανίχνευση *A. actinomycetemcomitans*, η περιοδοντική θεραπεία ενίσχυσε το αντιαθηρογενετικό μονοπάτι εκροής χοληστερόλης (cholesterol efflux) των μακροφάγων (Pussinen και συν. 2004).

Εναλλακτικοί δείκτες αξιολόγησης των KAN

Αρχικές πιλοτικές μελέτες ανέφεραν ότι η περιοδοντική θεραπεία μπορεί να βελτιώσει τη ροή της βραχιόνιας αρτηρίας σε συστηματικά υγιείς περιοδοντικούς ασθενείς (Mercanoglu και συν. 2004, Seinost και συν. 2005, Elter και συν. 2006). Σε μεταγενέστερη μελέτη αναφέρεται ότι μετά από εντατική περιοδοντική θεραπεία συστηματικά υγιών ατόμων με προχωρημένη γενικευμένη περιοδοντίτιδα, παρατηρείται μια διασπαστική μεταβολή των τιμών FMD της βραχιόνιας αρτηρίας. Πιο συγκεκριμένα, οι συγγραφείς αναφέρουν μια ελάττωση των τιμών της FMD την πρώτη μεταθεραπευτική ημέρα, υποδεικνύοντας μια αρχική επιδείνωση που ακολουθείται από μια δοσοεξαρτώμενη, σημαντική βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε σύγκριση τόσο με τις αρχικές τιμές όσο και με την ομάδα ελέγχου (Tonetti και

observed 24 hours following intensive periodontal treatment, as indicated by elevated IL-6 levels.

C-reactive protein

Treatment of periodontitis has been shown to reduce CRP levels (Glurich et al. 2002, Mattila et al. 2002). More recent studies have provided evidence that a sharp increase of CRP levels occurs within 24 hours of periodontal therapy (D' Aiuto et al. 2005, 2006) and that this increase may be sustained over 6 months following periodontal intervention (Tonetti et al. 2007). A recent meta-analysis reported a weighted mean reduction in serum CRP of 0.5 mg (95% CI 0.08-0.93) following periodontal treatment, which further supports the notion that periodontitis contributes to the systemic inflammatory burden (Paraskevas et al. 2008). The clinical significance of these findings is underlined by the significance of CRP as a predictor of the development of atherosclerosis and myocardial infarction.

WBC counts

Intervention studies have reported a decrease in WBC counts following periodontal therapy in patients with aggressive periodontitis (Dietrich et al. 2002).

Plasminogen activators

Intervention studies have reported a short-term increase in PA-1 values following periodontal treatment of systemically healthy periodontal patients, which was no longer evident 6 months following completion of treatment (Tonetti et al. 2007). In contrast, Taylor et al. (2006b) reported a decrease in PA-1 levels following tooth eradication in medically compromised individuals.

Cholesterol

Pussinen et al. (2004) reported increases in serum HDL cholesterol concentration, HDL2/HDL3 ratio, and HDL phospholipid content and sphingomyelin/phosphatidylcholine ratio following periodontal treatment. The same research group also reported that, in periodontal patients who presented a reduction in CRP values following periodontal treatment and who were positive for *A. actinomycetemcomitans*, periodontal treatment promoted the antiatherogenic pathway of cholesterol efflux from macrophages (Pussinen et al. 2004).

Surrogate endpoints of CVD

Initial pilot studies reported that periodontal treatment can improve brachial artery flow rate in systemically healthy periodontal patients (Mercanoglu et al. 2004, Seinost et al. 2005, Elter et al. 2006). A subsequent study reported that, following intensive periodontal therapy in systemically healthy subjects with severe generalized periodontitis, a biphasic change of the FMD values of the brachial artery occurred. More specifically, the authors reported a decrease in FMD values during the first day post-treatment, indicating an initial worsening followed by a dose-dependent significant improvement of the endothelial dysfunction compared with the baseline and with the control

συν. 2007). Σε μια πρόσφατη πιλοτική μελέτη, η περιοδοντική θεραπεία σε συστηματικά υγιείς ασθενείς με αρχόμενη ή μέτρια περιοδοντική νόσο οδήγησε σε σημαντική μείωση των τιμών IMT της καρωτίδας, μετά από 6 και 12 μήνες παρακολούθησης (Piconi και συν. 2009).

