

Choroba przyzębia jako potencjalny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

Periodontal disease as a potential risk factor for cardiovascular diseases

Maciej Zaremba, Renata Górska

Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia, Instytut Stomatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kardiologia Pol 2008; 66: 1102-1106

Choroby sercowo-naczyniowe są przyczyną 50% zgonów w Stanach Zjednoczonych, jednak w naszym kraju oraz na Węgrzech sytuacja jest jeszcze gorsza i choroba ta jest olbrzymim problemem społecznym [1]. Rokrocznie notuje się w Polsce wzrost wszystkich wskaźników epidemiologicznych – zachorowalności i umieralności. Przeprowadzono badania tzw. standaryzowanej umieralności, w wieku 35–64 lat, które wykazały, że w grupie 100 tys. badanych zmarło na skutek chorób sercowo-naczyniowych 442 mężczyzn i 149 kobiet. Wartość ta wzrosła w porównaniu z badaniami prowadzonymi przed 15 laty o 62%.

Choroby sercowo-naczyniowe charakteryzują się występowaniem śródnaczyniowych, bogatotłuszczowych złogów, które mogą wywoływać zakrzepy naczyniowe, co może doprowadzić do zgonu sercowego [2]. Obecnie do powszechnie znanych i akceptowanych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych zalicza się: wiek, palenie tytoniu, otyłość, zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca [3]. Interesujący jest fakt, że tylko część przypadków choroby wieńcowej jest wiązana z tymi konwencjonalnymi czynnikami ryzyka, co sugeruje, że istnieją inne czynniki, które mogą odgrywać rolę w jej powstawaniu [4]. Wcześniej, badając patogenезę miażdżycy, skupiano się głównie na roli gromadzących się w ścianie naczyniowej tłuszczów, a w szczególności cholesterolu [5]. Naukowe zrozumienie tego zagadnienia ewoluowało przez ostatnich kilka lat. Badania potwierdziły, że zmiany zachodzące w miażdżycowo zmienionych naczyniach polegają nie tylko na akumulacji tłuszczów, ale również na aktywności procesów zapalnych [6, 7]. Ostatnie badania sugerują, że poziom markerów ogólnoustrojowego procesu zapalnego, czyli białek ostrej fazy, takich jak np. białko C-reaktywne (CRP), odgrywa większą rolę w występowaniu ostrych zespołów wieńcowych niż poziom LDL [8, 9].

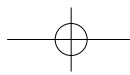
Po analizie powyższych doniesień staje się jasne, że hipoteza o wpływie przewlekłych infekcji na zmiany w naczyniach wieńcowych jest bardzo interesująca. Prowadzi to do poszukiwań źródeł infekcji przewlekłych, które mogłyby pośrednio lub bezpośrednio wpływać na choroby sercowo-naczyniowe, a w szczególności na procesy miażdżycowe. Jeśli uszkodzenia miażdżycowe mają podłoże infekcyjne, należałoby może zastosować w ich terapii również leki przeciwbakteryjne lub/i przeciwwirusowe? Zagadnienie to wymaga na pewno dalszych badań [10]. W tym kontekście zbadanie potencjalnego związku chorób przyzębia z chorobami sercowo-naczyniowymi staje się bardzo ważne.

Konsekwencją przewlekłego procesu zapalnego toczącego się w przyzębiu jest zniszczenie nabłonka, tkanki łącznej i kości wyrostka zębodołowego. Bakterie, penetrując uszkodzone tkanki, mogą następnie przenikać ścianę naczyń i przedostawać się do krwiobiegu. Powierzchnia ozębnej szacowana jest na ok. 75 cm². Chory z 50-procentową poziomą utratą kości ma 30–40 cm² zapalnie zmienionego nabłonka będącego wrotami infekcji. Wobec faktu, że ustabilizowane zapalenie dziąseł czy przewlekłe zapalenie przyzębia często nie są leczone, chorzy tacy są narażeni na długotrwałą bakteriemię. Stwierdzono, że jej występowanie uzależnione jest od ciężkości procesu zapalnego w przyzębiu [11]. Używając bardzo czułych technik badawczych, bakteriemię można stwierdzić nawet u osób ze zdrowym przyzębiem. Badania wykazały również, że bakteriemia może powstać w wyniku wykonywania mało inwazyjnych czynności w jamie ustnej, takich jak mycie zębów, zgtębnikowanie przyzębia, nie mówiąc już o ekstrakcjach zębów czy skalingu [12, 13]. Jeśli jednak bakteriemia jest mała, siły obronne organizmu szybko sobie z nią radzą. Prawdopodobnie najgroźniejszy jest stan, kiedy proces ten jest długotrwały i ma duże nasilenie.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Maciej Zaremba, Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia, Instytut Stomatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Miodowa 18, 00-246 Warszawa, tel./faks: +48 22 502 20 36, e-mail: maciek_zaremba@o2.pl

