

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ: ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Σχοινοχωρίτη Ο., Ιωακειμίδης Μ., Χονδρογιάννη Μ., Ζόμπολα Χ., Λιαντινιώτη Χ., Ρουσσopoύλου Α., Τριανταφύλλου Σ., Αντωνέλου Ρ., Παλαιοδήμου Λ., Βουμβουράκης Κ., Τσιβγούλης Γ.

Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν», Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.

Περίληψη

Η περιοδοντική νόσος (Π.Ν.) συνιστά χρόνια προϊούσα λοίμωξη των περιοδοντικών ιστών, οφειλόμενη σε Gram-αρνητικά βακτήρια, που καλούνται «περιοδοντοπαθογόνα» και ενεργοποιούν τοπικές και συστηματικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Πρόσφατα η Π.Ν. έχει αναγνωρισθεί ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου, με οξείες εκδηλώσεις τα στεφανιαία επεισόδια και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (Α.Ε.Ε.).

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της σύγχρονης διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με τους πιθανούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, που εμπλέκονται στην συσχέτιση της Π.Ν. με την αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο, καθιστώντας την παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση Α.Ε.Ε.

Με βάση τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα η εν λόγω συσχέτιση αποδίδεται στους εξής πιθανούς μηχανισμούς: α) ύπαρξη κοινών παραγόντων κινδύνου, β) ύπαρξη κοινής γενετικής προδιάθεσης και για τις δύο νόσους και γ) ύπαρξη παθοφυσιολογικών οδών, που συνδέουν την οφειλόμενη στην Π.Ν. συστηματική φλεγμονή με την αθηρογένεση. Τέλος, τα τελευταία χρόνια διερευνάται, εάν και κατά πόσον οι απευθείας δράσεις των εισερχόμενων στην συστηματική κυκλοφορία περιοδοντοπαθογόνων βακτηρίων συμβάλλουν στην αθηροσκληρωτική διαδικασία και στην ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, που οδηγεί στην εκδήλωση οξέων θρομβοεμβολικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένων και των ισχαιμικών Α.Ε.Ε.

Λέξεις ευρετηρίου: περιοδοντική νόσος, αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσος, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, περιοδοντοπαθογόνα βακτήρια, φλεγμονή, αθηροσκληρώση.

ASSOCIATION MECHANISMS BETWEEN PERIODONTAL DISEASE AND STROKE: A REVIEW OF THE LITERATURE

Schoinochoriti O., Ioakeimidis M., Chondrogianni M., Zompola C., Liantinioti C., Roussopoulou A., Triantafyllou S., Antonelou R., Palaiodimou L., Voumvourakis K., Tsigoulis G.

Second Department of Neurology, Attikon Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Abstract

Periodontal disease is a chronic progressive infectious disease of the periodontal tissues, caused by Gram-negative bacteria that are called 'periodontal pathogens' and induce local and systemic inflammation. Recently, periodontal disease has been identified as a risk factor for atherosclerotic vascular disease, including acute coronary syndromes and ischemic stroke.

The present narrative reviews aims to highlight the current literature regarding the pathophysiological mechanisms that may be involved in the association between periodontal disease and cerebrovascular diseases attempting to provide observational evidence for a causal relationship linking periodontal disease with cerebral ischemia. This association may be attributed to the following potential mechanisms: a) presence of common risk factors for both diseases, b) presence of a common genetic predisposition to both diseases and c) presence of pathophysiological pathways, connecting the periodontal-related systemic inflammation with atherogenesis and atherothrombosis.

In conclusion, this review will outline whether and to what extent the direct effects of periodontal pathogen may promote the atherosclerotic process and plaque rupture which in turn may lead to thromboembolism and ischemic stroke.

Key words: periodontal disease; atherosclerotic vascular disease; stroke; ischemic, periodontal pathogens; inflammation; atherosclerosis.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η περιοδοντική νόσος (Π.Ν.) συνιστά χρόνια προ-ϊούσα ροίμωξη των περιοδοντικών ιστών (= ιστών που στηρίζουν τα δόντια), δυναμικά εξελισσόμενη σε απώλεια των δοντιών.¹⁻³ Στην έναρξη και προοδευτική επιδείνωσή της εμπλέκονται Gram-αρνητικά βακτήρια, όπως *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (A.a.) και *Prevotella intermedia* (P.i.), που καλούνται «περιοπαθογόνα» και ενεργοποιούν τοπικές και συστηματικές ανοσολογικές και φλεγμονώδεις αντιδράσεις.¹⁻⁴

Η επίπτωσή της Π.Ν. παρουσιάζει ευρεία γεωγραφική κατανομή, αφορώντας μέχρι και 50% των ατόμων άνω των 50 ετών στις ανεπτυγμένες χώρες, όπου η γήρανση του πληθυσμού σε συνδυασμό με την βελτιωμένη προσβασιμότητα και υψηλή ποιότητα οδοντιατρικών υπηρεσιών έχουν αυξήσει τον αριθμό των ενδοδόντων ηλικιωμένων.^{3,5-8} Ωστόσο, η έλλειψη καθολικά αποδεκτού ορισμού και οι δυσκολίες στην διάγνωση της Π.Ν., που προϋποθέτει διεξοδική κλινική ή/και ακτινογραφική εξέταση, δυσχεραίνουν την εξακρίβωση των επιδημιολογικών της χαρακτηριστικών.^{4,7,9}

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες καταγράφεται βιβλιογραφικά αυξανόμενο ενδιαφέρον σχετικά με την σημασία της Π.Ν. ως παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου (Α.Α.Ν.), με οξείες εκδηλώσεις τα στεφανιαία (στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αιφνίδιος καρδιακός θάνατος) και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (Α.Ε.Ε.).

Η διαπίστωση κλινικά σημαντικής συσχέτισης μεταξύ Π.Ν. και Α.Ε.Ε. έχει τεράστια σημασία, δεδομένων της υψηλής επίπτωσης αυτών των δύο νοσολογικών οντοτήτων, του οικονομικού κόστους της περίθαλψης των πασχόντων από αυτές και της πιθανής επίδρασης στην δημόσια υγεία, εάν καθίστατο δυνατή η τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου ή/και η θεραπεία τους.^{6,10} Ωστόσο, αν και η τρέχουσα σχετική βιβλιογραφία προσανατολίζεται προς μια μετρίου βαθμού συσχέτιση μεταξύ της Π.Ν. και Α.Ε.Ε., η ακριβής φύση και η ερμηνεία της συσχέτισης αυτής παραμένουν αμφιλεγόμενες.^{7,9,11-13}

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της σύγχρονης διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, που πιθανολογείται ότι εμπλέκονται στην συσχέτιση Π.Ν. και Α.Α.Ν., καθιστώντας την παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση Α.Ε.Ε.

Α) Συσχέτιση αποδιδόμενη σε κοινούς παράγοντες κινδύνου

Η περιοδοντική νόσος (Π.Ν.) και η αγγειακή αθηροσκληρωτική νόσος (Α.Α.Ν.), της οποίας οξεία εκδήλωση συνιστούν τα Α.Ε.Ε., παρουσιάζουν πολλούς κοινούς παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία, το άρρεν φύλο, η χαμηλή εκπαιδευτική και κοινωνικο-οικονο-

μική στάθμη, το στρες, το κάπνισμα, η παχυσαρκία και συστηματικά νοσήματα, όπως η αρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης. Αυτό συνηγορεί υπέρ της ύπαρξης αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ τους (**Εικόνα 1**).^{7,14-18}



Εικόνα 1: Σχηματική απεικόνιση της σημασίας ορισμένων ενδεικτικών κοινών παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση) για την συσχέτιση μεταξύ περιοδοντικής νόσου (Π.Ν.) και αγγειακής αθηροσκληρωτικής νόσου (Α.Α.Ν.).