Συστάσεις για την κλινική πράξη

Με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία από προκλινικές, επιδημιολογικές και παρεμβατικές μελέτες, η ομόφωνη αναφορά του 6ου Ευρωπαϊκού Συνεδρίου Περιοδοντολογίας (Kinane και Bouchard 2008) και η ομόφωνη αναφορά των εκδοτών του *American Journal of Cardiology* και του *Journal of Periodontology* (Friedewald και συν. 2009), έχουν παρουσιάσει μια σειρά από προτάσεις για την κλινική πράξη που θα μπορούσαν συνοπτικά να παρουσιαστούν ως εξής:

- Ο κλινικός πρέπει να γνωρίζει τα στοιχεία που συνδέουν τα ΚΑΝ και την περιοδοντική νόσο καθώς και τις κλινικές επιπτώσεις.
- Οι ασθενείς με μέτρια ή προχωρημένη περιοδοντική νόσο πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου αθηροσκληρωτικών ΚΑΝ.
- Η περιοδοντική θεραπεία μπορεί να μειώσει τα επίπεδα των συστηματικών δεικτών φλεγμονής και να βελτιώσει την ενδοθηλιακή λειτουργία. Ωστόσο, καμία προοπτική μελέτη παρέμβασης μέχρι σήμερα, δεν έχει αξιολογήσει τα αποτελέσματα της περιοδοντικής θεραπείας στα ΚΑΝ.
- Οι περιοδοντικοί ασθενείς με τουλάχιστον ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για αθηροσκληρωτικά ΚΑΝ, π.χ. κάπνισμα, άμεσο οικογενειακό ιστορικό, ή δυσλιπιδαιμία, θα πρέπει να καθοδηγούνται για ιατρική εκτίμηση, αν δεν έχουν εξεταστεί τους τελευταίους 12 μήνες.
- Στην περίπτωση οδοντιατρικών ασθενών με αθηροσκληρωτικό ΚΑΝ, προτείνεται μια στενή συνεργασία περιοδοντολόγου και γιατρού με στόχο τη μείωση του κινδύνου για ΚΑΝ και την παροχή περιοδοντικής θεραπείας.

Συμπεράσματα

Στη διάρκεια των τελευταίων δύο δεκαετιών, η μελέτη της επίδρασης της περιοδοντικής νόσου στα ΚΑΝ αποτελεί πεδίο έντονου ερευνητικού ενδιαφέροντος. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν υποδείξει ότι η μη θεραπευμένη μέτρια έως προχωρημένη περιοδοντική νόσος σχετίζεται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και με μια ανεξάρτητη αύξηση του κινδύνου για ανάπτυξη υποκλινικής αθηροσκληρώσεως και αθηροσκληρωτικών ΚΑΝ μέσω αύξησης του συστηματικού λοιμώδους και φλεγμονώδους φορτίου σε ευαίσθητα άτομα. Πιο συγκεκριμένα, τα συστηματικά επίπεδα των IL-6, PA-1, CRP και WBC αυξάνονται με την παρουσία της περιοδοντικής νόσου. Επιπρόσθετα, στοιχεία που προέρχονται από τυχαίοποιημένες, κλινικές, παρεμβατικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η θεραπεία της περιοδοντικής νόσου μπορεί να μειώσει δόσοεξαρτώμενα τη συστηματική φλεγμονή και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου σε συστηματικά υγιή άτομα που πάσχουν από μέτρια έως προχωρημένη γενικευμένη περιοδοντίτιδα.

Η μελλοντική κλινική έρευνα πρέπει να επικεντρωθεί στο σχεδιασμό συγχρονικών και προοπτικών μελετών με καλύτερα προσδιορισμένα κριτήρια και/ή δείκτες τόσο της έκθεσης όσο και της νόσου, για να διερευνηθεί περαιτέρω ο ρόλος πιθανών συγ-

group (Tonetti et al. 2007). In a recent pilot study, periodontal treatment in systemically healthy patients with mild or moderate periodontitis led to a significant decrease in carotid IMT values following observation periods of 6 and 12 months (Piconi et al. 2009).

Recommendations for clinical practice

On the basis of the available evidence from pre-clinical, epidemiological, and intervention trials, the Consensus Report of the 6th European Workshop in Periodontology (Kinane and Bouchard 2008) and the Editors' Consensus Report of the *American Journal of Cardiology* and the *Journal of Periodontology* (Friedewald et al. 2009) have introduced a series of recommendations for clinical practice, which may be summarized as follows:

- The clinician should be aware of the evidence linking CVD and periodontal disease and of the clinical ramifications.
- Patients with moderate to severe periodontal disease should be informed of a potential increased risk for atherosclerotic CVD.
- Periodontal treatment can reduce the levels of systemic markers of inflammation and improve endothelial function. However, no prospective periodontitis intervention studies have evaluated CVD outcomes.
- Periodontal patients presenting with at least one known major risk factor for atherosclerotic CVD, i.e. smoking, immediate family history, or dyslipidemia, should be advised to consider a medical evaluation if one has not been performed during the last 12 months.
- In the case of periodontal patients with atherosclerotic CVD, close collaboration between the periodontist and the physician is advocated to optimize CVD risk reduction and periodontal care provision.