Praca wpłynęła: 10.07.2008. Zaakceptowana do druku: 23.07.2008.



Bakterie jamy ustnej i przewlekłe zapalenie w przyzębiu mogą teoretycznie oddziaływać na zdrowie ogólne za pośrednictwem czterech mechanizmów: bakteriemii, rozprzestrzeniania się miejscowo uwalnianych mediatorów zapalnych, inicjowania odpowiedzi autoimmunologicznej lub drogą aspiracji do układu oddechowego, albo drogą parenteralną.

Nawet mała nasiloną, ale przewlekła bakteriemia może powodować agregację płytek krwi w krążeniu poprzez obecność na niektórych bakteriach przyzębia np. *Porphyromonas gingivalis*, kolagenopodobnej proteiny – PAAP. Badania wykazały, że u królików, którym przetoczono bakterie związane z agregacją, nastąpiły znaczące zmiany hemodynamiczne w krwiobiegu, wystąpiło nadciśnienie płucne i nieprawidłowości sercowe [14]. Ta interesująca praca sugeruje, że bakteriemia powodowana przez patogeny jamy ustnej może mieć poważne konsekwencje dla zdrowia ogólnego.

Podwyższony poziom mediatorów zapalnych wykryty we krwi obwodowej osób z chorobą przyzębia sugeruje, że w przebiegu tej choroby miejscowo uwalniane cytokiny mogą bezpośrednio lub pośrednio, poprzez białka ostrej fazy, oddziaływać na odległe organy, takie jak mózg, macica czy serce, powodując tam modulowanie szeregu procesów patologicznych, np. miażdżycy [15–17].

W ostatnich badaniach sugeruje się, że odpowiedź zapalna w naczyniach krwionośnych na patogen bakteryjny, jak *Chlamydia pneumoniae*, czy patogeny przyzębne może mieć charakter autoimmunologiczny. Okazuje się, że prawie wszyscy ludzie wykazują odpowiedź immunologiczną na bakteryjne białko szoku termicznego-60 (HSP60). To białko bakteryjne jest w swojej budowie bardzo podobne do ludzkiego HSP60. Jest możliwe, że odpowiedź immunologiczna generowana przez białko drobnoustrojów wyzwała reakcję krzyżową z jego ludzką wersją, która znajduje się na komórkach śródbłonna tętnic, co prawdopodobnie sprzyja rozwojowi miażdżycy [18]. Podobnie, poprzez odpowiedź krzyżową, antygeny bakteryjne, np. LPS, mogą prawdopodobnie stymulować odpowiedź zapalną w naczyniach wieńcowych, tak samo jak czynią to w przyzębiu [19].

Płytką nazębną może odgrywać również rolę w patologicznych procesach zapalnych dróg oddechowych i układu pokarmowego. Enzymy hydrolityczne śliny, których poziom jest podwyższony w zapaleniu przyzębia, mogą poprzez zmianę modelu kolonizacji promować przyleganie bakterii do błony śluzowej jamy nosowo-gardłowej. Jest także możliwe, że bakterie związane z chorobą przyzębia stymulują wydzielanie cytokin prozapalnych, które mogą być następnie aspirowane do układu oddechowego lub połknięte i powodować modyfikację błony śluzowej w oskrzelach lub przewodzie pokarmowym. Sprzyja to penetracji tych błon przez patogeny bakteryjne, co skutkuje wystąpieniem takich schorzeń, jak zapalenie płuc czy choroba wrzodowa [20, 21].