Η επικάλυψη των παραγόντων κινδύνου για τις δύο νοσολογικές οντότητες οδηγεί σε μια πλησυστική συσχέτιση, χωρίς αυτές να συνδέονται πραγματικά αιτιολογικά, δηλαδή ως αποτέλεσμα «σύγχυσης».^{14,19} Για παράδειγμα, το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την Π.Ν. και τα Α.Ε.Ε., λειτουργώντας ως συγχυτικός παράγοντας και τροποποιητής του αποτελέσματος, καθώς η διακοπή του καπνίσματος συνεισφέρει στην πρόληψη και της Π.Ν. και των Α.Ε.Ε. Κατά συνέπεια, προκειμένου να αποφευχθεί η συγχυτική επίδραση του καπνίσματος στην διερεύνηση της συσχέτισης Π.Ν. και Α.Ε.Ε., απαιτείται σχολαστική στατιστική προσαρμογή των αποτελεσμάτων σχετικών μελετών.^{10,20} Ωστόσο, πρόσφατα αποτελέσματα μελετών διασταύρωσης²¹ και προοπτικών μελετών^{22,23} συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ Π.Ν. και Α.Α.Ν. ανεξάρτητης του καπνίσματος (σε μη καπνιστές).

Γενικότερα, για την αξιόπιστη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ Π.Ν. και Α.Α.Ν. απαιτείται σχολαστικός στατιστικός έλεγχος όλων των κοινών για τα δύο νοσήματα παραγόντων κινδύνου,^{8,19} χωρίς να αποκλείεται η ύπαρξη αγνώστων ακόμη κοινών παραγόντων κινδύνου, των οποίων η συγχυτική επίδραση δεν είναι δυνατόν να ελεγχθεί.^{15,20}

Ακόμη, η Π.Ν. επιδρά σε αρκετούς καλά τεκμηριωμένους παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση Α.Ε.Ε. (όπως ολική χοληστερόλη, LDL, HDL, CRP και ινωδογόνο) αυξάνοντας λογαριθμικά το συνολικό κίνδυνο εκδήλωσης ΑΕΕ.²⁴⁻³³

Β) Συσχέτιση αποδιδόμενη σε γενετική προδιάθεση και για τις δύο νόσους

Χωρίς να έχει τεκμηριωθεί πλήρως, υποστηρίζεται η ύπαρξη κοινής γενετικής προδιάθεσης για την Π.Ν.

και τα Α.Α.Ε., σχετικής με έναν υπερ-φλεγμονώδη φαινότυπο μονοκυττάρων-μακροφάγων ή γενετικούς πολυμορφισμούς του γονιδίου της IL-1.^{2,34,35} Έτσι, η συσχέτιση των δύο νοσημάτων αντικατοπτρίζει μια γενετικά προκαθορισμένη τάση του ατόμου να εκδηλώνει πληθωρικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις έναντι εγγενών (ηλικία, φύλο, γονίδια) ή εξωγενών (διατροφή, κάπνισμα, λοιμώδεις παράγοντες) «ερεθισμάτων», που προδιαθέτουν ταυτόχρονα στην ανάπτυξη Π.Ν. και αθηροσκληρώσεως, συνδέοντας την Π.Ν. με τα ισχαιμικά Α.Ε.Ε.^{2,13,15,32,34,35}

Γ) Συσχέτιση αποδιδόμενη σε παθοφυσιολογικές οδούς σύνδεσης της Π.Ν. με τα Α.Ε.Ε

Στην συσχέτιση μεταξύ Π.Ν. και Α.Ε.Ε. πιθανολογείται η εμπλοκή ποικίλων άμεσων και έμμεσων παθοφυσιολογικών μηχανισμών, μέσω των οποίων η Π.Ν. επιδρά στην έναρξη ή την πρόοδο της αθηροσκληρώσεως.^{2,10}

1. Έμμεσοι μηχανισμοί (διαμεσολαβούμενοι από τον ξενιστή)

Συστηματική φλεγμονή

Σύμφωνα με την θεωρία των κυτοκινών η έκλυση τους ως απάντηση του ξενιστή στα περιοδοντοπαθογόνα βακτήρια δεν ευθύνεται μόνο για την τοπική καταστροφή των περιοδοντικών ιστών αλλά πυροδοτεί μια συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση οξείας φάσης, με ανάλογη της βαρύτητας της Π.Ν. αύξηση συστηματικών φλεγμονωδών δεικτών (CRP, IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α), ινωδογόνου και άλλων θρομβογόνων παραγόντων.^{4,7,11,13,32,36-40}

Η χρόνια ήπια συστηματική φλεγμονή ευνοεί την έναρξη της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας και κατ'επέκταση αυξάνει τον κίνδυνο οξέων επεισοδίων Α.Α.Ν., όπως τα Α.Ε.Ε.^{7,11,13,25,41-44} Η CRP, οι κυτοκίνες και το ινωδογόνο δρουν αθηρογενετικά μέσω διαφορετικών μηχανισμών, όπως η πυροδοτούμενη από την CRP ενεργοποίηση του συμπληρώματος και η κινητοποίηση του μηχανισμού πήξεως από το ινωδογόνο.^{20,25,32,45} Η διαμεσολαβούμενη από κυτοκίνες έκφραση μορίων κυτταρικής προσκόλλησης (π.χ. ICAM-1, P-σελεκτίνες, β2-ιντεγκρίνες) στα ενδοθηλιακά κύτταρα επιτρέπει την αλληλεπίδρασή τους με τα χημειοτακτικά μεταναστεύοντα μονοκύτταρα, που διηθούν τον χώρο κάτω από το βλαβέν ενδοθήλιο και μετατρέπονται σε μακροφάγα.^{2,13} Οι εκλυόμενοι τοπικά από το ενδοθήλιο, τα μεταναστεύοντα μονοκύτταρα-μακροφάγα και οι ήλιες μυϊκές ίνες (Λ.Μ.Ι.) του αγγειακού τοιχώματος προκαλούν οξειδωση της LDL. Η πρόσληψη οξειδωθείσας LDL από τα μακροφάγα σηματοδοτεί την μετατροπή τους σε αφρώδη, που ακολουθείται από απελευθέρωση πλήθους προ-φλεγμονωδών κυτοκινών (IL-1β, TNF-α). Αυτές μεγεθύνουν την τοπική φλεγμονώδη αντίδραση και τα φαινόμενα, που οδηγούν στην αθηρογένεση ενώ με την απόπτωση των αφρώδων μακροφάγων απε-

λευθερώνονται λιπίδια, που συσσωρεύονται στον έσω χιτώνα του αγγείου.^{13,20,32,46-48}

Ακόμη, η χρόνια συστηματική φλεγμονή της Π.Ν., αυξάνοντας την διάμετρο και ελαττώνοντας την διατμητική τάση στο τοίχωμα της κοινής καρωτίδας, προκαλεί τοπικά προ-αθηρογόνες συνθήκες ροής, δηλ. τροποποιεί δυσμενώς το αιμοδυναμικό προφίλ, συμβάλλοντας τουλάχιστον εν μέρει στην αθηροσκληρυνση της καρωτίδας.⁴⁹ Επιπλέον, η χρόνια φλεγμονή της Π.Ν., αυξάνει τα επίπεδα ινωδογόνου, τον αριθμό των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων και το ιξώδες του αίματος, διαμορφώνοντας μια κατάσταση υπερπηκτικότητας, η οποία επιτείνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων.^{2, 33}

Οι ανωτέρω αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε ενδοθήλιο, μονοκύτταρα-μακροφάγα, Λ.Μ.Ι. και αιμοπετάλια, που ενεργοποιούνται στα πλαίσια της σχετιζόμενης με την Π.Ν. συστηματικής φλεγμονής συμβάλλοντας έμμεσα στην πρόοδο της αθηροσκληρώσεως (χρόνια Α.Α.Ν.) αλλά και στην ρήξη προϋπάρχουσας αθηρωματικής πλάκας και την προαγωγή θρομβοεμβολικών επεισοδίων (π.χ. Α.Ε.Ε.) αποδίδονται σχηματικά στην **Εικόνα 2**.



