

A fogeredetű gyulladásos kórképek és a cardiovascularis megbetegedések összefüggései

Irodalmi áttekintés

DR. MARTOS RENÁTA, DR. MÁRTON ILDIKÓ

A szájüregi krónikus gyulladásos történések tartós ingert képeznek a szervezet védekező erői számára. A szájüregben jelen levő nagyszámú és változatos összetételű kórokozó, a baktériumok lipopoliszacharid komponensei és a helyileg termelődő szolubilis mediátorok nemcsak a helyi kórfolyamatok kialakulásáért felelősek, hanem az általuk kiváltott szisztémás gyulladásos történések révén a szervezet egészének egészségi állapotát is befolyásolhatják. Az elmúlt évtizedek során számos betegség kapcsán, köztük a diabetes, a cardiovascularis megbetegedések, a koraszülés, a krónikus obstruktív tüdőbetegség esetében vetődött fel az összefüggés lehetősége a szervi megbetegedés és a szájüregi gyulladásos kórformák fennállása között. A korunk vezető halálokaként számon tartott cardiovascularis megbetegedések hátterében zajló atherosclerosis pathogenezisében igazoltan kiemelt jelentőségűek a szájüregi gyulladásos folyamatok történései. Jelen cikk rövid összefoglalást nyújt az utóbbi évek vizsgálatainak eredményeiről, melyek áttekintik a fogeredetű gyulladásos kórképek és a cardiovascularis megbetegedések között fennálló lehetséges összefüggéseket.

Kulcsszavak: szájüregi gyulladásos kórképek, lipopoliszacharidok, szolubilis mediátorok, atherosclerosis, cardiovascularis megbetegedések

Napjainkban a halálozások mintegy egyharmadát a világ országainak döntő többségében a cardiovascularis megbetegedések (CVD), köztük az ischaemiás szívbetegség, a cerebrovascularis megbetegedések, az angina pectoris és az infarctus teszik ki, mely megbetegedések elsősorban a középkorú lakosságot érintik. E betegségcsoport, melynek klasszikus rizikófaktorai jól ismertek – idős kor, dohányzás, hypertonia, elhízás, hypercholesterinaemia, diabetes mellitus, és a férfi nem – évente közel 14 millió áldozatot követel [18, 32, 41]. A cardiovascularis megbetegedések hátterében az esetek többségében atherosclerosis áll. A CVD fogágybetegségekkel való lehetséges összefüggését először 1988-ban publikálták, jóllehet az odontogén góc egyes szisztémás megbetegedésekkel való összefüggésének gondolata már az ókorban is felvetődött [19, 43]. Az utóbbi években több epidemiológiai és klinikai tanulmány látott napvilágot. *Mattila és mtsai*, *Beck és mtsai* [3, 31, 51] a fogeredetű gyulladásos kórképek etiológiai szerepét tanulmányozták számos szisztémás szervi betegség előidézésében, köztük elsősorban a cardiovascularis megbetegedések, illetve a diabetes, a koraszülés, és egyes tüdőbetegségek esetében [3, 8, 9, 24, 42, 43, 45, 49, 51]. *DeStefano és mtsai*, *Morri-*

son és mtsai, *Losche és mtsai*, *Bazile és mtsai*, *Buhlin és mtsai* a fogágybetegségek és a cardiovascularis megbetegedések megléte között találtak pozitív összefüggést [2, 5, 12, 24, 30, 33, 52]. Más tanulmányok – *Joshi* [23], *Nakib* [34] – ezeket az eredményeket azonban nem erősítették meg. *Desvarieux és mtsai* vizsgálatuk során szignifikáns összefüggést igazoltak a fogágybetegség jelenléte és az artéria carotisban detektálható atheroscleroticus plakk előfordulási gyakorisága között [13]. *Mattila és mtsai* a coronaria atherosclerosis és a fogeredetű gyulladásos megbetegedések összefüggésében csak férfiak esetében tudták a kapcsolatot kimutatni [31]. Az acut myocardialis infarctus és a rossz szájhygiéne, valamint az ahhoz kapcsolódó elváltozások között több munkacsoport, köztük *Emingil és mtsai* találtak pozitív összefüggést [4, 5, 15, 23, 43]. A fenti irodalmi adatok is alátámasztják azt a tényt, hogy a helyi szájüregi gyulladásos megbetegedések és az ezekkel kapcsolatba hozható szisztémás megbetegedések közötti kapcsolat igazolása meglehetősen nehéz és ellentmondásos feladat, hiszen nemcsak az együttes fennállást, hanem az ok-okozati összefüggést is bizonyítani kell [1].



