

Универзитет Св. "Кирил и Методиј"
Стоматолошки Факултет - Скопје
Клиника за болести на устата и пародонтот

Соња Миндова

**ПАРОДОНТОПАТИЈАТА И КОРОНАРНАТА СРЦЕВА
БОЛЕСТ, ПРИЧИНСКО-ПОСЛЕДИЧНА ВРСКА
ИЛИ АСОЦИЈАЦИЈА**

МАГИСТЕРСКИ ТРУД

**Ментор:
Проф. д-р Марија Накова**

Скопје, 2007 година

Универзитет Св. Кирил и Методиј
Стоматолошки Факултет - Скопје
Клиника за болести на устата и пародонтот

Соња Миндова

**ПАРОДОНТОПАТИЈАТА И КОРОНАРНАТА СРЦЕВА
БОЛЕСТ, ПРИЧИНСКО-ПОСЛЕДИЧНА ВРСКА
ИЛИ АСОЦИЈАЦИЈА**

магистерски труд

Ментор;
Проф.д-р Марија Накова

Скопје, 2007 година

АПСТРАКТ

СОЊА Ј. МИНДОВА

**ПАРОДОНТОПАТИЈАТА И КОРОНАРНАТА СРЦЕВА
БОЛЕСТ, ПРИЧИНСКО-ПОСЛЕДИЧНА ВРСКА
ИЛИ АСОЦИРАНОСТ**

АПСТРАКТ:

Целта на овој труд беше да се процени можното влијание на пародонталната болест, нејзината јачина и прогресија, врз нивоата на серумските липиди и акутно фазниот одговор проценет преку индикативниот маркер ЦРП, како и веројатната асоцираност на пародонталната болест и кардиоваскуларните заболувања. Реализацијата на поставената цел беше спроведена на 80 испитаници на возраст од 40-60 години. Испитуваната група ја сочинуваа 40 пациенти со дијагностицирана хронична коронарна болест, кај кои едновременно е верифицирано и присуство на пародонтална болест. Контролната група ја сочинуваа 40 пациенти со дијагностицирана пародонтална болест без кардиоваскуларни нарушувања. Кај двете групи на испитаници беа спроведени клинички и параклинички испитувања. Проценката на пародонталниот статус беше направена со одредување на ИДП, ИГИ, ИГК и степенот на губиток на атачмент. Кај сите испитаници беа земани 5 мл. крв од *v subitalis* за проценка на липидниот статус и нивото на Ц-реактивен протеин. Во статистичката обработка на податоците беа користени Студент-овиот *t* тест, χ^2 -тестот, *Man Whitney*-тест, како и стапка на ризичност-ОР. Од добиените резултати може да се констатира дека параметрите на липидниот статус (вкупните триглицериди, вкупниот холестерол, ЛДЛ холестерол) и ЦРП детектираат разлика на просечните вредности во двете испитувани групи кои се статистички се сигнификантни. Покачените вредности вкупните триглицериди, вкупниот холестерол, ЛДЛ холестерол и ЦРП кај контролната група на испитаници ја зголемуваат шансата на ризик од кардиоваскуларна болест. Разликата на вредностите на ХДЛ холестеролот во двете испитувани групи е статистички сигнификантна, но средните вредности се повисоки во контролната група. Покачените вредности на ХДЛ делуваат протективно, намалувајќи го ризикот за коронарна болест. Проценката на пародонталниот статус кај двете групи на испитаници нотира зголемени индексни вредности кои се статистички несигнификантни. Сметаме дека овие резултати укажуваат на слаба орална хигиена и присуство на умерена и напредната пародонтална болест кај обете испитувани групи. Согледано севкупно, нашите констатации преставуваат скроман прилог кон сознанијата за индикативното значење на параметрите на липидниот статус и нивото на Ц-реактивниот протеин како можни ризик фактори за појава на коронарна болест, како и за можната поврзаност помеѓу пародонталната и коронарната болест. Крајното решение дали постои

поврзаност помеѓу пародонталната и коронарната болест ќе зависи од податоците од идните лонгитудинални и опсежни студии.

Од претходно изнесеното може да се заклучи дека е неопходен многу сериозен пристап во третманот на пародонталната болест кај системски здрави лица, а особено кај пациенти со кардиоваскуларни нарушувања, преку оформување на посебен тераписки пристап во третманот на пародонталната болест како основен предуслов за оневозможување на чести егзацербации на плак индуцираната пародонтална болест во услови на постоење на општ predisponирачки кардиоваскуларен ризик.

Здравствено едукативните програми кои се насочени кон правилна исхрана и навики на живеење, како и континуираниот третман на пародонталната болест, со обврна конзилијарна соработка со специјалист - кардиолог, се вистинскиот начин на комплексен третман на овие пациенти.

Клучни зборови: пародонтопатија, коронарна болест, липиден статус, ЦРП, пародонтални индекси

ABSTRACT

SONJA J. MINDOVA

**PERIODONTAL DISEASE AND CORONARY HEART DISEASE,
CAUSALY- CONSEQUENTIAL RELATION OR ASSOCIATION**

ABSTRACT:

The aim of this investigation was to evaluate the possible influence of periodontal disease, its severity and progression on serum lipid levels and acute phase answer verified through the indicative marker CRP, as well as the possible association of periodontal disease and cardiovascular diseases. For realization of the aim we investigated 80 subjects at 40-60 age. Experimental group consisted 40 patients with chronic coronary disease and periodontal disease. Control group was formed with 40 patients with periodontal disease, but without any cardiovascular disease. In both groups were performed clinical and para clinical investigations. Evaluation of periodontal status was performed with checking of clinical indices (IDP-index of dental plaque, IGI-index of gingival inflammation, IGB- index of gingival bleeding and the level of loss of attachment). At the same time (in both groups) was taken 5-ml. bloods by venepunction from v. cubitalis, from each patient for evaluation of lipid status and the level of C - reactive protein. Statistical analysis was performed with Student's "t" test, X^2 - test, Man Whitney's test and the odds ratio -OP. Our results pointed that lipid status parameters (total triglycerides, total cholesterol, LDL cholesterol) and the level of CRP detected difference of mean values in both groups and were statistically significant. Elevated levels of total triglycerides, total cholesterol, LDL cholesterol and CRP in control group increased the chance of risk for cardiovascular disease. The difference of values of HDL cholesterol in both groups is statistically significant, but the mean levels were higher in the control group. Elevated levels of HDL cholesterol are protective and decrease the risk for cardiovascular disease. Evaluation of periodontal status in both groups noted increased values of the indices, but there was no statistical significance. Our results indicate poor oral hygiene and verificate mild and severe periodontal disease. We reason that our findings are modest contribution to knowledge for significance of lipid status and the CRP level, as possible risk factors for initiation of cardiovascular disease, as well as for possible association between periodontal and coronary disease. The final answer if there is association between periodontal and coronary disease will depend of data from future longitudinal studies. We can conclude that very serious treatment of periodontal disease is necessary in group of healthy individuals, and especially in group of patients with cardiovascular disorders through special therapeutic protocol for periodontal disease as base for prevention of frequent exacerbation of plaque induced periodontal disease when there is predisposition for cardiovascular risk. Educative programs for healthy stile of living and nutrition, and permanent control of periodontal disease, with consiliar consultation with doctor-cardiologist are the proper complex treatment protocol for this patients.

Key words: periorodental disease, coronary disease, lipid status, CRP, periodontal indices

СОДРЖИНА

Вовед	1
Литературен преглед	8
Цел на трудот	15
Материјал и метод на работа	17
Резултати	26
Дискусија	45
Заклучоци	57
Литература	61

В О В Е Д

Во последната декада науката направи прогрес во идентификацијата на она што стоматолозите одамна го забележале, постоењето на кардиолошки импликации кај пациенти со пародонтална болест. Притоа нивото на ризичност не е така мало да се смета за небитно, бидејќи (18,6), сметаат дека лицата со пародонтална болест имаат за 25% повисок ризик за развој на коронарно срцево заболување. Новите студии (8,6) покажаа дека инфекцијата и воспалението предизвикани од пародонталната болест го зголемуваат ризикот за коронарна срцева болест. Во бројни литературни податоци (18,8), потврдено е дека пациентите со најголем губиток на атачмент и алвеоларна коска во основа имаат повисок ризик за развој на кардиоваскуларна болест, отколку оние со помал губиток на атачмент. Спротивно од нив други автори (47,51) не откриваат целосна поврзаност помеѓу пародонтопатијата и коронарната срцева болест.