Conclusions

Over the last two decades, the study of the impact of periodontal disease on CVDs has been a field of intensive research interest. Epidemiological studies have indicated that untreated moderate to severe periodontitis is associated with endothelial dysfunction and with an independent increase in the risk for sub-clinical atherosclerosis and atherosclerotic CVD via increased systemic infectious and inflammatory burden in susceptible individuals. More specifically, the systemic levels of IL-6, PA-1, CRP, and WBC counts are elevated in the presence of periodontal disease. In addition, evidence emerging from randomized controlled intervention studies indicates that periodontal treatment may attenuate systemic inflammation and endothelial dysfunction in a dose-dependent manner in systemically healthy individuals with moderate to severe generalized periodontitis.

Future clinical research may focus on the design of cross-sectional and prospective studies with better defined criteria and/or markers of both exposure and disease to further investigate the role of confounding

χυτικών παραγόντων και η αιτιολογική σχέση περιοδοντίτιδας και ΚΑΝ. Επιπρόσθετα, απαιτούνται κατάλληλα σχεδιασμένες παρεμβατικές μελέτες προοπτικής αξιολόγησης της επίδρασης της περιοδοντικής θεραπείας τόσο στη συχνότητα εμφάνισης των ΚΑΝ όσο και στα εναλλακτικά κριτήρια αξιολόγησης των καρδιαγγειακών συμβάντων. Παρόλο που η υπόθεση του αυξημένου φλεγμονώδους φορτίου που συνδέει την περιοδοντίτιδα με την αθηροσκλήρωση είναι εύλογη, απαιτούνται παραιτέρω προκλινικές και κλινικές μελέτες για τη διερεύνηση των παθογενετικών μηχανισμών αυτής της σχέσης.

Δηλώσεις/Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχουν οικονομικές ή άλλες αντιθέσεις συμφερόντων σε σχέση με την παρούσα δημοσίευση.

factors and the causal relationship between periodontitis and CVD. In addition, properly designed intervention studies prospectively evaluating the effect of periodontal therapy on CVD incidence and on validated surrogate markers of CVD events are warranted. Although the hypothesis of increased systemic inflammatory burden linking periodontitis and atherosclerosis is plausible, further preclinical and clinical investigations of the pathogenetic mechanisms underlying this association are needed.