Εικόνα 2: Σχηματική απεικόνιση της επίδρασης της επίδρασης της Π.Ν. συστηματικής φλεγμονής στην παθογένεια της αθηροσκληρώσεως και την ανάπτυξη οξέων επεισοδίων Α.Α.Ν. (Τροποποιημένη από την βιβλιογραφία)⁵⁰

Μοριακός μιμητισμός ('molecular mimicry')

Το φαινόμενο του μοριακού μιμητισμού έχει επίσης συζητηθεί ως πιθανός παθοφυσιολογικός μηχανισμός σύνδεσης της Π.Ν. με τα Α.Α.Ε. Το φαινόμενο παρατηρείται, όταν υπάρχουν ομοιότητες στην αλληλεπίδραση μεταξύ ξένων πεπτιδίων και πεπτιδίων του ξενιστή, που προκαλούν διασταυρούμενη ευαισθητοποίηση Β- και Τ-λεμφοκυττάρων με αποτέλεσμα αυτοάνοση βλάβη.⁵¹

Για παράδειγμα, ως αποτέλεσμα μοριακού μιμητισμού παράγονται αντισώματα έναντι της καλώς διατηρημένης πρωτεΐνης θερμικού σοκ ('heat shock protein' HSP) HSP60 του περιοδοντοπαθογόνου

Porphyromonas gingivalis (*P.g.*) με διασταυρούμενη αντιδραστικότητα έναντι της HSP60, που εκφράζεται στο ενεργοποιημένο ενδοθήλιο, τα μακροφάγα και τις Λ.Μ.Ι. του ξενιστή.^{13,20,52,53} Έτσι, πιθανολογείται ότι όχι μόνο η ενδοθηλιακή βλάβη επιδεινώνεται από την παραγωγή ειδικών αντισωμάτων έναντι HSPs της *P.g.* και άλλων περιοδοντοπαθογόνων⁵⁴ αλλά και ότι τα εν λόγω αντισώματα παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντιδραστικότητα προς τις HSPs κυττάρων του ξενιστή, όπως τα ενδοθηλιακά κυττάρα.⁵⁵

Τα ειδικά για την καρδιολιπίνη αντισώματα, που ανιχνεύονται σε υψηλούς τίτλους σε μερίδα ασθενών με περιοδοντίτιδα, παράγονται επίσης μέσω μοριακού μιμητισμού προς συγκεκριμένους επιτόπους πρωτεϊνών περιοδοντοπαθογόνων μικροβίων. Η σημασία τους στην αθηροσκληρήνωση περιγράφεται στην συνέχεια. Τα παραπάνω φαίνεται να διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στην επιτάχυνση της αθηροσκληρήνωσης σε ασθενείς με Π.Ν. και εξηγούν τουλάχιστον εν μέρει την συσχέτιση μεταξύ Π.Ν. και Α.Α.Ν.¹⁰

2. Άμεσοι μηχανισμοί

Βακτηριαμία (είσοδος περιοδοντοπαθογόνων στην συστηματική κυκλοφορία)

Η Π.Ν. συμβάλλει επίσης άμεσα στην παθογένεια της αθηροσκληρήνωσης μέσω απευθείας επιδράσεων των περιοδοντοπαθογόνων βακτηρίων και των προϊόντων τους, που εισέρχονται στην συστηματική κυκλοφορία, στο αρτηριακό ενδοθήλιο.

Η συνολική επιφάνεια των θυλάκων σε ασθενείς με περιοδοντίτιδα υπολογίζεται μεταξύ 8 και 20 cm² ενώ η εξέλιξη/έλκωση εντός του θυλάκων θέτει το βακτηριακό βιοφίλμ που τους επενδύει, σε στενή εγγύτητα με τα παρακείμενα αγγεία.⁵⁶ Η Π.Ν. προκαλεί ποληλαπλή σύντομα επεισόδια βακτηριαμίας (π.χ. κατά την διάρκεια της μάσησης, των χειρισμών της στοματικής υγιεινής ή των θεραπευτικών παρεμβάσεων στο περιοδόντιο).^{10,57} Περισσότερα από 275 είδη βακτηρίων, ανάμεσα στα οποία εκπρόσωποι της υπερουλικής οδοντικής μικροβιακής πλάκας (Ο.Μ.Π.) και περιοδοντοπαθογόνα της εν τω βάθει υποουλικής τρυγίας, έχουν απομονωθεί σε καλλιέργειες αίματος, ληφθείσες μετά από στοματική υγιεινή ή οδοντιατρικές πράξεις.^{58,59}

Μετά την είσοδό τους στην συστηματική κυκλοφορία τα βακτήρια της στοματικής κοιλότητας είτε υφίστανται φαγοκυττάρωση ή κυκλοφορούν ελεύθερα με ενδεχόμενη εξέλιξη τον ενοφθαλμισμό σε προϋπάρχουσες αθηρωματικές πλάκες.^{20,46} Έτσι, περιοδοντοπαθογόνα βακτήρια ή συστατικά τους έχουν ανιχνευθεί σε αθηρωματικές πλάκες ανθρώπων και ζωικών πειραματικών προτύπων, χωρίς να έχει διευκρινισθεί πλήρως η σημασία τους στην αθηροσκληρυντική διαδικασία.^{10,16,60}

Ο Chiu (1999) αναφέρθηκε πρώτος στην ανίχνευση του περιοδοντοπαθογόνου *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*) σε παρασκευάσματα από ενδαρτηρεκτομές

καρωτίδας,⁶¹ ακολουθούμενος από ερευνητές, που απομόνωσαν ποικίλα περιοδοντοπαθογόνα από αθηρωματικές πλάκες ποικίλης προέλευσης.⁶²⁻⁶⁴ Ακόμη, πλήθος μελετών ταυτοποίησαν γενετικό υλικό αλλά όχι βιώσιμα περιοδοντοπαθογόνα σε παρασκευάσματα αθηρωματικών πλάκων με ποικίλες τεχνικές (π.χ. PCR πραγματικού χρόνου, DNA-DNA υβριδισμό, φθορίζοντα *in situ* υβριδισμό κ.ά.).^{60,65-69} Αντίθετα, σε άλλες δεν κατέστη δυνατή η ανίχνευση περιοδοντοπαθογόνων ή γενετικού υλικού τους σε αθηρωματικές πλάκες.⁷⁰⁻⁷²