Врската помеѓу коронарната срцева болест и пародонтопатијата може да зависи од ризичните фактори што и двете заболувања ги имаат заеднички (8). Истражувањата на клеточните (молекуларни) механизми кои ја поврзуваат пародонтопатијата со промените во системското здравје и системската физиологија, резултираа во иницирање на ново поле во испитувањето на липидите, кое се темели на постоечката мултидисциплинарна биомедицинска литература и современите размислувања во однос на дејството на серумските липиди врз функцијата на клетките од имунолошкиот систем. Доктринарно е утврдена улогата на серумските липиди во развојот на коронарната срцева болест, миокардниот инфаркт и атеросклерозата. Докажано е дека акутните и

хроничните инфекции доведуваат до длабоки измени во плазмените концентрации на цитокините кои водат до состојба на катаболизам. Главен наод на овој нарушен метаболизам се хипертриглицидемија и липидна оксигенација, кои се резултат на засилената хепатална липогенеза и зголемената адипозно ткивна липолиза (57). Учеството на холестеролот особено ЛДЛ холестеролот е дефинитивно утврдено во развојот на атеросклерозата (58). Претпоставената поврзаност помеѓу пародонталната болест и хиперлипидемијата се темели на инфламаторниот одговор кон липополисахаридите од парадонтопатогените микроорганизми како што е *P. gingivalis*.

Циклична врска постои помеѓу нивоата на серумските липиди, ткивниот одговор, пародонталната болест и системското здравје. Кругот може да почне ако нивото на серумските липиди (ЛДЛ/ТГ) се покачи над горната граница од нормалниот физиолошки опсег (исхрана, генетика). Зголемените сеурмски липиди причинуваат алтерирана функција на имунолошките клетки што резултира во намален ткивен одговор, воглавно во насока на зголемена продукција на проинфламаторни цитокини како ТНФ- α и ИЛ-1 β од полиморфонуклеарите. Покачените серумски липиди може да доведат до системски моноцитен хиперодговор кој води до постојано одржани зголемени нивоа на серумските ТНФ- α и ИЛ-1 β . Нарушениот ткивен одговор може да предиспонира кон пародонтална болест. Литературните податоци укажуваат дека анализата на серумот на пациенти со добро општо здравје, покажува сигнификантно зголемување на серумските ЛДЛ, и триглицериди, кај пациентите со пародонтална болест во споредба со оние без пародонтална болест. Хиперхолестеринемија, особено зголемени плазма нивоа на ЛДЛ холестеролот, хипертриглицеридемијата и дијабетот се главни фактори за кардиоваскуларните заболувања. Наспроти ова, зголемените нивоа на ХДЛ холестеролот докажано е дека се поврзани со мал ризик за кардиоваскуларни заболувања (13). Едно објаснување за врската помеѓу пародонталната болест и ниските ХДЛ нивоа може да биде дека

хроничната инфламација во пародонциумот води до ослободување на липополисахариди и цитокини како што се ТНФ- α и ИЛ-1 β кои ја имаат способноста да влијаат на липидниот метаболизам(52). Уште повеќе, ХДЛ има антиинфламаторен ефект и може да ја намали адхезивноста на ендотелните клетки (56) а исто така има протективно дејство во поглед на појавата на коронарната срцева болест. Протективното дејство и се прелишува на ХДЛ2 фракцијата која има повеќе естерифициран холестерол, а жените го имаат нешто повеќе од машката популација и поретко се подложни на коронарна срцева болест.

Најновите испитувања го поврзуваат лошото пародонтално здравје со хиперхолестеринемијата и кардиоваскуларните заболувања, а исто така степенот на пародонтално нарушување е позитивно корелиран со нивото на холестеролот во плазмата (94).

Акутните инфекции познато е дека учествуваат во липидниот метаболизам, а зголемувањето на плазмените триглицериди е забележано особено при инфекции со грам негативни бактерии. Поврзаноста меѓу крвните липиди и инфламацијата е најдена кај пациенти со хронична инфламација, каде нивоата на серумските триглицериди и концентрацијата на вкупниот холестерол се повисоки од оние без знаци на инфламација. Интраваскуларната инфузија на липополисахаридите го регулира изразувањето кај ендотелните адхезиони молекули, ја стимулира продукцијата на проинфламаторните клетки, започнува агрегацијата и адхезијата на тромбоцитите, го помага формирањето на пенести клетки оптеретени со маснотии и таложеење на холестеролот во васкуларниот ендотел и мазната мускулатура. Хроничните инфекции вклучувајќи ја и пародонталната болест може да го модифицираат серумскиот липиден профил така што го зголемуваат ризикот за атероми. Додатно во алтерирањето на метаболизмот на масните инфламаторните медијатори како ИЛ-1 β може да делуваат конкуретно во провоцирањето на важни регулаторни фит-бек механизми, кои што ја одредуваат јачината и деструктивноста на инфламаторните лезии. Хиперлипидемијата познато е

дека предизвикува хиперреактивност на белите крвни клетки, односно зголемената продукција на кислородни радикали докажано е дека е поврзана со напреднатата пародонтална болест кај возрасни. Измените во плазмените липиди кај пациентите со пародонтална болест може да обезбедат докази за блиската поврзаност помеѓу ова заболување и кардиоваскуларните нарушувања, но сепак не е јасно дали измените во липидниот метаболизам се причина или последица на пародонталната болест (69).

Ц-реактивниот протеин е акутно фазен протеин кој се смета за маркер на инфламацијата па од тука не изненадуваат и литературните податоци, (87,11) кои го сметаат зголеменото ЦРП ниво во серумот за ризик фактор за кардиоваскуларно заболување. Зголемувањето на серумското ЦРП ниво детектирано кај пациенти со пародонтална болест, зависи од јачината на заболувањето, имајќи ја во предвид возраста, пушењето нивото на триглицериди и холестеролот. Инфламаторните цитокини може да иницираат системски акутно фазен одговор. Постојат сè повеќе докази дека хроничната инфекција, како и инфламаторните механизми играат важна улога во патогенезата на кардиоваскуларните заболувања (101, 116). Последните истражувања сугерираат дека дури и умерен пораст во ЦРП нивоата, како оној кај пациенти со пародонтална болест, може да го предвиди ризикот за кардиоваскуларни заболувања (87). Дека умерено зголемени серумски ЦРП нивоа може да бидат предвидувачи за зголемен ризик од кардиоваскуларни заболувања кај навидум здрави лица известуваат повеќе автори (97, 87). Претпоставено е дека оваа поврзаност е резултат на директните ефекти на пародонталните патогени или индиректно од имунолошкиот одговор инициран од инфламацијата (117). Ниските нивоа на бактериемија, липополисахаридите и другите бактериски компоненти може да обезбедат стимулс за системски инфламаторни одговори како што е зголемената ЦРП продукција, која е во склад со активација на каскадата од инфламаторната цитокинска продукција од моноцитите и другите клетки во пародонталните ткива, но и другите места (15). Механизмот со кој ЦРП учествува во

кардиоваскуларните заболувања не е јасен, но секако дека ЦРП може да го активира системот на комплементот и да учествува во формирањето на пенести клетки во атеромите (107). Истражувањата за потенцијалната поврзаност помеѓу пародонтопатијата и коронарната срцева болест, укажуваат на можноста промените на клетките од имунолошкиот систем предизвикани од пародонтопатијата да доведат до нарушување во регулацијата на метаболизмот на липидите и ЦРП нивоата. Факт е дека пародонтопатијата и коронарната срцева болест се со извонредно висок степен на застапеност во популацијата, па затоа проценувањето на нивната поврзаност е од огромна важност за општото здравје на популацијата. Оттука современата стоматологија со особено внимание ги детектира промените во оралниот медиум, особено во пародонталниот комплекс, кои може да бидат потенцијален маркер на можните системски нарушувања од сериозен карактер како што се кардиоваскуларните заболувања.