Badania opublikowane na początku lat 90. ubiegłego wieku wykazały, że chorzy po zawale mięśnia sercowego

mieli gorszy stan zdrowia jamy ustnej niż osoby zdrowe [22]. Skłoniło to do podjęcia dalszych badań, które mogłyby zweryfikować poczynione obserwacje. Podczas gdy wiele z tych badań potwierdziło związek pomiędzy chorobą przyzębia i miażdżycą, zawałem czy udarem mózgu, kilka dało wynik przeciwny, przeczący tym związkom. Pojawił się wówczas problem braku standardowych definicji i sposobów oceny patologii przyzębia, jak również niemożności określenia wpływu współistniejących czynników ryzyka, takich jak palenie tytoniu.

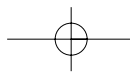
Należy więc postawić pytanie: jak „mocno” zapalenie przyzębia oddziałuje na miażdżycę? Dwie teorie: cytokinowa i bakteryjna, wydają się najbardziej prawdopodobne. Jest możliwe, że bakterie płytki nazębnej stymulują w przyzębiu uwalnianie cytokin, które przedostają się do krwiobiegu. Mogą one stymulować wątrobę do produkcji białek ostrej fazy. Mediatorzy te mogą następnie indukować uszkodzenia naczyń wieńcowych w postaci miażdżycy. Kilka badań wykazało, że u osób z chorobą przyzębia obserwuje się podwyższony poziom CRP, fibrynogenu i leukocytów [15, 23, 24]. Jak wspomniano, wysoki poziom tych białek może się okazać czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Wyniki innych badań sugerują bezpośredni wpływ bakterii przyzębnych na proces miażdżycowy, przy założeniu, że przedostają się one do naczyń wieńcowych [25].

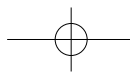
Badania przeprowadzone w Zakładzie Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia IS WUM wydają się potwierdzać możliwość wielokierunkowej zależności.

Mikrobiologiczne badania własne na obecność DNA wybranych bakterii w płytce poddziąsłowej i blaszce miażdżycowej, przeprowadzone u osób z chorobą przyzębia i niedrożnością naczyń wieńcowych, wykazały obecność w blaszce miażdżycowej u ponad 65% z nich patogenów związanych z chorobą przyzębia. U połowy osób stwierdzono obecność tych samych gatunków bakterii zarówno w płytce poddziąsłowej, jak i blaszce miażdżycowej. U osób, u których stwierdzono obecność bakterii w blaszce miażdżycowej, statystycznie znamienne wyższy był wskaźnik krwawienia i wyższy odsetek kieszonek przyzębnych ≥ 4 mm w porównaniu z osobami, u których obecności bakterii nie stwierdzono. Może to świadczyć o tym, że za przedostawanie się patogenów przyzębnych do odległych organów odpowiedzialna jest obecność głębokich kieszonek, w których toczy się aktywny proces zapalny [26].

Badania Czerniuka skupiły się na ocenie poziomu mediatorów zapalnych (TNF- α i CRP) u osób z ostrymi zespółami wieńcowymi i chorobą przyzębia. W obserwacji początkowej, po 10 dniach, po 3 miesiącach i po 6 miesiącach okazało się, że dynamika spadku średnich poziomów tych mediatorów we krwi była szybsza w grupie chorych z mniej nasiloną chorobą przyzębia niż u osób z bardziej zaawansowaną chorobą [27].

W wielu przeprowadzonych badaniach oceniających związek choroby przyzębia ze schorzeniami sercowo-





-naczyniowymi rozważany jest udział bakterii *Porphyromonas gingivalis*. W badaniach własnych był to najczęściej identyfikowany patogen w blaszce miażdżycowej naczyń wieńcowych. Jest możliwe, że to właśnie ten drobnoustrój odgrywa jedną z głównych ról w indukowaniu zmian patologicznych w naczyniach wieńcowych.