FOGORVOSI SZEMLE

Stomatologia Hungarica

101. évf. 3. sz.
2008. június



Fogágybetegség

A parodontitis chronica a fogágy szöveteinek krónikus gyulladása, mely hosszú távon a junctionalis hám apicalis irányú burjánzásával és csontpusztulással jár, végezetül a fog elvesztéséhez vezet. A fogak felszínén kialakuló bakteriális plakkból, melynek egy grammja akár 2×10^{11} baktériumot is tartalmazhat, több mint 400 különböző species izolálható [42]. Az elváltozásért felelős legfontosabb Gram-negatív kórokozók – *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* – jellemzője az endotoxin aktivitás és az erős kötődési képesség az egyes sejtfelhérjékhez. Emellett az *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-t leukotoxin-termelés is jellemzi. Az egyszerre több fogat is érintő gyulladást okozó folyamat során akár 8-20 cm² nagyságnak megfelelő ulcerált felület is kialakulhat a hámtapadás területén, melyen keresztül baktériumok, lipopoliszacharidok (LPS), peptidoglikán fragmentumok és proteolitikus enzimek juthatnak a keringésbe [43, 45, 46]. A helyi gyulladást okozó tényezők a gyulladást közvetítő citokinek, köztük interleukinok, prosztaglandin, a C-reaktív protein (CRP) szintjének szisztémás emelkedését eredményezik [43, 45, 46]. A kialakult szisztémás immunválaszt a fogágybetegséget okozó baktériumok ellen termelt megemelkedett antitest titer is jelzi [7, 17, 25, 26, 35, 39, 42, 46, 49]. Kollveit és mtsai feltételezik, hogy a lokális bakteriális fertőzés szisztémás gyulladást okozhat, mely hozzájárulhat mind az atherogenezis progressziójához – endothel működési zavar, gyulladást okozó sejtek felszaporodása az érfalban, simaizomsejtek migrációja, proliferációja –, mind az érfalban kialakult plakk destabilizációjához [25, 38]. Az atheroscleroticus plakk növekedése következményeként kialakuló érelzáródás, vagy a plakk ruptúra, akut, esetenként fatális kimenetelű megbetegedések, így infarctus és embolizáció kialakulását idézheti elő [8].

Atherosclerosis

Korábban az atherosclerosis folyamatának egyik legfontosabb kóros történésének a lipidek érfalban történő akkumulációját tartották [38]. Napjainkban széles körben elfogadott, hogy az elváltozás kialakulásában és progressziójában a gyulladást okozó folyamatok döntő szerepet játszanak. A kifejlődő atherosclerosis egyes kulcsfontosságú fázisai a krónikus gyulladást okozó folyamatok egyes lépéseinek felelnek meg [38]. A gyulladást közvetítő citokinek, a bakteriális LPS-ek hatására bekövetkező endothel károsodás, majd az azt követő működésbeli változás teremti meg az alapot a lipidek érfalban történő lerakódása számára [11, 26]. Az érkárosodás elősegíti a leukocyták és a trombocyták endothelhez történő kötődését és növeli az endothel sejtfal permeabilitását. Emellett túlsúlyba kerülnek a véralvadást elősegítő mechanizmusok, az érfal össze-

húzódását elősegítő molekulák, citokinek és növekedési faktorok nagy mennyiségű termelődése által [38]. Fokozódik a simaizomsejtek migrációja és szaporodása az érfalban, melynek következtében az érfal megvastagszik. A gyulladást okozó sejtek közül legjelentősebb számban monocyták, az ezekből kifejlődő makrophagok és a T-lymphocyták jelenléte jellemzi a folyamatot [38].