Литературен преглед

Стручно научната литература од областа на пародонтологијата ја карактеризираат податоци и информации кои укажуваат на сериозното партиципирање на пародонтопатијата во алтерирањето на системското здравје, односно во етиопатогенезата на коронарната срцева болест.

Извонредните сличности на бактериски индуцираната васкуларна патологија на пародонталната болест се причина одредени научници да сугерираат дека во дополна на генетиката, животниот стил и влијанието на исхраната, инфекциите од непознато потекло можат да допринесат за кардиоваскуларна патологија (5). Локализираната инфекција која резултира во хронична инфламаторна реакција е предложена како механизам кој е во основата на коронарната срцева болест кај овие индивидуи (79). Пародонталната болест е кандидат за ризик кој споделува многу од овие поврзани закани. Хроничниот инфламаторен товар на пародонталната инфламација и домаќиновиот одговор, обезбедуваат основа за забележаната асоцираност помеѓу пародонталната болест и коронарната срцева болест (91,72). Голем број на студии во тек на последната декада сугерираат поврзаност помеѓу пародонталната болест и коронарната срцева болест, како и повисока инциденца на атеросклеротични компликации кај пациенти со пародонтална болест (1, 106). Асоцираноста помеѓу пародонталната болест и коронарното срцево заболување се прикажани во различни популации и произлегува дека се независни од традиционалните ризик фактори. При анализирањето на можноста оралните состојби да преставуваат ризик фактори за коронарно срцево заболување е дојдено до изненадувачка конзистентност на асоцираноста низ студите кои употребуваат мноштво на мерки како за

изложеноста така и за последиците. Асоцијациите се умерени, така што повеќето се рангирани од 1,2 до 1,5 (76) со исклучок на (4) каде таа е 2,0 во однос на длабочината на пародонталниот џеп. Повеќе истражувања реализирани кај возрасни лица укажаа дека посериозни деструктивни форми на пародонтална болест со повеќе од 20% просечен коскен губиток имаат за 50% зголемен ризик за коронарна срцева болест, споредено со пациентите каде коскениот губиток е од 0 до 20% (6). Коскениот губиток поврзан со дури 20% ризик за коронарно срцева болест е прикажан во голем број на студии (6, 18) и е вреден за внимание. Високата присутност на лоша орална хигиена и пародонтална болест беа констатирани во повеќе истражувања на пациенти со коронарна срцева болест (18, 54), цереброваскуларна (36, 83) и периферна васкуларна атеросклерозна болест (78). Поврзаноста помеѓу степенот на оралната хигиена и коронарната болест беа независни од познатите ризик фактори за коронарна срцева болест како што се возраста, нивото на холестеролот, високиот крвен притисок, пушењто индексот на телесна маса и др. Пациентите кои имаат поголеми индексни вредности на дентален плак и забен камен имаат два пати поголем ризик за коронарна болест (43). Голем број на студии (6, 18, 76) ја испитаа асоцираноста помеѓу пародонтопатијата и коронарната срцева болест се претежно епидемиолошки и ретроспективни и овој тип на истражување може верно да ја идентификува поврзаноста, но неможе да ја објасни причината.

Можниот механизам кој се потпира на поврзаноста помеѓу пародонталната болест и коронарната срцево заболување се ослободувањето на бактериите, бактериските продукти или проинфламаторните цитокини од хроничните пародонтални лезии во крвната циркулација, кое води до системски инфламаторен одговор, е посочен како можен ризик фактор (22). Васкуларните механизми со кои пародонталната инфламација може да предиспонира атеросклеротични промени се неразјаснети. Сепак постојат известувања дека P-gingivalis може да ги адхерира културите на коронарните ендотелни клетки (19) со

последична активација и експресија на клеточно адхезивните молекули (60). Lala и сор известуваат за силна пародонтална болест со алвеоларен коскен губиток кај експериментални глувци по инокулација со *P-gingivalis*. Во експериментален модел на животни, грам негативните бактериски асоцирани липополисахариди причинуваат инфилтрација на инфламаторните клетки во артерискиот ѕид, пролиферација на мазните мускули и интраваскуларна коагулација (7, 36, 41, 49). При испитувањето на осум атероми добиени во тек на ендартеректомија во три се изолирани пародонтални патогени (120). Бактериските инфекции имаат значаен ефект врз ендотелните клетки, коагулацијата на крвта, липидниот метаболизам и Мо/Мф (22).

Пародонтопатијата е бактериска инфекција, причинета од грам негативните бактерии, а зголемувањето на плазмените липиди е забележано при грам негативните инфекции (113). При локализирана инфламација како што е пародонталната болест постои потенцијал за хронично системско изложување на мали количини на микроорганизми, кои ќе условат генерализирано нарушување на липидниот метаболизам (12). Пародонталната болест индицира измени во имуната клеточна функција која причинува метаболна дисрегулација на липидниот метаболизам преку механизми кои ги инволвираат проинфламаторните цитокини (52, 13). Инфекциите со *P-gingivalis* или други пародонтални патогени може да го откочат системското ослободување на Ил-1 β и ТНФ- α , кои влијаат на метаболизмот на масните, резултирајќи во хипертриглицедемија. Во експериментален модел на животни, додавањето на ниски дози на ендотоксин рапидно иницира измени во липидниот метаболизам резултирајќи во хипертриглицедемија (21, 28). Овој наод тешко може да се докаже кај човекот, бидејќи системското изложување со липополисахаридите (ЛПС) е многу поголемо во експериментален модел на животни. Реализираните студии преку анимални (85) и хумани експериментални (68) модели, покажаа дека зголемените нивоа на масти се фактор за ризик за пародонтална болест, како и за кардиоваскуларно

заболување, но точниот механизам со кој пародонталната болест и коронарната срцева болест се поврзани не е познат. Анализата на серумот на клинички здрави пациенти покажа сигнификантно зголемени серумски липиди кај пациенти со пародонтална болест, во споредба со пациенти без пародонтопатија(98). Прекумереното земање на маснотии може да води до пролонгирана хиперлипидемија, која има длабоки ефекти врз функцијата и состојбата на активираните миелоидни клетки. Студите реализирани на анимални модели укажаа дека високо масните оброци резултираат во пролонгирано нарушување на антибактериската функција на полиморфонуклеарните леукоцити (110). Активираните или иницираните полиморфонуклеари се поврзани со оштетувањето на пародонталните ткива (114). Кај експериментален животни при хранење со храна богата со холестерол се јавува пародонтопатија (110). Хиперхолестеремијата особено зголеменото ниво на ЛДЛ холестеролот, хипертриглицидемијата, дијабетот, возраста полот, индексот на телесна маса пушењето, (42), се акцентирани како „класични ризик фактори“, за развој на коронарна срцева болест. Придонесот на овие фактори не може да биде поткрепен и кај 25-50% од лицата кои развиле коронарна срцева болест (75, 104). Овие забелешки ги интензивираа иницијативите да ги идентификуваат дополнителните ризик фактори за развој на атеросклерозата и васкуларните исхемични заболувања. Развојот на коронарната срцева болест и пародонталната болест произлегува дека се преклопуваат во однос на неколку важни ризик фактори. Меѓу овие фактори се вклучени и порастот на системските нивоа на проинфламаторните акутно фазни протеини како што се Ц-реактивниот протеин (24, 105, 116) и фибриногенот (70, 117). Во овој контекст Ц-реактивниот протеин е од посебен интерес. Зголемените нивоа на серумскиот Ц-реактивен протеин се познат ризик фактор за атеросклеротични компликации (65), а хепаталната синтеза е регулирана од проинфламаторните цитокини Ил-1 α , Ил-1 β Ил - γ , локално ослободени од местата на инфламација (62, 82, 33). Хроничните бактериски инфекции како што е пародонталната болест

