

Η περιοδοντική φλεγμονή ως παράγοντας επικινδυνότητας των ισχαιμικών καρδιαγγειακών νοσημάτων

Β. ΚΟΥΝΟΥΠΗΣ¹, Ι. ΒΟΥΡΟΣ²

Εργαστήριο Προληπτικής Οδοντιατρικής, Περιοδοντολογίας και Βιολογίας Εμφυτευμάτων, Οδοντιατρική Σχολή Α.Π.Θ.

Periodontal inflammation as a risk factor for ischemic cardiovascular diseases

V. KOUNOUPIS¹, I. VOUROΣ²

Depart. of Preventive Dentistry, Periodontology and Implant Biology, School of Dentistry, Aristotle University of Thessaloniki

Περίληψη

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες, ενώ κατατάσσονται στη τρίτη θέση εμφάνισης των θανατηφόρων κρουσμάτων στις αναπτυσσόμενες χώρες. Τα τελευταία χρόνια καταβάλλονται προσπάθειες με στόχο τη διερεύνηση της εμπλοκής του φλεγμονώδους παράγοντα στην αιτιοπαθγένεια της αθηροσκλήρυνσης και κατά συνέπεια της στεφανιαίας νόσου. Η αθηροσκλήρυνση αποτελεί μία προοδευτική παθολογική διεργασία που εκδηλώνεται, κυρίως, στις μυϊκές αρτηρίες μέσου μεγέθους. Σύμφωνα με την υπόθεση απατησίσεως σε βλάβη, οι αθηροσκληρωτικές βλάβες ξεκινούν ως τραυματογόνες βλάβες του αγγειακού ενδοθηλίου από λοιμογόνους παράγοντες και συνεχίζουν ως τοπική φλεγμονώδη διεργασία. Στις νόσους του περιοδοντίου ο περιοδοντικός θύλακος αποτελεί δεξαμενή πολυάριθμων παθογόνων αρνητικών κατά Gram βακτηρίων, των οποίων η διείσδυση στον υποκείμενο υποεπιθηλιακό συνδετικό ιστό που εμφανίζει πλούσια αγγείωση μπορεί να προκαλέσει χρόνια υποκλινική βακτηριαίμια. Η διεργασία αυτή προκαλεί συνεχή και περιοδική απελευθέρωση στην κυκλοφορία των φλεγμονωδών δεικτών που ανιχνεύονται σε αυξημένα επίπεδα κατά την ενεργό φάση της περιοδοντικής φλεγμονής και παράλληλα πιθανόν να ευνοούν την δημιουργία και εξελικτική διαδικασία των αθηροσκληρωτικών βλαβών. Η περιοδοντική θεραπεία επιφέρει μείωση των επιπέδων στο αίμα των φλεγμονωδών παραγόντων που ενέχονται στη διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης. Με βάση αυτό μπορεί να διατυπωθεί η υπόθεση ότι η θεραπεία της περιοδοντικής φλεγμονής συμβάλλει στην μείωση του κινδύνου εμφάνισης για καρδιαγγειακό νόσημα. Υπάρχει πληθώρα μελετών που παρέχουν ενδείξεις, αλλά δεν τεκμηριώνουν επαρκώς τη σχέση περιοδοντίτιδας και καρδιαγγειακών νοσημάτων. Προκειμένου να υπάρξουν τεκμηριωμένες αποδείξεις της συσχέτισης της περιοδοντικής νόσου και των καρδιαγγειακών νοσημάτων απαιτούνται περισσότερες ελεγχόμενες επιδημιολογικές έρευνες.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Αθηροσκλήρυνση, δείκτες περιοδοντικής φλεγμονής, καρδιαγγειακά νοσήματα, περιοδοντίτιδα.

Summary

It is generally accepted that cigarette smoking, hypertension and hypercholesterolemia have been established as some of the most considerable risk factors for cardiovascular diseases. In developed countries, cardiovascular diseases account for 50% of deaths and are the principle cause of death, while in developing countries it ranks third, accounting for 16% of deaths. In recent years, efforts have been made in order to explore the contribution of inflammatory factor to the pathogenesis of atherosclerosis, and consequently to the coronary heart disease. Atherosclerosis has been defined as a progressive disease process that involves the medium sized muscular arteries. According to the response to injury hypothesis, atherosclerotic lesions initiate as injury on the vascular endothelium from pathogenic microorganisms and then continue as local inflammatory process. The initiation of atherosclerotic plaques is thought to be the local accumulation of lipids and other plasma proteins in the arterial intima. The deposition of atherogenic lipoproteins LDL, -VLDL and Lp(a) in the intima may induce a series of biological changes, including increased adhesion molecules in endothelial cells, and the adhesion and migration of monocytes and T lymphocytes. The accumulation of lipid-loaded cells underlying the endothelium, namely fatty streak, is a hallmark of early-stage atherosclerotic lesion. As fatty streaks progress to intermediate and advanced lesions they tend to form a fibrous cap consisting of a mixture of smooth muscle cells and extracellular matrix that covers the advanced lesion. The rupture of the fibrous cap can rapidly lead to thrombosis and usually occurs at sites of thinning of the fibrous cap.

Periodontal pocket contains abundant Gram-negative bacteria which come into contact with subepithelial underlying connective tissue and periodontal blood vessels.

KEY WORDS: Atherosclerosis, cardiovascular diseases, periodontal inflammatory markers, periodontitis.

Στάλθηκε στις 3.5.2006. Εγκρίθηκε στις 5.9.2007.

¹ Οδοντίατρος

² Επίκουρος Καθηγητής

Received on 3rd May 2006. Accepted on 5th Sept., 2007.

¹ Dentist

² Assistant Professor

This may lead to subclinical chronic bacteremia, as a result of which inflammatory markers are periodically and constantly released into the bloodstream. The increased circulating levels of these markers can be found in the active phase of periodontal inflammation and they probably favour the formation and progression of atherosclerotic plaques. Proinflammatory cytokines including IL-1, IL-6 and TNF- α upregulate expression of adhesion molecules and leukocyte-endothelium interactions. IL-6 stimulates release of neutrophil leukocytes and platelets into circulating blood. Also, IL-6 and other cytokines alter hepatic protein synthesis, increasing synthesis and release of C-reactive protein, serum amyloid A, fibrinogen and other hemostatic variables which play a key role in the atherosclerotic process. Especially, CRP is now viewed as a prominent partaker in endothelial dysfunction and atherosclerosis. A strong relationship was demonstrated between increased serum CRP and the presence of subgingival periodontal microorganisms. Multiple periodontal pathogens have been found in the atheromas, including *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythensis* and *A.a.* Periodontal therapy induces a reduction in serum inflammatory markers which are associated with atherosclerotic process. Taking this into account, it can be hypothesized that periodontal therapy may reduce the risk for cardiovascular disease. There are many studies which provide indications, but they cannot prove sufficiently the correlation between periodontitis and cardiovascular diseases. More case control and long-term longitudinal studies are needed to confirm the association between periodontal and cardiovascular diseases.

Εισαγωγή

Κατά γενική ομολογία το κάπνισμα, η υπέρταση και η υπερχοληστεριναιμία θεωρούνται από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Επίσης, γνωστοί και τεκμηριωμένοι παράγοντες επικινδυνότητας είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η έλλειψη σωματικής άσκησης και το υπερβολικό βάρος. Επίσημα στοιχεία του Π.Ο.Υ δηλώνουν ότι το 1995 τα καρδιαγγειακά νοσήματα ήταν υπεύθυνα για το 20% των θανάτων παγκοσμίως, αριθμώντας 14 εκατομμύρια ανθρώπους. Σε αναπτυσσόμενες χώρες, τα καρδιαγγειακά νοσήματα ευθύνονται για το 50% των θανάτων και αποτελούν την πρώτη αιτία, ενώ σε αναπτυσσόμενες χώρες κατατάσσονται στη τρίτη θέση εμφάνισης θανατηφόρων κρουσμάτων¹. Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η πρώτη αιτία θανάτου στις Η.Π.Α και συνολικώς καταγράφηκαν 2 εκατομμύρια θανατηφόρα κρούσματα, με μία αναλογία 880 κρούσματα σε 100.000 ανθρώπους. Εάν όμως αναφερθούμε σε μία ηλικιακή ομάδα ασθενών και, συγκεκριμένα, σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών, τα δεδομένα διαφοροποιούνται, καθώς παρατηρήθηκαν πάνω από 1800 θανατηφόρα περιστατικά σε 100.000 ανθρώπους².

Η ισχαιμική καρδιοπάθεια αποτελεί καρδιαγγειακό νόσημα, και ορίζεται ως η μειωμένη αιμάτωση του μυοκαρδίου με αποτέλεσμα τη μειωμένη και ανεπαρκή τροφοδότηση των καρδιακών ιστών σε οξυγόνο και τη

συσσώρευση σε αυξημένα επίπεδα διαφόρων μεταβολιτών. Η αθηροσκλήρυνση αποτελεί μια παθολογική διεργασία του καρδιαγγειακού συστήματος, η οποία προκαλεί μερική (στένωση) ή ολική απόφραξη του αγγειακού αυλού με κλινικά επακόλουθα την πρόκληση στηθαγχικού πόνου ή οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η μερική απόφραξη των αγγείων δεν προκαλεί συμπτώματα μέχρις ότου η στένωση γίνει αρκετά έντονη (πάνω από τα 2/3 του αυλού), ώστε να καθιστά το μυοκάρδιο υποξικό στη διάρκεια κόπωσης (στηθάγχη). Η πλήρης απόφραξη προκαλεί οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, με τέλεια αποστέρωση του αίματος σε μια περιοχή του μυοκαρδίου.