Humán vizsgálatok

Számos tanulmány ír a fogeredetű gyulladást okozó kórokozók és az infectív endocarditis kapcsolatairól [16, 36]. Kweider és mtsai, Ebersole és mtsai és mások vizsgálatuk során a kiterjedt fogágybetegségben szenvedő betegek esetében a bakteriális gyulladást elősegítő komponensek, endotoxinok, CRP, IL-1, IL-6 emelkedett szintjét, hyperfibrinogémiát és mérsékelt leukocytosist mutattak ki az egészséges kontroll csoporthoz képest [1, 8, 14, 28, 43]. A gyulladást közvetítő citokinek és a gyulladást előidéző molekulák a gyulladást követően megemelkedett szérumszintje a fogágybetegségek kezelését követően szignifikánsan csökkent [10, 11].

D' Auito és mtsai, Slade és mtsai rámutattak arra, hogy a fogágy állapota és az ott zajló gyulladás mértéke összefügg a szérumszint CRP, IL-6 szintjével [10, 11, 47]. Egy igen jelentős, nagy lélekszámú amerikai epidemiológiai vizsgálat, a National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III.), igazolta a fogágy megbetegedései és a megemelkedett szérumszint CRP szint közötti kapcsolatot [45]. Slade és mtsai eredményeik alapján azt a megállapítást tették, hogy az elhízott egyének esetében a fogágybetegség gyulladást okozó eseményei és a CRP megemelkedett szérumszintje közötti összefüggés nem jelentős [46]. A szerzők azt feltételezik, hogy a túlsúlyos egyének esetében az elhízással kapcsolatos gyulladásos folyamatok és a zsírsejtek által termelt gyulladást előidéző hatású citokinek – TNF α – termelése olyan nagymértékű és tartós szérumszint CRP szintemelkedést okoz, hogy a fogágybetegség következtében aktiválódó és inkább periodikus jellegű szisztémás gyulladást okozó események ehhez képest elhanyagolható jelentőségűek [46]. Thompson és mtsai, Joshipura és mtsai szerint a megemelkedett plazma fibrinogén-szint, mintegy független faktorként, szintén fokozott kockázatot jelenthet a cardiovascularis megbetegedések kialakulása szempontjából [24, 50]. A von Willebrand-faktor, a TNF, az alacsony-densitású lipoprotein-cholesterin (LDL-C), valamint a szöveti plazminogen aktivátor emelkedett plazmaszintje, mely utóbbi az endothelialis diszfunkció lehetséges jele lehet, összefüggést mutatnak a cardiovascularis megbetegedések egyéb rizikófaktoraihoz [24, 45].

A CRP jelentősége

Az akut fázis reakció, a szervezetben zajló fertőzés, trauma vagy malignus folyamat következtében aktiválódó nem specifikus válasz. A CRP pozitív akut fázis fehérje, mely részét képezi a szervezet nem specifikus immunrendszerének, emellett igen érzékeny jelzőrendszere a szervezetben kialakult gyulladásos folyamatoknak. A szövetkárosodás helyén az aktivált monocyták és macrophagok által termelt gyulladást elősegítő molekulák – TNF- α és IL-1, IL-6 – szisztémás keringésbe jutása fokozza a hepatocyták CRP-termelését [7]. Szérum szintje a gyulladásos válasz során legalább 25%-kal megemelkedik. A gyulladásban részt vevő sejtek közül leggyakrabban a macrophagok, a monocyták és a neutrophilek felszínén mutatható ki CRP receptor [7, 47]. Az instabil atheromatosis plakkhöz kötődő CRP fokozza a helyi gyulladásos reakciókat, és elősegítheti a plakk megrepedését [7, 46]. Az American Heart Association (AHA) és a Center for Diseases Control (CDC) 2004-es közös értekezletén elfogadták a gyulladásos folyamatok kiemelt szerepét az atherosclerosis pathogenezisében [11]. A CRP jelentőségét kiemelve a cardiovascularis megbetegedések prognózisának tekintetében három rizikócsoporthatároztak meg a szérum CRP-szintje alapján, mely csoportokat fontos, kockázati szintet megjelenítő faktornak tekintik a jövőbeli szív- és érrendszeri megbetegedések kialakulása szempontjából [11].