се потврден ризик фактор за умерен пораст на нивоата на Ц-реактивниот протеин (105). Некои терапевтски стратегии кои се користат во третманот на пародонталната болест, како што е обработката на пародонталните цепови, може да го овозможат хематогеното дисиминирање на бактериите (74). Хроничната бактериемија во низок степен, која се појавува при четкањето на забите или при цвакањето, доведува до покачување на инфламаторните медијатори, во одговор на бактерискиот биофилм кој се создава на забите и истите се посочени како можни причини за зголемувањето на Ц-реактивниот протеин како маркер на инфламацијата. Наталошни истражувања треба да го вклучат ефектот од терапијата на пародонталната болест врз маркерите на активираната инфламација и хемостаза, како и асоцираноста на проинфламаторниот генетски полиморфизам, (10), со пародонталната болест и коронарната срцева болест и ако е можно пролонгирани студии на пародонталниот статус со сензитивни индекси, хемостатски и инфламаторни маркери и ризици за коронарна срцева болест. Степенот на инфламација кај пародонталната болест е сосема доволен да доведе до инфламаторен одговор со пораст на Ц-реактивниот протеин. (40). Поради тоа постои можност атеросклеротичните компликации да бидат многу посилено поврзани со степенот на напредувањето на пародонталната болест, отколку статусот на заболувањето самостојно (82). Акутно фазниот одговор, забрзан од степенот (јачината) на напредувањето на пародонталното заболување може да обезбеди можна поврзаност на механизмите помеѓу овие два навидум независни процеси на заболувања. (15). Голем број на литературни податоци покажаа дека умерено зголемените серумски нивоа на Ц-реактивниот протеин се предвидувачи за зголемен ризик за кардиоваскуларна болест помеѓу здрави лица (25, 39), но друга поврзаност не е објаснета. Ridger и сор се приклучија кон акумулирачките докази дека инфламацијата може да биде причински поврзана со кардиоваскуларната болест, односно дека умереното зголемување на Ц-реактивниот протеин е поврзано со поголем ризик за коронарна болест. Висината на порастот на ЦРП нивоата кај пациенти со пародонтална болест зависи од степенот на

пародонталната деструкција по проценувањето на возраста пушењето, индексот на телесна маса (87). Присуство на инфламаторен фокус во оралната празнина може да го потенцира атеросклеротичниот процес со стимулирање на хуморалниот и клеточно посредуваниот инфламаторен пат. Пародонтопатијата го поттикнува васкуларниот предизвик за откочување на умерен акутно фазен одговор со пораст на нивота на Ц-реактивниот протеин, а порастот на Ц-реактивниот протеин може да биде поврзан со зголемен ризик за појава на кардиоваскуларна болест (100). Таложењето на акутно фазните реактанти вклучувајќи го и Ц-реактивниот протеин се документирани во атероматозните лезии вдоль ѕидовите на крвните садови. (96, 112, 115, 119). Овие податоци ја потенцираат потребата за испитување на врската помеѓу нивоата на Ц-реактивниот протеин, перзистентната пародонтална инфламација и коронарната атерогенеза.

Основната терапија кај пациентите со коронарна срцева болест и пародонтална болест, но и кај сите други пациенти мора да биде насочена кон превенција на акутната пародонтална инфламација, но во исто време мора да биде воспоставена реципроцитетна комуникација помеѓу кардиологот и стоматологот. Пародонталната медицина ќе продолжи не само да собира се повеќе докази за оваа поврзаност, туку и да ги решава механизмите, а во меѓувреме клиничарите стоматолози мора да бидат запознаени со достапните информации кои асоцираат за оваа поврзаност. Секако дека сите претходни информации и сознанија сугерираат натамошни истражувања, посебно насочени кон можната детекција и експликација на значајната „пародонтална системска врска“.

ЦЕЛ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Респектирајќи ги бројните литературни податоци кои укажуваат на можната поврзаност на пародонтопатијата и коронарната срцева болест, а едновремено имајќи ја во предвид нивната сериозност и експанзија во популацијата ја поставивме целта на трудот: да се процени можното влијание на пародонтопатијата нејзината јачина и прогресија, врз нивоата на серумските липиди и акутно фазниот одговор проценет преку индикативниот маркер Ц-реактивен протеин, (ЦРП) со што би ја проследиле, можната асоцираност на пародонталната болест и кардиоваскуларните заболувања.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД НА РАБОТА

За реализација на поставената цел беа проследени вкупно 80 испитаници на возраст од 40 до 60 години.

Испитуваната група ја сочинуваа 40 пациенти од Клиниката за кардиологија во Скопје со дијагностицирана хронична коронарна болест кај кои едновремено е верифицирано и присуство на пародонтална болест. Контролната група ја сочинуваа 40 пациенти од Клиниката за болести на устата и пародонтот со дијагностицирана пародонтална болест и анамнестичкото проследување фокусирано за добивање темелни податоци за верификација на отсуство на било какви системски нарушувања особено кардиоваскуларни заболувања. Кај двете групи на испитаници беше спроведена комплетна анамнестичка постапка клинички преглед Ртг наод и параклинички испитувања.

Клинички беа нотирани следните параметри:

I Индекс на дентален плак по Silness Loe (1963) според кој присуството на дентален плак на забните површини се вреднува од 0-3 при што:

- 0- нема дентален плак на гингивалната третина од коронката
- 1- плак има во тенок слој само покрај рабовите на гингивата и може да се детектира само со сонда, но не и си голо око.
- 2- умерена количина на дентален плак која зафаќа повеќе од една третина од забната коронка, но е присутен во гингивалниот сулкус или пародонталниот џеп.
- 3- голема количина на дентален плак по целата забна површина како и во сулкусот, џепот и интерденталниот простор.

Индекс на гингивална инфламација од Loe-Silness (1964)

0-не постои воспаление на гингивата, таа е со бледо розова боја цврста конзистенција и со ситно зрнеста структура.

1-блага до умерена инфламација која не ја зафаќа гингивата во целост

2- умерена инфламација која ја зафаќа гингивата во целост, таа е со црвена боја, и посилено изразен едем.

3- јака инфламација на гингивата во целост таа е со изразена црвена боја, многу зголемена

III Индекс на гингивални крварење по Cowell

0-Нема крварење после сондирање

1-Појава на крварење после 30 секунди од сондирањето

2-Крварење непосредно после сондирање

3-Спонтано крварење

II-Пародонтален индекс по Ramfjord (95) според кој се одредува степенот на губиток на атачмент. Се утврдува со мерење на растојанието од емајлово-цементната граница до местото на миграција на припојниот епител и се изразува од 0 до 3.

0- нема губиток на атачмент.

1- губиток на атачмент до 3мм.

2-губиток на атачмент од 3 до 6мм.

3-губиток на атачмент над 6мм.

По извршениот клинички преглед и нотирање на индексните вредности (идп, иги, игк, и степенот на губиток на атачмент) кај двете групи на испитаници по пат на венепункција беа земани 5 мл крв од v subitalis за

проценка на липидниот статус и нивото на Ц-реактивниот протеин. Крвта беше земена во стерилни епрувети и дистрибуирана во Институтот за физиологија при Медицинскиот факултет во Скопје. По приемот на крвта истата беше оставана да отстои 2 часа на собна температура. По ретракцијата на коагулумот серумот се центрифугираше со Beckman центрифуга на 5000 вртежи. Анализата на липидниот статус беше направена на Институтот за физиологија, а нивото на Ц-реактивниот протеин беше одредувано во Клиничката лабораторија во Воената болница во Скопје.