Τα τελευταία χρόνια έγιναν ερευνητικές προσπάθειες με στόχο τη διερεύνηση της πιθανής εμπλοκής και άλλων παραγόντων επικινδυνότητας στην αιτιοπαθογένεια της στεφανιαίας νόσου, με έμφαση κυρίως στη φλεγμονώδη αιτιολογία. Με βάση νεώτερα βιβλιογραφικά δεδομένα, υπάρχουν ενδείξεις συσχετισμού μεταξύ της περιοδοντικής νόσου και της δημιουργίας αθηροσκληρυντικών βλαβών σε αγγεία. Η περιοδοντική νόσος είναι μία χρόνια φλεγμονή στην οποία εμπλέκονται και ανευρίσκονται σε αυξημένα επίπεδα βιοχημικοί παράγοντες που πιθανό να ευνοούν την δημιουργία και να επιτείνουν την εξελικτική διαδικασία των αθηροσκληρυντικών βλαβών. Φαίνεται, λοιπόν, ότι και οι δύο παθήσεις εμφανίζουν κάποιες ομοιότητες με την έννοια ότι έχουν πολυπαραγοντική αιτιοπαθογένεια, γενετική προδιάθεση και, πιθανώς, μοιράζονται κάποιους παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η διατροφή και το stress.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες IL-1, IL-6, TNF και οι πρωτεΐνες της οξείας φάσης της φλεγμονής (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και ινωδογόνο) αποτελούν παράγοντες που επηρεάζουν την παθογενετική διαδικασία της αθηροσκληρυντικής βλάβης. Οι ουσίες αυτές αποτελούν παράλληλα σημαντικοί βιοχημικοί μεσολαβητές της περιοδοντικής φλεγμονής. Σκοπός της βιβλιογραφικής αυτής ανασκόπησης είναι η μελέτη και η ανάλυση των παραπάνω παραγόντων οι οποίοι ανιχνεύονται σε αυξημένα επίπεδα κατά την ενεργό φάση της περιοδοντικής φλεγμονής, και παράλληλα συμμετέχουν στις παθογενετικές διαδικασίες της αθηροσκληρυντικής βλάβης με αποτέλεσμα να δημιουργούν ευνοϊκές συνθήκες για τον σχηματισμό της.

Παθογενετική διαδικασία δημιουργίας της αθηροσκληρυντικής βλάβης

Η αθηροσκλήρυνση αποτελεί μία προοδευτικά εξελισσόμενη παθολογική και πολυπαραγοντική διεργασία με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στις μυϊκές αρτηρίες μεσαίου μεγέθους. Σε διάφορες ανατομικές θέσεις του αρτηριακού δένδρου, όπως οι διακλαδώσεις και οι διχασμοί των αγγείων η ροή του αίματος είναι στροβιλώδης και, κατά συνέπεια, δημιουργούνται αντιρρέυμα-

τα και περιδινήσεις³. Σύμφωνα με την υπόθεση της απαντήσεως σε βλάβη της αθηροσκλήρυνσης (response-to injury hypothesis of atherosclerosis)⁴⁻⁶, η μεταβολή των ρεολογικών δυνάμεων και των χαρακτηριστικών της ροής του αίματος σε κάποιες θέσεις του αρτηριακού τοιχώματος, αποτελεί έναν από τους πολυάριθμους παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι είναι συνυφασμένοι με την αθηροσκλήρυνση^{3,7-9}. Η βλάβη του ενδοθηλίου είναι το κεντρικό σύμπτωμα στην υπόθεση αυτή προκαλώντας δυσλειτουργίες διαφόρων μορφών¹⁰. Οι δυσλειτουργίες του ενδοθηλίου που παρατηρούνται είναι 1) η διαταραχή της διαπερατότητας του ενδοθηλίου ως φραγμού, 2) οι μεταβολές των αντιθρομβωτικών ιδιοτήτων της ενδοθηλιακής επιφάνειας, 3) η παραγωγή θρομβωτικών παραγόντων του ενδοθηλίου και 4) η αυξημένη απελευθέρωση αγγειοσυσταστικών ή αγγειοδιασταλτικών μορίων. Σημαντικό ρόλο στην πρόκληση της αθηροσκλήρυνσης παίζουν οι τροποποιημένες μορφές λιποπρωτεϊνών και λοιμογόνοι παράγοντες που έχουν παρατηρηθεί και συσχετισθεί με τις βλάβες αυτές¹¹.

Το μεγαλύτερο ερευνητικό ενδιαφέρον επικεντρώθηκε σε μικροοργανισμούς με ικανότητα προσβολής των τοιχωμάτων των αιμοφόρων αγγείων, όπως η *Chlamydia pneumoniae* και ο *κυτομεγαλοϊός* (CMV). Επιπλέον, μελετήθηκε και ο συσχετισμός της στεφανιαίας νόσου με τον *Helicobacter pylori*, γνωστό αιτιολογικό παράγοντα του πεπτικού έλκους¹². Στις νόσους του περιοδοντίου ο περιοδοντικός θύλακος αποτελεί δεξαμενή πολυάριθμων παθογόνων αρνητικών κατά Gram βακτηρίων. Η πιθανή διείσδυση αυτών στον υποκείμενο υποεπιθηλιακό συνδετικό ιστό που εμφανίζει πλούσια αγγείωση προκαλεί μερικές φορές χρόνια υποκλινική βακτηριαμία. Η διεργασία αυτή προκαλεί συνεχή και περιοδική απελευθέρωση στην κυκλοφορία της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, της γλυκοπρωτεΐνης απτογλοβίνης, της 1-1a-αντιθρυψίνης, του ινωδογόνου, των θρομβοξανών και διαφόρων κυτοκινών-μεσολαβητών της φλεγμονής που είναι σημαντικές στην παθογένεια των νόσων του περιοδοντίου. Οι παράγοντες αυτοί ενεργοποιούν την προσκόλληση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων, την προοδευτική συσσώρευση λιπιδίων στον έσω χιτώνα των αρτηριών και σχηματισμό των αφοκυττάρων, τα οποία είναι μεγάλα μακροφάγα λόγω της συσσώρευσης λιπιδίων στο κυτταρόπλασμα τους (μακροφάγα έμφορτα λιπιδίων). Οι διεργασίες αυτές, η λεπτομερής περιγραφή των οποίων θα γίνει αμέσως παρακάτω, ευνοούν τη διαδικασία δημιουργίας της αθηροσκληρυντικής βλάβης και της θρόμβωσης των αγγείων¹³.

Επιπλέον, οι χρόνιες λοιμώξεις παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό των λιπιδίων κινητοποιώντας τους ανοσολογικούς μηχανισμούς του ξενιστή. Έτσι, μικροβιακά προϊόντα όπως οι λιποπολυσακχαρίτες των μικροβίων, είναι δυνατό να διεγείρουν τα φλεγμονώδη κύτταρα προς έκκριση διαφόρων κυτοκινών-μεσολαβητών της

φλεγμονής (IL-1, IL-6 και ο TNF-a). Οι βιολογικά δραστικές αυτές ουσίες που παράγονται από τα μακροφάγα ενισχύουν τη μιτογένεση και την παραγωγή ινωδογόνου και αναχαιτίζουν τη δράση του ενζύμου της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης με αποτέλεσμα τη πρόκληση λιπιδαιμίας^{14,15}. Τα λιπίδια λειτουργούν ως πυρήνας σχηματισμού μίας ινώδους πλάκας, η οποία περιέχει ενασβεστωμένα στοιχεία και αποτελεί, όπως θα δούμε στη συνέχεια, το χαρακτηριστικό της προχωρημένης αθηροσκλήρυνσης.