W badaniach eksperymentalnych udowodniono, że patogen ten ma zdolność do penetracji zarówno komórek nabłonkowych, jak i komórek śródbłonka [28, 29].

Kuramitsu i wsp. przeprowadzili badanie *in vitro*, w którym ludzkie komórki śródbłonka i mysie makrofagi poddano, w obecności LDL, działaniu *Porphyromonas gingivalis*. Rezultatem było pojawienie się komórek piankowatych, które powstawały z makrofagów na skutek oddziaływania bakteryjnej endotoksyny. Dodatkowo *Porphyromonas gingivalis* indukował ekspresję na komórkach śródbłonka monocytarnego białka chemotaktycznego-1 (MCP-1), które bierze udział w aktywacji przemian monocytowo-makrofagowych [30].

Również w ostatnio przeprowadzonych badaniach eksperymentalnych na myszach, Qi i Miyakawa i wsp. starali się wyjaśnić, w jaki sposób *Porphyromonas gingivalis* i/lub jego LPS oddziałuje na makrofagi. Okazuje się, że przy obecności ludzkiego LDL następuje przekształcanie się makrofagów w komórki piankowate, które koreluje dodatnio ze stężeniem *Porphyromonas gingivalis*. Obserwowano również agregację LDL z tą bakterią, a także aktywację przez nią makrofagów do przekształcania LDL w formę aktywną, która odgrywa główną rolę w tworzeniu się komórek piankowatych i patogenezie miażdżycy [31, 32].

W badaniach własnych nie zaobserwowano korelacji pomiędzy *Porphyromonas gingivalis* a poziomem cholesterolu we krwi.

W badaniach na modelu zwierzęcym Li i wsp. stwierdzili, że u myszy ApoE (+) (z genetyczną małą skłonnością do miażdżycy) patologiczne zmiany w ścianie aorty były 9-krotnie bardziej nasilone u osobników, którym dożylnie podawano żywe bakterie *Porphyromonas gingivalis*, niż w grupie kontrolnej. Jeśli natomiast grupie kontrolnej podawano bogatotłuszczową dietę, zmiany miażdżycowe były 2-krotnie bardziej zaawansowane u myszy, którym wstrzykiwano bakterie [33].

Również Lalla i wsp. przeprowadzili badania na myszach ApoE (+). W wyniku wszczepiania do jamy ustnej badanych zwierząt bakterii *Porphyromonas gingivalis* obserwowano: powstanie zaawansowanej choroby przyzębia, obecność podwyższonego ogólnego stanu zapalnego – wysoki poziom IL-6 i przeciwciał IgG, oraz wczesne zmiany miażdżycowe, jak również, w niektórych przypadkach, obecność DNA wszczepianej bakterii w aorcie [34].

W badaniach Chunga i wsp. wykazano natomiast, że białko szoku termicznego-60 (HSP60), obecne na *Porphyromonas gingivalis*, może powodować akcelerację odpowiedzi immunologicznej przeciwko tej bakterii, jak również w reakcji krzyżowej – autoimmunologicznej, przeciwko

ludzkiemu HSP60 obecnemu na komórkach śródbłonka naczyń wieńcowych. Może to skutkować powstawaniem uszkodzeń ściany naczyniowej, które modulują rozwój procesu miażdżycowego [35].

W badaniach Sharma i wsp. wykazano, że zarówno *Porphyromonas gingivalis*, jak i jego LPS mają silny potencjał agregacyjny dla płytek. Bakteria ta, poprzez obecność na jej powierzchni PAAP, może powodować pojawienie się epizodów zakrzepowych w naczyniach wieńcowych, które intensyfikują objawy ostrych zespołów wieńcowych występujących na skutek postępującej choroby miażdżycowej [36].

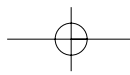
W świetle przedstawionych powyżej wyników badań udział bakterii wywodzących się z objętego procesem zapalnym przyzębia w inicjowaniu i modulowaniu zmian patologicznych w naczyniach wieńcowych wydaje się wielce prawdopodobny.