A „toll like receptor” (TLR) szerepe

A „toll like receptor” (TLR) család fontos jelátvivő rendszer, mely az idegen molekulák felismerése révén az immunrendszer „szemének” tekinthető. Főleg az első védelmi vonalban jelentős szerepet játszó védekező sejtek, úgymint neutrophilek, monocyták-macrophag sejtek és dendritikus sejtek felszínén fejeződnek ki. Aktiválódásuk során, egy sejten belüli kaskád elindításával gyulladást elősegítő mediátorok és egyéb molekulák termelődését és a védekező rendszer aktiválódását idézik elő. Emellett feltételezik, hogy más gyulladásos eredetű kórfolyamatok, köztük az atherosclerosis kialakulásában is szerepet játszanak [20]. Az atheroscleroticus léziókból izolált macrophagok és endothel sejtek felszínén fokozott „toll like receptor” kifejeződés mutatható ki [20]. Immunhisztokémiai módszerekkel igazolták, hogy a „toll like receptor” 4-es típusa a macrophagokkal infiltrált, lipidlerakódásokkal jellemzett atheromatosis léziókban izolálható leggyakrabban. A fogágybetegséggel összefüggésbe hozható egyes baktériumok és antigénjeik egyrészt helyileg, másrészt a keringésbe bejutva aktiválhatják a TLR-t, ezáltal hozzájárulhatnak mind a helyi gyulladások, mind az atherosclerosis progressiójához.

Kísérleti eredmények

Ismert tény, hogy a felnőtt populációban előforduló fogeredetű gyulladásos megbetegedések gyakorisága igen magas. A szájüregben zajló helyi gyulladásos eseményeknek fontos oki szerepet tulajdonítanak a cardiovascularis megbetegedések kialakulásában, ezért számos tudományos vizsgálat tűzte ki céljául a feltételezett kapcsolat hátterében zajló mechanizmusok tanulmányozását [9, 21, 24, 43, 45]. A *Streptococcus mutans* szerepe az atherosclerosis kialakulásában még nem teljesen tisztázott, de a bacterialis endocarditis előidézésében már jól ismert [20, 36]. *Herzberg és mtsai* kimutatták, hogy a *Streptococcus sanguis* egyik külső membrán fehérjeje megegyezik az I- és III-típusú kollagén thrombocyták kötőhelyével, így képes a thrombocyták aggregáció előidézésére [22]. Több szerző igazolta, hogy a *Porphyromonas gingivalis* is rendelkezik hasonló, véralvadást előidéző tulajdonságokkal [3, 22, 29]. Az említett kórokozók képesek a thromboemboliás események megindítására [48]. *Sciotti és mtsai* írták le, hogy a *Streptococcus mutans* Agl/II fehérjeje aktiválhatja a „toll like receptor” 4-es típusát [44]. A *Porphyromonas gingivalis* és a *Tannerella forsythia* speciális összekapcsolódást elősegítő molekulája révén szintén képes „toll like receptor” aktiválására, és ezáltal fokozza a TNF- α és a IL-1- β termelődését [20, 27]. Emellett a *Porphyromonas gingivalis* a mátrix metalloproteinázok aktiválásával elősegítheti az LDL oxidációját, a habos sejtek képződését az atheroscleroticus plakokban, valamint a plakk ruptúráját is [20, 27]. Ezen folyamatok közül néhány elindítására egyes *Chlamydia*-alkotórészek is képesek – LPS, hőshock fehérje-60 (HSP-60) –, melyek szintén TLR-agonisták [20]. *Haraszthy és mtsai* polimeráz-lánc-reakció (PCR) technika segítségével *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* és *Prevotella intermedia* DNS-t, míg *Chiu és mtsai* *Streptococcus sanguis* és *Porphyromonas gingivalis* jelenlétét mutatták ki atheromás plakokban [6, 21, 37, 40].