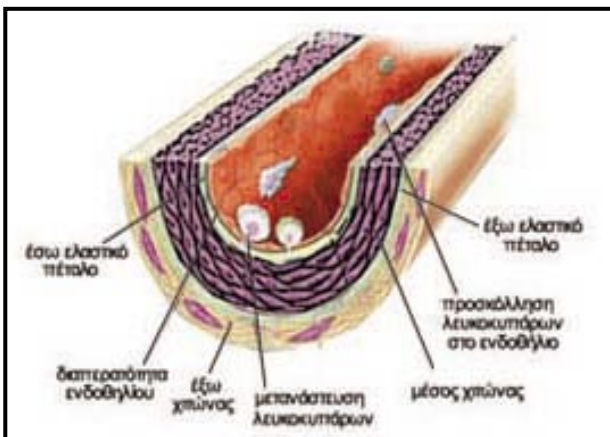
Οι αλλαγές που προηγούνται της δημιουργίας των αθηροσκληρυντικών βλαβών λαμβάνουν χώρα στο αγγειακό ενδοθήλιο. Στις πρώιμες αυτές μεταβολές που υφίσταται το ενδοθήλιο περιλαμβάνεται η αυξημένη διαπερατότητά του σε λιποπρωτεΐνες και άλλα συστατικά του πλάσματος. Η εστιακή συγκέντρωση λιπιδίων (εστέρες χοληστερόλης από λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας, LDL) και άλλων πρωτεϊνών του πλάσματος στον έσω χιτώνα των αρτηριών συμβάλλουν στον αρχικό σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας¹⁶. Συγκεκριμένα, η αυξημένη συγκέντρωση στο πλάσμα των λιποπρωτεϊνών LDL, β-VLDL και Lp(a) ενδεχομένως να προάγει την εναπόθεση τους στον έσω χιτώνα των αρτηριών και την οξειδωσή τους σε Ox-LDL, οι οποίες αποτελούν ίσως την κύρια αιτία της αθηρογένεσης, καθώς συμβάλλουν στο σχηματισμό των αφοκυττάρων¹⁷. Η αυξημένη διαπερατότητα του ενδοθηλίου στις αθηρογενείς λιποπρωτεΐνες LDL, β-VLDL και LP(a) είναι δυνατό να επιφέρει βιολογικές αλλαγές, όπως η ενίσχυση της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, η προσκόλληση και μετανάστευση των μονοκυττάρων και των T-λεμφοκυττάρων¹⁸. Κατά τη διάρκεια των αρχικών σταδίων της αθηροσκλήρυνσης τα μονοκύτταρα προσκολλώνται στο ενδοθήλιο και το διαπερνούν υποβοηθούμενα από χημειοτακτικές και προφλεγμονώδεις κυτοκίνες καθώς και από μόρια προσκόλλησης, όπως το μόριο προσκόλλησης-1 των αγγειακών κυττάρων, το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1, η E-σελεκτίνη και η P-σελεκτίνη¹⁹⁻²¹. Μετά την προσκόλληση των μονοκυττάρων και των T-λεμφοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα, παρατηρείται μετανάστευση αυτών στον υπενδοθηλιακό χώρο με τη μεσολάβηση της βιοενεργούς χημειοτακτικής πρωτεΐνης-1 των μονοκυττάρων (MCF-1)^{22,23}. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων είκοσι ετών ανερεύθησαν διάφοροι βιοενεργοί μεσολαβητές στον έσω χιτώνα των αρτηριών, οι οποίοι προκαλούν χημειοταξία των μονοκυττάρων στο υπενδοθήλιο. Οι σημαντικότεροι μεσολαβητές είναι οι κυτοκίνες IL-1 και TNF-a, η MCF-1, οι οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας και άλλες ουσίες⁵.

Καθώς εισέρχονται τα σχετικώς μη διαφοροποιημένα μονοκύτταρα στον υπενδοθηλιακό χώρο, αυτά διαφοροποιούνται σε μακροφάγα με τη μεσολάβηση του παράγοντα διέγερσης αποικιών μονοκυττάρων/μακροφάγων (M-CSF)^{24,25}. Η διεργασία αυτή προκαλεί την

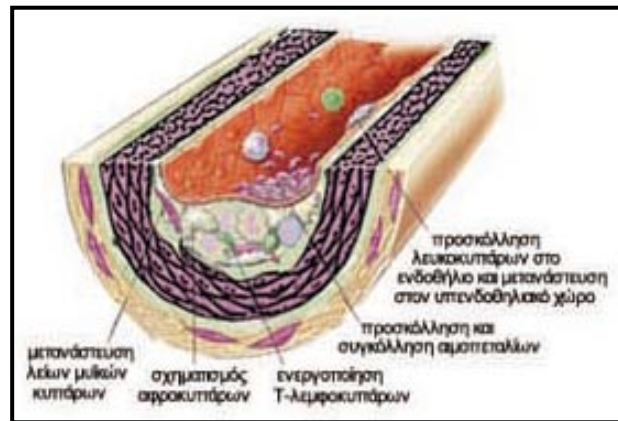
έκφραση των υποδοχέων-καθαριστών (scavenger receptors) στην επιφάνεια των μακροφάγων²⁶. Στη συνέχεια, τα μακροφάγα δια μέσου των υποδοχέων αυτών προσλαμβάνουν τις τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες (λιπίδια προερχόμενα από τις οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας) και μετατρέπονται σε αφροκύτταρα. Εκτός των προαναφερθέντων, παρατηρείται ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων όταν παρουσιάζονται στους υποδοχείς τους ως αντιγόνα οι τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες²⁷. Τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα εκκρίνουν την κυτοκίνη ιντερφερόνη-γ (INF-γ), η οποία παρεμβαίνει στις διαδικασίες του σχηματισμού των αφροκυττάρων, του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων και της σύνθεσης των μεταλλοπρωτεϊνών, επηρεάζοντας τη σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας²¹. (Εικ. 1)

Μετά τις μεταβολές που υφίσταται το αγγειακό ενδοθήλιο και τις επακόλουθες διεργασίες (προσκόλληση λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο, μετανάστευση στον υπενδοθηλιακό χώρο, διαφοροποίηση μονοκυττάρων και ενεργοποίηση T-λεμφοκυττάρων), ακολουθεί ο σχηματισμός των λιπιδών ραβδώσεων που είναι το πρωιμότερο στάδιο της αθηροσκλήρυνσης²⁵. Οι λιπώδεις ραβδώσεις συνίστανται, κυρίως, από αφροκύτταρα και ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα. Στη συνέχεια, με τη μεσολάβηση αυξητικών παραγόντων οι βλάβες αυξάνουν σε μέγεθος, καθώς παρατηρείται μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων από το μέσο στον έσω χιτώνα των αρτηριών και συσσώρευση των κυττάρων αυτών κάτω από τα αφροκύτταρα και τα T-λεμφοκύτταρα της λιπώδους ραβδώσης⁴.

Η διαταραχή της ενδοθηλιακής συνέχειας οδηγεί σε έκθεση στο κυκλοφορούν αίμα των αφροκυττάρων και του κολλαγόνου του υπενδοθηλιακού ιστού, με αποτέλεσμα τη συνάθροιση, συγκόλληση και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων προκαλεί την απελευθέρωση από τα α-κοκκία των αυξητικών παραγόντων, ευνοώντας κατά τον τρόπο αυτό τη δημιουργία θρόμβου. Οι αυξητικοί παρά-



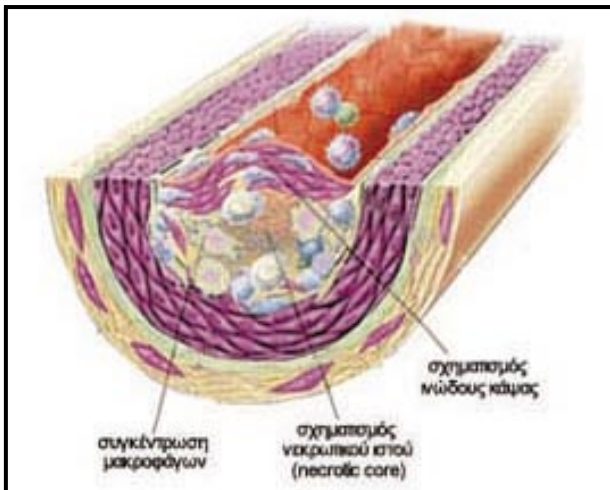
Εικόνα 1. Πρώιμες μεταβολές του αγγειακού ενδοθηλίου (Τροποποιημένη εικόνα από Ross 1999).



Εικόνα 2. Σχηματισμός λιπώδους ραβδώσης (Τροποποιημένη εικόνα από Ross 1999).

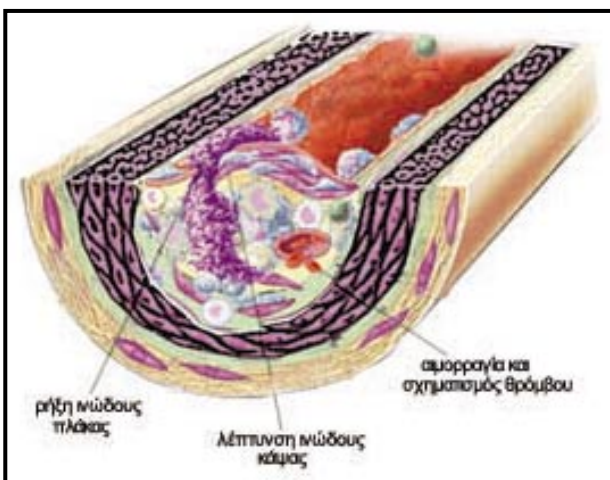
γοντες εκτός από τα μακροφάγα παράγονται και από τα αιμοπετάλια, τα οποία με τη σειρά τους παίζουν σημαντικό ρόλο στην αθηρογένεση και εξέλιξη των προχωρημένων βλαβών με τελική κατάληξη τη ρήξη της κάψας και την πρόκληση θρόμβωσης (Εικ. 2).