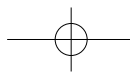
Bardzo istotną rolę w tej zależności może odgrywać jeden z głównych patogenów związanych z przewlekłym zapaleniem przyzębia – *Porphyromonas gingivalis*.

Patogeny przyzębne mogą odgrywać również rolę w etiopatogenezie innych schorzeń ogólnych. Za ściśle powiązane z ogniskami zakażenia w jamie ustnej (*sepsis oralis*), w tym szczególnie odzębowymi, uważa się następujące schorzenia i ich następstwa stanowiące zagrożenie zdrowia i życia, często wymagające leczenia szpitalnego: zapalenie wsierdza, kłębuszkowe zapalenie nerek, chorobę reumatyczną, wstrząs septyczny, stany zapalne gałki ocznej i tkanek oczodołu, zapalenie kości, ropne stany zapalne opon mózgowo-rdzeniowych, zakrzepowe zapalenie żył twarzy i zatok żylnych mózgu, ropnie mózgu i móżdżku, ropnie narządów mięsnych, ropnie i ropowice twarzy i szyi, zapalenie zatok obocznych nosa.

Choroby płuc, takie jak zapalenie płuc i przewlekła choroba obturacyjna, także mogą być związane ze złym stanem zdrowia jamy ustnej [22, 37]. Możliwe, że biofilm stanowi rezerwuar patogenów dla infekcji układu oddechowego. Zarówno bakterie z przyzębia, jak i stymulowane przez nie cytokiny mogą być aspirowane do układu oddechowego i wyzwalać procesy zapalne w dolnych drogach oddechowych. Kilka badań epidemiologicznych potwierdziło związek złego stanu przyzębia z przewlekłą chorobą obturacyjną [38, 39]. Jedno z badań wykazało, że wydolność płuc, mierzona spirometrycznie, ma związek ze stopniem nasilenia choroby przyzębia. Osoby z większą utratą przyczepu łącznieotkankowego miały gorszą wydolność niż osoby z mniejszą utratą. W badaniu tym niezwykle ważny był wywiad dotyczący współistniejących czynników ryzyka.

Interesujący jest także potencjalny związek pomiędzy chorobą przyzębia a porodem przedwczesnym. Niestety, poród przedwczesny i niska masa urodzeniowa są problemami dość powszechnymi. Łączy się je z występowaniem subklinicznych infekcji moczowo-płciowych lub innych. Podczas porodu na macicę oddziałuje przysadka poprzez produkcję oksytocyny, która stymuluje jej skurcze. Prosta-





glandyny wytwarzane przez łożysko także działają pobudzająco na mięśniówkę macicy. Fizjologicznie powoduje to akcję porodową pod koniec trzeciego trymestru ciąży. Jako że przewlekła infekcja prowadzi do permanentnych procesów zapalnych, które przebiegają ze zwiększoną sekrecją prostaglandyn i TNF- α , możliwe jest, że stymulują one skurcze macicy i doprowadzają do wcześniejszego porodu. Tak więc zapalenie przyzębia może być źródłem przewlekłego ogniska zapalnego, które może wywoływać skutki opisane powyżej. Cytokiny mogą przedostawać się do krwiobiegu, docierać do dróg rodnych i tam wywoływać efekt bądź też same bakterie lub ich toksyny mogą docierać z krwią do łożyska i stymulując jego komórki, powodować zwiększenie poziomu cytokin, skutkujące porodem przedwczesnym. Również pobudzenie przez cytokiny wątroby do produkcji białek ostrej fazy, które mają wpływ na poród przedwczesny, jest prawdopodobne. Ostatnie badania wykazały, że bakterie przyzębia mogą przedostawać się do łożyska i tam, być może, wywoływać reakcje prowadzące do porodu przedwczesnego. Ryzyko wystąpienia tej patologii było 7,5 razy większe u kobiet z chorobą przyzębia niż u kobiet ze zdrowym przyzęciem [40, 41].

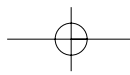
Celem nowoczesnej ochrony zdrowia jest zapobieganie chorobom. Dlatego poszukiwanie przyczyn chorób i rozumienie ich patomechanizmów staje się niezwykle istotną gałęzią medycyny w kontekście możliwości przerywania poznawanych dróg rozwoju schorzeń.