Az egyén gyulladásos válaszreakciójának mértékét befolyásoló genetikai tényezők

A gyulladásos válaszreakció mértékét az elsődleges stimulus mellett az egyén genetikai adottságai is nagymértékben befolyásolják [10]. *D' Aiuto és mtsai* igazolták, hogy az egyes citokinek polimorfizmusa is fontos tényező lehet a proinflammatorikus mediátorok hatására bekövetkező szérum CRP-szint változásában [10]. Amennyiben az IL-1 α és az IL-6 promotor régiójában homozigóta allél található, szignifikánsan magasabb szérum CRP szintemelkedés jön létre, mint a heterozigóta allél megléte esetén [10]. Az IL-1 β 3954 hiperinflammatorikus 2 típusú allélja 2-3-szoros CRP-emelkedést okozhat [9]. Kimutatták, hogy bizo-

nyos bakteriális lipopoliszacharidok a normálisnál jóval, akár 3-10-szer nagyobb mértékű, proinflammatorikus citokin – IL-1 β , TNF α – termelődést idéznek elő, amely válasz háttérben hiperinflammatorikus monocytá fenotípus áll. Feltételezhetően ennek a fenotípusnak a kialakításáért a 6-os kromoszóma HLA-DR3/4 vagy -DQ lokusza tehető felelőssé [3, 9, 10]. Ezek a genetikai variációk megváltoztathatják az egyes kapcsolatban álló molekulák közötti finom egyensúlyt, és módosíthatják az egyén válaszüntékióját mind a gyulladásal járó megbetegedések, mind a terápia beavatkozások esetében [3, 9, 10].

Összefoglalás

Az elmúlt időszakban elvégzett longitudinális epidemiológiai tanulmányok, az eset-kontroll vizsgálatok, valamint tudományos kísérletek azt sugallják, hogy a helyi gyulladásos folyamatok összefüggést mutatnak egyes szisztémás megbetegedések, köztük a CVD kialakulásával, bár a pontos mechanizmusok az intenzív kutatások ellenére sem teljesen ismertek. Amennyiben ezek feltérképezése megtörténik, közelebb kerülünk a fogeredetű gyulladásos megbetegedések és a cardiovascularis betegségek közötti ok-okozati összefüggések igazolásához. Tekintettel a fogeredetű gyulladásos megbetegedések magas előfordulási gyakoriságára, valamint a szív és érrendszeri megbetegedések egyént és társadalmat egyaránt hátrányosan érintő szerepére, kiemelt fontosságú lenne a helyi gyulladásos megbetegedések pathogenezisének, valamint távolhatásának megértése, egyrészt a szisztémás betegségek kialakulásának megelőzése, másrészt a helyi és a távoli kórforma gyógyítása hatékonyságának növelése szempontjából.