Καθώς οι πρώιμες βλάβες εξελίσσονται σε προχωρημένες, προκαλείται ελάττωση της ροής του αίματος και στένωση του αγγείου, εφ' όσον αυτές προβάλλουν εντός του αγγειακού αυλού. Η προχωρημένη βλάβη της αθηροσκλήρυνσης καλείται ινώδης πλάκα (fibrous plaque), η οποία αποτελείται από πυρήνα με μακροφάγα και T-λεμφοκύτταρα γεμάτα από λιπίδια. Ο πυρήνας της προχωρημένης βλάβης καλύπτεται από την ινώδη κάψα (fibrous cap), η οποία συνίσταται από λεία μυϊκά κύτταρα, με πυκνά στρώματα κολλαγόνου και πρωτεογλυκανών. Ενίοτε κάτω από τον πυρήνα παρατηρούνται ποσότητες νεκρωμένου ιστού (necrotic core) από αποπίπτοντα και νεκρά κύτταρα με υπολείμματα κρυστάλλων χοληστερόλης. Η σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη σύστασή της. Η σταθερή πλάκα αποτελείται από νεκρωμένο ιστό με μικρή συγκέντρωση λιπιδίων, ο οποίος καλύπτεται από λεπτή ινομυώδη κάψα πλούσια σε εξωκυττάρια ουσία και λεία μυϊκά κύτταρα²¹. Αντιθέτως, στην ασταθή αθηρωματική πλάκα παρατηρείται μεγάλη συγκέντρωση λιπιδίων και λεπτή ινώδης κάψα με ελάχιστα λεία μυϊκά κύτταρα και εξωκυττάρια ουσία. Όταν οι μηχανικές πιέσεις που δέχεται η ινώδης κάψα από τον υποκείμενο νεκρωτικό ιστό υπερβούν το κρίσιμο εκείνο επίπεδο «ασφαλείας», τότε είναι δυνατό να υποστεί η κάψα ρήξη σε σημεία με λίγα μυϊκά κύτταρα και μειωμένη σύνθεση κολλαγόνου. Στα σημεία αυτά η διείσδυση κυττάρων με πρωτεολυτική δραστηριότητα (μακροφάγα και T-λεμφοκύτταρα) προκαλεί αποδόμηση των συστατικών της εξωκυττάριας ουσίας της ινώδους κάψας, μειώνοντας την αντοχή της σε μηχανικές πιέσεις. Στην ασταθή αθηρωματική πλάκα ο νεκρωτικός ιστός αποτελεί μια μεγάλη δεξαμενή συγκέντρωσης λιπιδίων ασκώντας υψηλές πιέσεις στην ινώδη κάψα. (Εικ. 3)



Εικόνα 3. Σχηματισμός προχωρημένης βλάβης (Τροποποιημένη εικόνα από Ross 1999).

Μετά την ολοκλήρωση και ωρίμανση της αθηρωματικής πλάκας στη μορφή των προχωρημένων βλαβών υπάρχει ο κίνδυνος πρόκλησης θρομβοεμβολικών φαινομένων, λόγω λέπτυνσης και ρήξης της ινώδους κάψας, η οποία οδηγεί σε δημιουργία θρόμβου με τους εξής μηχανισμούς : 1) Μετά τη διάσπαση της ινώδους κάψας έρχονται σε επαφή τα συστατικά του αίματος με μία πρωτεΐνη (tissue factor) που εκκρίνεται από τα αφοκύτταρα στην περιοχή της βλάβης, ενεργοποιώντας τους μηχανισμούς πήξης του αίματος και τη δημιουργία θρόμβου^{17,28}. 2) Οι ρωγμές και ρήξεις των προχωρημένων βλαβών ενεργούν ως θέσεις προσκολλησεως των αιμοπεταλίων και σχηματισμού τοιχωματικού και δυναμικά αποφρακτικού θρόμβου, ο οποίος οδηγεί σε ασταθή στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου³. 3) Επιπλέον, η αποδόμηση των συστατικών της εξωκυττάριας ουσίας της ινώδους κάψας μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία από τους τροφοφόρους αγγειακούς κλάδους (vasa vasorum) που προέρχονται από τα γειτονικά



Εικόνα 4. Ρήξη ινώδους κάψας (Τροποποιημένη εικόνα από Ross 1999).

αγγεία, με αποτέλεσμα τη δημιουργία θρόμβου και έμφραξης του αγγείου⁴. Τα δύο εξωτερικά τρίτα του τοιχώματος των αγγείων τρέφονται από τους τροφοφόρους αγγειακούς κλάδους που ονομάζονται αγγεία των αγγείων (Εικ. 4)

Ανακεφαλαιώνοντας τα παραπάνω καταλήγει κανείς στο συμπέρασμα ότι διάφοροι βιοχημικοί παράγοντες που διαδραματίζουν σημαντικό μεσολαβητικό ρόλο (IL-1, IL-6, TNF) στη διαδικασία της περιοδοντικής φλεγμονής, συμμετέχουν σε πολλές φάσεις της παθογένειας της αθηροσκληρυντικής βλάβης και δημιουργούν ευνοϊκές προϋποθέσεις στην όλη παθογενετική διαδικασία της.

Δείκτες περιοδοντικής φλεγμονής και συσχέτισμός αυτών με την αθηροσκληρυντική βλάβη

Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες παίζουν καθοριστικό ρόλο στις κυτταρικές αλληλεπιδράσεις που αποτελούν θεμελιώδεις βιολογικές διεργασίες στην παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης. Όπως προαναφέρθηκε, στην περιοχή της βλάβης του ενδοθηλίου εκκρίνονται από τα μακροφάγα, τα λεμφοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες IL-1, IL-6 και ο TNF-a . Οι ουσίες αυτές κατευθύνουν και ρυθμίζουν τη φλεγμονώδη διαδικασία, και στο πλαίσιο της ανοσολογικής απάντησης οι μεσολαβητές αυτοί της φλεγμονής διεγείρουν την «έκφραση» μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο και τροποποιούν την ηπατική ή ενδοθηλιακή σύνθεση και έκκριση των πρωτεϊνών του πλάσματος. Επιπλέον, οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες διεγείρουν την έκκριση και απελευθέρωση λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων στο περιφερικό αίμα από τον μυελό των οστών²⁹.

Η προφλεγμονώδης κυτοκίνη IL-6 στο πλαίσιο της φλεγμονώδους απόκρισης στο μικροβιακό παράγοντα, διεγείρει την έκκριση των ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων από το μυελό των οστών στο περιφερικό αίμα . Η αύξηση του συνολικού αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων είναι δυνατό να προάγει την πρόκληση αθηροσκλήρυνσης, θρόμβωσης και ισχαιμίας μέσω διαφόρων μηχανισμών , όπως η παρακώλυση της αιματικής ροής στα τριχοειδή αγγεία^{30,31}. Αντίστοιχα είναι και τα ευρήματα επιδημιολογικής μελέτης η οποία αναφέρει ότι κατά την αλληλεπίδραση των ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων με το αγγειακό ενδοθήλιο συντίθενται και εκκρίνονται βλαπτικοί οξειδωτικοί μεταβολίτες από τα ουδετερόφιλα³². Οι παράγοντες αυτοί όπως οι ελεύθερες ρίζες του οξυγόνου, οι κατιονικές πρωτεΐνες και η απελευθέρωση των πρωτεολυτικών ενζύμων (λυσοζύμη, ελαστάση) ενδέχεται να επιδρούν βλαπτικά στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων αποτελεί προγνωστικό δείκτη για έμφραγμα του μυοκαρδίου³³, ενώ υπάρχουν αναφορές επιδημιολογικών μελετών που τονίζουν τη συσχέτιση του συνολικού αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και

των παραγόντων κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων^{34,35}. Οι Ogawa και συν.³² αναφέρουν ότι ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων μπορεί να σχετίζεται άμεσα με την αύξηση των επιπέδων των λιπιδίων στο αίμα, σχέση η οποία επιβεβαιώνεται και από άλλους ερευνητές³⁶.

Ο ρόλος της IL-6 είναι πρωταρχικός στην τροποποίηση της σύνθεσης των πρωτεϊνών του πλάσματος από το ήπαρ. Συγκεκριμένα, η IL-6 και διάφορες άλλες κυτοκίνες μεσολαβούν στην αύξηση της σύνθεσης και έκκρισης από τα ηπατοκύτταρα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, του αμυλοειδούς A, του ινωδογόνου και άλλων αιμοστατικών παραγόντων²⁹. Η γλοιότητα του πλάσματος εξαρτάται από την περιεκτικότητά του σε πρωτεΐνες και αυξάνεται από το ινωδογόνο, το οποίο επιφέρει συγκόλληση των ερυθροκυττάρων. Η γλοιότητα του πλάσματος και η συγκόλληση των ερυθρών αιμοσφαιρίων περιορίζουν την ρευστότητα του αίματος³⁷, ενώ η αύξηση των επιπέδων του ινωδογόνου προδιαθέτει σε μείωση της ροής του αίματος, σε θρόμβωση και αθηρογένεση^{38,39}. Η σύνδεση του ινωδογόνου στην κυτταρική μεμβράνη των αιμοπεταλίων αποτελεί αναγκαία προϋπόθεση της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων *in vivo*⁴⁰. Επιπλέον, όταν το ινωδογόνο ενσωματώνεται στις αθηροσκληρυντικές βλάβες μετατρέπεται σε ινώδες και σε προϊόντα διασπάσεως του ινώδους τα οποία διεγείρουν την μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων^{41,42}. Τα ευρήματα αυτά είναι ενδεικτικά της ενεργού συμμετοχής του ινωδογόνου στα αρχικά στάδια του σχηματισμού της αθηρωματικής πλάκας.