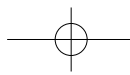
Choroba przyzębia powinna być rozważana jako czynnik, który we wczesnym stadium choroby wieńcowej mógłby być wyeliminowany. Wydaje się, że zapalenie przyzębia należałoby uznać za niezależny czynnik ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Chorzy z problemami sercowo-naczyniowymi powinni być pod stałą opieką stomatologa ogólnego, a w szczególnych przypadkach specjalisty – periodontologa.

Przyszłe badania powinny skupić się na dalszym wyjaśnieniu molekularnych podstaw relacji pomiędzy chorobą przyzębia a miażdżycą i wykreować bardziej precyzyjne dociekania badaczy, które ujawniłyby obecność związków przyczynowo-skutkowych, jeśli takowe istnieją. Ponadto, ocena wpływu użycia dodatkowych przeciwbakteryjnych i przeciwzapalnych środków leczniczych w terapii chorób sercowo-naczyniowych mogłaby stworzyć nowe strategie lecznicze, które zmierzałyby do lepszej kontroli miażdżycy i zdrowia całego organizmu.

Piśmiennictwo

- Opolski G (ed.) Wybrane zagadnienia z kardiologii dla studentów uczelni medycznych. Warszawa 1998; 1-124.
- Libby P, Ridker PM, Maserati A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
- Liszewska-Pfeifer D, Koczej M. Lipoproteina – nowy czynnik ryzyka miażdżycy? *SL Zdr* 1996; 17/18: 24-6.
- Futterman LG, Lemberg L. Fifty percent of patients with coronary artery disease do not have any of the conventional risk factors. *Am J Crit Care* 1998; 7: 240-4.
- Dave S, Batista EL, Van Dyke TE. Cardiovascular disease and periodontal diseases: commonality and causation. *Comp* 2004; 7: 26-37.
- Libby P, Sukhova G, Lee RT, et al. Molecular biology of atherosclerosis. *Int J Cardiol* 1997; 62: 23-9.
- Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, et al. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE- Deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 842-51.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
- Ridker PM. Novel risk factors and markers for coronary disease. *Adv Intern Med* 2000; 45: 391-418.
- Muhlestein JB. Antibiotic therapy for treatment of Chlamydia to prevent coronary heart disease events. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2: 336-41.
- Silver JG, Martin AW, McBride BC. Experimental transient bacteremias in human subjects with varying degrees of plaque accumulation and gingival inflammation. *J Clin Periodontol* 1997; 4: 92-9.
- Daly CG, Mitchell DH, Highfield JE, et al. Bacteremia due to periodontal probing: a clinical and microbiological investigation. *J Periodontol* 2000; 72: 210-4.
- Ley BE, Linton CJ, Bennett DM, et al. Detection of bacteremia in patients with fever and neutropenia using 16S rRNA gene amplification by PCR. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 247-53.
- Meyer MW, Gong K, Herzberg MC. Streptococcus sanguis-induced platelet clotting in rabbits and hemodynamic and cardiopulmonary consequences. *Infect Immun* 1998; 66: 5906-14.
- Loos BG, Craandijk J, Hoeck FJ, et al. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol* 2000; 71: 1528-34.
- Górska R, Zaremba M, Borakowska M, et al. Wpływ flory bakteryjnej kieszonek przyzębnych na poziom cytokin u pacjentów z przewlekłym zapaleniem przyzębia. *Czas Stomatol* 2002; 8: 496-503.
- Górska R, Dolegacz A, Zaremba M, et al. Wpływ flory bakteryjnej kieszonek przyzębnych na poziom cytokin u pacjentów z przewlekłym zapaleniem przyzębia i po przeszczepie nerki, leczonych immunosupresyjnie. *Czas Stomatol* 2002; 10: 634-40.
- Wick G, Perschinka H, Millonig G. Atherosclerosis as an autoimmune disease: an update. *Trends Immunol* 2002; 22: 665-9.
- Sims TJ, Lenmark A, Mancl LA, et al. Serum IgG to heat shock proteins and Porphyromonas gingivalis antigens in diabetic patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 551-62.
- Scannapieco FA. Role of oral bacteria in respiratory infection. *J Periodontol* 1999; 70: 793-802.
- Umeda M, Kobayashi H, Takeuchi Y, et al. High prevalence of Helicobacter pylori detected by PCR in the oral cavities of periodontitis patients. *J Periodontol* 2003; 74: 129-34.
- Scannapieco FA, Bush RM, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease and stroke: a systemic review. *Ann Periodontol* 2003; 8: 38-53.
- Czerniuk MR, Górska R, Filipiak KJ, et al. Inflammatory response to acute coronary syndrome in patients with coexistent periodontal disease. *J Periodontol* 2004; 75: 1020-6.
- Noack B, Genco RJ, Trevisan M, et al. Periodontal infections contribute to elevated C-reactive protein level. *J Periodontol* 2001; 72: 1221-7.
- Ishihara K, Nabuchi A, Ito R, et al. Correlation between detection rates of periodontopathic bacterial DNA in carotid coronary





