

Znaczenie profilaktyki oraz terapii chorób przyzębia u pacjentów ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi

Significance of the prevention and therapy of periodontal diseases at patients with cardiovascular diseases

Monika Włosowicz¹, Beata Wożakowska-Kapłon^{1, 2}, Renata Górka³

¹Kliniczny Oddział Kardiologii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach

²Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

³Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia Instytutu Stomatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

W badaniach ostatniej dekady wykazano istnienie wielopłaszczyznowego związku między chorobami układu sercowo-naczyniowego a chorobami przyzębia. Schorzenia te mają wiele wspólnych czynników ryzyka, wśród których najbardziej istotne są wiek, palenie tytoniu, cukrzyca i otyłość. Stan zapalny przyzębia, prowadząc do wzrostu stężenia mediatorów zapalnych i cytokin prozapalnych, może inicjować destabilizację blaszki miażdżycowej, która jest główną przyczyną ostrych zespołów wieńcowych i zawału serca. Skuteczne leczenie przewlekłego *periodontitis* poprawia funkcje śródbłonna oraz zmniejsza stężenie czynników prozapalnych i prozakrzepowych. Właściwa higiena jamy ustnej, zwłaszcza profilaktyka i leczenie przyzębia, stosowanie preparatów antyseptycznych, a w uzasadnionych przypadkach — antybiotykoterapia są szczególnie istotne u osób z grupy zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (5), 252–256

Słowa kluczowe: ostre zespoły wieńcowe, miażdżycy, zapalenie przyzębia

ABSTRACT

Research of the last decade showed the existence of the multilevel relationship among cardiovascular diseases and periodontal diseases. These diseases have a lot of common risk factors, most essential are: the age, tobacco, diabetes and the obesity. Inflammatory condition of the *paradontium*, as a result of the height of the concentrations of inflammatory mediators and cytokines can initiate the destabilization of the atherosclerotic the main cause of acute coronary syndrome and myocardial infarction. Effective periodontal treatment improves functions of the endothelium, reduces the concentration of inflammatory and thrombotic factors. Appropriate dental care, especially prevention and treatment of *paradontium*, using antiseptic preparations and antibiotic therapy when needed are particularly essential at persons with the elevated cardiovascular risk.

Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (5), 252–256

Key words: acute coronary syndrome, atherosclerosis, periodontitis

WPROWADZENIE

Główną przyczyną takich schorzeń, jak zawał serca czy udar mózgu, jest miażdżycy. Coraz częściej podkreśla się rolę czynników zapalnych w inicjowaniu blaszki miażdżycowej oraz jej destabilizacji. Jak dowiedziono w badaniach z ostatnich lat, istotną rolę w tym procesie

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon
I Kliniczny Oddział Kardiologii
Świętokrzyskie Centrum Kardiologii
Wojewódzki Szpital Zespołowy
ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce
tel.: 41 367 15 00, faks: 41 367 13 96
e-mail bw.kaplon@poczta.onet.pl

może odgrywać przewlekłe zapalenie przyzębia, które należy do najbardziej rozpowszechnionych chorób jamy ustnej. Zły stan jamy ustnej, szczególnie choroba przyzębia (PD, *periodontal disease*), mogą zwiększyć ryzyko sercowo-naczyniowe, zwłaszcza u osób z chorobą niedokrwienną serca lub obciążonych licznymi czynnikami ryzyka jej wystąpienia.

ZWIĄZEK CHOROBY PRZYŻĘBIA Z CHOROBYMI UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Do klasycznych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego zalicza się: wiek, płeć, palenie tytoniu, otyłość, zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, niski status społeczno-ekonomiczny, stres [1, 2]. Niektóre z nich, między innymi: wiek, płeć męska, wykształcenie, status społeczno-ekonomiczny, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, cukrzyca, są wspólne dla PD i chorób układu sercowo-naczyniowego. Coraz częściej, jako niezależny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, wymienia się PD.