Μία άλλη πρωτεΐνη της οποίας η παραγωγή από τα ηπατοκύτταρα ενεργοποιείται μέσω της IL-6 είναι η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP). Η πρωτεΐνη αυτή εκκρίνεται όταν ο οργανισμός αντιμετωπίζει λοίμωξη, τραύμα, θερμότητα και υποξία⁴³. Πρόσφατα ευρήματα αναφέρουν, ότι η CRP παράγεται από τα λεία μυϊκά κύτταρα και τα μακροφάγα της αθηροσκληρυντικής βλάβης, από τα νεφρά, τα λεμφοκύτταρα και τους νευρώνες^{44,45}. Εκτός από την συμβολή της IL-6 στην ηπατική σύνθεση και έκκριση της CRP, αναφέρεται και η συμμετοχή της IL-1 και του TNF (tumor necrosis factor) στη διαδικασία αυτή⁴⁶. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αποτελείται από πέντε υπομονάδες 23Kda και είναι μια πενταξίνη, η οποία χαρακτηρίζεται από μία κυκλική πενταμερή δομή και ακτινική συμμετρία με σημαίνοντα ρόλο στην αρχική ανοσολογική απάντηση⁴⁷. Η πρωτεΐνη αυτή αποτελεί ένα τύπο μορίου αναγνώρισης, που συνδέεται σε ειδικές μοριακές θέσεις οι οποίες εκτίθενται κατά τη διάρκεια του κυτταρικού θανάτου ή βρίσκονται σε παθογόνα βακτήρια. Επιπλέον, είναι κατάλληλος προγνωστικός δείκτης με μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα και επίπεδα σταθερά στο αίμα⁴⁸.

Η προστατευτική δράση της CPR συνίσταται στην αναγνώριση και εξουδετέρωση των παθογόνων βακτηρίων πιθανόν μέσω της ενεργοποίησης του συμπληρώ-

ματος με την κλασική οδό⁴⁹. Το συμπλήρωμα αποτελεί σύστημα πρωτεϊνών και γλυκοπρωτεϊνών του ορού και συνιστά ένα άμεσο αμυντικό μηχανισμό κατά των βακτηριακών λοιμώξεων, η ενεργοποίηση του οποίου αποτελεί στοιχείο χαρακτηριστικό της αρχικής ανοσολογικής αντίδρασης του ξενιστή έναντι των βακτηρίων. Κατά συνέπεια η σύνθεση σε πολύ μεγάλες ποσότητες και η έκκριση αυτής της πρωτεΐνης από τα ηπατοκύτταρα ενδεχομένως να παρατηρείται στην οξεία φάση της φλεγμονής. Οι κυτοκίνες (IL-6, IL-1 και TNF-α) που εκκρίνονται από τα μακροφάγα στην περιοχή των βλαβών ενεργοποιούν μέσω της κυκλοφορίας την παραγωγή της CRP από το ήπαρ. Όμως, η υπερπαραγωγή της CRP γίνεται εις βάρος της αλβουμίνης και κάποιων άλλων πρωτεϊνών της οξείας φάσης της φλεγμονής⁵⁰. Στην περίπτωση των νόσων του περιοδοντίου τα στάδια της αρχικής και πρώιμης βλάβης αντιστοιχούν στην οξεία φλεγμονώδη αντίδραση δηλαδή το αρχικό στάδιο της ουλίτιδας. Όμως, αυξημένα επίπεδα της CRP ανιχνεύονται και σε χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους όπως η περιοδοντίτιδα, η χρόνια βρογχίτιδα καθώς και σε χρόνια φλεγμονή από *C. pneumoniae* και *H. pylori*⁵¹.

Η CRP αποτελεί τον ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη των καρδιαγγειακών νοσημάτων⁵². Επιπρόσθετα, είναι καθοριστική η συμβολή της στη δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου και στην αθηροσκληρυνση^{53,54}. Η πρωτεΐνη αυτή δεν έχει προγνωστική αξία μόνο για επικείμενο έμφραγμα μυοκαρδίου και καρδιαγγειακό θάνατο, αλλά επίσης και για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού ισχαιμικού επεισοδίου και περιφερικής αρτηριοπάθειας⁵⁵⁻⁵⁸. Τα επίπεδα της CRP στο πλάσμα όταν είναι <1mg/L, 1-3mg/L και >3mg/L, υποδεικνύουν ομάδες χαμηλής, μέσης και υψηλής επικινδυνότητας αντίστοιχα.

Συγκεκριμένα, όσον αφορά την ικανότητα παραγωγής της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, έχει αποδειχθεί ότι είναι γενετικώς προκαθορισμένη και μάλιστα συνδέεται με περιοχή γονιδίων στο χρωμόσωμα 1⁵⁹. Προσφάτως, έχουν τεκμηριωθεί τρεις πολυμορφισμοί γονιδίων (διαφορά αλληλουχίας DNA ως προς ένα νουκλεοτίδιο) που ρυθμίζουν την παραγωγή της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και συνδέονται άμεσα με αλλαγές στα επίπεδα της CRP στο πλάσμα⁶⁰⁻⁶². Είναι πολύ πιθανό άτομα που ανήκουν στην ομάδα υψηλής επικινδυνότητας εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, να έχουν πολυμορφισμό που μειώνει την σταθερότητα της πενταμερούς δομής της CRP.

Η CRP διεγείρει την απελευθέρωση της IL-6 και της ενδοθηλίνης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενισχύοντας την έκφραση του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης-1, του μορίου προσκόλλησης-1 των αγγειακών κυττάρων και της E-σελεκτίνης^{63,64}. Όταν προσκολληθούν τα λευκοκύτταρα στο ενδοθήλιο, η CRP διεγείρει την απελευθέρωση της χημειοτακτικής πρωτεΐνης-1 από τα μονοκύτταρα, η οποία με τη σειρά της διευκολύνει τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων

στον επενδοθηλιακό χώρο⁶⁵. Επιπροσθέτως, αναστέλλεται από την CRP η παραγωγή του νιτρικού οξειδίου (NO) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο παράγοντας αυτός διαδραματίζει πρωταρχικό ρόλο στην διατήρηση του αγγειακού τόνου και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων, την οξειδωση των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας, την προσκόλληση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων, καθώς και την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο^{66,67}.

Εκτός των προαναφερθέντων, η CRP ενισχύει την έκφραση του πυρηνικού παράγοντα-κΒ, ο οποίος αποτελεί σημαντικό μεσολαβητή της αθηροσκλήρυνσης καθώς παρεμβαίνει ανασταλτικά στο μηχανισμό αντισταθμιστικής αγγειογένεσης στη χρόνια ισχαιμία⁶⁸. Τέλος, υπάρχουν αναφορές της δράσης της CRP στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, η οποία ενισχύει την έκφραση και τον αριθμό των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης τύπου 1 *in vitro* και *in vivo*⁶⁹. Η αγγειοτενσίνη II είναι ένας από τους σημαντικότερους βιοενεργούς παράγοντες που εμπλέκονται στην δημιουργία και εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης. Η πλειοψηφία των αθηροσκληρωτικών ενεργειών της αγγειοτενσίνης II επιτυγχάνεται μέσω των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης I.

Σχέση περιοδοντικής φλεγμονής και ισχαιμικής καρδιαγγειακής νόσου

Οι χρόνιες λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης και της περιοδοντικής νόσου είναι δυνατό να προκαλέσουν εμμέσως καταστροφή από την απελευθέρωση των μεσολαβητών της φλεγμονής, όπως οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες IL-1, IL-6 και TNF-α. Μέσω του μικροβιακού ερεθίσματος και της συστηματικής ανοσολογικής απάντησης, αυξάνεται η σύνθεση και έκκριση των βιολογικά δραστικών κυτοκινών συμβάλλοντας στην αύξηση των επιπέδων στο αίμα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης.

Μια σειρά από επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η περιοδοντίτιδα με τις ανοσολογικές αντιδράσεις που προκαλεί και την επακόλουθη έκλυση των μεσολαβητικών παραγόντων της φλεγμονής είναι δυνατό να συσχετισθεί με την εμφάνιση της ισχαιμικής καρδιαγγειακής νόσου. Σε μία συγχρονική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις Η.Π.Α, η περιοδοντική νόσος συνδέεται με αυξημένα επίπεδα προγνωστικών δεικτών της εμφάνισης των καρδιαγγειακών νοσημάτων⁷⁰. Συγκεκριμένα, σε περιοδοντικούς ασθενείς παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης κατά 30% σε σύγκριση με υγιή άτομα. Επιπλέον, η περιοδοντική νόσος συνδέεται με δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και δυσλιπιδαιμίας που είναι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Επειδή, όμως, πρόκειται για συγχρονική μελέτη, τα αποτελέσματα αυτής δε δείχνουν ισχυρό συσχετισμό, αλλά πιθανή συσχέτιση μεταξύ της περιοδοντικής νόσου και των καρδιαγγειακών νοσημάτων

που οφείλονται σε αθηροσκληρωτικές βλάβες.

Σε συγχρονικές μελέτες (cross-sectional trials) και διαχρονικές παρακολουθήσεις μέλλοντος (prospective trials) τα αυξημένα επίπεδα στο περιφερικό αίμα διαφόρων φλεγμονωδών δεικτών, όπως η CRP, το ινωδογόνο και οι κυτοκίνες IL-1, IL-6 και TNF-α συνδέονται με την βαρύτητα της αθηροσκλήρυνσης και τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων⁷¹⁻⁷³. Η περιοδοντίτιδα συμβάλλει στην αύξηση των επιπέδων της CRP, της IL-6 και των ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων στο περιφερικό αίμα. Στους περιοδοντικούς ασθενείς η παρατηρούμενη αυτή αύξηση των φλεγμονωδών παραγόντων ενδέχεται να επιτείνει την φλεγμονώδη δραστηριότητα στις αθηροσκληρωτικές βλάβες, αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων⁷⁴.