- stenotic artery plaque and in dental plaque samples. *J Clin Microbiol* 2004; 3: 1313-5.
26. Zaremba M, Górka R, Suwalski P, et al. Evaluation of the incidence of periodontitis-associated bacteria in the atherosclerotic plaque of coronary blood vessels. *J Periodontol* 2007; 78: 322-7.
27. Czerniuk MR, Górka R, Filipiak KJ, et al. C-reactive protein in patients with coexistent periodontal disease and acute coronary syndromes. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 415-20.
28. Dorn BR, Burks JN, Seifert KN, et al. Invasion of endothelial and epithelial cells by strains of *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Microbiol Lett* 2000; 187: 139-44.
29. Deshpande RG, Khan MB, Genco CA. Invasion of aortic and heart endothelial cells by *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun* 1998; 66: 5337-43.
30. Kuramitsu HK, Kang IC, Qi M. Interactions of *Porphyromonas gingivalis* with host cells: implications for cardiovascular diseases. *J Periodontol* 2003; 74: 85-9.
31. Qi M, Mijakawa H, Kuramitsu HK. *Porphyromonas gingivalis* induces murine macrophage foam cell formation. *Microb Pathog* 2003; 35: 259-67.
32. Mijakawa H, Honma K, Qi M, et al. Interaction of *Porphyromonas gingivalis* with low-density lipoproteins: implications for a role for periodontitis in atherosclerosis. *J Periodontol Res* 2004; 39: 1-9.
33. Li L, Messas E, Batista EL, et al. *Porphyromonas gingivalis* infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation* 2002; 105: 861-7.
34. Lalla E, Lamster IB, Hofmann MA, et al. Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1405-11.
35. Chung SW, Kang HS, Park HR. Immune responses to heat shock protein in *Porphyromonas gingivalis*-infected periodontitis and atherosclerosis patients. *J Periodontol Res* 2003; 38: 388-93.
36. Sharma A, Novak EK, Sojar HT, et al. *Porphyromonas gingivalis* platelet aggregation activity: outer membrane vesicles are potent activators of murine platelets. *Oral Microbiol Immunol* 2000; 15: 393-6.
37. Scannapieco FA. Role of oral bacteria in respiratory infection. *J Periodontol* 1999; 70: 793-802.
38. Hayes C, Sparrow D, Cohen M, et al. The association between alveolar bone loss and pulmonary function: the VA Dental Longitudinal Study. *Ann Periodontol* 1998; 3: 257-61.
39. Scannapieco FA, Ho AW. Potential association between chronic respiratory disease and periodontal disease: analysis of National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Periodontol* 2001; 72: 50-6.
40. Scannapieco FA, Bush RM, Paju S. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes: a systemic review. *Ann Periodontol* 2003; 8: 70-8.
41. Han YW, Redline RW, Li M, et al. *Fusobacterium nucleatum* induces premature and term stillbirth in pregnant mice: implication of oral bacteria in preterm birth. *Infect Immun* 2004; 72: 2272-9.