Dowodów na istnienie zależności między PD a powstawaniem miażdżycy dostarczają zarówno badania epidemiologiczne, kliniczne, jak i eksperymentalne [3]. W latach 80. XX wieku de Stefano i wsp. [4] wykazali, że ryzyko choroby wieńcowej zwiększa się o 25% u osób z PD, natomiast u osób poniżej 50. roku życia ryzyko to zwiększa się o 72%. Podobne wyniki uzyskali Wu i wsp. [5], którzy dowiedli, że u pacjentów ze stwierdzoną PD ryzyko występowania chorób serca wzrastało o 36%, natomiast ryzyko wystąpienia udaru mózgu zwiększało się 2-krotnie.

Bezpośrednim dowodem związku między PD a miażdżycą jest identyfikacja w płytce miażdżycowej tętnicy szyjnej dominujących periopatogenów, takich jak: *Porphyromonas (P. gingivalis)*, *Tannerella forsythia (T. forsythia)* i *Prevotella intermedia (P. intermedia)*, co sugeruje ich udział w inicjowaniu ogniska miażdżycowego [6]. Ponadto *P. gingivalis* i *Streptococcus sanguis (S. sanguis)*, oprócz metaloproteinaz, wytwarzają białko PAAP inicjujące agregację płytek krwi i prowokujące wykrzepianie wewnątrz-naczyniowe. W badaniach na zwierzętach potwierdzono wyjątkowo silne właściwości patogenne *P. gingivalis* — zarówno miażdżycorodne, jak i wpływające na wzrost stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) [7].

Czynnikiem etiologicznym PD jest płytka nazębna oraz bytujące w niej bakterie. Najbardziej patogenne dla przyzębia są beztlenowe bakterie G(-), które na drodze bezpośredniej i pośredniej mogą uszkadzać śródbłonek

naczyniowy, inicjując ogniska aterogenezy. W przebiegu PD stwierdza się miejscowy wzrost stężeń mediatorów zapalnych, takich jak interleukina 1 (IL-1), interleukina 6 (IL-6), czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF α , *tumor necrosis factor alpha*) oraz prostaglandyny E2 (PGE2) i metaloproteinazy (MMP-*matrix metalloproteinase*). Również w surowicy wykazano wzrost wartości cytokin prozapalnych, takich jak IL-6, TNF α , CRP i fibrynogen oraz czynnik von Willebranda [8]. Monocyty w kontakcie z lipopolisacharydami (LPS) bakteryjnymi produkują kilkakrotnie więcej mediatorów zapalenia, takich jak TNF α , PGE2 czy IL-1. Czynnik martwicy nowotworów alfa powoduje wzrost stężenia fibrynogenu w osoczu, nasilenie przepuszczalności naczyń krwionośnych, aktywację komórek śródbłonna do produkcji IL-1, IL-6 i interleukina 8 (IL-8) oraz zwiększenie aktywności osteoklastów [9]. Substancje te wywierają nie tylko destrukcyjny wpływ na przyzębie, ale mogą również prowadzić do destabilizacji blaszki miażdżycowej, która jest główną przyczyną ostrych zespołów wieńcowych (ACS, *acute coronary syndrom*), zawału serca i udaru mózgu [9].

Fibrynogen oraz CRP są markerami systemowej odpowiedzi zapalnej i mogą być pomocne w stratyfikacji ryzyka wystąpienia ostrych powikłań miażdżycy, takich jak na przykład ACS [10]. U osób niedbających o higienę jamy ustnej stwierdza się wzrost stężenia fibrynogenu w surowicy. Uważa się, że udział białek ostrej fazy, takich jak CRP, w powstawaniu ACS może być większy niż cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*), natomiast fibrynogen jest silniejszym niż cholesterol czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej związanym z zaawansowaniem zmian w naczyniach wieńcowych i ich kalcyfikacji (*calcium score*) [11].