Параклинички испитувања:

1. Нивоата на ЦРП во крвен серум

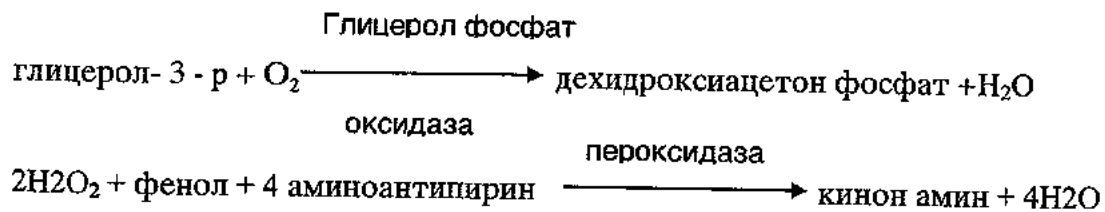
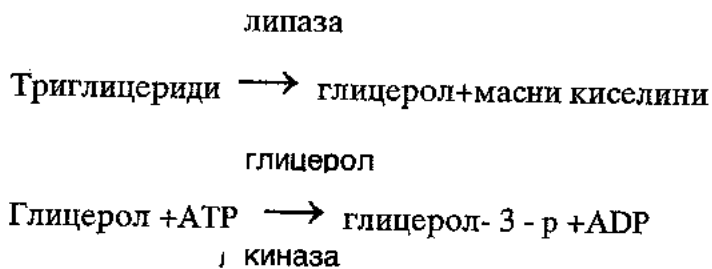
2. Липидниот статус (ТГ, вкупен холестерол, ЛДЛ, ХДЛ)

Определување на нивото Ц-реактивниот протеин во крвен серум

За одредување на Ц-реактивниот протеин во крвен серум се користи имунотурбидиметриска метода. Ц-реактивниот протеин формира преципитати со специфичен антисерум кој се одредува турбодиметриски на 340мм. Методата се изведува автоматизирано на апарат Roche Integra 700. Нормалните вредности за Ц-реактивниот протеин е 3,33 до 10,00.

Одредување на концентрацијата на триглицериди со ензиматско колориметриски метод

Триглицеридите во серум се одредуваат со ензиматско колориметриски тест преку глицерол фосфатна оксидаза овозможена со реакција која е катализирана со пероксидаза.



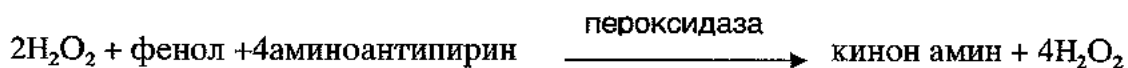
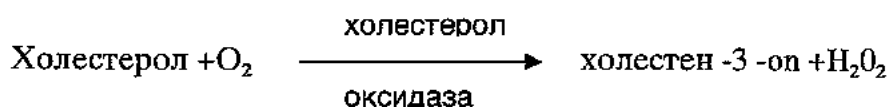
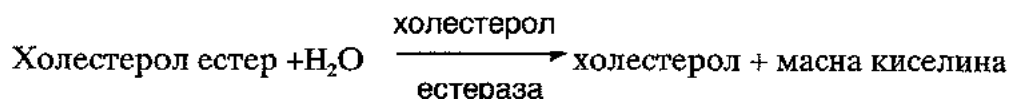
Во присуство на пероксидаза, ослободениот водороден пероксид предизвикува оксидациско поврзување на 4-хлорфенол и 4-аминоантипирин што дава дериват со црвена боја инон имин. Интезитетот на бојата е директно пропорционален со концентрацијата на триглицеридите и се мери фотометриски.

Епруветите добро се промешуваат и инкубираат 20 минути на 20°C или 5 минути на 37°C. Се мери абсорпцијата на анализата и стандардот во однос на слепа проба во тек на 30 минути.

Референтни вредности: 0,1-2,2ммол/л

Одредување на концентрацијата на вкупниот холестерол во серум со ензиматско колориметриска метода

Холестеролот се одредува после ензиматска хидролиза и оксидација. Индикаторот кинонимин се формира од водороден пероксид и 4-аминоантипирин во присуство на фенол и пероксидаза. Интензитетот на настанатата боја е пропорционален со концентрацијата на холестеролот во примерокот за анализа.



Епруветите добро се мешаат и инкубираат 10 минути на 20 Ц или 5 минути на 37° Ц. Се мери абсорпцијата на анализата и стандардот во однос на слепа проба во тек на 60 минути.

Референтни вредности: 3,1- 5,5 ммол/л

Одредување на концентрацијата на ХДЛ-холестеролот со фотометриска chod-pan метода

Одредувањето на директниот ХДЛ холестерол се одвива во две фази: Синтетски полиањонои кои се присутни во реагенсот ги апсорбираат ЛДЛ

и ВЛДЛ липопротеините, и ги трансформираат во една стабилна и нерастворена форма. Слободните липопротеини од класата ХДЛ се раствараат со помош на соодветен детергент кој се содржи во реагенсот овозможувајќи му на холестеролот кој потекнува само од ХДЛ фракцијата да биде одреден фотометриски со ензиматска CHOD-PAP метода во присуство на холестерол естераза и холестерол оксидаза. Содржината на епруветките се промешува убаво и после 5 минути се одчитува апсорбенција. **Референтни вредности: 0,9-2,0**

Одредување на концентрацијата на ЛДЛ-холестеролот

ЛДЛ холестеролот се пресметува со Friedwald-овата формула, од податоците за вкупниот холестерол, триглицеридите и ХДЛ холестеролот.

$$\text{ЛДЛ холестерол} = \text{тотален холестерол} - \frac{\text{триглицериди}}{2.2} \rightarrow \text{ХДЛ холестерол}$$

Референтни вредности: 2,2-3,5

Статистичка обработка на податоците

Во текот на истражувањето, собраните податоци од клиничките и параклиничките испитувања се статистички обработувани со помош на следните статистички методи:

- **Дескриптивно-статистички**

= обработка на статистичките серии според дефинираните варијабли и нивно графичко прикажување

- **инференцијално-статистички**

= тестирање на значајноста на разликите меѓу две аритметички средини, односно пропорции со **Student-ов t-тест**

= анализа на односите меѓу оделни нумерички статистички серии е направено со **χ^2 -тест**

= значајност на разликите помеѓу две групи и повеќе со **Mann-Whitney тест**

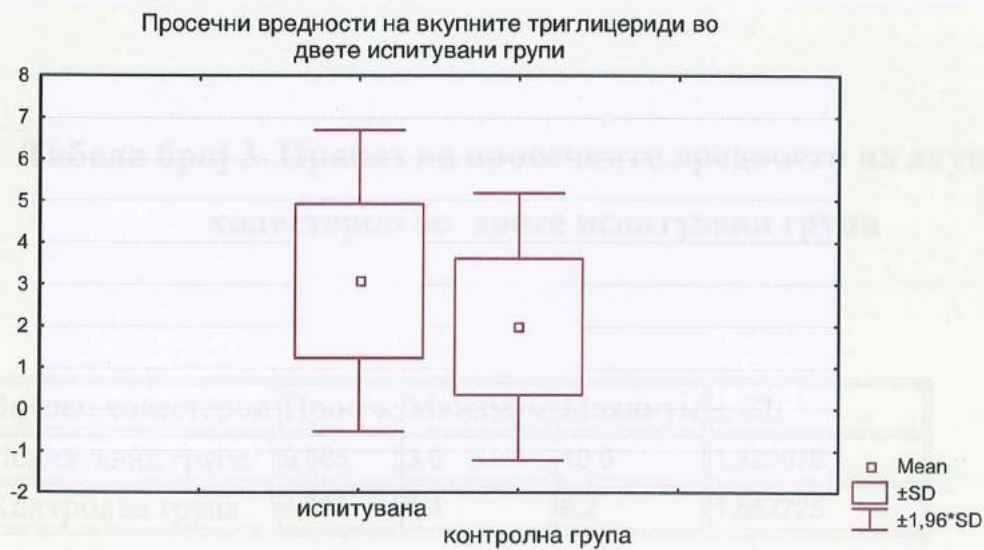
= стапка на ризичност **OR**

Резултати

Табела број 1 Приказ на просечните вредности на вкупните триглицериди во двете испитувани групи

Вк. триглицериди	Просек	Минимум	Махимум	± СД
Испитувана група	3,0825	0,9	7,9	1,842920
Контролна група	1,9825	0,5	6,9	1,635015

Графикон број 1 Графички приказ на просечните вредности на вкупните триглицериди во двете испитувани групи



На табела број 1 и графикон 1 даден е приказ на просечните вредности на вкупните триглицериди во двете испитувани групи, при што вредностите на вкупните триглицериди се 55% повисоки во испитуваната група од контролната.

