

Η συμβολή του συνενζύμου Q10 στην αντιμετώπιση της περιοδοντικής νόσου

The contribution of Q10 coenzyme in the treatment of periodontal disease

Περίληψη

Εισαγωγή: Οι περιοδοντικές νόσοι είναι φλεγμονώδεις διαδικασίες που προκύπτουν από την αλληλεπίδραση της μικροβιακής προσβολής και της φλεγμονώδους απόκρισης του ξενιστή. Στη φλεγμονώδη απάντηση, πιστεύεται πως συμβάλλει πληθώρα μορίων όπως οι ελεύθερες ρίζες και οι δραστικές μορφές οξυγόνου. Η αντιοξειδωτική ικανότητα του συνενζύμου Q10 αποτέλεσε έναυσμα για την περαιτέρω διερεύνηση της πιθανής δράσης και συμβολής του στην αντιμετώπιση των περιοδοντικών νόσων.

Σκοπός: Η διερεύνηση της παρουσίας του συνενζύμου Q10 στους περιοδοντικούς ιστούς, και η πιθανή συμβολή του στην θεραπευτική αντιμετώπιση των περιοδοντικών νόσων.

Μέθοδος: Εμφανίζονται αποτελέσματα από πειραματικές και κλινικές μελέτες που επιχείρησαν να αναλύσουν την πιθανή συσχέτιση της παρουσίας ή μη του συνενζύμου Q10 στους περιοδοντικούς ιστούς με την ύπαρξη φλεγμονής, αλλά και την αποτελεσματικότητα της τοπικής ή συστηματικής χορήγησης του στο πλαίσιο της περιοδοντικής θεραπείας.

Αποτελέσματα - Συμπεράσματα: Το συνενζύμο Q10, λόγω της αντιοξειδωτικής του δράσης αποτέλεσε αντικείμενο έντονου ερευνητικού ενδιαφέροντος τα τελευταία χρόνια. Βιοψίες περιοδοντικών ιστών έχουν αποκαλύψει ασυνήθιστα χαμηλά επίπεδα του συνενζύμου σε περιοδοντικούς ασθενείς. Η διαπίστωση αυτή ενισχύει την άποψη ότι συμπληρωματική χορήγηση του συνενζύμου Q10 θα μπορούσε να είναι σημαντική σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης περιοδοντίτιδας, ενώ τοπική ή συστηματική χορήγηση του συνενζύμου σε συνδυασμό με την εφαρμογή φάσεως ελέγχου της φλεγμονής μπορεί

A. Δομαζινάκη¹, Π. Ντόκου², Ι. Φουρμούζης³, Ι.Κ. Καρούσης⁴

¹ Οδοντίατρος, DDS, Επιστημονικός Συνεργάτης Εργαστηρίου Περιοδοντολογίας, Οδοντιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

² Περιοδοντολόγος, MSc, Dr med dent, Επιστημονικός Συνεργάτης Εργαστηρίου Περιοδοντολογίας, Οδοντιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

³ Επικ. Καθηγητής, Εργαστήριο Περιοδοντολογίας, Οδοντιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

⁴ Αναπλ. Καθηγητής, Εργαστήριο Περιοδοντολογίας, Οδοντιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

A. Domazinaki¹, P. Dokou², I. Fourmouzis³, I.K. Karoussis⁴

¹ Dentist, DDS, Scientific Partner, Department of Periodontology, School of Dentistry, National and Kapodistrian University of Athens

² Periodontologist, MSc, Dr med dent, Scientific Partner, Department of Periodontology, School of Dentistry, National and Kapodistrian University of Athens

³ Assistant Professor, Department of Periodontology, School of Dentistry, National and Kapodistrian University of Athens

⁴ Associate Professor, Department of Periodontology, School of Dentistry, National and Kapodistrian University of Athens

Abstract

Introduction: Periodontal disease is an inflammatory response of the host to the microbial challenge. Numerous molecules, such as free radicals and reactive oxygen species, have been examined for a possible contribution to the inflammatory response. The antioxidant activity of coenzyme Q10 triggered a further investigation of its possible action and contribution to the treatment of periodontal disease.

Purpose: To investigate the presence of coenzyme Q10 in the periodontal tissues and to evaluate its potent contribution to the treatment of periodontal disease.

Method: Results of studies that have attempted to analyze the possible relationship of presence or absence of coenzyme Q10 in periodontal tissues with the presence of inflammation and the effectiveness of topical or systemic administration in the context of periodontal therapy are presented.

Results and Conclusions: Because of its antioxidant activity, the coenzyme Q10 has been the subject of intense research in recent years. Periodontal tissue biopsies have revealed unusually low levels of the coenzyme in patients with periodontal disease. This finding reinforces the opinion that coenzyme Q10 supplementation could be important for patients at an increased risk for periodontal disease, whereas topical or systemic administration of coenzyme Q10 in combination with scaling and/

να συμβάλλει στην αντιμετώπιση των περιοδοντιών νόσων. Παρ' όλα αυτά, περισσότερες μακροχρόνιες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η επίδραση αυτή.

Περιοδοντολογικά Ανάλεκτα 2017, 26:45-54

Λέξεις κλειδιά: συνένζυμο Q10, περιοδοντικές νόσοι, αντιοξειδωτική ικανότητα, συμπληρωματική χορήγηση