PROFILAKTYKA STANÓW ZAPALNYCH JAMY USTNEJ ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA PRZYŻĘBIA U PACJENTÓW ZE SCHOROZENIAMI SERCOWO-NACZYNIOWYMI

W badaniach z ostatnich lat dowiedziono, że zła higiena jamy ustnej i często występujące zapalenie przyzębia mogą być przyczynami bakteriemii i chorób układowych wywołanych przez drobnoustroje (lub ich produkty) bytujące w jamie ustnej. Koncepcja ogniskowych zakażeń jamy ustnej jest ostatnio szeroko dyskutowana zarówno w środowisku stomatologów, jak i lekarzy innych specjalności.

W badaniach epidemiologicznych, klinicznych, mikrobiologicznych i immunologicznych wykazano, że PD

powstaje skutek interakcji między bakteriami znajdującymi się w płytce nazębnej a tkankami gospodarza. Głównym czynnikiem inicjującym zapalenie dziąsła jest płytka nazębna. Czynniki ogólnymi predysponującymi do wystąpienia *gingivitis* oraz *periodontitis* są choroby ogólnoustrojowe, takie jak: cukrzyca, choroby krwi, zaburzenia hormonalne, otyłość, nadciśnienie tętnicze, a także leki z grupy antagonistów wapnia, leki przeciwdrgawkowe oraz immunosupresyjne [12]. Zapobieganie i leczenie PD zależy nie tylko od utrzymania właściwej higieny jamy ustnej i miejscowej terapii tkanek przyzębia, ale również od eliminowania czynników sprzyjających powstawaniu choroby. Bardzo ważne jest zwalczanie takich czynników ryzyka, jak palenie tytoniu, otyłość, nadwaga, cukrzyca i stres. Hyman i wsp. [13] wykazali, że w grupie powyżej 40. roku życia ryzyko wystąpienia chorób serca w przypadku współistniejącej PD wzrastało 8-krotnie u osób palących tytoń. Eliminacja tego nałogu poprawia stan przyzębia oraz zmniejsza częstość występowania PD. Między PD a cukrzycą istnieje dwukierunkowa zależność. Miejscowe leczenie przyzębia poprawia kontrolę stężenia glukozy, zapobiegając negatywnemu wpływowi hiperglikemii na tkanki przyzębne. Wyniki badań wskazują na wzrost częstości występowania i poważniejszy przebieg PD u osób ze współistniejącą cukrzycą [14]. Na temat wpływu stresu na powstawanie PD toczą się dyskusje; być może stres wpływa na nie pośrednio poprzez zaburzenia neuro-motoryki stawu skroniowo-żuchwowego [15]. Otyłość i zmniejszenie aktywności fizycznej wiążą się z ograniczeniem wrażliwości na insulinę, co sprzyja cukrzycy typu 2. Udowodniono, że zwiększenie aktywności ruchowej obniża ryzyko wystąpienia PD o 13% oraz zmniejsza zanik kości wyrostka zębodołowego [16]. Profilaktyka i leczenie osteoporozy poprzez stosowanie terapii zastępczej także jest jednym z elementów profilaktyki PD. Wykazano znaczną utratę kości wyrostka zębodołowego u osób z osteoporozą oraz korelację między obniżeniem stężenia estrogenów a zmniejszoną gęstością kości wyrostka zębodołowego [17].

Domowa profilaktyka PD polega na zachowaniu odpowiedniej higieny jamy ustnej poprzez właściwe szczotkowanie zębów rano i wieczorem, używaniu nici dentystycznych, szczoteczek do czyszczenia przestrzeni międzyzębowych (są to miejsca, gdzie bakterie występują najliczniej) oraz stosowaniu płukanek [10]. Niekiedy profilaktyka domowa nie wystarcza i należy wdrożyć profilaktykę profesjonalną, która obejmuje usunięcie