Σε μία άλλη συγχρονική μελέτη βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας στο αίμα και τιμών του δείκτη αναγκών περιοδοντικής φροντίδας κοινότητας (C.P.I.T.N.) και, συγκεκριμένα, με την παρουσία περιοδοντικών θυλάκων⁷⁵. Τα ευρήματα της μελέτης αυτής υποστηρίζουν την αύξηση του επιπολασμού των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με περιοδοντική νόσο. Ανάλογα ήταν και τα ευρήματα μελέτης η οποία αναφέρει αυξημένα επίπεδα της CRP σε ασθενείς με καρδιαγγειακό νόσημα και παρουσία περιοδοντικών θυλάκων > 4mm⁷⁶, ενώ σε ασθενείς με καρδιαγγειακό νόσημα παρατηρήθηκε μία στατιστικώς σημαντική αύξηση της CRP και του ινωδογόνου σε σύγκριση με τα μη νοσούντα άτομα⁷⁷.

Σε ασθενείς με περιοδοντίτιδα ανιχνεύθηκαν αυξημένα επίπεδα της CRP, του ινωδογόνου και του παράγοντα του von Willebrand (procoagulant material), ο οποίος προάγει την πήξη, την προσκόλληση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων⁷⁸. Η πρωτεΐνη αυτή συντίθεται, αποθηκεύεται και εκκρίνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, των οποίων οι προπηκτικές (procoagulant) ιδιότητες εκδηλώνονται με την απελευθέρωση του παράγοντα von Willebrand σε περιπτώσεις βλάβης του ενδοθηλίου και πιθανώς οι ιδιότητες αυτές δεν υπάρχουν *in situ* στη φυσιολογική αρτηρία^{4,79}. Τα επίπεδα του παράγοντα του παράγοντα von Willebrand στον ορό του αίματος συσχετίζονται με τα επίπεδα των μορίων προσκόλλησης, υποδεικνύοντας πιθανή συσχέτιση μεταξύ του παράγοντα του von Willebrand και των αλληλεπιδράσεων λευκοκυττάρων - ενδοθηλιακών κυττάρων⁸⁰.

Υπάρχουν, ωστόσο, και αναφορές που δεν υποστηρίζουν με έμφαση την σχέση μεταξύ των καρδιαγγειακών νοσημάτων και της περιοδοντίτιδας. Συγκεκριμένα, οι Hujsoel και συν.⁸¹ αναφέρουν μια όχι ισχυρή σχέση μεταξύ της περιοδοντίτιδας και των καρδιαγγειακών νοσημάτων, ενώ αντίστοιχα ευρήματα παρουσιάζονται και από τους Joshipura και συν.⁸².

Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι η συντηρητική

περιοδοντική θεραπεία ασθενών με στεφανιαία νόσο επιφέρει μείωση των επιπέδων των φλεγμονωδών και αιμοστατικών παραγόντων, εκτός του παράγοντα του von Willebrand. Μεταξύ των φλεγμονωδών και αιμοστατικών παραγόντων, παρατηρήθηκε μία στατιστικώς σημαντική μείωση για την CRP και τις οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (Οx-LDL) τρεις μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας⁸³. Σύμφωνα με άλλες μελέτες οι Οx-LDL βρέθηκαν σε υψηλότερα επίπεδα στο πλάσμα ασθενών με στεφανιαία νόσο και η συσχέτιση μεταξύ της οξειδωσης των LDL και της αθηρογένεσης αποδόθηκε στην βλάβη που προκαλούν οι Οx-LDL στα ενδοθηλιακά και υποκείμενα κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος^{84,85}. Επίσης μία πρόσφατη μελέτη επισημαίνει ότι η επιτυχημένη περιοδοντική θεραπεία με την ελάττωση των επιπέδων της CRP στον ορό μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του κινδύνου εμφάνισης των καρδιαγγειακών νοσημάτων που σχετίζονται με την CRP, λαμβάνοντας υπόψη την πιθανή συμβολή της συστηματικής φλεγμονώδους και ανοσολογικής αντίδρασης στη διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης⁸⁶. Σε ασθενείς με χρόνια γενικευμένη περιοδοντίτιδα η μείωση των επιπέδων της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και της IL-6 συνδέθηκε με το βαθμό ανταπόκρισης των περιοδοντικών ιστών στην εφαρμοζόμενη συντηρητική θεραπεία. Οι μειώσεις των επιπέδων των δεικτών ήταν σημαντικές στις περιπτώσεις που διαπιστώθηκε βελτίωση των κλινικών παραμέτρων⁸⁷.

Επίσης, υπάρχουν αναφορές σχετικά με την ευεργετική δράση των αντιμικροβιακών παραγόντων στο πλαίσιο της συντηρητικής περιοδοντικής θεραπείας σε σχέση με τα επίπεδα της CRP του ορού. Έτσι, λοιπόν, η τοπική εφαρμογή 10mg του αντιβιοτικού μινοκυκλίνη για χρονικό διάστημα ενός μηνός στους θυλάκους 15 ασθενών με χρόνια περιοδοντίτιδα προκάλεσε μείωση των επιπέδων της CRP και του TNF-α. Συγκεκριμένα, όσον αφορά τις μέσες τιμές της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης παρατηρήθηκε μείωση από 1,6+1,7ng/mL σε 0,93+1,0 ng/MI⁸⁸.

Τα ευρήματα μιας άλλης μελέτης αναφέρουν τη σχέση μεταξύ αυξημένων επιπέδων της CRP στον ορό και της παρουσίας των περιοπαθογόνων βακτηρίων *P. gingivalis*, *T.forsythensis* και *P.intermedia* υποουλικά. Τα επίπεδα της CRP βρέθηκαν αυξημένα σε άτομα θετικά στην παρουσία περιοπαθογόνων στην υποουλική χλωρίδα συγκριτικά με εκείνα που ήταν αρνητικά⁸⁹.

Στην προσπάθεια τεκμηρίωσης της συσχέτισης της περιοδοντικής νόσου με τα αυξημένα επίπεδα των πρωτεϊνών της οξειάς φάσης της φλεγμονής, κάποιες ερευνητικές μελέτες χρησιμοποίησαν πειραματικό μοντέλο ινδικού χοιριδίου στο οποίο παρασιτούσε το περιοπαθογόνο *P. gingivalis*⁹⁰⁻⁹³. Σύμφωνα με τον πειραματικό σχεδιασμό των μελετών αυτών παρατηρήθηκε μετά από ενοφθαλμισμό του *P. gingivalis* σε ινδικά χοιρίδια δημιουργία αθηρωματικών πλακών στα αγγεία. Παράλληλα, βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα της CRP, του

αμυλοειδούς A, της IL-6, του μορίου προσκόλλησης-1 των αγγειακών κυττάρων και της μεταλλοπρωτεΐνωσης ζελατινάσης στον ορό.

Εκτός του *P. gingivalis* αναφέρεται και η παρουσία άλλων περιοπαθογόνων βακτηρίων, όπως της *T. forsythensis*, της *P. intermedia* και του *A.a* σε υπόστρωμα αθηρωματικών πλακών^{94,95}. Επιπλέον, οι *S. sanguis* και *P. gingivalis* μπορούν να επιφέρουν ενεργοποίηση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων μέσω των κολλαγονούχων πρωτεϊνών που διαθέτουν στη κυτταρική τους επιφάνεια (PAAP, platelet aggregation-associated proteins)^{96,97}. Οι λιποπολυσακχαρίτες των περιοπαθογόνων βακτηρίων και άλλα λοιμογόνα συστατικά είναι δυνατό να επηρεάσουν την ακεραιότητα του αγγειακού ενδοθηλίου μεταβάλλοντας τη δομή των πρωτεϊνών των ενδοθηλιακών κυττάρων και επιφέροντας πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων. Επιπροσθέτως, οι ενδοτοξίνες των βακτηρίων ενδέχεται να επηρεάζουν τη ηχητικότητα του αίματος και την σύνθεση των προσταγλανδινών⁹⁸.

Εκτός των μηχανισμών που αναφέρθηκαν μέσω των οποίων τα μικρόβια προκαλούν εμμέσως καταστροφή, υπάρχουν και αναφορές που περιγράφουν άλλους μηχανισμούς υπεύθυνους για την δημιουργία των αθηροσκληρυντικών βλαβών⁹⁹. Συγκεκριμένα, οι λιποπολυσακχαρίτες των μικροβίων συνδέονται με μία υψηλής συγγένειας πρωτεΐνη-μεταφορέα του πλάσματος και το σύμπλεγμα το οποίο προκύπτει μπορεί να συνδεθεί με τους υποδοχείς CD14 των ενδοθηλιακών κυττάρων ή των μονοκυττάρων. Αυτό οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα των κυττάρων του ενδοθηλίου και σε ενίσχυση της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης με όλες τις επακόλουθες συνέπειες.