Εισαγωγή

Η περιοδοντίτιδα είναι χρόνια φλεγμονώδης νόσος των ούλων και των στηρικτικών ιστών των δοντιών η οποία προκαλείται από την αλληλεπίδραση της βακτηριακής προσβολής, κυρίως αναερόβιων αρνητικών κατά Gram βακτηρίων και της φλεγμονώδους απόκρισης του ξενιστή (Βρότσος & Καρούσης, 2016). Η μικροβιακή πλάκα, ως αιτία των περιοδοντικών νόσων έχει μελετηθεί για αρκετά χρόνια. Παρότι και οι πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν πως αποτελεί την κυριότερη αιτία των νόσων του περιοδοντίου, νέες έρευνες δείχνουν πως η βαρύτητα της περιοδοντικής καταστροφής οφείλεται σε ανεπαρκή ανοσιακή απάντηση του ξενιστή στην οδοντική πλάκα (Genco, 1992, Kornman και συν., 1997). Υποστηρίζεται συγκεκριμένα, πως σημαντικοί παράγοντες είναι η απώλεια της ομοιοστατικής ισορροπίας μεταξύ των πρωτεολυτικών ενζύμων και των αναστολέων τους, τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου και τα αντιοξειδωτικά του αμυντικού συστήματος. Στην φλεγμονώδη απάντηση, πιστεύεται πως συμβάλλει πληθώρα μορίων, όπως ελεύθερες ρίζες και δραστικές μορφές οξυγόνου (ΔΜΟ). Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι, τα περιοδοντοπαθογόνα μικρόβια μπορούν να προκαλέσουν την αυξημένη απελευθέρωση δραστικών μορφών οξυγόνου, συμβάλλοντας στην καταστροφή του κολλαγόνου αλλά και κυττάρων των περιοδοντικών ιστών. Παράλληλα, παρατηρήθηκε αύξηση του οξειδωτικού στρες στους ιστούς μετά από διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου και δράσης των αντιοξειδωτικών. Η πληροφορία, ότι η αδρανοποίηση των δραστικών μορφών οξυγόνου από διάφορα αντιοξειδωτικά, μπορεί να συμβάλλει στην αναστολή της αποδόμησης του κολλαγόνου, οδήγησε στην εκτεταμένη μελέτη του πιθανού ρόλου των αντιοξειδωτικών στην θεραπεία και την πρόληψη ασθενειών.

Το συνένζυμο Q10 λόγω της αντιοξειδωτικής του δράσης, έχει προκαλέσει το ενδιαφέρον πολλών ειδικοτήτων στην ιατρική βιβλιογραφία, τα τελευταία χρόνια. Το συγκεκριμένο συνένζυμο ή αλλιώς 2,3-διμεθυλοξυ-5-μεθυλοβενζοκινόνη (ουβικινόνη) εντοπίστηκε το 1957 από τους Crane και συνεργάτες στα μιτοχόνδρια καρδιακού ιστού βοοειδών, στο Πανεπιστήμιο του Wisconsin (Bliznakov EG και συν., 2004).

Η διαδικασία αναγνώρισης της χημικής του δομής και σύνθεσης ολοκληρώθηκε ένα χρόνο αργότερα. Πρόκειται για μια βενζοκινόνη με μια μακριά πλευρική αλυσίδα ισοπρενίου, ανευρίσκεται σε κάθε φυτικό ή ζωικό κύτταρο, ενώ αποτελεί κύριο συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών των μιτοχον-

or root planning could contribute to the treatment of periodontal disease. Nevertheless, further long-term randomized clinical trials are necessary in order to confirm this effect.

Analecta Periodontologica 2017, 26:45-54

Key words: coenzyme Q10, periodontal diseases, antioxidant activity, supplementation

Introduction

Periodontitis is a chronic inflammatory disease of the gingiva and the supporting tissues of the teeth, which is caused by the interaction between the microbial challenge, mainly anaerobic Gram-negative bacteria, and the host's inflammatory response (Βρότσος & Καρούσης, 2016). Microbial plaque, as a cause of periodontal diseases, has been studied for several years. Although recent studies also argue that this is the main cause of periodontal diseases, new research shows that the severity of the periodontal damage is due to an insufficient host's response to microbial plaque (Genco, 1992, Kornman et al., 1997). Specifically, it is argued that major factors are the loss of the homeostatic balance between proteolytic enzymes and their blockers, the reactive oxygen species and the antioxidants of the defence system. Numerous molecules, such as free radicals and reactive oxygen species (ROS), have been examined for a possible contribution to the inflammatory response. Recent investigations have shown that periopathogens can cause the increased release of reactive oxygen species, contributing to the destruction of collagen and cells in periodontal tissues. At the same time, an increase in the oxidative stress in the tissues was observed after a disruption in the balance between the generation of reactive oxygen species and the antioxidants' action. The information that the inactivation of the reactive oxygen species from various antioxidants can contribute to an inhibition in collagen decomposition has led to an extensive study of the potential role of antioxidants in disease treatment and prevention.

The Q10 coenzyme, due to its antioxidant activity, has lately roused the interest of many specialities in medical literature. This particular coenzyme, namely 2,3-dimethoxy-5-methyl benzoquinone (ubiquinone) was detected in 1957 by Crane et al. in the mitochondria of the cardiac tissue of bovinds, in the University of Wisconsin (Bliznakov EG et al., 2004).

The procedure for the identification of its chemi-

δρίων, άλλων μεμβρανών, αλλά και των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος. Πρόκειται για μια λιποδιαλυτή κινόνη, η παραγωγή της οποίας στον άνθρωπο ξεκινά από την τυροσίνη με τη συμβολή φολικού οξέος, νιασίνης και βιταμινών B2, B6 και C3. Είναι επίσης γνωστό ως ουμπικινόνη, ενώ η ουμπικινόλη, αποτελεί την ανεογμένη (ενεργό) μορφή του συνενζύμου Q10. Η ενεργή μορφή του Q10, η ουμπικινόλη, είναι ένα ενδοκυτταρικό λιποδιαλυτικό και αντιοξειδοτικό προστατευτικό λιπιδίων. Είναι τόσο ενδογενές όσο και εξωγενές, δηλαδή μπορεί να συντεθεί στο ήπαρ αλλά επίσης μπορεί να προσληφθεί και από την τροφή. Παρενέργειες δεν έχουν αναφερθεί σε ημερήσια δόση από 600mg – 1200mg (Bhagavan & Chopra 2006).

Τα τελευταία χρόνια καταγράφεται έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον στους οδοντιατρικούς κύκλους σχετικά με τη δράση και επίδραση των ελευθέρων ριζών, των δραστικών μορφών οξυγόνου και των αντιοξειδωτικών μηχανισμών. Κλινικές μελέτες των τελευταίων ετών επιχείρησαν να αναλύσουν την πιθανή συσχέτιση της παρουσίας ή μη του συνενζύμου Q10 στους περιοδοντικούς ιστούς, με την ύπαρξη φλεγμονής. Παρά το γεγονός ότι έλλειμμα του συνενζύμου Q10 στους περιοδοντικούς ιστούς, ενδέχεται να παρατηρηθεί ανεξαρτήτως της παρουσίας περιοδοντικής νόσου, βιοψίες περιοδοντικών ιστών έχουν αποκαλύψει ασυνήθιστα χαμηλά επίπεδα του συνενζύμου Q10 σε περιοδοντικούς ασθενείς, καθιστώντας επιτακτική την περαιτέρω διερεύνηση του θέματος.