Табела број 2 Приказ на Mann-Whitney - овиот тест за вкупните триглицериди во двете испитувани групи

	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level
Vk.triglicerid	1969,0	1271,0	451,0	3,358254	0,000784

На табела број 2 даден е приказ на вкупните триглицериди во двете испитувани групи при што разликата на просечните вредности на вкупните триглицериди во двете испитувани групи е статистички сигнификантна за $p=0,000784$. Кај контролната група на испитаници покачените вредности на вкупните триглицериди ($>2,2\text{ммол/л}$) ја зголемуваат стапката за ризик од кардиоваскуларна болест за 3 патин ($OR=3,81(1,31<OR<11,3; CI-95\%)$).

Табела број 3 Приказ на просечните вредности на вкупниот холестерол во двете испитувани групи

Вкупен холестерол	Просек	Минимум	Махимум	\pm СД
Испитувана група	6,365	3,9	10,6	1,323079
Контролна група	4,985	2,4	9,2	1,852725

Графикон број 3 Графички приказ на просечните вредности на вкупниот холестерол во двете испитувани групи



На табела број 3 и графикон 3 даден е приказ на просечните вредности на вкупниот холестерол во двете испитувани групи при што вредностите на вкупниот холестерол се 28% повисоки во испитуваната група од контролната.

Табела број 4 Приказ на t- тест за вкупниот холестерол во двете испитувани групи

	просек	просек	t-value	df	p
Вкупен холестерол	6,365	4,985	3,833656	78	0,000254

На табела број 4 даден е табеларен приказ на вкупниот холестерол во двете испитувани групи при што разликата на просечните вредности на

вкупниот холестерол во двете испитувани групи е статистички сигнификантна за $p=0,000254$. Кај контролната група покачените вредности на вкупниот холестерол ($>5,2\text{ммол/л}$) ја зголемуваат стапката за ризик од кардиоваскуларна болест за 7 пати ($OR=7.07(2,27<OR<22,87; CI-95\%)$).

Табела број 6 Приказ на Mann-Whitney - однос тест за ЛДЛ во

Табела број 5 Приказ на просечните вредности на ЛДЛ во двете испитувани групи

ЛДЛ	Просек	Минимум	Махимум	\pm СД
Испитувана група	3,7075	1,2	7,3	1,301752
Контролна група	2,67	0,3	6,9	1,579062

Графикон број 5 Графички приказ на просечните вредности на ЛДЛ холестерол во двете испитувани групи



На табела и графикон број 5 даден е табеларен и графички приказ на просечните вредности на ЛДЛ холестеролот во двете испитувани групи, при што вредностите се 37% повисоки во испитуваната група од контролната.

Табела број 6 Приказ на Mann-Whitney - овиот тест за ЛДЛ во двете испитувани групи

	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level
LDL	1980,0	1260,0	440,0	3,464102	0,000532

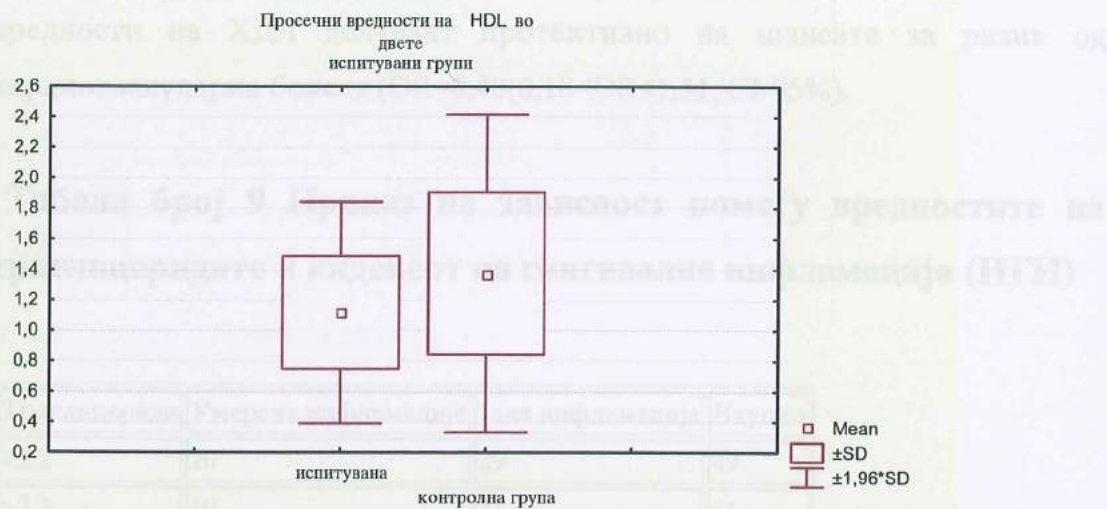
Разликата на просечните вредности на ЛДЛ холестеролот во двете испитувани групи е статистички сигнификантна за $p=0,000532$.

Кај заболените од пародонтопатија покачените вредности на ЛДЛ холестеролот ја зголемуваат стапката за ризик од кардиоваскуларна болест за 7 пати ($OR=7.43(2,44<OR<23,44; CI-95\%)$)

Табела број 7 Приказ на просечните вредности на ХДЛ во двете испитувани групи

ХДЛ	Просек	Минимум	Махимум	± СД
Испитувана група	1,1175	0,5	2,1	0,370646
Контролна група	1,3725	0,6	2,7	0,531562

Графикон број 7 Графички приказ на просечните вредности на ХДЛ холестерол во двете испитувани групи



На табела број 7 и графикон 7 даден е приказ на просечните вредност на ХДЛ холестеролот во двете испитувани групи при што вредностите на ХДЛ холестеролот се 27% повисоки во контролната група од испитуваната.

Табела број 8 Приказ на Mann-Whitney - овиот тест за ХДЛ во двете испитувани групи

	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level
HDL	1383,5	1856,5	563,5	-2,27572	0,022863

На табела број 8 даден е табеларен приказ на просечните вредности на ХДЛ холестеролот во двете испитувани групи при што разликата на просечните вредности на ХДЛ во двете испитувани групи е статистички сигнификантна за $p=0,022863$, при што вредностите се повисоки во контролната група. Кај заболениите од пародонтопатија покачените вредности на ХДЛ делуваат протективно на шансата за ризик од кардиоваскуларна болест ($OR=0,48(0,18<OR<1,31; CI-95\%)$).

Табела број 9 Приказ на зависност помеѓу вредностите на триглицеридите и индексот на гингивална инфламација (ИГИ)

Триглицериди	Умерена инфламација	Јака инфламација	Вкупно
<2,2	20	29	49
>2,2	10	21	31
вкупно	30	50	80

$$X^2 = 0,593373 \quad p = 0,441120 \quad SS = 1$$

Табела број 10 Приказ на зависност помеѓу вредностите на триглицеридите и степенот на губиток на атачмент

Триглицериди	Од 3-6 мм	>6мм	Вкупно
<2,2	19	30	49
>2,2	10	21	31
вкупно	29	51	80

$$X^2 = 0,349007 \quad p = 0,554677 \quad SS = 1$$

На табела број 9 и 10 прикажани се вредностите на триглицеридите, индексот на гингивална инфламација (ИГИ) и степенот на губиток на атачмент во двете испитувани групи кои детектираат не постоење зависност.

Табела број 11 Приказ на зависност помеѓу вредностите на ЛДЛ-холестеролот и индексот на гингивална инфламација (ИГИ)

LDL	Умерена инфламација	Јака инфламација	Вкупно
<3,5	15	25	40
>3,5	15	25	40
вкупно	30	50	80

$$X^2 = 1,352207 \quad p = 0,244885 \quad SS = 1$$

Табела број 12 Приказ на зависност помеѓу вредностите на ЛДЛ-холестеролот и степенот на губиток на атачмент

LDL	Од 3-6 мм	>6мм	Вкупно
<3,5	17	23	40
>3,5	12	28	40
вкупно	29	51	80

$$X^2 = 1,352207 \quad p = 0,244885 \quad SS = 1$$

На табела број 11 и табела број 12 прикажани се вредностите на ЛДЛ-холестеролт индексот на гингивална инфламација (ИГИ) и степенот на губиток на атачмент во двете испитувани групи кои детектираат не постоење на зависност.