Οι εν λόγω μελέτες έχουν υποστεί κριτική για μεθοδολογικούς περιορισμούς⁷³ ενώ υποστηρίζεται, ότι τα ταυτοποιούμενα βακτήρια απλώς πρόσκεινται στις αθηρωματικές πλάκες, χωρίς να συμμετέχουν στην αθηρογένεση, καθώς οι ιδιότητες, που προϋποτίθενται από έναν μικροοργανισμό στοματικής προέλευσης για την προαγωγή της, διαφέρουν από τις απαιτούμενες για την καταστροφή των περιοδοντικών ιστών.^{10,13} Έτσι, το συνολικό μικροβιακό φορτίο στην συστηματική κυκλοφορία συνιστά μάλλον δείκτη επικινδυνότητας για την ανάπτυξη αθηροσκληρήνωσης, χωρίς να τεκμηριώνει *per se* την σημασία μεμονωμένων λοιμογόνων παραγόντων (π.χ. των περιοδοντοπαθογόνων βακτηρίων) στην παθογένειά της.⁷⁴

Ακόμη, υποστηρίζεται η ύπαρξη εναλλακτικών της βακτηριαμίας μηχανισμών, που εξηγούν την παρουσία περιοδοντοπαθογόνων σε αθηρωματικές πλάκες. Η *P.g.* έχει την ικανότητα επιβίωσης μέσα σε μακροφάγα⁷⁵ και δενδριτικά κύτταρα,⁷⁶ τα οποία αξιοποιεί ως οχήματα για την συστηματική διασπορά της. Επιπλέον, συνδέεται με τα ερυθροκύτταρα μέσω αιμοσυγκολλητινών, διαφεύγοντας την φαγοκυττάρωση και επιτυγχάνοντας τελικά ενοφθαλμισμό στο ενδοθήλιο απομακρυσμένων αθηρωματικών πλάκων.⁷⁷

Άμεσες επιδράσεις στο αγγειακό ενδοθήλιο (διείσδυση, ενεργοποίηση και απόπτωση)

Τα περιοδοντοπαθογόνα με διεισδυτική ικανότητα, όπως η *P.g.*, έχοντας προσεγγίσει το ενδοθήλιο αθηρωματικών πλάκων, ασκούν πλέον είτε τα ίδια είτε προϊόντα τους (π.χ. κροσσοί, αιμοσυγκολλητίνες, λιποποπολυσακχαρίτες LPS) επιδράσεις όπως διείσδυση, ποληλαπλυσιασμός και επαγωγή της απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων.^{13,20,78,79}

Σε μια πρωτοποριακή μελέτη οι Deshpande και συν. (1998) κατέδειξαν την δυνατότητα *in vitro* διείσδυσης της *P.g.* στο ενδοθήλιο κατόπιν έκφρασης κροσσών.⁷⁸ Σε μεταγενέστερη μελέτη οι Dorn και συν. (1999) διαπίστωσαν, ότι η ικανότητα διείσδυσης διαφοροποιείται ανά βακτηριακό στέλεχος. Έτσι, το στέλεχος 381 της *P.g.*, που εκφράζει κροσσούς, έχει μεγαλύτερη ικανότητα διείσδυσης, αντίστοιχη με του στελέχους 17 της *Prevotella intermedia* (*P.i.*) και πολύ μεγαλύτερη του στελέχους 23834 της *Eikenella corrodens*.⁷⁹ Επιπλέον, φαίνεται ότι ορισμένα είδη περιοδοντοπαθογόνων ενισχύουν την διεισδυτικότητα άλλων, καθώς ο ενο-

φθαλμισμός σε καλλιέργεια ενδοθηλιακών κυττάρων μικτού πληθυσμού *Fusobacterium nucleatum* και στελεχών *P.g.* αύξησε σημαντικά την διεισδυτική ικανότητα των τελευταίων.⁸⁰

Η είσοδος διεισδυτικών στελεχών *P.g.* στο ενδοθήλιο πυροδοτεί την έκφραση προ-φλεγμονωδών κυτοκινών (π.χ. IL-6, IL-8), χημειοκινών και μορίων κυταρικής προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1, σελεκτίνων E και P).⁸¹⁻⁸⁴ Αντίθετα, η χρήση αντιβιοτικών σε μυϊκό πειραματικό πρότυπο μειώνει την επαγόμενη από τον ενοφθαλμισμό του ενδοθηλίου με *P.g.* συστηματική έκλυση κυτοκινών.⁸⁵ Επίσης, η διείσδυση στο ενδοθήλιο του στελέχους 381 της *P.g.* έχει προ-πηκτικές επιδράσεις, καθώς επάγει μείωση της έκλυσης και της δραστηριότητας του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου με ταυτόχρονη αύξηση της έκφρασης και της δραστηριότητας του αναστολέα του.⁸⁶ Επιπλέον, οι κροσσοί της *P.g.* επάγουν την έκφραση στο ενδοθήλιο της πρωτεΐνης MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), που δρα χημειοτακτικά για τα μονοκύτταρα.⁸⁷ Παρόμοια, διαλυτά προϊόντα της *Eikenella corrodens* επάγουν την έκφραση ICAM-1, VCAM-1, σελεκτίνης E και IL-8 στο ενδοθήλιο, διεγείροντας παράλληλα την παραγωγή VEGF (vascular endothelial growth factor), που ενεργοποιεί τον πολυπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων.⁸⁸

Άλλη δράση των περιοδοντοπαθογόνων στο ενδοθήλιο είναι η αύξηση της έκφρασης μεταλλο-πρωτεασών μήτρας MMPs, που συμβάλλουν στην ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και στον σχηματισμό θρόμβου.¹³ Έτσι, έχει διαπιστωθεί ότι το περιοδοντοπαθογόνο *A. actinomycetemcomitans* (*A.a.*) επάγει την έκφραση της MMP-9 στο ενδοθήλιο της αορτής.⁸⁹

Εκτός από τους κροσσούς, που είναι απαραίτητοι για την πρόσφυση και την διείσδυση στα ενδοθηλιακά κύτταρα, η *P.g.* διαθέτει και άλλους λοιμογόνους παράγοντες όπως ενδοπεπτιδάσες, που καλούνται 'gingipains' (gp).^{90,91} Οι gp είναι μια οικογένεια παρόμοιων με την τρυψίνη ενδοπεπτιδάσων κυστεΐνης, που θεωρούνται υπεύθυνες για το 85% της συνολικής πρωτεολυτικής δραστηριότητας της *P.g.* Διακρίνονται σε αυτές, που υδρολύουν τον δεσμό με την αργινίνη (Rgp) και περιλαμβάνουν την υψηλής μοριακής μάζας HRgpA και την RgpB και στην K (Kgp), που υδρολύει τον δεσμό με την λυσίνη.^{90,91}

Ανάμεσα στις αναφερόμενες επιδράσεις των gp της *P.g.* στα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι η απώλεια της ικανότητας προσκόλλησής τους και η προαγωγή της απόπτωσής τους.^{92,93} Ακόμη, έχει παρατηρηθεί ότι η Kgp, δρώντας αντίθετα από τους κροσσούς της *P.g.*,^{83,87} προκαλεί μείωση της έκφρασης IL-8 και MCP-1.⁹⁴