Λειτουργίες του συνενζύμου Q10

Στους βασικούς ρόλους του συνενζύμου Q10, συμπεριλαμβάνεται η συμμετοχή στην αερόβια κυτταρική αναπνοή και την παραγωγή ATP, ενώ ταυτόχρονα αποτελεί σπουδαίο αντιοξειδωτικό παράγοντα, καθώς αναστέλλει την υπεροξειδωση των λιπιδίων και περιορίζει τις ελεύθερες ρίζες (Greenberg & Frishman, 1990, Rauchova et al, 1995, Prakash et al, 2010).

Επιπλέον, συμβάλλει στη σταθερότητα και στη ρευστότητα της κυτταρικής μεμβράνης, ενώ σημαντικός είναι και ο ρόλος του στην εξωμιτοχονδριακή οξειδοαναγωγή στις κυτταρικές μεμβράνες και τις ενδομεμβράνες. Αυτό συμβαίνει καθώς συμμετέχει στη μεταφορά ηλεκτρονίων σε μεμβρανικές αλυσίδες, ενώ προσλαμβάνοντας ένα ή δύο ηλεκτρόνια μετατρέπεται αντιστοίχως στη ρίζα της ημικινόνης (QH) ή στην ουμπικινόλη (QH₂). Καθώς πρόκειται για μικρό και υδρόφοβο μόριο, διαχέεται ελεύθερα μέσα στη λιπιδική διπλοστιβάδα της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης. Συνεπώς, μπορεί να διακινεί αναγωγικά ισοδύναμα μεταξύ άλλων, λιγότερο ευκίνητων φορέων, ηλεκτρονίων της μεμβράνης, ενώ έχει κεντρικό ρόλο στη σύζευξη της ροής των ηλεκτρονίων, αλλά και στη μετακί-

cal structure and composition was completed one year later. It is a benzoquinone with a long side chain of isoprene, detected in every plant or animal cell, while it is also a main ingredient of cell membranes in mitochondria, other membranes, as well as lipoproteins in plasma. This is a fat-soluble quinone, the generation of which in the human body starts from tyrosine with the contribution of folic acid, niacin and vitamins B2, B6 and C3. It is also known as ubiquinone, while ubiquinol is the open (active) form of the Q10 coenzyme. The active form of Q10, ubiquinol, is an intracellular fat-soluble and antioxidant protective substance of lipids. It is both intrinsic and extrinsic, namely it can be produced in the liver but can also be absorbed from food. No side-effects have been reported for a daily dose from 600mg – 1200mg (Bhagavan & Chopra 2006).

In recent years, the dental field has shown a strong research interest in the action and effect of free radicals, reactive oxygen species and antioxidant mechanisms. Clinical studies in recent years attempted to analyse the potential correlation between the presence or not of the Q10 coenzyme in periodontal tissues and the existence of inflammation. Despite the fact that a lack of the Q10 coenzyme in periodontal tissues may be observed regardless of the presence of the periodontal disease, biopsies of periodontal tissues have revealed an unusually low level of the Q10 coenzyme in patients with periodontology, requiring further research into the subject.

Q10 coenzyme functions

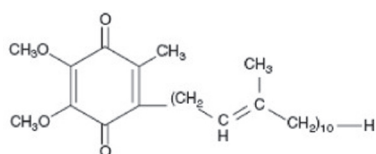
The main roles of the Q10 coenzyme include the involvement in aerobic cellular respiration and the generation of ATP, while at the same time it constitutes a major antioxidant agent, since it inhibits the over-oxidation of the lipids and it limits free radicals (Greenberg & Frishman, 1990, Rauchova et al., 1995, Prakash et al., 2010).

It also contributes to the stability and fluidity of the cell membrane, while it also plays an important part in extramitochondrial oxidation-reduction in cell membranes and intramembranes. This happens because it participates in electron transfer in membrane chains; also, by gaining one or two electrons it is transformed into the radical of semiquinone (QH) or ubiquinol (QH₂), respectively. Since this is a small hydrophobic molecule, it is freely dispersed in the lipid double layer of the internal mitochondrial membrane. Consequently, it can carry reducing equivalent forms, among other things, of less

νηση των πρωτονίων, καθώς μεταφέρει τόσο ηλεκτρόνια όσο και πρωτόνια (Tomasetti και συν., 2001, Bentinger και συν., 2010).

Οι ενεργειακές ανάγκες των κυττάρων και των ιστών που συμμετέχουν στην φλεγμονώδη διαδικασία, είναι ιδιαίτερα αυξημένες. Για το λόγο αυτό, θα μπορούσε να υποθεθεί ότι απαιτείται υψηλή συγκέντρωση συνενζύμου Q10. Ορισμένες μελέτες έδειξαν επιπρόσθετη δράση του συνενζύμου στο πλαίσιο της φλεγμονώδους αντίδρασης, με αύξηση της φαγοκυττάρωσης από τα μακροφάγα, καθώς και του πολλαπλασιασμού των πολυμορφοπύρηνων (Mayar και συν., 1980, Saikiet και συν., 1983).