płytki nazębnej i kamienia nazębnego nad- i poddąsłowego (*skaling, polishing*), miejscowych czynników sprzyjających zaleganiu bakterii w płytce nazębnej, takich jak nawisające wypełnienia, wyleczenie ubytków próchnicowych, korektę (jeśli jest taka potrzeba) uzupełnień protetycznych oraz ortodontycznych. Korzystne jest użycie skalerów ultradźwiękowych mających przewagę nad narzędziami ręcznymi. Drgania ultradźwiękowe z wypłukującym strumieniem wody oraz wprowadzenie tlenu do beztlenowego środowiska kieszonek dziąsłowych działają przeciwbakteryjnie. Zapobieganie i leczenie PD jest wspomagane stosowaniem preparatów przeciwbakteryjnych zawierających chlorheksydynę (CHX, *chlorhexidine*) czy triklosan z kopolimerem lub innych preparatów o działaniu przeciwbakteryjnym i przeciwzapalnym. Triklosan i triklosan z kopolimerem są obecnie stosowane jako aktywne składniki past do zębów oraz płukanek do pielęgnacji jamy ustnej. Preparaty te cechują się wysoką aktywnością wobec bakterii G(-) i G(+) tlenowych i beztlenowych oraz wobec szerokiego spektrum drobnoustrojów (bakterie, wirusy osłonięte, drożdżaki), dzięki czemu zmniejszają możliwość odkładania się płytki nazębnej i kamienia nazębnego. Wykazano hamujący wpływ triklosanu na wydzielanie głównych mediatorów zapalenia, takich jak: IL-1, PGE2, interferon gamma, TNF α , MMP, odgrywających główną rolę w etiopatogenezie PD [18]. Triklosan może wpływać hamująco na resorpcję tkanki kostnej. W badaniach porównawczych z innymi antyseptykami, w tym CHX, aktywność triklosanu wobec *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) jest 5–10 razy wyższa [19].

Chlorheksydyna stosowana w miejscowym leczeniu przyzębia, w odróżnieniu od antybiotyków, nie wytwarza odporności bakteryjnej i jest szczególnie skuteczna wobec *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) [20]. Mechanizm działania tego leku polega głównie na uszkodzeniu błony komórkowej bakterii. W leczeniu *gingivitis* czy *periodontitis* zaleca się stosowanie CHX do 2 miesięcy. Do innych leków o działaniu antyseptycznym i przeciwbakteryjnym, przeciwgrzybiczym oraz antywirusowym zalicza się dostępne na rynku olejki eteryczne oraz jodowany polimer poliwinylowy [21]. Pomocne w leczeniu stanów zapalnych przyzębia są także preparaty roślinne zawierające sangwinarynę o działaniu antyseptycznym oraz bajkalinę o działaniu przeciwbakteryjnym i przeciwzapalnym [22]. Korzystny wpływ na parametry kliniczne przyzębia oraz ograniczenie patogennej mikroflory beztlenowej w kieszonkach o głębokości ponad 5 mm

ma metronidazol, który może być stosowany zarówno miejscowo, jak i ogólnoustrojowo [23].

Miejscowe stosowanie antybiotyków w niewielkim stopniu eliminuje takie patogeny, jak *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) i *P. gingivalis*, a po krótkim czasie następuje nawrót infekcji bakteryjnej. Stosowanie antybiotykoterapii, aby zminimalizować ryzyko bakteriemii związanej z procedurami stomatologicznymi, jest zalecane jedynie u pacjentów z grupy najwyższego ryzyka wystąpienia infekcyjnego zapalenia wsierdza, na przykład u chorych z protezą zastawki serca lub w przypadku których do naprawy zastawki natywnej użyto sztucznego materiału, a także u pacjentów po przebyciu zapalenia wsierdza lub osób z wrodzonymi wadami serca [24]. Interwencja periodontologiczna może być uznana za leczenie wspomagające w terapii ACS. Taylor i wsp. [25] podjęli się oceny wskaźników procesu zapalnego u pacjentów wymagających całkowitego usunięcia zębów. Po 20 tygodniach od ekstrakcji zauważono znaczne zmniejszenie stężenia CRP we krwi oraz stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor type 1*), liczby płytek krwi i leukocytów.