Acknowledgments

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

Βιβλιογραφία - References

- Amar, S., Gokce, N., Morgan, S., Loukideli, M., Van Dyke, T. E. & Vita, J. A. (2003) Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* **23**, 1245-1249.
- Andriankaja, O. M., Genco, R. J., Dorn, J., Dmochowski, J., Hovey, K., Falkner, K. L. & Trevisan, M. (2007) Periodontal disease and risk of myocardial infarction: the role of gender and smoking. *European Journal of Epidemiology* **22**, 699-705.
- Armstrong E. J., Morrow, D. A. & Sabatine, M. S. (2006) Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes: Part I: Introduction and cytokines. *Circulation* **113**, e72-e75.
- Avramakis, G., Papadimitraki, E., Papanonstandinou, D., Liakou, K., Zidianakis, M., Dermizakis, A., Mikhailidis, D. P. & Ganotakis, E. S. (2007) Platelets and white blood cell subpopulations among patients with myocardial infarction and unstable angina. *Platelets* **18**, 16-23.
- Bahekar, A. A., Singh, S., Saha, S., Molnar, J. & Arora, R. (2007) The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *American Heart Journal* **154**, 830-837.
- Balkau, B., Deanfield, J. E., Després, J. P., Bassand, J. P., Fox, K. A., Smith, S. C. Jr., Barter, P., Tan, C.E., Van Gaal, L., Wittchen, H. U., Massien, C. & Haffner, S. M. (2007) International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation* **116**, 1942-1951.
- Beck JD, Eke P, Heiss G, Madianos, P., Couper, D., Lin, D., Moss, K., Elter, J. & Offenbacher, S. (2005) Periodontal disease and coronary heart disease: A reappraisal of the exposure. *Circulation* **112**, 19-24.
- Beck, J. D., Couper, D. J., Falkner, K. L., Graham, S. P., Grossi, S. G., Gunsolley, J. C., Madden, T., Maupome, G., Offenbacher, S., Stewart, D. D., Trevisan, M., Van Dyke, T. E. & Genco, R. J. (2008) The Periodontitis and Vascular Events (PAVE) pilot study: adverse events. *Journal of Periodontology* **79**, 90-96.
- 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.
- Behle, J. H., Sedaghatfar, M. H., Demmer, R. T., Wolf, D. L., Celenti, R., Kebschull, M., Belusko, P. B., Herrera-Abreu, M., Lalla, E. & Papapanou, P. N. (2009) Heterogeneity of systemic inflammatory responses to periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology* **36**, 287-294.
- Bizzarro, S., van der Velden, U., ten Heggeler, J. M., Leivadaros, E., Hoek, F. J., Gerdes, V. E., Bakker, S. J., Gans, R. O., Ten Cate, H. & Loos, B. G. (2007) Periodontitis is characterized by elevated PAI-1 activity. *Journal of Clinical Periodontology* **34**, 574-580.
- Borrell, L. N., Burt, B. A., Warren, R. C. & Neighbors, H. W. (2006) The role of individual and neighborhood social factors on periodontitis: the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of Periodontology* **77**, 444-453.
- Buhlin, K., Gustafsson, A., Ahnve, S., Janszky, I., Tabrizi, F. & Klinge, B. (2005) Oral health in women with coronary heart disease. *Journal of Periodontology* **76**, 544-550.
- Buhlin, K., Gustafsson, A., Pockley, A. G., Frostegård, J. & Klinge, B. (2003) Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *European Heart Journal* **24**, 2099-2107.
- Chaix, B., Rosvall, M. & Merlo, J. (2007) Assessment of the magnitude of geographical variations and socioeconomic contextual effects on ischaemic heart disease mortality: a multilevel survival analysis of a large Swedish cohort. *Journal of Epidemiology and Community Health* **61**, 349-355.
- Chen, Y. W., Umeda, M., Nagasawa, T., Takeuchi, Y., Huang Y., Inoue, Y., Iwai, T., Izumi, Y., Ishikawa, I. (2008) Periodontitis may increase the risk of peripheral arterial disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* **35**, 153-158.
- Couper, D. J., Beck, J. D., Falkner, K. L., Graham, S. P., Grossi, S. G., Gunsolley, J. C., Madden, T., Maupome, G., Offenbacher, S., Stewart, D. D., Trevisan, M., Van Dyke, T. E. & Genco, R. J. (2008) The Periodontitis and Vascular Events (PAVE) pilot study: recruitment, retention, and community care controls. *Journal of Periodontology* **79**, 80-89.
- Craig, R. G., Yip, J. K., So, M. K., Boylan, R. J., Socransky, S. S. & Haffajee, A. D. (2003) Relationship of destructive periodontal disease to the acute-phase response. *Journal of Periodontology* **74**, 1007-1016.
- Cueto, A., Mesa, F., Bravo, M. & Ocaña-Riola, R. (2005) Periodontitis as risk factor for acute myocardial infarction. A case control study of Spanish adults. *Journal of Periodontal Research* **1**, 36-42.
- Cutler, C. W., Shinedling, E. A., Nunn, M., Jotwani, R., Kim, B. O., Nares, S. & Iacopino, A. M. (1999) Association between periodontitis and hyperlipidemia: Cause or effect? *Journal of Periodontology* **70**, 1429-1434.
- D'Aiuto, F., Nibali, L., Parkar, M., Suvan, J. & Tonetti, M. S. (2005) Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *Journal of Dental Research* **84**, 269-273.
- D'Aiuto, F., Parkar, M., Andreou, G., Brett, P. M., Ready, D. & Tonetti, M.S. (2004a) Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence? *Journal of Clinical Periodontology* **31**, 402-411.
- D'Aiuto, F., Parkar, M., Andreou, G., Suvan, J., Brett, P. M., Ready, D. & Tonetti, M. S. (2004b) Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *Journal of Dental Research* **83**, 156-160.
- D'Aiuto, F., Parkar, M., Nibali, L., Suvan, J., Lessem, J. & Tonetti, M. S. (2006) Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *American Heart Journal* **151**, 977-984.
- D'Aiuto, F., Ready, D. & Tonetti, M. S. (2004c) Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *Journal of Periodontal Research* **39**, 236-241.
- D'Aiuto, F., Sabbah, W., Netuveli, G., Donos, N., Hingorani, A. D., Deanfield, J. & Tsakos, G. (2008) Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **93**, 3989-3994.
- DallaVecchia, C. F., Susin, C., Rösing, C. K., Oppermann, R. V. & Albandar, J. M. (2005) Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. *Journal of Periodontology* **76**, 1721-1728.
- De Soyza, A., Higgins, B. & Gould, K. (2000) An unusual case of pulmonary abscess. *Journal of Infection* **41**, 114.
- Desvarieux, M., Demmer, R. T., Rundek, T., Boden-Albala, B.,