Χημική δομή Συνενζύμου Q10



Συνενζυμο Q10 και Περιοδοντική Νόσος

1. Καθώς έχει αποδειχθεί, ότι το συνένζυμο Q10 παράγεται σε όλους τους ιστούς, η εξωτερική χορήγησή του δεν θεωρείται απαραίτητη υπό φυσιολογικές συνθήκες (Kalenikova και συν., 2007). Παρ' όλα αυτά, έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις όπου η παραγόμενη ποσότητα συνενζύμου Q10 δεν επαρκεί για την κάλυψη των αναγκών των κυττάρων και των ιστών με έντονη μεταβολική δραστηριότητα, όπως η καρδιά, τα ούλα κ.ά. Συγκεκριμένα, έλλειμμα συνενζύμου Q10 δύναται να καταγραφεί λόγω:

1. Διατροφικών ελλείψεων
2. Εκ γενετής ή επίκτητης αδυναμίας σύνθεσης ή μεταβολισμού
3. Αυξημένων ιστικών απαιτήσεων λόγω παθογένειας
4. Προχωρημένης ηλικίας. (Littarru και συν., 1971, Gaby, 1996):

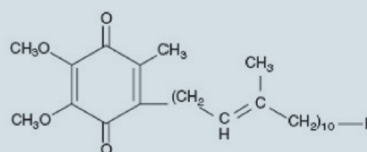
Κατά τη φλεγμονώδη διεργασία, διεισδύουν στους ιστούς πολυμορφοπύρηννα και μονοκύτταρα, ενώ κατά τη φαγοκυττάρωση καταναλώνεται O_2 μη μιτοχονδριακής προέλευσης, με συνέπεια την παραγωγή ελευθέρων ριζών (Free Radicals - FRs) και αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species - ROS). Τα FRs και ROS έχουν την ικανότητα να τροποποιούν μικρά βιομόρια, μακρομόρια και υπερμοριακές δομές. Αυτή δε η οξειδωτική βλάβη που δημιουργείται, συνήθως ελέγχεται από αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς των γειτονικών ιστών. Παρ' όλα αυτά, ο μικροβιακός βιοϋμένας διαταράσσει αυτή την ισορροπία καθώς τα ουδετερόφιλα που μεταναστεύουν στα ούλα και στο ουλικό υγρό οδηγούν σε μη φυσιολογική διασπορά των ελευθέρων ριζών και των αντιδραστικών ειδών οξυγόνου που παράγονται.

Καθώς η επούλωση και επανόρθωση των περιοδοντικών ιστών απαιτεί αυξημένη παραγωγή ενέργειας, η εξάρτηση των

flexible electron carriers in the membrane, while it plays a central part in the coupling of the electron flow, as well as in protons transfer, since it carries both electrons and protons (Tomasetti et al., 2001, Bentinger et al., 2010).

The energy needs of the cells and tissues that participate in the inflammatory process are particularly high. For this reason, it could be considered that a high concentration of the Q10 coenzyme is required. Certain studies have shown an additional activity of the coenzyme as part of the inflammatory response, with an increase in phagocytosis by macrophages, as well as the multiplication of the polymorphonuclears (Mayar et al., 1980, Saikiet et al., 1983).

Chemical structure of Q10 coenzyme



Q10 coenzyme and periodontal disease

1. It has already been proved that the Q10 coenzyme is generated in all tissues; thus, external administration is not considered necessary under normal conditions (Kalenikova et al., 2007). Nevertheless, there have been cases where the quantity of the Q10 coenzyme is not enough in order to meet the needs of cells and toning agents with intense metabolic activity, such as heart, gingiva, etc. Specifically, a lack of the Q10 coenzyme may be recorded due to:

1. Nutritional deficiencies
2. Inherent or acquired failure of synthesis or metabolism
3. Increased tissue needs due to pathogenesis
4. Advanced age (Littarru et al., 1971, Gaby, 1996):

During the inflammatory process, polymorphonuclears and monocytes penetrate the tissues while, during phagocytosis, O_2 of non-mitochondrial origin is consumed, resulting in the production of free radicals (FR) and reactive oxygen species (ROS). The FRs and ROS have the ability to modify small biomolecules, macromolecules and supramolecular structures. This oxidative damage generated is usually controlled by antioxidant mechanisms in the neighbouring tissues. Nevertheless, the microbial biofilm disrupts this balance, since the neutrophils

μεταβολικών διαδικασιών από την επάρκεια της παραγωγής συνενζύμου Q10, οδήγησε στην διερεύνηση της επαρκούς παρουσίας του στα κύτταρα του περιοδοντίου. Σε ότι αφορά τους περιοδοντικούς ιστούς, μπορεί να παρατηρηθεί έλλειμμα του συνενζύμου Q10 ανεξαρτήτως της παρουσίας ή όχι περιοδοντικών νόσων. Η διαπίστωση αυτή οδήγησε ορισμένους κλινικούς να υποστηρίζουν ότι, η συμπληρωματική χορήγηση του συνενζύμου Q10 θα μπορούσε να είναι σημαντική, σε ασθενείς με επιβαρυσμένο ιατρικό ιστορικό και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης περιοδοντίτιδας, όπως οι πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη ή ασθενείς με καρδιολογικά προβλήματα. Οι Nakamura και συνεργάτες (1973) ανέφεραν ότι σε περιπτώσεις ασθενών στους οποίους παρατηρήθηκε έλλειμμα συνενζύμου Q10 στους περιοδοντικούς ιστούς λόγω διατροφής, η εγκατάσταση και εξέλιξη της περιοδοντικής νόσου, θα μπορούσε να επιτείνει το έλλειμμα του συνενζύμου στα ούλα, καθιστώντας την εξωτερική χορήγηση του συνενζύμου απαραίτητο συμπλήρωμα της περιοδοντικής θεραπείας. Επιπρόσθετα, η βιοψία τεμαχίων ούλων ασθενών με φλεγμονή στους περιοδοντικούς ιστούς, κατέδειξε έλλειμμα του συνενζύμου Q10 σε ποσοστό 60-96% των περιπτώσεων σε σύγκριση με αντίστοιχες βιοψίες ασθενών με υγιή ούλα, ενώ καταγράφηκαν χαμηλά ποσοστά συνενζύμου σε 86% των περιπτώσεων των λευκοκυττάρων που εξετάστηκαν (Nakamura και συν., 1973, Littaru και συν., 1971).

Η συγκεκριμένη άποψη συνέβαλε καθοριστικά στην διενέργεια μελετών που διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα τόσο της τοπικής όσο και της συστημικής χορήγησης του συνενζύμου Q10 στο πλαίσιο της περιοδοντικής θεραπείας (Manthena και συν., 2015 κá).

Μελετήθηκε η επίδραση της τοπικής εφαρμογής του συνενζύμου στον περιοδοντικό θύλακο, με ή χωρίς εφαρμογή ριζικής απόξεσης (Hanioka και συν., 1994). Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης έδειξαν σημαντική ελάττωση του βάθους των θυλάκων, βελτίωση του κλινικού επιπέδου πρόσφυσης και των υπολοίπων κλινικών δεικτών (τροποποιημένου ουλικού δείκτη - MGI, αιμορραγίας κατά την ανίχνευση - BoP κ.α.) μόνο στις περιοχές όπου η τοπική χορήγηση του συνενζύμου συνδυάστηκε με την εφαρμογή ριζικής απόξεσης.