Άμεσες επιδράσεις σε κύτταρα φλεγμονής, λείες μυϊκές ίνες (ΛΜΙ) και αιμοπετάλια

Συμπλεγμάτα Rgp και Kgp της *P.g.*, υδρολύοντας παραγόμενες από τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα κυτοκίνες (IL-2, IL-4, IL-5), διαφοροποιούν τις διαμεσοθαβούμενες από αυτές φλεγμονώδεις αντιδράσεις,

όπως η ενεργοποίηση και ο πολυπλασιασμός των B-λεμφοκυττάρων, η αλληλεπίδρασή τους με τα T- και η παραγωγή ανοσοσφαιρινών.⁹⁵⁻⁹⁷

Οι gp της *P.g.* επίσης πρωτεολύουν το CD14 των μονοκυττάρων και τον υποδοχέα C5a των ουδετερόφιλων, αναστέλλοντας την αναγνώριση της *P.g.* από τα μονοκύτταρα και την χημειοταξία των ουδετερόφιλων αντίστοιχα.^{98,99} Επίσης, πρωτεολύοντας τον TNF διακόπτουν την επικοινωνία μεταξύ φλεγμονωδών κυττάρων, αναστέλλοντας την ανοσολογική απάντηση του ξενιστή.¹⁰⁰

Άλλη εμπλεκόμενη στην αθηρογένεση δράση των Rgp της *P.g.* είναι, ότι διεγείρουν την σηματοδοτούμενη από την πρόσληψη οξειδωθίσας LDL μετάπτωση των μακροφάγων σε αφρώδη μέσω πρωτεόλυσης της αποB-100 πρωτεΐνης της LDL.^{101,102} Ακόμη, οι Rgp, της *P.g.* πιθανώς ενεργοποιούν λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια στην παραγωγή μεταβολιτών ενεργού οξυγόνου, με αποτέλεσμα οξείδωση της LDL, δημιουργία αφρώδων μακροφάγων και πολυπλασιασμό ινοβλαστών.¹⁰³ Ακόμη και μεμονωμένος ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS) της *P.g.*, όχι μόνο επάγει δοσοεξαρτώμενα την δημιουργία αφρώδων μακροφάγων¹⁰⁴ αλλά και διεγείρει την έκφραση σε αυτά σχετιζόμενων με την αθηρογένεση γονιδίων.^{105,106}

Επιπλέον, οι gp της *P.g.*, αυξάνοντας την έκφραση μορίων όπως η αγγειοποιητίνη 1 και 2, προάγουν τον πολυπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών (Λ.Μ.Ι.) του τοιχώματος των αγγείων και την παραγωγή μεταλλο-πρωτεασών μήτρας (MMPs), με αποτέλεσμα ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και απόφραξη του αγγείου από τον σχηματιζόμενο θρόμβο.^{20,90,107}

Εξάλλου, οι gp της *P.g.* αλληλεπιδρώντας με υποδοχείς (π.χ. toll-like receptors, TLRs) των αιμοπεταλίων, αυξάνουν τα επίπεδα ενδοκυττάρου ασβεστίου και ενεργοποιούν την συσσώρευσή τους.^{108,109} Η επερχόμενη με την απόπτωση του ενδοθηλίου έκθεση της υποκείμενης βασικής μεμβράνης επιτρέπει αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με κολληγόνο και πρωτεΐνες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, επάγοντας την ενεργοποίησή τους προς σχηματισμό θρόμβου.^{15,110,111} Η επαγόμενη από την *P.g.* συσσώρευση αιμοπεταλίων διευκολύνεται από αλληλεπίδραση των αιμοσυγκολλητινών της με την γλυκοπρωτεΐνη IIb-IIIa (ιντεγκρίνη αIIbβ3) της επιφάνειάς τους, κατόπιν σχηματισμού γέφυρας ινωδογόνου.¹¹²

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί η σημασία στην αθηροσκλήρυνση των ειδικών για την καρδιολιπίνη αντισωμάτων, που έχουν ανιχνευθεί σε υψηλούς τίτλους στο ουλικό υγρό και τον ορό μερίδας ασθενών με περιοδοντίτιδα.¹¹³⁻¹¹⁵ Αυτά τα προ-θρομβωτικά αντισώματα, που επάγουν την ενεργοποίηση και συσσώρευση αιμοπεταλίων, παράγονται ως αποτέλεσμα μοριακού μιμητισμού έναντι συγκεκριμένων πρωτεϊνικών επιτόπων περιοδοντοπαθογόνων, όπως οι Rgp της *P.g.* και η φωσφογλυκερινική κινάση του *Treponema denticola*.^{90,114-117}

2. Newman M.G., Takei H.H., Klokkevold P.R., Carranza F.A., "Carranza's Clinical Periodontology", 12th Ed., Saunders 2014.
3. Pihlstrom B.L., Michalowicz B.S., Johnson N.W., "Periodontal diseases" *Lancet* 366: 1809-1820, 2005.
4. Noack B., Genco R.J., Trevisan M., Grossi S., Zambon J.J., De Nardin E., "Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level", *J Periodontol* 72: 1221-1227, 2001.
5. Dhadse P., Gattani D., Mishra R., "The link between periodontal disease and cardiovascular disease: How far we have come in last two decades?", *J Indian Soc Periodontol* 14: 148-154, 2010.
6. Janket S.J., Baird A.E., Chuang S.K., Jones J.A., "Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke", *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 95: 559-569, 2003.
7. Belstrøm D., Damgaard C., Nielsen C.H., Holmstrup P., "Does a causal relation between cardiovascular disease and periodontitis exist?", *Microbes Infect* 14: 411-418, 2012.
8. Joshipura K.J., Hung H.C., Rimm E.B., Willett W.C., Ascherio A., "Periodontal disease, tooth loss, and incidence of ischemic stroke", *Stroke* 34: 47-52, 2003.
9. Dörfer C.E., Becher H., Ziegler C.M., Kaiser C., Lutz R., Jörss D., et al, "The association of gingivitis and periodontitis with ischemic stroke", *J Clin Periodontol* 31: 396-401, 2004.
10. Lockhart P.B., Bolger A.F., Papapanou P.N., Osinbowale O., Trevisan M., et al, "Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association", *Circulation* 125: 2520-2544, 2012.
11. Mustapha I.Z., Debrey S., Oladubu M., Ugarte R., "Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis", *J Periodontol* 78: 2289-2302, 2007.
12. Persson G.R., Persson R.E., "Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk", *J Clin Periodontol* 35: 362-379, 2008.
13. Teles R., Wang C.Y., "Mechanisms involved in the association between periodontal disease and cardiovascular disease", *Oral Dis* 17: 450-461, 2011.
14. Demmer R.T., Desvarieux M., "Periodontal infections and cardiovascular disease: the heart of the matter", *JADA* 137Suppl: 14S-20S;quiz 38S, 2006.
15. Haynes W.G., Stanford C., "Periodontal disease and atherosclerosis – from dental to arterial plaque", *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 1309-1311, 2003.
16. Izumi Y., Nagasawa T., Umeda M., et al, "Periodontitis and cardiovascular diseases: The link and relevant mechanisms", *Japan Dent Sci Rev* 45: 98-108, 2009.
17. Khader Y.S., Albashaireh Z., Alomari M.A., "Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis", *J Periodontol* 75: 1046-1053, 2004.
18. Hujoel P.P., Drangsholt M., Spiekerman C., DeRouen T.A., "Periodontal disease and coronary heart disease risk", *JAMA* 284: 1406-1410, 2000.
19. Joshipura K., Zavallos J.C., Ritchie C.S., "Strength of evidence relating periodontal disease and atherosclerotic disease", *Compend Contin Educ Dent* 30: 430-439, 2009.
20. Kerschull M., Demmer R.T., Papapanou P.N., "Gum bug, leave my heart alone!" – epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis", *J Dent Res* 89: 879-902, 2010.
21. Sim S.J., Kin H.D., Moon J.Y., Zavras A.I., Zdanowicz J., et al, "Periodontitis and the risk of non-fatal stroke in Korean adults", *J Periodontol* 79: 1652-1658, 2008.
22. Pussinen P.J., Alfthan G., Jousilahti P., Paju S., Tuomilehto J., "Systemic exposure to *Porphyromonas gingivalis* predicts incident stroke", *Atherosclerosis* 193: 222-228, 2007.
23. Dorn J.M., Genco R.J., Grossi S.G., Falkner K.L., Hovey K.M., Iacoviello L., et al, "Periodontal disease and recurrent cardiovascular events in survivors of myocardial infarction (MI): the Western New York Acute MI Study" *J Periodontol* 81: 502-511, 2010.
24. Vilkkuna-Rautiainen T., Pussinen P.J., Roivainen M., et al, "Serum antibody response to periodontal pathogens and herpes simplex virus in relation to classic risk factors of cardiovascular disease" *Int J Epidemiol* 35: 1486-1494, 2006.
25. Wu T., Trevisan M., Genco R.J., Falkner K.L., Dorn J.P., Sempos C.T., "Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen" *Am J Epidemiol* 151: 273-282, 2000.
26. Katz J., Flugelman M.Y., Goldberg A., Heft M., "Association between periodontal pockets and elevated cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels" *J Periodontol* 73: 494-500, 2002.
27. Furuichi Y., Shimotsu A., Ito H., Namariyama Y., Yotsumoto Y., et al, "Associations of periodontal status with general health conditions and serum antibody titers for *Porphyromonas*