Συμπεράσματα

Ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχουν συσχετισθεί με τη διερεύνηση της σχέσης της περιοδοντίτιδας και των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την διατύπωση διαφόρων υποθέσεων επάνω στο θέμα αυτό, οι οποίες όμως δεν τεκμηριώνουν επαρκώς τη συσχέτιση της περιοδοντικής φλεγμονής με την ισχαιμική καρδιοπάθεια. Η παθογενετική διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης είναι μια πολύπλοκη διεργασία στην οποία εμπλέκονται πολυάριθμοι βιολογικοί μηχανισμοί αλλά και κάποιοι παράγοντες που ενέχονται και στην περιοδοντική φλεγμονή. Φαίνεται ότι η περιοδοντίτιδα μπορεί να προδιαθέσει σε αγγειακή παθολογία και διαταραχές του καρδιαγγειακού συστήματος μέσω του υποουλικού βιοϊμένα, ο οποίος λειτουργεί ως δεξαμενή αρνητικών κατά Gram βακτηρίων, βακτηριακών προϊόντων και ουσιών-μεσολαβητών της φλεγμονής που πιθανόν να ευνοούν τη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας. Επιπλέον, η φλεγμονώδης αντίδραση σε βακτηριακό ερέθισμα διαφέρει μεταξύ των ατόμων και αποτελεί χαρακτηριστικό γενετικώς προκαθορισμένο.

Αυτή η διαφοροποιημένη αντίδραση μεταξύ των ατόμων στη περιοδοντική φλεγμονή επηρεάζει προφανώς και την ικανότητα των μακροφάγων να εκκρίνουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, οι οποίες σύμφωνα με τα προαναφερθέντα σχετίζονται με την αθηρογένεση. Επομένως, μπορεί να υποθέσει κανείς ότι άτομα με ισχυρή προδιάθεση στη περιοδοντίτιδα θα εμφανίζουν αντίστοιχα και αυξημένο κίνδυνο δημιουργίας αθηρωματικών βλαβών και κατ' επέκταση στεφανιαίας νόσου. Ωστόσο, η υπόθεση αυτή δεν τεκμηριώνεται επαρκώς με βάση τα σημερινά ερευνητικά δεδομένα. Αυτό που μπορούμε να πούμε είναι ότι υπάρχει μια σημαντική, αλλά όχι ισχυρή στατιστική σχέση μεταξύ περιοδοντίτιδας και καρδιαγγειακών νοσημάτων που υποστηρίζεται από επιδημιολογικές μελέτες.

Ωστόσο, υπάρχουν σοβαρά προβλήματα με το σχεδιασμό των περισσότερων μελετών που ενδεχομένως οδηγούν σε λάθη (bias) στα αποτελέσματά τους. Στην αιτιοπαθόγεια των καρδιαγγειακών νοσημάτων εμπλέκονται πολλοί προδιαθεσικοί παράγοντες όπως η υπερχοληστερλαιμία, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, το κάπνισμα, το stress και άλλοι οι οποίοι δεν είναι πάντα δυνατό να ελέγχονται συστηματικά. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την παρουσία της περιοδοντίτιδας επηρεάζει το υπόστρωμα, έτσι ώστε να μην είναι σαφές σε ποιον βαθμό εμπλέκεται ο καθένας στην παθολογία των νοσημάτων του καρδιαγγειακού συστήματος. Επίσης, διαπιστώνεται μια ποικιλομορφία σχετικά με τις μεθόδους αξιολόγησης της περιοδοντικής νόσου (αριθμός υπαρχόντων δοντιών, δείκτης C.P.I.T.N, βάθος θυλάκων, απώλεια πρόσφυσης), αλλά και της βαρύτητας των αθηροσκληρωτικών βλαβών, λόγω της ανομοιογένειας στο σχεδιασμό μεταξύ των μελετών. Επιπρόσθετα, υπάρχουν διαφορές μεταξύ των μελετών όσον αφορά την βαρύτητα της αγγειακής παθολογίας, καθώς καταγράφονται διαφορετικές παθολογικές καταστάσεις όπως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό ισχαιμικό επεισόδιο, περιφερική αρτηριοπάθεια, καρδιαγγειακός θάνατος κ.α. Η χρήση, λοιπόν, διαφορετικών κριτηρίων στη μεθοδολογία των διαφόρων μελετών προκαλεί μια σύγχυση και πιθανότατα έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση συσχέτισης της περιοδοντικής νόσου με τα ισχαιμικά καρδιαγγειακά νοσήματα σε μεγάλο βαθμό. Με βάση τα παραπάνω θα πρέπει να αξιολογούνται με επιφύλαξη τα ευρήματα των επιδημιολογικών μελετών που συνδέουν τη φλεγμονώδη διεργασία, εν προκειμένω την περιοδοντική νόσο με την ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο.

Ένα ερώτημα που τίθεται και η απάντηση του οποίου πιθανώς να ενισχύσει τη συσχέτιση μεταξύ των δύο νοσημάτων, είναι κατά πόσο η θεραπεία της περιοδοντίτιδας και ειδικότερα η αντιμικροβιακή προσέγγιση του προβλήματος συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου. Για να δοθεί μια τεκμηριωμένη απάντηση στο παραπάνω ερώτημα

απαιτείται μεγαλύτερος αριθμός μελετών με καλύτερο σχεδιασμό, για έλεγχο των παραγόντων εκείνων που εμπλέκονται στην αιτιοπαθόγεια των δύο νοσημάτων. Αυτό θα μπορούσε να επιτευχθεί αν γινόταν διαχωρισμός του υλικού των μελετών σε υποομάδες με διαφορετικά χαρακτηριστικά, έτσι, ώστε να αποφεύγεται κατά το δυνατόν η αλληλεπίδραση μεταξύ των διαφόρων προδιαθεσικών παραγόντων της καρδιαγγειακής νόσου και των αντιστοιχών της περιοδοντικής φλεγμονής.

Βιβλιογραφία

1. World Health Organization. The world health report 1995: bridging the gaps. Geneva: WHO, 1995:1.
2. Rosenberg HM, Ventura SJ, Maurer JD, Jenkins D, Kster C. Births and deaths: United States, 1995. Monthly vital statistics report; Vol. 45, no3, suppl 2, p.31. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 1996.
3. Ross R. The pathogenesis of atherogenesis- a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362 :801-9.
4. Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2):115-26.
5. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999; 138:419-20.
6. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976; 295: 369-420.
7. Ross R, Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science* 1976;193 (4258):1094-100.
8. Ross R. Atherosclerosis- a problem of the biology of arterial wall cells and their interaction with blood components. *Arteriosclerosis* 1981;1:293.
9. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis- an update. *N Engl J Med* 1986;314 :488.
10. Glasser SP, Selwyn AF, Ganz P. Atherosclerosis: Risk factors and the vascular endothelium. *Am Heart J* 1996;131(2):379-84.
11. Kuo CC, Gown AM, Bendit EP, Grayston JT. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in aortic lesions of atherosclerosis by immunocytochemical stain. *Arterioscler Thromb* 1993; 13(10):15014.
12. O' Connor S, Taylor C, Campell LA, Epstein S, Libby P. Potential infectious etiologies of atherosclerosis: A multifactorial perspective. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(5): 780-8.
13. Seymour R, Steele J. Is there a link between periodontal disease and coronary heart disease? *Br Dent J* 1998;184:33-8.
14. Gamble JR, Harlan JM, Klebanoff SJ. Stimulation of the adherence of neutrophils to umbilical vein endothelium by human recombinant tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 8667-71.
15. Beutler BA, Cerami A. Recombinant interleukin-1 suppresses lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 cells. *J Immunol* 1989; 135:3969-71.
16. Woolf N. The distribution of fibrin within the aortic intima: an immunohistochemical study. *Am J Pathol* 1961; 39: 521-32.

17. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis . The road ahead. *Cell* 2001; 104: 503-16.
18. Watanabe T, Fan J. Atherosclerosis and inflammatory mononuclear cell recruitment and adhesion molecules with reference to the implication of ICAM-1/ LFA-1 pathway in atherogenesis. *Int J Cardiol* 1998; 66: S45-S55.
19. Dong ZM, Chapman SM, Brown AA, Frenette PS, Hynes RO, Wagner DD. The combined role of P- and E-selectins in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1998;102: 145-52.
20. Kume N, Cybulsky MI, Gimbrone MA, Jr. Lysophosphatidylcholine, a component of atherogenic lipoproteins, induces mononuclear leukocyte adhesion molecules in cultured human and rabbit arterial endothelial cells. *J Clin Invest* 1992; 90: 1138-44.
21. Fan J, Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2003; 10: 63-71.
22. Boring L, Gosling J, Cleary M. Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 1998; 394:894-7.
23. Gu L, Okada Y, Clinton SK, Gerard C, Sukhova GK, Libby P και συν. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell* 1998; 2: 275-81.
24. Takeya M, Yoshimura T, Leonard EJ, Takahashi K. Detection of monocyte chemoattractant protein-1 in human atherosclerotic lesions by an anti-monocyte chemoattractant protein-1 monoclonal antibody. *Hum Pathol* 1993; 24: 534-9.
25. Ishibashi S, Inaba T , Shimano H, Harada K, Inoue I, Mokuno H και συν. Monocyte colony-stimulating factor enhances uptake and degradation of acetylated low density lipoproteins and cholesterol esterification in human monocyte-derived macrophages. *J Biol Chem* 1990; 265: 14109-17.
26. Clinton SK, Underwood R, Haynew L, Sherman ML, Kufe DW, Libby P. Macrophage colony-stimulating factor gene expression in vascular cells and in experimental and human atherosclerosis. *Am J Pathol* 1992; 140: 301- 16.
27. Oka K, Chan L. Inhibition and regression of atherosclerotic lesions. *Acta Biochim Pol* 2005; 52 (2): 311-19.
28. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868-74.
29. Lowe GDO. The relationship between infection, inflammation, and cardiovascular disease: An overview. *Ann Periodontol* 2001 ; 6: 1-8.
30. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1994;42: 170-4.
31. Ernst E, HammerschiBeck JD, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA. Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA* 1987; 257:2318-24.
32. Ogawa Y, Imaki M, Yoshida Y, Shibakawa M, Tanada S. An epidemiological study on the association between the total leukocyte and neutrophil counts, and risk factors of ischemic heart disease by smoking status in Japanese factory workers. *Appl Human Sci* 1998; 17(6): 239-47.
33. Targher G, Seidell J, Tonoli M, Muggeo M, de Sandre G, Cigolini M. The white cell count: its relationship to plasma insulin and other cardiovascular risk factors in health male individuals. *J Int Med* 1996; 239:435-41.
34. Friedman GD, Takawa I, Grimm RH, Manolio T, Shannon SG, Sidney S. The leukocyte count: correlates and relationship to coronary risk factors: the CARDIA study. *Intern J Epidemiology* 1990; 19: 889-93.
35. Hansen UK, Grimm RH., Neaton JD. The relationship of white blood cell count to other cardiovascular risk factors. *Intern J Epidemiology* 1990;19: 881-8.
36. Dinerman JL, Mehta JL. Endothelial, platelet and leukocyte interactions in ischemic heart disease: insights into potential mechanisms and their clinical relevance. *JACC* 1990;16:207-22.
37. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: A meta-analysis and review of the literature. *Ann Int Med* 1993;118(12):956-63.
38. Ernst E, Weihmayr T, Schmid M, Baumann M, Matrai A. Cardiovascular risk factors and hemorheology. Physical fitness, stress and obesity. *Arteriosclerosis* 1986; 59: 263-9.
39. Koenig W, Ernst E. The possible role of hemorheology in atherothrombogenesis. *Atherosclerosis* 1992; 94: 93-107.
40. Cook NS, Ubben D. Fibrinogen as a major cardiovascular risk factor in cardiovascular disease. *Trends Pharmacol Sci* 1990;11:444-51.
41. Thompson WD, Smith EB. Atherosclerosis and the coagulation system. *J Pathol* 1989;159:97-106.
42. Smith EB, Keen GA, Grant A, Stirk C. Fate of fibrinogen in human arterial intima. *Atherosclerosis* 1990; 10: 263-75.
43. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983; 34: 141-212.
44. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003; 108: 1930-2.
45. Jabs WJ, Logering BA, Gerke P, Kreft B, Wolber EM, Klingler MH, και συν. The kidney as a second site of human C-reactive protein formation in vivo. *Eur J Immunol* 2003;33:152-61.
46. Jialal I, Devaraj S, Venugobal SK. C-reactive protein: Risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004;44(1):6-11.
47. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107(3): 363-9.
48. Verma S, Szmitko PE, Yeh ET. Structure affects function. *Circulation* 2004; 109: 1914-7.
49. Szalai AJ, Agrawal A, Greenhough TJ, Volanakis JE. C-reactive protein. Structural biology, gene expression, and host defence function. *Immun Res* 1997; 16(2): 127-36.
50. Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res* 2000;79:49-57.
51. de Maat MP, Kluff C. Determinants of C-reactive protein

- concentration in blood. *Ital Heart J* 2001; 2 (3): 189-95.
52. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65.
53. Verma S, Yeh ET. C-reactive protein and atherothrombosis-beyond a biomarker: an actual partaker of lesion formation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;285: R1253-R1256.
54. Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation. *Circulation* 2003; 108(16): 1917-23.
55. Ridker PM. Inflammatory biomarkers, statins, and the risk of stroke: cracking a clinical conundrum. *Circulation* 2002;105:2583-5.
56. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002; 105: 2595-9.
57. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285:2481-5.
58. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and prognosis after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2002; 23: 923-5.
59. Beck JD, Offenbacher S. The association between periodontal disease and cardiovascular diseases: A state-of-the-science review. *Ann Periodontol* 2001; 6: 9-15.
60. Zee RYL, Ridker PM. Polymorphism in the human C-reactive protein gene, plasma concentrations of CRP, and the risk of future arterial thrombosis. *Atherosclerosis* 2002; 162: 217-9.
61. Szalai AJ, McCrory MA, Cooper GS, Wu J, Kimberly RP. Association between baseline levels of C-reactive protein and a dinucleotide repeat polymorphism in the intron of the CRP gene. *Genes Immun* 2002; 3(1): 14-9.
62. Brull DJ, Serano N, Zito F. Human CRP gene polymorphism influences CRP levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:2063 -9.
63. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RP, Fedak PW, Li RK και συv. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002;105:1890-6.
64. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2002;102:2165-8.
65. Pasceri V, Chang J, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction of human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103:2531-4.
66. Loscalzo J. Nitric oxide and vascular disease. *N Engl J Med* 1995; 333:251-3.
67. Wever RMF, Luscher TF, Cosentino F, Rabelink TJ. Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 1998;97: 108-22.
68. Szmítko PE, Fedak PWM, Weisel RD, Stewart DJ, Kutryk MJ, Verma S. Endothelial progenitor cells: new hope for a broken heart. *Circulation* 2003;107: 3093-100.
69. Wang CH, Li SH, Weisel RD, Fedak PW, Dumont AS, Szmítko P. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003;107:1783-90.
70. Joshipura KJ, Wand HC, Merchant AT, Rimm EB. Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. *J Dent Res* 2004; 83(2): 151-5.
71. Biasucci L, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C και συv. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996;94: 874-7.
72. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 4204-10.
73. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98: 731-3.
74. Loos B, Craandijk J, Hoek F, Wertheim-van P, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol* 2000; 71: 1528-34.
75. Katz J, Flugelman MY, Goldberg A, Heft M. Association between periodontal pockets and elevated cholesterol and low density cholesterol levels. *J Periodontol* 2002 ; 73: 494-500.
76. Buhlin K, Gustafsson A, Pockley AG, Frostegard J, Klinge B. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *Eur Heart J* 2003b; 24: 2099-107.
77. Meurman JH, Janket S-J, Quarnström M, Nuutinen P. Dental infections and serum inflammatory markers in patients with and without severe heart disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003b; 95: 695-700.
78. Leivadaros E, van der Velden U, Bizzaro S, ten Heggeler J, Gerdes EA, Hoek F. Pilot study into measurements of markers of atherosclerosis in periodontitis. *J Periodontol* 2005; 76: 121-8.
79. Jaffe EA, Hoyer LW, Nachman RL. Synthesis of antihemophilic factor antigen by cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 1973; 52:2757.
80. Malik I, Danish J, Whincup P, Bhatia V, Papakosta O, Walker M και συv. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: A prospective study and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 971-5.
81. Hujoel PP, Drangsholt M, Spierkman C, DeRouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA* 2000; 284: 1406-10.
82. Joshipura KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Aschiero A, Willett W. Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res* 1996 ;75 :1631-6.
83. Montebugnoli L, Servidio D, Miaton RA, Prati C, Tricoci P, Melloni C και συv. Periodontal health improves systemic inflammatory and haemostatic status in subjects with coronary heart disease. *J Clin Periodontol* 2005;

- 32:188-92.
84. Penn MS, Chisolm GM. Oxidized lipoprotein, altered cell function and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994; 108: 21-9.
 85. Inoue T, Uchida T, Kamishirado H, Takayanagi K, Hayashi Y, Morooka S. Clinical significance of antibody against low density lipoprotein in patients with atherosclerotic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:775-9.
 86. D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodont Res* 2004; 39:236-41.
 87. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D και συν. Periodontitis and systemic inflammation: Control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res* 2004; 83(2): 156-60.
 88. Iwamoto Y, Nishimura F, Soga Y, Takeuchi K, Kurihara M, Takashiba S και συν. Antimicrobial periodontal treatment decreases serum C-reactive protein, tumor necrosis-alpha, but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2003;74:1231-6.
 89. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, DeNardin E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol* 2001; 72: 1221-7.
 90. Beck JD, Offenbacher S. The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: A state-of-the-science review. *Ann Periodontol* 2001; 6:9-15.
 91. Chung HJ, Champagne CME, Southerland JH. Effects of *P. gingivalis* infection on atheroma formation in ApoE(+) mice. *J Dent Res* 2000; 79(Spec. Issue): 313(Abstr. 1358).
 92. Lalla E, Lamster IB, Spessot AL. Oral infection with an established periodontal pathogen accelerates atherosclerosis in APO E null mice. *Circulation* 2000; 102(Suppl.II):II-41-II-42(Abstr.188).
 93. Geva S, Liu Y, Champagne CME, Southerland JH, Madianos PN, Offenbacher S. *Porphyromonas gingivalis* enhances atherosclerotic plaque calcification in ApoE(+) mice. *J Dent Res* 2000 ;79(Spec. Issue): 516 (Abstr. 2980).
 94. Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J* 1999; 460: 139-44.
 95. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000; 71: 1554-60.
 96. Herzberg MC, Meyer MW. Effects of oral flora on platelets: Possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996 ; 67(Suppl.): 1138-42.
 97. Herzberg MC, Meyer MW. Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases. *Ann Periodontol* 1998; 3: 151-60.
 98. Syrjanen J. Vascular diseases and oral infections. *J Clin Periodontol* 1990; 17:497-500.
 99. Tobias PS, Gegner J, Tapping R, Orr S, Mathison J, Lee KJD και συν. Lipopolysaccharide dependent cellular activation. *J Periodont Res* 1997; 32:99-103.