Παρόμοιες μελέτες έδειξαν ότι η συστηματική χορήγηση του συνενζύμου αυξάνει την συγκέντρωσή του στους περιοδοντικούς ιστούς, συμβάλλοντας στην ελάττωση της φλεγμονής και του αριθμού των περιοδοντοπαθογόνων μικροοργανισμών (Shizukuishi et al, 1986, McRee et al., 1993).

Αρκετά χρόνια αργότερα, μελετήθηκε η επίδραση της εφαρμογής του συνενζύμου Q10 σε συνδυασμό με βιταμίνη E. Οι ερευνητές (Brozowska και συν., 2007). κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι ο συνδυασμός των δύο στοιχείων μπορούσε να δράσει ευεργετικά στους περιοδοντικούς ιστούς. Επιπλέον κατέγραψαν ελάττωση του βάθους των θυλάκων κατά 30% και βελτίωση των εργαστηριακών δεικτών κατά 20%.

Σε νεότερη τυχαίοποιημένη μελέτη (Srinivasa και συν., 2014), επιλέχθησαν 18 ασθενείς ηλικίας 22-55, με χρόνια περιοδοντί-

that migrate to the gingiva and the gingival fluid lead to the abnormal spread of the free radicals and the reactive oxygen species that are produced.

Since the healing and restoration of periodontal tissues requires an increased energy generation, the dependence of metabolic processes from the sufficiency of the Q10 coenzyme production led to the investigation of its presence in the periodontal cells. As far as the periodontal tissues are concerned, a lack of the Q10 coenzyme may be observed regardless of the presence or not of periodontal diseases. This conclusion has led certain clinicians to argue that the supplementation of the Q10 coenzyme could be important in patients with a heavy medical history and a higher risk of to develop periodontitis, such as patients with diabetes mellitus or patients with cardiological problems. Nakamura et al. (1973) reported that the cases where patients showed a lack of the Q10 coenzyme in periodontal tissues due to nutrition, the establishment and development of periodontal disease could accentuate the lack of the coenzyme in the gingiva, thus making the external administration of the coenzyme a necessary supplement of periodontal treatment. In addition, the biopsy of gingiva sections in patients with an inflammation in periodontal tissues has shown a lack of the Q10 coenzyme, at 60-96% of the cases, compared to respective biopsies in patients with healthy gingiva, while low percentages of the coenzyme were recorded in 86% of cases for the leucocytes examined (Nakamura et al., 1973, Littaru et al., 1971).

This particular view had a decisive contribution to the implementation of studies researching the effectiveness of both topical and systemic administration of the Q10 coenzyme as part of periodontal treatment (Manthena et al., 2015 etc.).

The effect of the topical administration of the coenzyme in the periodontal pocket was studied, with or without the application of root planing (Hanioka et al., 1994). The results of this particular study showed a significant decrease in the pocket depth, an improvement in the clinical level of attachment loss and the remaining clinical indexes (modified gingival index - MGI, bleeding on probing (BoP), etc.) only in the areas where the topical administration of the coenzyme was combined with the application of root planing.

Similar studies have shown that the systematic administration of the coenzyme increases its concentration in periodontal tissues, contributing to a decrease in the inflammation and the number of

Πίνακας 1. Πληροφορίες για την δράση του συνενζύμου Q10 στον ανθρώπινο οργανισμό

Λειτουργίες	Ενδείξεις	Αντιφάσεις
Απαραίτητο για τη μετατροπή ενέργειας	<ul style="list-style-type: none"> • Ανοσιακή απόκριση στην περιοδοντική νόσο • Γαστρικά έλκη • Παχυσαρκία • Σωματική απόδοση 	Δεν υπάρχουν δεδομένα που να αξιολογούν την ασφάλεια ή την τοξικότητα του CoQ10 κατά την κύηση, τη γαλουχία ή την παιδική ηλικία. Ως εκ τούτου, η χρήση του δεν συνιστάται σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών
Σημαντικό αντιοξειδωτικό	<ul style="list-style-type: none"> • Μυϊκή δυστροφία • Αλλεργία 	Όλα τα φυσικά προϊόντα φέρουν το δυναμικό για εκδήλωση αλλεργίας, ωστόσο, δεν έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα, αλλεργία μετά από χρήση CoQ10
Αναγεννά άλλα αντιοξειδωτικά	Καρδιαγγειακές νόσοι: μυοκαρδιοπάθειες, καρδιακή ανεπάρκεια, κυνάγχη, αρρυθμίες, προστασία κατά την καρδιοχειρουργική, πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας, υπέρταση, ανδρική υπογονιμότητα, σακχαρώδης διαβήτης	
Διεγείρει την ανάπτυξη των κυττάρων και αναστέλλει τον κυτταρικό θάνατο		
Μειωμένη βιοσύνθεση μπορεί να προκαλέσει ανεπάρκεια		

τιδα βραδείας εξέλιξης, οι οποίοι χωρίστηκαν σε 3 υποομάδες. Πραγματοποιήθηκε τοπική και ενδοσχισμική εφαρμογή της γέλης PerioQ (αποτελεί ανάμειξη του συνενζύμου Q10 σε φυτικό λάδι με αναλογία 1:9). Στην πρώτη ομάδα πραγματοποιήθηκε μόνο αποτρύγωση και ριζική απόξεση, στην δεύτερη ομάδα αποτρύγωση, ριζική απόξεση και υπερουλική εφαρμογή της γέλης Perio Q, ενώ στην τρίτη ομάδα πραγματοποιήθηκε αποτρύγωση, ριζική απόξεση και ενδοσχισμική έγχυση της γέλης PerioQ. Η μελέτη έδειξε σημαντική μείωση του δείκτη πλάκας, του ουλικού δείκτη και της αιμορραγίας κατά την ανίχνευση στις Ομάδες II και III (πειραματικές ομάδες), σε σύγκριση με την ομάδα I (ομάδα ελέγχου), γεγονός το οποίο υποστηρίζει τη ενδιαφέρουσα συμβολή του συνενζύμου Q10 στην περιοδοντική θεραπεία. Συγκρίνοντας τις ομάδες II και III, υπήρχε σημαντική βελτίωση του δείκτη πλάκας, του ουλικού δείκτη, του δείκτη αιμορραγίας και της αιμορραγίας κατά την ανίχνευση στην ομάδα όπου πραγματοποιήθηκε ενδοσχισμική έγχυση της γέλης σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών στους οποίους η εφαρμογή έγινε υπερουλικά. Παρατηρήθηκε μάλιστα στατιστικά σημαντική μείωση στο βάθος των θυλάκων στις πειραματικές Ομάδες στο τέλος της 4ης εβδομάδας, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η αξιολόγηση των παραμέτρων και των κλινικών δεικτών που εξετάστηκαν, οδήγησε στο συμπέρασμα