Irodalom

1. AMAR S, HAN X: The impact of periodontal infection on systemic diseases. *Med Sci Monit* 2003; 9 (12): 291–299.
2. BAZILE A, BISSADA NF, NAIR R, SIEGEL BP: Periodontal assessment of patients undergoing angioplasty for treatment of coronary artery disease. *Journal of periodontology* 2002; 73: 631–636.
3. BECK J D, PANKOW J, TYROLER HA, OFFENBACHER S: Dental infections and atherosclerosis. *Am Heart J* 1999; 138: 528–533.
4. BECK JD, OFFENBACHER S: Systemic effect of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 2005; 76: 2089–2100.
5. BUCHLIN K, GUSTAFSSON A, HAKANSSON J, KLINGE B: Oral health and cardiovascular disease in Sweden. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 254–259.
6. CHIU B: Multiple infection in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J* 1999; 138: 534–536.
7. CRAIG RG, YIP JK, SO MK, BOYLAN RJ, SOCRANSKY SS, HAJFARIE AD: Relationship of the destructive periodontal disease to the acute-phase response. *J Periodontol* 2003; 74: 1007–1016.
8. CZERNIUK MR, GORSKA R, FILIPAK K J, OPOLSKI G: C-reactive protein in patients with coexistent periodontal disease and acute coronary syndromes. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 415–442.
9. D'AUTO F, PARKAR M, ANDREOU G, BRETT PM, READY D, TONETTI MS: Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 402–411.
10. D'AUTO F, PARKAR M, ANDREOU G, SUVAN J, BRETT PM, READY D, TONETTI MS: Periodontitis and systemic inflammation: Control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res* 2004; 83(2): 156–160.
11. D'AUTO F, READY D, TONETTI M S: Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodont Res* 2004; 39: 236–241.
12. DE STEFANO F, ANDA R F, KAHN H S, WILLIAMSON D F, RUSSEL C M: Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *British Medical Journal* 1993; 306: 688–691.
13. DESVARIEUX M, DEMMER RT, RUNDECK T, BODEN-ALBALA B, JACOBS DR, PAPAPANOU PN, SACCO RL: Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque. *Stroke* 2003; 34: 2120–2122.
14. EBERSOLE JL, CAPPELLI D: Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol* 2000; 23: 19–49.
15. EMINGIL G, BUDUNELI E, ALIYEV A, AKILLI A, ATILLA G: Association between periodontal disease and acute myocardial infarction. *J Periodontol* 2000; 71: 1882–1886.
16. FORNER L, LARSEN T, KILIAN M, HOLMSTRUP P: Incidence of bacteraemia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 401–407.
17. FURUICHI Y, SHIMOTSU A, ITO H, NAMARIYAMA Y, YOTSUMOTO Y, HINO Y, MISHIGE Y, INOUE M, IZUMI Y: Associations of periodontal status with general health conditions and serum antibody titers for *Porphyromonas gingivalis* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Periodontol* 2003; 74: 1491–1497.
18. GLICK M: Screening for traditional risk factors for cardiovascular disease. *JADA* 2002; 133: 291–300.
19. GORZÓ I: A fogeredetű géc. *Fogorv Szle* 2003; 96: 3–8.
20. HAJISHENGALLIS G, SHARMA A, RUSSELL MW, GENCO RJ: Interactions of oral pathogens with toll-like receptors: possible role in atherosclerosis. *Ann Periodontol* 2002; 7: 72–78.
21. HARASZTHY VI, ZAMBON JJ, TREVISAN M, ZEID M, GENCO RJ: Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000; 71: 1554–1560.
22. HERZBERG MC, NOBBS A, TAO L, KILLIC A, BECKMAN E, KHAMMANIVONG, ZHANG Y: Oral Streptococci and cardiovascular disease: searching for platelet aggregation-associated protein gene and mechanisms of *Streptococcus sanguis* induced thrombosis. *J Periodontol* 2005; 76: 2101–2105.
23. JOSHIPIRA KJ, RIMM EB, DOUGLASS CW, TRICHOPOULOS D, ASCHERIO A, WILLETT WC: Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res* 1996; 75: 1631–1636.
24. JOSHIPIRA KJ, WAND HC, MERCHANT AT, RIMM EB: Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. *J Dent Res* 2004; 83 (2): 151–155.
25. KOLLITVEIT KM, ERIKSEN HM: Is the observed association between periodontitis and atherosclerosis causal? *Eur J Oral Sci* 2001; 109: 2–7.
26. KREJCI CB, BISSADA NF: Women's health issues and their relationships to periodontitis. *JADA* 2002; 133: 323–329.
27. KURAMITSU HK, KANG I, QI M: Interactions of *Porphyromonas gingivalis* with host cells: implications for cardiovascular disease. *J Periodontol* 2003; 74: 85–89.
28. KWEIDER M, LOWE GD, MURRAY GD, KINANE DF, MCGOWAN DA: Dental disease, fibrinogen and white cell count; links with myocardial infarction? *Scott Med J* 1993; 38: 73–74.
29. LOOS BG: Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol* 2005; 76: 2106–2115.
30. LOSCHE W, KARAPETOW F, POHL A, POHL C, KOCHER T: Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 537–541.
31. MATTILA KJ, VALLE MS, NIEMINEN MS, VALTONEN VV, HIETANIEMI KL: Dental infections and coronary atherosclerosis *Atherosclerosis*. 1993; 103: 205–211.
32. MEURMAN JH, ODONT D, JANKET S, QVARNSTRÖM M, NUUTINEN P: Dental infections and serum inflammatory markers in patients with and