- Jacobs, D. R. Jr., Sacco, R. L. & Papapanou, P. N. (2005) Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Circulation* **111**, 576-582.
- Desvarieux, M., Schwahn, C., Völzke, H., Demmer, R. T., Lüdemann, J., Kessler, C., Jacobs, D. R. Jr., John, U. & Kocher T. (2004) Gender differences in the relationship between periodontal disease, tooth loss, and atherosclerosis. *Stroke* **35**, 2029-2035.
- Dietrich, C. C., Hägewald, T., Kage, S. A. & Bernimoulin, J. P. (2002) White blood cell count in generalized aggressive periodontitis after non-surgical therapy. *Journal of Clinical Periodontology* **29**, 201-206.
- Elter, J. R., Hinderliter, A. L., Offenbacher, S., Beck, J. D., Caughey, M., Brodala, N. & Madianos, P. N. (2006) The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: a pilot trial. *American Heart Journal* **151**, 1-6.
- Elter, J. R., White, B. A., Gaynes, B. N. & Bader, J. D. (2002) Relationship of clinical depression to periodontal treatment outcome. *Journal of Periodontology* **73**, 441-449.
- Engelbreton, S. P., Lamster, I. B., Elkind, M. S., Rundek, T., Sermanm, N. J., Demmer, R. T., Sacco, R. L., Papapanou, P. N. & Desvarieux, M. (2005) Radiographic measures of chronic periodontitis and carotid artery plaque. *Stroke* **36**, 561-566.
- Ewald, C., Kuhn, S. & Kalf, R. (2006) Pyogenic infections of the central nervous system secondary to dental affections - a report of six cases. *Neurosurgery Reviews* **29**, 163-166.
- Forner, L., Larsen, T., Kilian, M. & Holmstrup, P. (2006) Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *Journal of Clinical Periodontology* **33**, 401-407.
- Friedewald V. E., Kornman, K. S., Beck, J. D., Genco, R., Goldfine, A., Libby, P., Offenbacher, S., Ridker, P. M., Van Dyke, T. E. & Roberts W. C. (2009) The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *American Journal of Cardiology* **104**, 59-68.
- Geismar, K., Stoltze, K., Sigurd, B., Gyntelberg, F. & Holmstrup, P. (2006) Periodontal disease and coronary heart disease. *Journal of Periodontology* **77**, 1547-1554.
- Genco, R. J., Ho, A. W., Grossi, S. G., Dunford, R. G. & Tedesco, L. A. (1999) Relationship of stress, distress and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *Journal of Periodontology* **70**, 711-723.
- Giannessi, D., Colotti, C., Maltinti, M., Del Ry, S., Prontera, C., Turchi, S., Labbate, A. & Neglia, D. (2007) Circulating heat shock proteins and inflammatory markers in patients with idiopathic left ventricular dysfunction: their relationships with myocardial and microvascular impairment. *Cell Stress Chaperones* **12**, 265-274.
- Gibson, F. C., III, Hong, C., Chou, H. H., Yumoto, H., Chen, J., Lien, E., Wong, J. & Genco, C. A. (2004) Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* **109**, 2801-2806.
- Glurich, I., Grossi, S., Albini, B., Ho, A., Shah, R., Zeid, M., Baumann, H., Genco, R. J. & De Nardin, E. (2002) Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: Comparative study. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* **9**, 425-432.
- Haraszthy, V. I., Zambon, J. J., Trevisan, M., Zed, M. & Genco, R. J. (2000) Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *Journal of Periodontology* **71**, 1554-1560.
- Hartzell, J. D., Torres, D., Kim, P. & Wortmann, G. (2005) Incidence of bacteremia after routine tooth brushing. *American Journal of Medical Sciences* **329**, 178-180.
- Holm-Pedersen, P., Russell, S. L., Avlund, K., Viitanen, M., Winblad, B. & Katz, R. V. (2006) Periodontal disease in the oldest-old living in Kungsholmen, Sweden: findings from the KEOHS project. *Journal of Clinical Periodontology* **33**, 376-384.
- Holmlund, A., Holm, G. & Lind, L. (2006) Severity of periodontal disease and number of remaining teeth are related to the prevalence of myocardial infarction and hypertension in a study based on 4,254 subjects. *Journal of Periodontology* **77**, 1173-1178.
- Ide, M., Jagdev, D., Coward, P. Y., Crook, M., Barclay, G. R. & Wilson, R. F. (2004) The short-term effects of treatment of chronic periodontitis on circulating levels of endotoxin, C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6. *Journal of Periodontology* **75**, 420-428.
- Jacobs, D. R. Jr. & Crow, R. S. (2007) Sub-clinical cardiovascular disease markers applicable to studies of oral health: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Annals of New York Academy of Science* **1098**, 269-287.
- Jain, A., Batista, E. L. Jr, Serhan, C. Stahl, G. L. & Van Dyke, T. E. (2003) Role for periodontitis in the progression of lipid deposition in an animal model. *Infection and Immunity* **71**, 6012-6018.
- Karchmer, A. W. (1997) Infective endocarditis. In: Braunwald, E. (editor). *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 5th edition, W. B. Saunders Co., Philadelphia, USA, pp. 1077-1099.
- Katz, J., Flugelman, M. Y., Goldberg, A. & Heft, M. (2002) Association between periodontal pockets and elevated cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels. *Journal of Periodontology* **73**, 494-500.
- Khovidhunkit, W., Memon, R. A., Feingold, K. R. & Grunfeld, C. (2000) Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *The Journal of Infectious Diseases* **181**(Suppl. 3), S462-S472.
- Kinane, D. F., Riggio, M. P., Walker, K. F., MacKenzie, D. & Shearer, B. (2005) Bacteraemia following periodontal procedures. *Journal of Clinical Periodontology* **32**, 708-713.
- Kinane, D. & Bouchard, P. (2008) Periodontal diseases and health: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology* **35**(Suppl. 8), 333-337.
- Kozarov, E. V., Dorn, B. R., Shelburne, C. E., Dunn, W. A. Jr. & Progulsk-Fox, A. (2005) Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **25**, e17-18.
- Lafaurie, G. I., Mayorga-Fayad, I., Torres, M. F., Castillo, D. M., Aya, M. R., Barón, A. & Hurtado, P. A. (2007) Periodontopathic microorganisms in peripheral blood after scaling and root planing. *Journal of Clinical Periodontology* **34**, 873-879.
- Lalla, E., Lamster, I. B., Hofmann, M. A., Bucciarelli, L., Jerud, A. P., Tucker, S., Lu, Y., Papapanou, P. N. & Schmidt, A. M. (2003) Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* **23**, 1405-1411.
- Lee, H. J., Garcia, R. I., Janket, S. J., Jones, J. A., Mascarenhas, A. K., Scott, T. E. & Nunn, M. E. (2006) The association between cumulative periodontal disease and stroke history in older adults. *Journal of Periodontology* **77**, 1744-1754.
- Li, L., Messas, E., Batista, E. L. Jr, Levine, R. A. & Amar, S.