- gingivalis and *Actinobacillus actinomycetem-comitans*" *J Periodontol* 74: 1491-1497, 2003.
28. Joshipura K.J., Wand H.C., Merchant A.T., Rimm E.B., "Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease" *J Dent Res* 83: 151-155, 2004.
 29. Buhlin K., Gustafsson A., Pockley A.G., Frostegård J., Klinge B., "Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis" *Eur Heart J* 24: 2099-2107, 2003.
 30. Buhlin K., Hultin M., Norderyd O., Persson L., et al, "Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis" *J Clin Periodontol* 36: 541-549, 2009.
 31. Wu T., Trevisan M., Genco R.J., Dorn J.P., Falkner K.L., Sempos C.T., "Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the First National Health and Nutrition Examination Survey and its follow-up study" *Arch Intern Med* 160: 2749-2755, 2000.
 32. Pink C., Kocher T., Meisel P., Dörr M., Markus M.R., et al, "Longitudinal effects of systemic inflammation markers on periodontitis" *J Clin Periodontol* 42: 988-997, 2015.
 33. Schenkein H.A., Loos B.G., "Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases and cardiovascular diseases" *J Periodontol* 84: S51-S69, 2013.
 34. Kornman K.S., Duff G.W., "Candidate genes as potential links between periodontal and cardiovascular diseases" *Ann Periodontol* 6: 48-57, 2001.
 35. Kornman K., Duff G., Reily P., "A critical assessment of interleukin-1 (IL-1) genotyping when used in a genetic susceptibility test for severe chronic periodontitis". *J Periodontol* 73: 1553-1556, 2002.
 36. D'Aiuto F., Ready D., Tonetti M.S., "Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk" *J Periodont Res* 39: 236-241, 2004.
 37. D'Aiuto F., Parkar M., Tonetti M.S., "Acute effects of periodontal therapy on bio-markers of vascular health", *J Clin Periodontol* 34: 124-129, 2007.
 38. Loos B.G., Craandijk J., Hoek F.J., Wertheim-van Dillen P.M., van der Velden U., "Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients", *J Periodontol* 71: 1528-1534, 2000.
 39. Ebersole J.L., Cappelli D., Mathys E.C., Steffen M.J., Singer R.E., Montgomery M., et al, "Periodontitis in humans and non-human primates: oral-systemic linkage inducing acute phase proteins" *Ann Periodontol* 7: 102-111, 2002.
 40. Loos B.G., "Systemic markers of inflammation in periodontitis" *J Periodontol* 76: 2106-2115, 2005.
 41. Hosomi N., Aoki S., Matsuo K., et al, "Association of serum anti-periodontal pathogen antibody with ischemic stroke" *Cerebrovasc Dis* 34: 385-392, 2012.
 42. Ridker P.M., Silvertown J.D., "Inflammation, C-reactive protein and atherothrombosis" *J Periodontol* 79: 1544-1551, 2008.
 43. Cotti E., Dessi C., Piras A., Mercurio G., "Can a chronic dental infection be considered a cause of cardiovascular disease? A review of the literature" *Int J Cardiol* 148: 4-10, 2011.
 44. Passbender K., Kossol S., Kammer T.H., et al, "Proinflammatory cytokines in serum of patients with acute cerebral ischemia: kinetics of secretion and relation to the extent of brain damage and outcome of disease" *J Neurol Sci* 1994; 122: 135-139.
 45. Genco R., Offenbacher S., Beck J., "Periodontal disease and cardiovascular disease: Epidemiology and possible mechanisms" *JADA* 133: 14s-22s, 2002.
 46. Niedzielska I., Janic T., Cierpka S., Swietochowska E., "The effect of chronic periodontitis on the development of atherosclerosis: Review of the literature" *Med Sci Monit* 14: RA103-106, 2008.
 47. Kuramitsu H.K., Kang I.C., Qi M., "Interactions of *Porphyromonas gingivalis* with host cells: implications for cardiovascular diseases" *J Periodontol* 74: 85-89, 2003.
 48. Madamanchi N.R., Vendrov A., Reenge M.S., "Oxidative stress and vascular disease" *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 29-38, 2005.
 49. Carallo C., Fortunato L., de Franceschi M.S., et al, "Periodontal disease and carotid atherosclerosis: Are hemodynamic forces a link?" *Atherosclerosis* 213: 263-267, 2010.
 50. www.periobasics.com
 51. Kohm A.P., Fuller K.G., Miller S.D., "Mimicking the way to autoimmunity: an evolving theory of sequence and structural homology" *Trends Microbiol* 11: 101-105, 2003.
 52. Wick G., Schett G., Amberger A., et al, "Is atherosclerosis an immunologically mediated disease?" *Immunol Today* 16: 27-33, 1995.
 53. Ford P., Gemmell E., Walker P., et al, "Characterization of heat shock protein-specific T cells in atherosclerosis" *Clin Diagn Lab Immunol* 12: 259-267, 2005.
 54. Seymour G.J., Ford P.J., Cullinan M.P., Leishman S., Yamazaki K., "Relationship between periodontal infections and systemic disease" *Clin Microbiol Infect* 13: 3-10, 2007.
 55. Tabeta K., Yamazaki K., Hotokezaka H., Yoshie H., Hara K., "Elevated humoral immune response to heat shock protein 60 (hsp60) family in periodontitis patients" *Clin Exp Immunol* 120: 285-293, 2000.