Terapia periodontologiczna może wpływać także na gospodarkę lipidową. Wyniki badań wykazały korzystny wpływ takiego leczenia na obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL. Po 6 miesiącach po zakończeniu leczenia periodontologicznego poprawie uległy wartości wskaźników periodontologicznych oraz czynność śródbłonna naczyń, którego uszkodzenie jest pierwszym etapem powstawania miażdżycy naczyń [26]. Ostatnio u osób z przewlekłym zapaleniem przyzębia rozważa się miejscowe stosowanie (do kieszonek przyzębnych) simwastatyny w celu stymulowania regeneracji tkanki kostnej wyrostka zębodołowego [27]. Ponadto statyny, poza obniżeniem stężenia cholesterolu, prowadzą do zmniejszenia stężenia CRP, co może istotnie zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe [28].

Obecnie wiadomo, że PD rozwija się w wyniku interakcji między bakteriami zawartymi w płytce nazębnej a odpowiedzią immunologiczną gospodarza. Dlatego w leczeniu zapalenia przyzębia, obok leczenia przeciwbakteryjnego, rozważa się stosowanie terapii modulującej odpowiedź gospodarza poprzez utrzymanie równowagi między produkcją cytokin i enzymów [29]. Współczesne leki modulujące odpowiedź immunologiczną gospodarza (z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych) mogą działać poprzez hamowanie

cyklooksygenazy i produkcję PGE₂ [30]. Ponadto mogą hamować resorpcję kości (bisfosfoniany) oraz zmniejszać aktywność MMP (tetracykliny i bisfosfoniany) [31]. W terapii modulacyjnej rozważa się również zastosowanie antagonistów IL-1 β oraz TNF α , a także receptora dla IL-1 β i analogów przeciwzapalnych lipoksyn [32]. Leki te mają szeroki wpływ na organizm, lecz z powodu braku specyficzności działania są stosowane z ograniczeniem. Na przykład stosowanie leków hamujących destrukcję tkanki łącznej w przyzębiu może jednocześnie zaburzać regenerację tkanek w innych częściach organizmu. Terapia modulująca powinna być rozważana jako wspomaganie tradycyjnego postępowania periodontologicznego tylko w przypadku pacjentów z ciężkim lub opornym na leczenie zapaleniem przyzębia [33].

PODSUMOWANIE

Wyniki licznych badań wykazały istnienie współzależności między PD a powstawaniem ACS i udaru mózgu. Te same czynniki ryzyka i ten sam patomechanizm leżą u podstaw destrukcji tkanek przyzębia i destabilizacji blaszki miażdżycowej. Dlatego właściwa opieka periodontologiczna i leczenie PD powinny być integralnymi elementami postępowania lekarskiego u chorych z grupy zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego.

PIŚMIENNICTWO

1. Losche W. Periodontitis and cardiovascular disease: periodontal treatment lowers plasma cholesterol. *Editorial South Med. J.* 2007; 100: 663–664.
2. Fardi A., Papadimitriou D. Periodontal and atherosclerosis-induced diseases. Systematic reviews. *Int. Angiol.* 2007; 26: 197–205.
3. Lockhart P.B., Bolger A.F., Papapanou P.N. i wsp. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? *Circulation* 2012; 125: 2520–2544.
4. De Stefano F., Anda R.F., Kahn H.S. i wsp. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Br. Med. J.* 1993; 306: 688–691.
5. Wu T., Trevisan M., Genco R. i wsp.; The First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) and its follow-up study. Periodontal disease as a risk of cerebrovascular disease. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 2749–2755.
6. Haraszthy V.I., Zambon J.J., Trevisan M. i wsp. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J. Periodontol.* 2000; 71: 1554–1560.
7. Hayashi C., Viereck J., Hua N. i wsp. Porphyromonas gingivalis accelerates inflammatory atherosclerosis in the innominate artery of ApoE deficient mice. *Atherosclerosis* 2011; 215: 52–59.
8. Buhlin K., Hultin M., Norderyd O. i wsp. Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 2009; 36: 541–549.
9. Pussinen P.J., Paju S., Mäntylä P. i wsp. Serum microbial and host-derived markers of periodontal diseases: a review. *Curr. Med. Chem.* 2007; 14: 2402–2412.
10. Bouchard P., Boutouyrie P., D'Aiuto F. i wsp. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease consensus document. *Eur. Heart J.* 2010; 12 (supl. B): B13–B22.