- (2002) *Porphyromonas gingivalis* infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation* **105**, 861-867.
- Libby, P., Ridker, P. M. & Maseri A. (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* **105**, 1135-1143.
- Linden, G., Patterson, C., Evans, A. & Kee, F. (2007) Obesity and periodontitis in 60-70 year-old men. *Journal of Clinical Periodontology* **34**, 461-466.
- Loos, B. G., Craandijk, J., Hoek, F. J., Wertheim-van Dillen, P. M. & van der Velden, U. (2000) Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *Journal of Periodontology* **71**, 1528-1534.
- Lösche, W., Marshal, G. J., Apatzidou, D. A., Krause, Kocher, T. & Kinane, D. F (2005) Lipoprotein-associated phospholipase A2 and plasma lipids in patients with destructive periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* **32**, 640-644.
- Marcucci, R., Brogi, D., Sofi, F., Giglioli, C., Valente, S., Liotta, A. A., Lenti, M., Gori, A. M., Prisco, D., Abbate, R. & Gensini, G. F. (2006) PAI-1 and homocysteine, but not lipoprotein (a) and thrombophilic polymorphisms, are independently associated with the occurrence of major adverse cardiac events after successful coronary stenting. *Heart* **92**, 377-381.
- Mattila K, Vesanen M, Valtonen V, Nieminen, M., Palosuo, T., Rasi, V., Asikainen, S. (2002) Effect of treating periodontitis on C-reactive protein levels: A pilot study. *BMC Infectious Diseases* **10**, 30.
- Mattila, K. J., Nieminen, M. S., Valtonen, V. V., Rasi, V. P., Kesäniemi, Y. A., Syrjälä, S. L., Jungell, P. S., Isoluoma, M., Hietaniemi, K. & Jokinen, M. J. (1989) Association between dental health and acute myocardial infarction. *British Medical Journal* **298**, 779-781.
- Mattila, K. J., Pussinen, P. J. & Paju, S. (2005) Dental infections and cardiovascular diseases: A Review. *Journal of Periodontology* **76** (Suppl. 11), 2085-2088.
- Mercanoglu, F., Oflaz, H., Öz, O., Gökbuget, A. Y., Gençhellac, H., Sezer, M., Niganci, Y. & Umman, S. (2004) Endothelial dysfunction in patients with chronic periodontitis and its improvement after initial periodontal therapy. *Journal of Periodontology* **75**, 1694-1700.
- Meurman, J. H., Janket, S. J., Qvarnström, M. & Nuutinen, P. (2003) Dental infections and serum inflammatory markers in patients with and without severe heart disease. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* **96**, 695-700.
- Montebugnoli, L., Servidio, D., Miaton, R. A., Prati, C., Tricoci, P., Melloni, C. & Melandri, G. (2005) Periodontal health improves systemic inflammatory and haemostatic status in subjects with coronary heart disease. *Journal of Clinical Periodontology* **32**, 188-192.
- Morita, M., Horiuchi, M., Kinoshita, Y., Yamamoto, T., & Watanabe, T. (2004) Relationship between blood triglyceride levels and periodontal status. *Community Dental Health* **21**, 32-36.
- Mustapha, I. Z., Debrey, S., Oladubu, M. & Ugarte, R. (2007) Cardiovascular disease markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontology* **78**, 2289-2302.
- Nakib, S. A., Pankow, J. S., Beck, J. D., Offenbacher, S., Evans, G. W., Desvarierux, M. & Folsom, A. R. (2004) Periodontitis and coronary artery calcification: the Atherosclerosis risk in Communities (ARIC) study. *Journal of Periodontology* **75**, 505-510.