Табела 13 Приказ на зависност помеѓу вредностите на ХДЛ-холестеролт и индексот на гингивална инфламација (ИГИ)

HDL	Умерена инфламација	Јака инфламација	Вкупно
<2,9	12	21	33
>2,92	18	29	47
вкупно	30	50	80

$$X^2 = 0,030948 \quad p = 0,860357 \quad SS = 1$$

Табела број 14 Приказ на зависност помеѓу вредностите на ХДЛ-холестеролот и степенот на губиток на атачмент

HDL	Од 3-6 мм	>6мм	Вкупно
<2,9	9	24	33
>2,92	20	27	47
вкупно	29	51	80

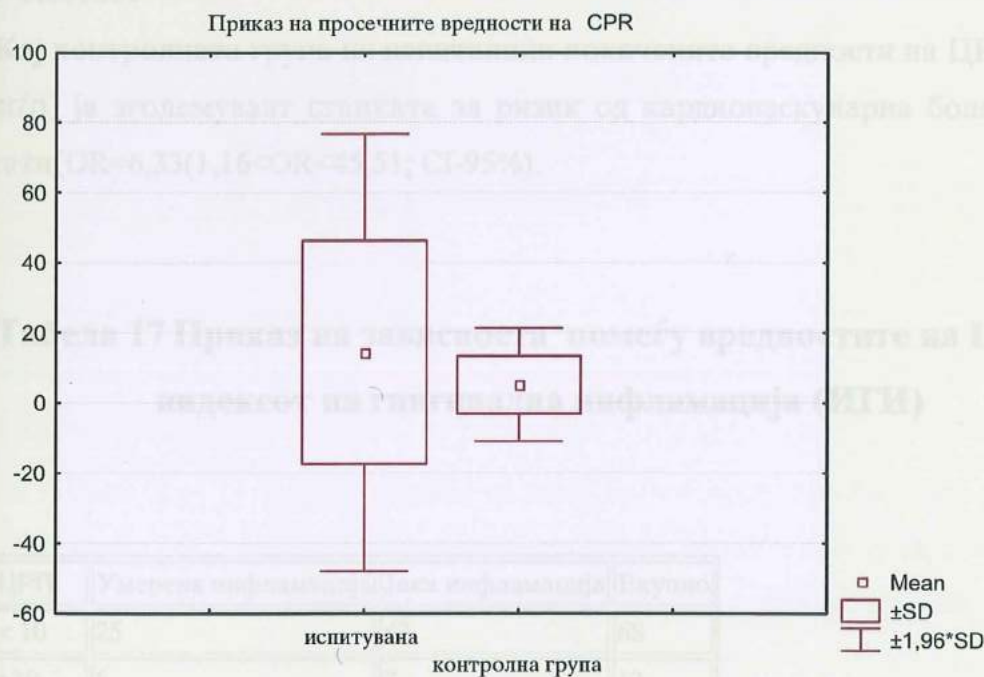
$$X^2 = 1,95887 \quad p = 0,161637 \quad SS = 1$$

На табела број 13 и 14 прикажани се вредностите на ХДЛ-холестеролот, индексот на гингивална инфламација (ИГИ) и степенот на губиток на атачмент во двете испитувани групи, кои детектираат не постоење на зависност.

Табела бр 15 Приказ на просечните вредности на ЦРП во двете испитувани групи

ЦРП	Просек	Минимум	Махимум	± СД
Испитувана група	14,45975	3,3	194,0	31,83229
Контролна група	5,15225	3,0	55,27	8,24533

Графикон бр 15 Графички приказ на просечните вредности на ЦРП во двете испитувани групи



На табела број 15 и графикон 15 даден е приказ на просечните вредност на ЦРП во двете испитувани групи, при што вредностите на ЦРП се 81% повисоки во испитуваната група од контролната. Преваленцата на зголемена вредност на ЦРП (>10 мг/л) е 25% во испитуваната, а 5% во контролната група.

Табела број 16 Приказ на Mann-Whitney - овиот тест за ЦРП во двете испитувани групи

	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level
CRP	2120,0	1120,0	300,0	4,811252	0,000002

На табела број 16 даден е приказ на разликата на просечните вредности на ЦРП во двете испитувани групи, која е статистички сигнификантна за $p=0,000001$

Кај контролната група на испитаници покачените вредности на ЦРП (≥ 10 мг/л) ја зголемуваат стапката за ризик од кардиоваскуларна болест за 6 пати ($OR=6,33(1,16 < OR < 45,51; CI-95\%)$).

Табела 17 Приказ на зависноста помеѓу вредностите на ЦРП и индексот на гингивална инфламација (ИГИ)

ЦРП	Умерена инфламација	Јака инфламација	Вкупно
< 10	25	43	68
>10	5	7	12
вкупно	30	50	80

$$X^2= 0,104575 \quad p=0,746408 \quad SS=1$$

На табела број 17 даден е приказ на зависност помеѓу вредностите на ЦРП и индексот на гингивална инфламација во двете испитувани групи.

Во испитуваната група се регистрираат 12,5 % покачени вредности на ЦРП >10,00 кај умерената и јаката инфламација, додека ЦРП>10,00 во контролната група се регистрираат само кај 5% и тоа јака инфламација според индексот на гингивална инфламација. Процентуалната разлика која се јавува кај јаката инфламација според индексот на гингивална инфламација е несигнификантна за $p=0,2388$, се должи на случајност во нашиот примерок.

Табела број 18 Приказ на зависност помеѓу вредностите на ЦРП и степенот на губиток на атачмент

CRP	Од 3-6 мм	>6мм	Вкупно
<10	24	44	68
>10	5	7	12
Вкупно	29	51	80

$$X^2= 0,104575 \quad p=0,746408 \quad SS=1$$

На табела број 18 даден е приказ на зависност помеѓу вредностите на ЦРП и степенот на губиток на атачмент во двете испитувани групи, при што регистриравме не постоење зависност помеѓу вредностите на ЦРП и степенот на губиток на атачментот. Во испитуваната група се регистрираат 12,5 % покачени вредности на ЦРП >10,00 кај губиток на атачмент од 3-6 мм и над 6мм, додека ЦРП>10,00 во контролната група се регистрираат само кај 5% и тоа кај губиток на атачмент над 6мм.

Процентуалната разлика која се јавува кај губиток на атачментот над бмм е не сигнификантна за $p=0,2388$, се должи на случајност во нашиот примерок.

Табела бр. 19 Мултипна бинарна регресија
Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
ЦРП ≥ 10 мг/л	2,434	,959	6,442	1	,011	11,407	1,741	74,737
Вк.три. ≥ 2,2ммол/л	1,419	,647	4,811	1	,028	4,133	1,163	14,687
Вк.холест ≥ 5,2ммол/л	1,019	,819	1,546	1	,214	2,770	,556	13,802
ЛДЛ ≥ 3,5ммол/л	1,665	,791	4,436	1	,035	5,288	1,122	24,909
ХДЛ ≥ 1,2ммол/л	-,513	,594	,747	1	,387	,599	,187	1,916
constant	-3,858	1,194	10,439	1	,001	,021		

Вредностите на ЦРП > 10 мг/л кај контролната група на испитаници ја зголемуваат шансата за добивање на кардиоваскуларна болест **11 пати** (таб.19).

Вредностите на вкупните триглицериди > 2,2ммол/л кај контролната група ја зголемува шансата за добивање на кардиоваскуларна болест **4 пати** (таб.19).

Вредностите на ЛДЛ > 3,5ммол/л кај контролната група на испитаници ја зголемува шансата за добивање на кардиоваскуларна болест **5 пати** (таб.19).