perio pathogens (Shizukuishi et al., 1986, McRee et al., 1993).

Several years later, the impact from the application of the Q10 coenzyme in combination with vitamin E was studied. The researchers (Brozowska et al., 2007) reached the conclusion that the combination of the two elements could have a positive impact on periodontal tissues. Moreover, they recorded a 30% decrease in the pocket depth and a 20% improvement in laboratory indexes.

A more recent randomized study (Srinivasa et al., 2014) selected 18 patients, 22-55 years old, with chronic slow developing periodontitis, who were divided in 3 subgroups. There was a topical and an intrafissural application of the PerioQ gel (a mixture of the Q10 coenzyme with vegetable oil at a 1:9 ratio). The first group was only subjected to scaling and root planing, the second one to scaling, root planing and supragingival application of the Perio Q gel, while the third group was subjected to scaling, root planing and intrafissural injection of the PerioQ gel. The study has shown a significant decrease in the plaque index, the gingival index

Table 1. Information on the action of coenzyme Q10 in the human body

Functions	Signs	Contradictions
Necessary for energy conversion	<ul style="list-style-type: none"> • Immune response to periodontal disease • Gastric ulcers • Obesity • Body performance 	There are no data evaluating the safety or toxicity of the CoQ10 during pregnancy, lactation or childhood. As a result, its use is not recommended for these patient populations.
Significant antioxidant	<ul style="list-style-type: none"> • Muscular dystrophy • Allergy 	All natural products have the potential to develop an allergy; however, to date, there has been no reference to an allergy due to the use of CoQ10.
Regenerates other antioxidants	Cardiovascular diseases: cardiomyopathies, cardiac failure, cyanosis, arrhythmias, protection during cardio-surgery, mitral valve prolapse, hypertension, male subfertility, diabetes mellitus.	
It triggers cell development and it inhibits cell death		
Reduced biosynthesis may cause deficiency		

ότι το συνένζυμο Q10, όταν εφαρμόζεται συμπληρωματικά με την πραγματοποίηση αποτρίγωσης και ριζικής απόξεσης οδηγεί σε καλύτερο αποτέλεσμα σε σχέση με την εφαρμογή μόνο αποτρίγωσης και ριζικής απόξεσης. Τα αποτελέσματα μάλιστα όπως αναφέρθηκε, ήταν ακόμα καλύτερα στην ομάδα όπου πραγματοποιήθηκε έγχυση γέλης εντός των θυλάκων.

Σε άλλη κλινική μελέτη όπου αξιολογήθηκε ο ρόλος του συνένζυμου Q10 ως συμπληρωματικού θεραπευτικού μέτρου, μετά την εφαρμογή αποτρίγωσης και ριζικής απόξεσης, διατυπώθηκαν ανάλογα συμπεράσματα. (Manthena και συν., 2015). Στη μελέτη αυτή επιλέχθηκαν τριάντα ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα βραδείας εξέλιξης, οι οποίοι είχαν τουλάχιστον τρεις μη γειτονικές περιοχές με βάθος θυλάκου ≥ 5 χλστ. Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν με τυχαίο τρόπο σε δύο ομάδες. Στην πειραματική ομάδα, οι ασθενείς έλαβαν στοματικό διάλυμα το οποίο περιείχε συνένζυμο Q10, συμπληρωματικά με την αποτρίγωση και τη ριζική απόξεση. Στην ομάδα ελέγχου, οι ασθενείς έλαβαν στοματικό διάλυμα placebo μετά την αποτρίγωση και τη ριζική απόξεση. Το βάθος των θυλάκων, ο δείκτης πλάκας, ο ουλικός δείκτης και η αιμορραγία κατά την ανίχνευση καταγράφηκαν πριν από την έναρξη της φάσεως ελέγχου της φλεγμονής καθώς και ένα και τρεις μήνες μετά από την ολοκλήρωση της. Κατά τις δύο επανεξετάσεις δεν δι-

and the bleeding on probing in Groups II and III (experimental groups), compared to Group I (control group), a fact that supports the interesting contribution of the Q10 coenzyme in periodontal treatment. Comparing Groups II and III, there was a significant improvement in the plaque index, the gingival index, the bleeding index and the bleeding on probing in the Group that was subjected to intrafissural injection of the gel compared to the Group of patients to whom the gel was applied supragingivally. In fact, there was a significant decrease in the pocket depth in the experimental Groups at the end of 4 weeks, compared to the control group. The evaluation of the parameters and clinical indicators examined led to the conclusion that the Q10 coenzyme, when applied as a supplement to scaling and root planing, leads to a better result compared to the mere application of scaling and root planing. In fact, it was reported that the results were even better in the group which was subjected to gel injection into the pockets.