- without severe heart disease. *Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod* 2003; 96: 695–700.
33. MORRISON HI, ELLISON LF, TAYLOR GW: Periodontal disease and risk of fatal coronary heart and cerebrovascular diseases. *Journal of Cardiovascular Risk* 1999; 6: 7–11.
34. NAKIB SA, PANKOW JS, BECK JD, OFFENBACHER S, EVANS GW, DESVARIEUX M, FOLSOM AR: Periodontitis and coronary artery calcification: atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Periodontol* 2004; 75: 505–510.
35. NOACK B, GENCO RJ, TREVISAN M, GROSSI S, ZAMBON JJ, NARDIN ED: Periodontal infections contribute to elevated systemic C reactive protein level. *J Periodontol* 2001; 72: 1221–1227.
36. NORD CE, HEIMDAHL A: Cardiovascular infections: bacterial endocarditis of oral origin. Pathogenesis and prophylaxis. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 494–496.
37. OKUDA K, ISHIIHARA K, NAKAGAWA T, HIRAYAMA A, INAYAMA Y, OKUDA K: Detection of Treponema denticola in atherosclerotic lesions. *J Clin Microbiol* 2001; 1114–1117.
38. PRÉDA I: Az endothel dysfunkció jelentősége. *Motesz* 2006; 40: 21–25.
39. PUSSINEN PJ, JOUSILAHTI P, ALFTHAN G, PALOSUO T, ASIKAINEN S, SALOMAA V: Antibodies to periodontal pathogens are associated with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1250–1254.
40. QI M, MIYAKAWA H, KURAMITSU HK: Porphyromonas gingivalis induces murine macrophage foam cell formation. *Microbial Pathogenesis* 2003; 35: 259–267.
41. ROSE LF, STEINBERG BJ, MINSK L: The relationship between periodontal disease and systemic conditions. *Compendium* 2000; 21: 870–877.
42. RESEARCH, SCIENCE AND THERAPY COMMITTEE OF THE AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY: Periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. *J Periodontol* 1998; 69: 841–850.
43. SCANNAPICCO FA, BUSH R B, PAJU S: Associations Between Periodontal Disease and Risk for Atherosclerosis, Cardiovascular Disease, and Stroke. *Ann Periodontol* 2003; 8: 38–53.
44. SCIOTTI M-A, YAMODO I, KLEIN J-P, OGIER JA: The N-terminal half part of the oral streptococcal antigen I/II contains two distinct binding domains. *FEMS Microbiol Lett* 1997; 153: 439–445.
45. SEYMOUR RA, PRESHAW PM, THOMASON JM, ELLIS JS, STEELE JG: Cardiovascular diseases and periodontology. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 279–292.
46. SLADE GD, GHEZZI EM, HEISS G, BECK JD, RICKE E, OFFENBACHER S: Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1172–1179.
47. SLADE GD, OFFENBACHER S, BECK JD, HEISS G, PANKOW JS: Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res* 2000; 79 (1): 49–57.
48. SYRJÄNEN J: Vascular diseases and oral infections. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 497–500.
49. TAR I, MARTOS R: A fogágybetegségek és az általános szervi megbetegedések összefüggése. *Fogorv Szle* 2002; 95: 73–77.
50. THOMSON SG, KIENAST J, PYKE S D, HAVERKATE F, VAN DE LOO JC: Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 635–641.
51. TOUMINEN R, REUNANEN A, PAUNIO M, PAUNIO I, AROMAA A: Oral health indicators poorly predict coronary heart disease deaths. *J Dent Res* 2003; 82 (9): 713–718.
52. YLÖSTALO PV, JARVELIN MR, LAITINEN J, KNUUTTILA ML: Gingivitis, dental caries and tooth loss: risk factors for cardiovascular diseases or indicators of elevated health risks. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 92–101.

DR. MARTOS R, DR. MÁRTON I:

Associations between oral infections and cardiovascular disease

The potential role of periodontal disease, gingivitis and other dental infections as a possible chronic source of infection and inflammation represents a continuous challenge to the host organism. The high number of oral pathogens, lipopolysaccharides and soluble mediators are related to the pathogenesis of the local inflammation and the initiation of systemic inflammation process, which may impair the systemic health. In the last decades, studies suggested that there could be a connection between the local oral infections and several systemic conditions such as the diabetes, cardiovascular disease, low birth weight and the chronic obstructive pulmonary disease. Cardiovascular disease is the number one cause of death in the last century. The primary contributing factor in the majority of cardiovascular diseases is atherosclerosis. The role of infection is believed to provide a critical inflammatory stimulus that contributes to atherogenesis. The present review is a short summary of studies of the last years about the possible pathogenic role of local oral infections as a contributing factor in the initiation and progression of cardiovascular disease.

Key words: Oral infections, lipopolysaccharides, soluble mediator, atherosclerosis, cardiovascular disease