56. Hujoel P.P., White B.A., García R.I., Listgarten M.A., "The dentogingival epithelial surface area revisited" *J Periodontal Res* 36: 48-55, 2001.
57. Forner L., Larsen T., Kilian M., Holmstrup P., "Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation" *J Clin Periodontol* 33: 401-407, 2006.
58. Lockhart P.B., Brennan M.T., Sasser H.C., Fox P.C., Paster B.J., Bahrani-Mougeot F.K., "Bacteremia associated with tooth-brushing and dental extraction" *Circulation* 117: 3118-3125, 2008.
59. Bahrani-Mougeot F.K., Paster B.J., Coleman S., Ashar J., Barbuto S., Lockhart P.B., "Diverse and novel oral bacterial species in blood following dental procedures" *J Clin Microbiol* 46: 2129-2132, 2008.
60. Elkaïm R., Dahan M., Kocgozlu L., Werner S., Kanter D., Kretz J.G., et al, "Prevalence of periodontal pathogens in subgingival lesions, atherosclerotic plaques and healthy blood vessels: a preliminary study" *J Periodontal Res* 43: 224-231, 2008.
61. Chiu B., "Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques" *Am Heart J* 138: S534-S536, 1999.
62. Haraszthy V.I., Zambon J.J., Trevisan M., et al, "Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic plaques" *J Periodontol* 71: 1554-1560, 2000.
63. Padilla C., Lobos O., Hubert E., et al, "Periodontal pathogens in atherosclerotic plaques isolated from patients with chronic periodontitis" *J Periodontal Res* 41: 350-353, 2006.
64. Kozarov E.V., Dorn B.R., Shelburne C.E., Dunn W.A. Jr, Progulske-Fox A., "Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*" *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:e17-18, 2005.
65. Fiehn N.E., Larsen T., Christiansen N., et al, "Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels" *J Periodontol* 76: 731-736, 2005.
66. Kozarov E., Sweier D., Shelburne C., et al, "Detection of bacterial DNA in atherosclerotic plaques by quantitative PCR" *Microbes Infect* 8: 687-693, 2006.
67. Pucar A., Milasin J., Lekovic V., Vukadinovic M., Ristic M., Putnik S., et al, "Correlation between atherosclerosis and periodontal putative pathogenic bacterial infections in coronary and internal mammary arteries" *J Periodontol* 78: 677-682, 2007.
68. Gaetti-Jardim E. Jr, Marcelino S.L., Feitosa A.C., Romito G.A., Avila-Campos M.J., "Quantitative detection of periodontopathic bacteria in atherosclerotic plaques from coronary arteries" *J Med Microbiol* 58: 1568-1575, 2009.
69. Cavrini F., Sambri V., Moter A., Servidio D., Marangoni A., Montebugnoli L., et al, "Molecular detection of *Treponema denticola* and *Porphyromonas gingivalis* in carotid and aortic atherosclerotic plaques by FISH: report of two cases" *J Med Microbiol* 54: 93-96, 2005.
70. Romano F., Barbui A., Aimetti M., "Periodontal pathogens in periodontal pockets and in carotid atherosclerotic plaques" *Minerva Stomatol* 56: 169-179, 2007.
71. Aimetti M., Romano F., Nessi F., "Microbiologic analysis of periodontal pockets and carotid atherosclerotic plaques in advanced chronic periodontitis patients" *J Periodontol* 78: 1718-1723, 2007.
72. Cairo F., Gaeta C., Dorigo W., et al, "Periodontal pathogens in atherosclerotic plaques. A controlled clinical and laboratory trial" *J Periodontal Res* 39: 442-446, 2004.
73. Ieven M.M., Hoymans V.Y., "Involvement of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerosis: more evidence for lack of evidence" *J Clin Microbiol* 43: 19-24, 2005.
74. Zhu J., Quyyumi A.A., Norman J.E., Csako G., Wacławski M.A., Shearer G.M., et al, "Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels" *Am J Cardiol* 85: 140-146, 2000.
75. Wang M., Shakhathreh M.A., James D., Liang S., Nishiyama S., Yoshimura F., et al, "Fimbrial proteins of *Porphyromonas gingivalis* mediate in vivo virulence and exploit TLR2 and complement receptor 3 to persist in macrophages" *J Immunol* 179: 2349-2358, 2007.
76. Carrion J., Scisci E., Miles B., Sabino G.J., Zeituni A.E., Gu Y., et al, "Microbial carriage state of peripheral blood dendritic cells (DCs) in chronic periodontitis influences DC differentiation, atherogenic potential" *J Immunol* 189: 3178-3187, 2012.
77. Belstrøm D., Holmstrup P., Damgaard C., Borch T.S., Skjød M.O., Bendtzen K., et al, "The atherogenic bacterium *Porphyromonas gingivalis* evades circulating phagocytes by adhering to erythrocytes" *Infect Immun* 79: 1559-1565, 2011.
78. Deshpande R.G., Khan M., Genco C.A., "Invasion strategies of the oral pathogen *Porphyromonas gingivalis*: implications for cardiovascular disease" *Invasion Metastasis* 18: 57-69, 1998.
79. Dorn B.R., Dunn W.A. Jr, Progulske-Fox A., "Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens" *Infect Immun* 67: 5792-5798, 1999.
80. Saito Y., Fujii R., Nakagawa K.I., Kuramitsu H.K., Okuda K., Ishihara K., "Stimulation of *Fusobacterium nucleatum* biofilm formation by *Porphyromonas gingivalis*" *Oral Microbiol Immunol* 23: 1-6, 2008.