Another clinical study that evaluated the role of the Q10 coenzyme as a supplementary therapeutic

απιστώθηκε διαφορά στη μείωση του δείκτη πλάκας και του βάθους των θυλάκων μεταξύ των δύο ομάδων. Και στις δύο ομάδες καταγράφηκε σημαντική βελτίωση των παραμέτρων αξιολόγησης της φλεγμονής. Το σημαντικό όμως εύρημα της εν λόγω μελέτης είναι ότι παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της φλεγμονής των ούλων στην πειραματική ομάδα, τόσο κατά τον πρώτο όσο και κατά τρίτο μήνα μετά την ολοκλήρωση της φάσεως ελέγχου της φλεγμονής σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Τέλος, οι Chatterjee και συνεργάτες (2012) μελέτησαν το κατά πόσο η χορήγηση συνενζύμου Q10 μπορεί να είναι χρήσιμη για τη θεραπεία της ουλίτιδας. Στην έρευνα συμμείχαν 30 ασθενείς με ουλίτιδα, οι οποίοι ήταν συστηματικά υγιείς με τουλάχιστον 20 δόντια στη στοματική τους κοιλότητα. Εφαρμόστηκαν τέσσερα θεραπευτικά σχήματα:

A: μόνο αποτρύγωση

B: τοπική εφαρμογή συνενζύμου Q10 σε συνδυασμό με αποτρύγωση

Γ: τοπική εφαρμογή συνενζύμου Q10

Δ: καμία θεραπεία

Τα καλύτερα αποτελέσματα ως προς τη βελτίωση του δείκτη πλάκας, του ουλικού δείκτη και της αιμορραγίας κατά την ανίχνευση, προέκυψαν με τη συνδυασμένη εφαρμογή, ενώ ακολουθούσε η εφαρμογή μόνο αποτρύγωσης και τέλος η εφαρμογή μόνο του συνενζύμου, ενώ στην περίπτωση όπου δεν εφαρμόστηκε καθόλου θεραπεία, δεν παρατηρήθηκε καμία βελτίωση στις κλινικές παραμέτρους. Η μελέτη αυτή συμπέρανε ότι η εφαρμογή του συνενζύμου Q10 μπορεί να συνδυαστεί με την εφαρμογή αποτρύγωσης κατά τη θεραπεία της ουλίτιδας.

Συμπεράσματα

Οι περιοδοντικές νόσοι είναι φλεγμονώδεις διαδικασίες οι οποίες προκύπτουν από την αλληλεπίδραση της μικροβιακής προσβολής και της φλεγμονώδους απόκρισης του ξενιστή. Έχει αποδειχθεί από σειρά μελετών ότι οι ελεύθερες ρίζες και τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου μπορεί να τροποποιούν τη φλεγμονώδη απόκριση των ιστών. Τα περιοδοντοπαθογόνα μικρόβια έχουν την ικανότητα να προκαλούν υπερπαραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου, συμβάλλοντας στην αποδόμηση ινών κολλαγόνου αλλά και καταστροφή κυττάρων που εντοπίζονται στους περιοδοντικούς ιστούς. Η ομπικινόλη έχει την ικανότητα να δρα αντιοξειδωτικά, αυξάνοντας την συγκέντρωση του συνενζύμου Q10 στους φλεγμαίνοντες ιστούς καταπολεμώντας έτσι τη φλεγμονή. Η αντιοξειδωτική αυτή ικανότητα του συγκεκριμένου συνενζύμου αποτέλεσε έναυσμα για την περαιτέρω διερεύνηση της πιθανής δράσης και συμβολής του στην αντιμετώπιση των περιοδοντικών νόσων, είτε όταν χρησιμοποιείται μόνο του είτε κυρίως, όταν η εφαρμογή του γίνεται συμπληρωματικά κατά τη φάση ελέγχου της φλεγμονής. Η συμπληρωματική χορήγηση του συνενζύμου Q10, μπορεί να συμβάλλει στην αντιμετώπιση των

measure, after the application of scaling and root planing, reached similar conclusions (Manthena et al., 2015). This study selected 30 patients with chronic slow developing periodontitis, who had at least three non-neighbouring areas with a pocket depth of ≥ 5 mm. The patients were randomly divided into two groups. In the experimental group, an oral solution was administered to the patients, which contained Q10 coenzyme, as a supplement to scaling and root planing. In the control group, a placebo oral solution was administered to the patients after scaling and root planing. The pocket depth, the plaque index, the gingival index and the bleeding on probing were recorded before starting the control phase of the inflammation, as well as 1 month and 3 months after its completion. During the two re-examinations, no difference was detected between the two groups as regards the decrease in the plaque index and the pocket depth. In both groups, a significant improvement was recorded in terms of the parameters for the evaluation of the inflammation. However, the significant finding in this study is that it reported a significantly higher decrease in the gingival inflammation in the experimental group both during the first and the third month after the completion of the inflammation control phase, compared to the control group.

Finally, Chatterjee et al. (2012) studied whether the administration of the Q10 coenzyme could be useful for the treatment of gingivitis. 30 patients with gingivitis participated in the study, who were overall healthy and had at least 20 teeth in their oral cavity. Four treatment methods were applied:

A: only scaling

B: topical application of the Q10 coenzyme in combination with scaling

C: topical application of the Q10 coenzyme

D: no treatment

The best results in terms of improving the plaque index, the gingival index and the bleeding on probing were obtained with the combined application, followed by the application of scaling only and, finally, the application of the coenzyme only; in cases where there was no treatment, there was no improvement in clinical parameters. This study concluded that the application of the Q10 coenzyme can be combined with the application of scaling during the treatment of gingivitis.

Conclusions

Periodontal disease is an inflammatory response of the host to the microbial challenge. A series of

περιοδοντικών νόσων, μέσω της ελάττωσης της φλεγμονής. Παρ' όλα αυτά, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η επίδραση της τοπικής ή συστημικής χορήγησης του συνενζύμου Q10 κατά την θεραπευτική αντιμετώπιση της ουλίτιδας και της περιοδοντίτιδας και να προταθεί η χορήγησή του ως μέθοδος ρουτίνας, κατά τη φάση ελέγχου της φλεγμονής, είναι απαραίτητο να εκπονηθούν περισσότερες μακροχρόνιες τυχαioποιημένες κλινικές μελέτες.

studies have proved that the free radicals and the reactive oxygen species can modify the inflammatory response of the tissues. Peripathogens have the ability to cause excess generation of reactive oxygen species, contributing to the decomposition of collagen fibres, as well as to damage to the cells detected in periodontal tissues. Ubiquinol has the ability of antioxidant action, increasing the concentration of the Q10 coenzyme in the inflamed tissues, thus fighting the inflammation. The antioxidant ability of this particular coenzyme was the trigger for researching further its potential action and contribution to the treatment of periodontal diseases, whether it is used on its own or, mainly, when its application is a supplement during the control phase of the inflammation. The supplementation of the Q10 coenzyme may contribute to the treatment of periodontal diseases, by alleviating the inflammation. Nevertheless, in order to confirm the impact of the topical or systemic administration of the Q10 coenzyme during the treatment of gingivitis and periodontitis, and to propose its administration as a routine method during the control phase of the inflammation, it is necessary to carry out more long-term randomized clinical studies.