11. Zunic L. Economic analysis of requests for laboratory tests in primary health care centers. *Acta Inform. Med.* 2012; 20: 21–24.
12. Koshi E., Rajesh S., Koshi P. i wsp. Risk assessment for periodontal disease. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2012; 16: 324–328.
13. Hyman J.J., Winn D.N., Reid B.C. The role cigarette smoking in the association between periodontal disease and coronary heart disease. *J. Periodontol.* 2002; 73: 988–994.
14. Preshaw P.M., Foster N., Taylor J.J. Cross-susceptibility between periodontal disease and type 2 diabetes mellitus: an immunobiological perspective. *Periodontology* 2007; 15: 138–152.
15. Mannem S., Chava V.K. The effect of stress on periodontitis: a clinic biochemical study. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2012; 16: 365–369.
16. Chaffee B.W., Weston S.J. Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. *J. Periodontol.* 2010; 81: 1708–1724.
17. Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann. Periodontol.* 2001; 6: 197–208.
18. Modéer T., Bengtsson A., Rölla F. Triclosan reduces prostaglandin biosynthesis in human gingival fibroblasts challenged with interleukin-1 in vitro. *J. Clin. Periodontol.* 1996; 23: 927–933.
19. Ciancio S.G. Improving our patients' oral health: the role of a triclosan/copolymer/fluoride dentifrice. *Compend. Contin. Educ. Dent.* 2007; 28: 178–183.
20. Paolantonio M., D'Ercole S., Pilloni A. i wsp. Clinical, microbiologic, and biochemical effects of subgingival administration of a Xanthan-based chlorhexidine gel in the treatment of periodontitis: a randomized multicenter trial. *J. Periodontol.* 2009; 80: 1479–1492.
21. Walker C.B., Karpinia K., Bae P. Chemotherapeutics: antibiotics and other antimicrobials. *Periodontol. 2000* 2004; 36: 146–165.
22. Schwach-Abdellaouk K., Vivien-Castoni N., Gurny R. Local delivery of antimicrobial agents for the treatment of periodontal diseases. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2000; 50: 83–99.
23. Leiknes T., Leknes K.N., Bøe O.E. i wsp. Topical use of a metronidazole gel in the treatment of sites with symptoms of recurring chronic inflammation. *J. Periodontol.* 2007; 78: 1538–1544.
24. Habib G., Hoen B., Tornos P. i wsp. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and by the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J.* 2009; 30: 2369–2413.
25. Taylor B.A., Tofler G.H., Carey H.M. i wsp. Full-mouth tooth extraction lowers systemic inflammatory and thrombotic markers of cardiovascular risk. *J. Dent. Res.* 2006; 85: 74–78.
26. Pejčić A., Kesić L., Brkić Z. i wsp. Effect of periodontal treatment on lipoproteins levels in plasma in patients with periodontitis. *South Med. J.* 2011; 10: 547–552.
27. Elavarasu S., Suthanthiran T.K., Naveen D. Statins: a new era in local drug delivery. *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2012; 4: 248–251.
28. Ridker M., Silvertown J.D. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *J. Periodontol.* 2008; 79: 1544–1551.
29. Hingorani A.D., D'Aiuto F. Chronic inflammation, periodontitis and cardiovascular disease. *Oral Disease* 2008; 14: 102–104.
30. Page R.C. The microbiological case for adjunctive therapy for periodontitis. *J. Int. Acad. Periodontol.* 2004; 6 (supl.): 143–149.
31. Pagnette D.W., Brodala N., Nichols T.C. Cardiovascular disease, inflammation and periodontal infection. *Periodontol.* 2007; 44: 113–126.
32. Nakaya N., Lowe S.W., Taya Y. i wsp. Specific pattern of p53 phosphorylation during nitric oxide-induced cell cycle arrest. *Oncogene* 2000; 14: 6369–6375.
33. Mariotti A. The extracellular matrix of the periodontium: dynamic and interactive tissues. *Periodontology* 2000 1993; 3: 39–63.