81. Chou H.H., Yumoto H., Davey M., Takahashi Y., Miyamoto T., Gibson F.C. 3rd, et al, "Porphyromonas gingivalis fimbria-dependent activation of inflammatory genes in human aortic endothelial cells" *Infect Immun* 73: 5367-5378, 2005.
82. Khlgatian M., Nassar H., Chou H.H., Gibson F.C. 3rd, Genco C.A., "Fimbria-dependent activation of cell adhesion molecule expression in Porphyromonas gingivalis-infected endothelial cells" *Infect Immun* 70: 257-267, 2002.
83. Takahashi Y., Davey M., Yumoto H., Gibson F.C. 3rd, Genco C.A., "Fimbria-dependent activation of proinflammatory molecules in Porphyromonas gingivalis infected human aortic endothelial cells" *Cell Microbiol* 8: 738-757, 2006.
84. Ho Y.S., Lai M.T., Liu S.J., Lin C.T., Naruishi K., Takashiba S., et al, "Porphyromonas gingivalis fimbriae-dependent interleukin-6 autocrine regulation by increase of gp130 in endothelial cells" *J Periodontal Res* 44: 550-556, 2009.
85. Amar S., Wu S.C., Madan M., "Is Porphyromonas gingivalis cell invasion required for atherogenesis? Pharmacotherapeutic implications" *J Immunol* 182: 1584-1592, 2009.
86. Roth G.A., Moser B., Huang S.J., Brandt J.S., Huang Y., Papapanou P.N., et al, "Infection with a periodontal pathogen induces procoagulant effects in human aortic endothelial cells" *J Thromb Haemost* 4: 2256-2261, 2006.
87. Kang I.C., Kuramitsu H.K., "Induction of monocyte chemoattractant protein-1 by Porphyromonas gingivalis in human endothelial cells" *FEMS Immunol Med Microbiol* 34: 311-317, 2002.
88. Yumoto H., Yamada M., Shinohara C., Nakae H., Takahashi K., Azakami H., et al, "Soluble products from Eikenella corrodens induce cell proliferation and expression of interleukin-8 and adhesion molecules in endothelial cells via mitogen-activated protein kinase pathways" *Oral Microbiol Immunol* 22: 36-45, 2007.
89. Tuomainen A.M., Jauhiainen M., Kovanen P.T., Metso J., Paju S., Pussinen P.J., "Aggregatibacter actinomycetemcomitans induces MMP-9 expression and proatherogenic lipoprotein profile in apoE-deficient mice" *Microb Pathog* 44: 111-117, 2008.
90. George Hajishengallis., "Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation" *Nat Rev Immunol* 15: 30-44, 2015.
91. Zhang B., Sirsjö A., Khalaf H., Bengtsson T., "Transcriptional profiling of human smooth muscle cells infected with gingipain and fimbriae mutants of Porphyromonas gingivalis" *Sci Rep* 6: 21911, 2016.
92. Sheets S.M., Potempa J., Travis J., Casiano C.A., Fletcher H.M., "Gingipains from Porphyromonas gingivalis W83 induce cell adhesion molecule cleavage and apoptosis in endothelial cells" *Infect Immun* 73: 1543-1552, 2005.
93. Sheets S.M., Potempa J., Travis J., Fletcher H.M., Casiano C.A., "Gingipains from Porphyromonas gingivalis W83 synergistically disrupt endothelial cell adhesion and can induce caspase-independent apoptosis" *Infect Immun* 74: 5667-5678, 2006.
94. Nassar H., Chou H.H., Khlgatian M., Gibson F.C. 3rd, Van Dyke T.E., Genco C.A., "Role for fimbriae and lysine-specific cysteine proteinase gingipain K in expression of interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein in Porphyromonas gingivalis-infected endothelial cells" *Infect Immun* 70: 268-276, 2002.
95. Baba A., Kadowaki T., Asao T., Yamamoto K., "Roles for Arg- and Lys-gingipains in the disruption of cytokine responses and loss of viability of human endothelial cells by Porphyromonas gingivalis infection" *Biol Chem* 383: 1223-1230, 2002.
96. Khalaf H., Bengtsson T., "Altered T-cell responses by the periodontal pathogen Porphyromonas gingivalis" 7: e45192, 2012.
97. Tam V., O'Brien-Simpson N.M., Chen Y.Y., Sanderson C.J., Kinnear B., Reynolds E.C., "The RgpA-Kgp proteinase-adhesin complexes of Porphyromonas gingivalis inactivate the Th2 cytokines interleukin-4 and interleukin-5" *Infect Immun* 77: 1451-1458, 2009.
98. Sugawara S., Nemoto E., Tada H., Miyake K., Imamura T., Takada H., "Proteolysis of human monocyte CD14 by cysteine proteinases (gingipains) from Porphyromonas gingivalis leading to lipopolysaccharide hyporesponsiveness" *J Immunol* 165: 411-418, 2000.
99. Jagels M.A., Travis J., Potempa J., Pike R., Hugli T.E., "Proteolytic inactivation of the leukocyte C5a receptor by proteinases derived from Porphyromonas gingivalis" *Infect Immun* 64: 1984-1991, 1996.
100. Calkins C.C., Platt K., Potempa J., Travis J., "Inactivation of tumor necrosis factor-alpha by proteinases (gingipains) from the periodontal pathogen, Porphyromonas gingivalis. Implications of immune evasion" *J Biol Chem* 273: 6611-6614, 1998.
101. Miyakawa H., Honma K., Qi M., Kuramitsu H.K., "Interaction of Porphyromonas gingivalis with low-density lipoproteins: implications for a role for periodontitis in atherosclerosis" *J Periodontal Res* 39: 1-9, 2004.
102. Hashimoto M., Kadowaki T., Tsukuba T., Yamamoto K., "Selective proteolysis of apolipoprotein B-100 by Arg-gingipain mediates atherosclerosis progression accelerated by bacterial exposure" *J Biochem* 140: 713-723, 2006.

103. Bengtsson T., Karlsson H., Gunnarsson P., Skoglund C., Elison C., Leanderson P., et al, "The periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* cleaves apoB-100 and increases the expression of apoM in LDL in whole blood leading to cell proliferation" *J Intern Med* 263: 558-571, 2008.
104. Qi M., Miyakawa H., Kuramitsu H.K., "Porphyromonas gingivalis induces murine macrophage foam cell formation" *Microb Pathog* 35: 259-267, 2003.
105. Lei L., Li H., Yan F., Li Y., Xiao Y., "Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide alters atherosclerotic-related gene expression in oxidized low-density-lipoprotein-induced macrophages and foam cells" *J Periodontal Res* 46: 427-437, 2011.
106. Liu F., Wang Y., Xu J., Liu F., Hu R., Deng H., "Effects of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on the expression of key genes involved in cholesterol metabolism in macrophages" *Arch Med Sci* 12: 959-967, 2016.
107. Zhang B., Khalaf H., Sirsjö A., Bengtsson T., "Gingipains from the Periodontal Pathogen *Porphyromonas gingivalis* Play a Significant Role in Regulation of Angiopoietin 1 and Angiopoietin 2 in Human Aortic Smooth Muscle Cells" *Infect Immun* 83: 4256-4265, 2015.
108. Klarström Engström K., Khalaf H., Kälvegren H., Bengtsson T., "The role of *Porphyromonas gingivalis* gingipains in platelet activation and innate immune modulation" *Mol Oral Microbiol* 30: 62-73, 2015.
109. Loubakos A., Yuan Y.P., Jenkins A.L., Travis J., Andrade-Gordon P., Santulli R., et al, "Activation of protease-activated receptors by gingipains from *Porphyromonas gingivalis* leads to platelet aggregation: a new trait in microbial pathogenicity" *Blood* 97: 3790-3797, 2001.
110. Benedyk M., Mydel P.M., Delaleu N., Plaza K., Gawron K., Milewska A., et al, "Gingipains: Critical Factors in the Development of Aspiration Pneumonia Caused by *Porphyromonas gingivalis*" *J Innate Immun* 8: 185-198, 2016.
111. Herzberg M.C., Meyer M.W., "Effects of oral flora on platelets: possible consequence in cardiovascular disease" *J Periodontol* 67: 1138-1142, 1996.
112. Nakayama K., "Porphyromonas gingivalis cell-induced hemagglutination and platelet aggregation" *Periodontol* 2000 54: 45-52, 2010.
113. Schenkein H.A., Berry C.R., Burmeister J.A., Brooks C.N., Barbour S.E., Best A.M., et al, "Anti-cardiolipin antibodies in sera from patients with periodontitis" *J Dent Res* 82: 919-922, 2003.
114. Schenkein H.A., Best A.M., Brooks C.N., Burmeister J.A., Arrowood J.A., Kontos M.C., et al "Anti-cardiolipin and increased serum adhesion molecule levels in patients with aggressive periodontitis" *J Periodontol* 78: 459-466, 2007.
115. Chaston R., Sabatini R., Koertge T.E., Brooks C.N., Schenkein H.A., "Serum anticardiolipin concentrations in patients with chronic periodontitis following scaling and root planning" *J Periodontol* 85: 683-687, 2014.
116. Karnoutsos K., Papastergiou P., Stefanidis S., Vakaloudi A., "Periodontitis as a risk factor for cardiovascular disease: The role of anti-phosphorylcholine and anti-cardiolipin antibodies" *Hippokratia* 12: 144-149, 2008.
117. Han Y.W., Houcken W., Loos B.G., Schenkein H.A., Tezal M., "Periodontal disease, atherosclerosis, adverse pregnancy outcomes and head-and-neck cancer" *Adv Dent Res* 26: 47-55, 2014.