Βιβλιογραφία - References

- Βρότσος Ι.Α., Καρούσης Ι.Κ. Αιτοπαθογένεια των περι-
οδοντικών νόσων «Περιοδοντολογία Εμφυτευματολο-
γία» 2016; 65-81.
- Chatterjee A., Kandwal A., Singh N., Singh A. : Evalua-
tion of Co Q10 anti-gingivitis effect on plaque induced
gingivitis: A randomized controlled clinical trial. *J In-
dian Soc Periodontal* 2012 Oct-Dec ; 16 (4) :539-542.
- Bentinger M., Tekle M., Dallner G. Coenzyme Q-biosyn-
thesis and functions. *Biochem Biophys Res Commun*
2010;396(1):74-79.
- Bhagavan H.N., Chopra R.K. Coenzyme Q10: Absorption,
tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. *Free
Radic Res* 2006;40:445-453.
- Bliznakov E.G., Chopra R.K., Bhagavan H.N. Coenzyme
Q10 and neoplasia: Overview of experimental and clinical
evidence. In: Bagchi D., Preuss H.G., editors. Phy-
topharmaceuticals in Cancer Chemoprevention. *Boca
Raton*: CRC Press 2004. p. 599-622.
- Brzozowska T.M., Flisykowska A.K., Ewitkowska M.W.,
Stopa J. Healing of periodontal tissue assisted by Coen-
zyme Q10 with Vitamin E: Clinical and laboratory
evaluation. *Pharmacol Rep* 2007;59:257-60.
- Genco R.J. Host Responses in Periodontal Diseases: Cur-
rent Concepts. *J Periodontol* 1992 63:4s, 338-355.
- Greenberg S., Frishman W.H. Co-enzyme Q10: a new
drug for cardiovascular disease. *J Clin Pharmacol*
1990;30:596- 608.
- Hanioka T. Tanaka M., Ojima M., Shizukuishi S., Folk-
ers K. Effect of topical application of coenzyme Q10
on adult periodontitis. *Mol Aspects Med* 1994;15
Suppl:s241-248.
- Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Kolokolchikova
E.G., Shashurin D.A., Medvedev O.S. Chronic ad-
ministration of coenzyme Q10 limits postinfarct myo-
cardial remodeling in rats. *Biochemistry (Mosc)* 2007
Mar;72(3):332-338.
- Kornman, K.S., R Page. C., Tonetti M.S. The host response
to the microbial challenge in periodontitis: assembling
the players. *Periodontology* 2000 14.1 (1997): 33-53.
- Littarru G.P., Nakamura R., Ho L., Folkers K., Kuzell W.C.
Deficiency of coenzyme Q10 in gingival tissue from
patients with periodontal disease. *Proc Natl Acad Sci
U S A* 1971;68:2332-2335.
- Manthana S., Rao M.V., Penubolu L.P., Putcha M., Har-
sha A.V. Effectiveness of CoQ10 oral supplements as
an adjunct to scaling and root planing in improving
periodontal health. *J Clin Diagn Res* 2015 Aug; 9(8):
ZC26-28.
- Mayar P., Hamberger H., Drews J., Defferential effect of
Ubiquinone Q7 and Ubiquinone analogs on macrophage
activation and experimental infections in granulocyto-
penic mice. *Infection* 1980;8:256-261.
- McRee J.T., Hanioka T., Shizukuishi S., Folkers K. Ther-
apy with Coenzyme Q10 for patients with periodontal
disease. Effect of Coenzyme Q10 on subgingival micro-
organisms. *J Dent Health* 1993;43:659-666.
- Rauchova H., Drahota Z., Lenaz G. Function of coenzyme
Q in the cell: some biochemical and physiological prop-
erties. *Physiol Res* 1995;44:209-216.
- Nakamura R., Littarru G.P., Folkers K., Wilkinson E.G.
Study of CoQ10-Enzymes in Gingiva from Patients
with Periodontal Disease and Evidence for a Deficiency
of Coenzyme Q10. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1974 Apr;
71(4): 1456-1460.
- Saiki I., Tokushima Y., Nishimura K., Azuma I. Macro-
phage activation with Ubiquinone and their related com-
pounds in mice. *Int J Vitam Nutr Res* 1983;53:312-320.
- Shizukuishi A. Biomedical and Clinical Aspects of Coen-
zyme Q. Vol. 5. New York: Elsevier Science Publish-
ers; 1986. Evaluation of oxygen utilization in gingiva
by tissue reflectance spectrophotometry; pp. 359-368.
- Folkers, K. and Yamamura, Y. eds.
- Prakash S., Suniyha J., Hans M. Role of coenzyme Q10 as
an antioxidant and bioenergizer in periodontal diseases.
Indian J Pharmacol 2010 Dec; 42(6) :334-337.
- Tenka Sale S., Parvez H., Krushna R., Yeltiwar R.,
Vivekanandan G., Pundir A., Jain P. A comperative
envaluation of topical and intrasulcular application of
coenzyme Q10 gel in chronic periodontitis patients : A
clinical study. *J Indian Soc Periodontal* 2014 Jul-Aug;
18(4) : 461-465.
- Tomasetti M., Alleva R., Borghi B., Collins A.R. In vivo
supplementation with coenzyme Q10 enhances the
recovery of human lymphocytes from oxidative DNA
damage. *FASEB J* 2001;15:1425- 1427.
- Watts T.L. Coenzyme Q10 and periodontal treatment: is
there any beneficial effect. *Br Dent J* 1995;178(6):209-
213.

Επικοινωνία: Ιωάννης Φουρμούζης, Βασ. Σοφίας 123
Αθήνα, Ελλάδα, τηλ.: +30 210 3389980, e-mail: yannis@
fourmouis.gr

Correspondence: Ioannis Fourmouzis, 123, Vas. So-
fias Str., Athens, Greece, tel.: +30 210 3389980, e-mail:
yannis@fourmouis.gr