- Ng, S. K. & Keung Leung, W. (2006) A community study on the relationship between stress coping affective dispositions and periodontal attachment loss. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* **34**, 252-266.
- Nibali, L., D' Aiuto, F., Griffiths, G., Patel, K., Suvan, J. & Tonetti, M. S. (2007) Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. *Journal of Clinical Periodontology* **34**, 931-937.
- Noack, B., Genco, R. J., Trevisan, M., Grossi, S., Zambon, J. J. & De Nardin, E. (2001) Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *Journal of Periodontology* **72**, 1221-1227.
- Offenbacher, S., Beck, J. D., Moss, K., Mendoza, L., Paquette, D. W., Barrow, D. A., Couper, D. J., Stewart, D. D., Falkner, K. L., Graham, S. P., Grossi, S., Gunsolley, J. C., Madden, T., Maupome, G., Trevisan, M., Van Dyke, T. E. & Genco, R. J. (2009) Results from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. *Journal of Periodontology* **80**, 190-201.
- Oyama, N., Gona, P., Salton, C. J., Chuang, M. L., Jhaveri, R. R., Blease, S. J., Manning, A. R., Lahiri, M., Botnar, R. M., Levy, D., Larson, M. G., O'Donnell, C. J. & Manning, W. J. (2008) Differential impact of age, sex, and hypertension on aortic atherosclerosis. The Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* **28**, 155-159.
- Papapanou, P. N., Abon, A., Verbitsky, M., Picoles, D., Yang, J., Qin, J., Fine, J. B. & Pavlidis, P. (2004). Gene expression signatures in chronic and aggressive periodontitis: a pilot study. *European Journal of Oral Sciences* **112**, 216-223.
- Paraskevas, S., Huizinga, J. D. & Loos, B. G. (2008) A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **35**, 277-290.
- Pellegrino, T., Storto, G., Filardi, P. P., Sorrentino, A. R., Silvestro, A., Petretta, M., Brevetti, G., Chiariello, M., Salvatore, M. & Cuocolo, A. (2005) Relationship between brachial artery flow-mediated dilation and coronary flow reserve in patients with peripheral artery disease. *Journal of Nuclear Medicine* **46**, 1997-2002.
- Persson, R. E., Hollender, L. G., Powell, V. L., MacEntee M., Wyatt, C. C., Kiyak, H. A. & Persson, G. R. (2002) Assessment of periodontal conditions and systemic disease in older subjects. II. Focus on cardiovascular diseases. *Journal of Clinical Periodontology* **29**, 803-810.
- Persson, G. R., Ohlsson, O., Pettersson, T. & Renvert, S. (2003) Chronic periodontitis, a significant relationship with acute myocardial infarction. *European Heart Journal* **24**, 2108-2115.
- Persson, G. R. & Persson, R. E. (2008) Cardiovascular disease and periodontitis: An update on the associations and risk. *Journal of Clinical Periodontology* **35** (Suppl. 8), 362-379.
- Persson, G. R., Pettersson, T., Ohlsson, O. & Renvert, S. (2005) High-sensitivity serum C-reactive protein levels in subjects with or without myocardial infarction or periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **32**, 219-224.
- Piconi, S., Trabattoni, D., Luraghi, C., Perilli, E., Borelli, M., Pacci, M., Rizzardini, G., Lattuada, A., Bray, D. H., Catalano, M., Sparaco, A. & Clerici, M. (2009) Treatment of periodontal disease results in improvements in endothelial dysfunction and reduction of the carotid intima-media thickness. *The FASEB Journal* **23**, 1196-1204.
- Pussinen, P. J., Alfthan, G., Tuomilehto, J., Asikainen, S. & Jousilahti, P. (2004) High serum antibody levels to *Porphy-*

- romonas gingivalis* predict myocardial infarction. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* **11**, 408-411.
- Pussinen, P.J., Nyyssönen, K., Alfthan, G., Salonen, R., Laukkanen, J.A. & Salonen, J. T. (2005) Serum antibody levels to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* predict the risk for coronary heart disease. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* **25**, 833-838.
- Pussinen, P. J., Tuomisto, K., Jousilahti, P., Havulinna, A.S., Sundvall, J. & Salomaa, V. (2007) Endotoxemia, immune response to periodontal pathogens, and systemic inflammation associate with incident cardiovascular disease events. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* **27**, 1433-1439.
- Renvert, S., Pettersson, T., Ohlsson, O. & Persson, G. R. (2006) Bacterial profile and burden of periodontal infection in subjects with a diagnosis of acute coronary syndrome. *Journal of Periodontology* **77**, 1110-1119.
- Roivainen, M., Viik-Kajander, M., Palosuo T., Toivanen, P., Leinonen, M., Saikku, P., Tenkanen, L., Manninen, V., Hovi, T. & Mänttari, M. (2000) Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease. *Circulation* **101**, 252-257.
- Scannapieco, F. A., Bush, R. B. & Paju, S. (2003) Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. *Annals of Periodontology* **8**, 38-53.
- Seinost, G., Wimmer, G., Skerget, M., Thaller, E., Brodmann, M., Gasser, R., Bratschko, R. O. & Pilger, E. (2005) Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *American Heart Journal* **149**, 1050-1054.
- Shimazaki, Y., Saito, T., Kiyohara, Y., Kato, I., Kubo, M., Lida, M. & Koga, T. (2004) Relationship between electrocardiographic abnormalities and periodontal disease: the Hisazama study. *Journal of Periodontology* **75**, 791-797.
- Simon, A., Garipey, J., Chironi, G., Megnien, J. L. & Levenson, J. (2002) Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *Journal of Hypertension* **20**, 159-169.
- Spahr, A., Klein, E., Khuseyinova, N., Boeckh, C., Muche, R., Kunze, M., Rothenbacher, D., Pezeshki, G., Hoffmeister, A. & Koenig, W. (2006) Periodontal infections and coronary heart disease: role of periodontal bacteria and importance of total pathogen burden in the Coronary Event and Periodontal Disease (CORODONT) study. *Archives of Internal Medicine* **13**, 554-559.
- Taylor, C. B., Conrad, A., Wilhelm, F. H., Neri, E., DeLorenzo, A., Kramer, M. A., Giese-Davis, J., Roth, W. T., Oka, R., Cooke, J. P., Kraemer, H. & Spiegel, D. (2006a) Psychophysiological and cortisol responses to psychological stress in depressed and nondepressed older men and women with elevated cardiovascular disease risk. *Psychosomatic Medicine* **68**, 538-546.
- Taylor, B. A., Tofler, G. H., Carey, H. M., Morel-Kopp, M. C., Philcox, S., Carter, T. R., Elliott, M. J., Kull, A. D., Ward, C. & Schenck, K. (2006b) Full-mouth tooth extraction lowers systemic inflammatory and thrombotic markers of cardiovascular risk. *Journal of Dental Research* **85**, 74-78.
- Tonetti M. S. (2009) Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials. *Journal of Clinical Periodontology* **36** (Suppl. 10), 15-19.
- Tonetti, M. S., D' Aiuto, F., Nibali, L., Donald, A., Storry, C., Parkar, M., Suvan, J., Hingorani, A. D., Vallance, P. & Deanfield, J. (2007) Treatment of periodontitis and endothelial function. *New England Journal of Medicine* **356**, 911-920.
- Tsimikas, S., Willerson, J. T. & Ridker, P. M. (2006) C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *Journal of American College of Cardiology* **47** (Suppl. 8), 19-31.
- Wimmer, G., Janda, M., Wieselmann-Penkner, K., Jakse, N., Polansky, R. & Pertl, C. (2002) Coping with stress: its influence on periodontal disease. *Journal of Periodontology* **73**, 1343-1351.
- Woodward, M., Rumley, A., Welsh, P., MacMahon, S. & Lowe, G. (2007) A comparison of the associations between seven hemostatic or inflammatory variables and coronary heart disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **5**, 1795-1800.
- Yamazaki, K., Honda, T., Oda, T., Ueki-Maruyama, K., Nakajima, T., Yoshie, H. & Seymour, G. J. (2005) Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. *Journal of Periodontal Research* **40**, 53-58.

Επικοινωνία: Μαρία Ρετζέπη, Μονάδα Περιοδοντολογίας, Τομέας Κλινικής Έρευνας, UCL Eastman Οδοντιατρικό Ινστιτούτο, 256 Gray's Inn Road, WC1X 8LD Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο, Τηλ.: +44(0) 207915 1075, e-mail: m.retzepi@eastman.ucl.ac.uk

Correspondence: Dr. Maria Retzepi, Periodontology Unit, Clinical Research Division, UCL Eastman Dental Institute, 256 Gray's Inn Road, WC1X 8LD, London, UK, Tel: +44(0) 207915 1075, e-mail: m.retzepi@eastman.ucl.ac.uk