Табела број 20 Приказ на индексот на денталниот плак во двете испитувани групи

Испитувана група		
Индекс на дентален плак	број	%
Умерена количина	15	37,5
Голема количина	25	62,5

Контролна група		
Умерена количина	16	40,0
Голема количина	24	60,0

Графикон број 20 Графички приказ на индексот на денталниот плак во двете испитувани групи



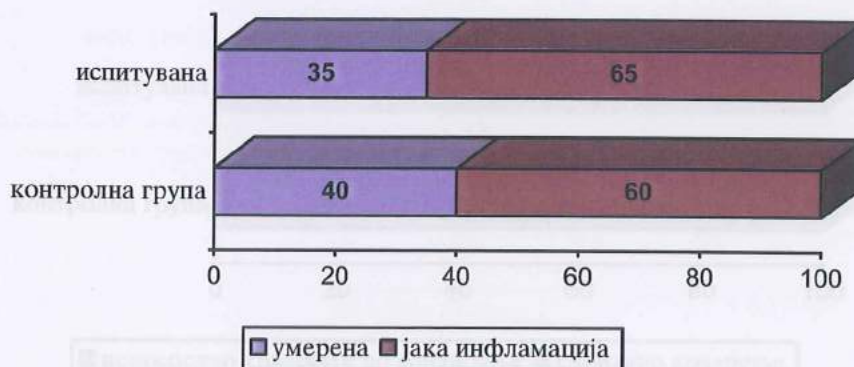
На табела и графикон број 20 даден е приказ на индексот на дентален плак (ИДП) во двете испитувани групи. Процентуалната разлика која се јавува помеѓу индексот на денталниот плак помеѓу испитуваната и контролната група е статистички несигнификантна за $p=0,8191$.

Табела број 21 Приказ на индексот на гингивалната инфламација во двете испитувани групи

Испитувана група		
Индекс на гингивална инфламација	број	%
Умерена инфламација	14	35,0
Јака инфламација	26	65,0

Контролна група		
Умерена инфламација	16	40,0
Јака инфламација	24	60,0

Графикон број 21 Графички приказ на индексот на денталниот плак во двете испитувани групи



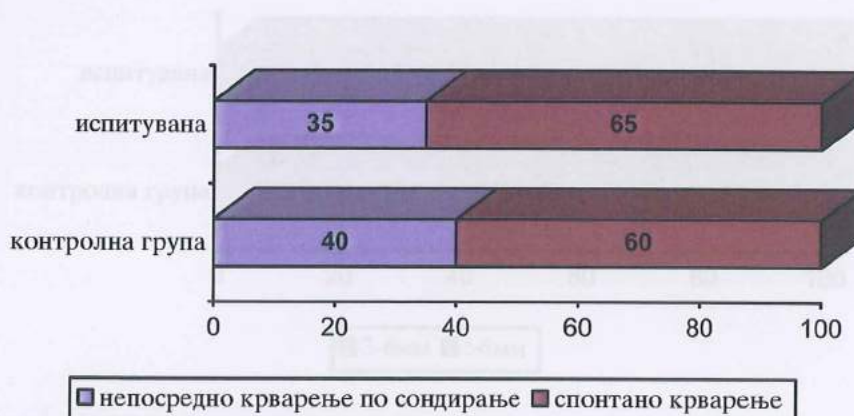
На табела и графикон број 20 даден е приказ на индексот на дентален плак (ИДП) во двете испитувани групи. Процентуалната разлика која се јавува помеѓу индексот на денталниот плак помеѓу испитуваната и контролната група е статистички несигнификантна за $p= 0,8191$.

Табела број 22 Приказ на индексот на гингивално крвање(ИГК) во двете испитувани групи

Испитувана група		
Индекс на гингивално крвање	број	%
Крвање непосредно по сондирање	14	35,0
Спонтано крвање	26	65,0

Контролна група		
Крвање непосредно по сондирање	број	%
Крвање непосредно по сондирање	16	40,0
Спонтано крвање	24	60,0

Графикон број 22 Графички приказ на индексот на гингивално крвање (ИГК) во двете испитувани групи



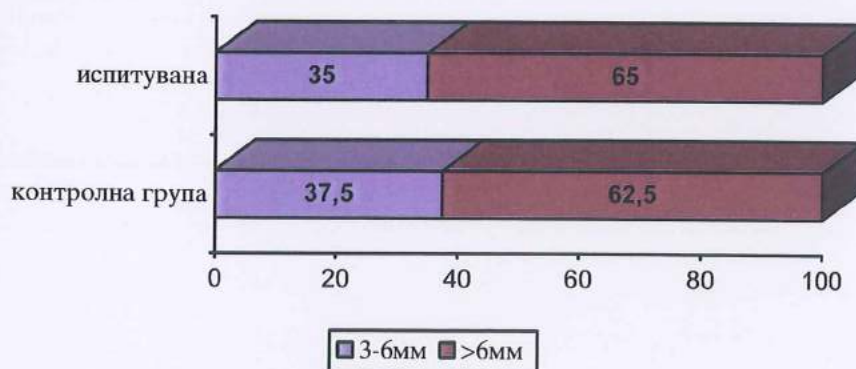
На табела и графикон број 20 даден е приказ на индексот на дентален плак (ИДП) во двете испитувани групи. Процентуалната разлика која се авува помеѓу индексот на денталниот плак помеѓу испитуваната и контролната група е статистички несигнификантна за $p=0,8191$.

Табела број 23 Приказ на степенот на губиток на атачментот во двете испитувани групи

Испитувана група		
Степен на губиток на атачмент	број	%
од 3 - 6 мм.	14	35,0
над 6мм.	26	65,0

Контролна група		
Степен на губиток на атачмент	број	%
од 3 - 6 мм.	15	37,5
над 6мм.	25	62,5

Графикон број 23 Графички приказ на степенот на губиток на атачмент во двете испитувани групи



На табела и графикон број 23 даден е приказ на степенот на губиток на атачмент во двете испитувани групи. Процентуалната разлика која се јавува помеѓу степенот на губиток на атачмент помеѓу испитуваната и контролната група е статистички несигнификантна за $p = 0,6455$

Дискусија

Известувањата од најраните медицински записи говорат дека состојбите што ја афектираат усната празнина можат да имаат влијание на периферните ткива и органи. Верувањата дека срцето има свој посебен отвор, комуникација во усната празнина датира од старата кинеска медицина. Поради тоа во традиционалната кинеска медицина со опсервација на состојбата на јазикот и усната празнина се добивале информации за состојбата на крвта, срцето, и другите органи. Теоријата за фокална инфекција, расејување на патогените микроорганизми како и нивните вирулетни компоненти и метаболити од локалните фокуси до далечни места во телото, била сугерирана од Хипократ и станала популарен концепт во однос на оралната празнина во 1920 година. Отпорот кон овој концепт започнал во 1930 -та година, бидејќи научните докази неуспеале да ја потврдат валидноста на теоријата, но многу здравствени професионалци останале верни на општите принципи на оралните фокални инфекции. Традиционалното размислување и парадигмата дека пародонталната болест е орално заболување и дека ткивно деструктивниот одговор останува локализиран во пародонциумот, ограничувајќи ги ефектите на заболувањето на оралните ткива кои ги поткрепуваат забите, во последната декада е напуштен. Потенцијалните системски ефекти на пародонталната инфламација во поново време се појавуваат како поле за истражувачки предизвик, индицирајќи дека пародонталната болест може да предизвика бројни системски алтерации. (93). Студиите кои ја разгледуваат поврзаноста помеѓу пародонталната болест и системските заболувања (4, 70, 18) се однесуваат пред сè на

коронарната болест, како една од најчестите системски заболувања. Засега причинската поврзаност и можните начини на поврзаност помеѓу пародонталната и коронарната болест се нејасни. Факторите кои се причина за ризик за појава на пародонтална болест, може да бидат причина за коронарно заболување. Пародонталната болест се смета дека може да влијае на чувствителноста на домаќинот кон коронарно заболување на три начини, преку заедничките ризик фактори како што се пушењето, дијабетот, факторите на однесување, навиките, старењето, полот (мажи) , преку сублингвалните биофилмови кои делуваат како резервоари на грам негативните бактерии, како и преку пародонциумот кој делува како резервоар на воспалителни медијатори. Подјазичните биофилмови содржат големо и постојано бактериско депо. Тие поседуваат перманентни резервоари на грам негативни бактерии и липополисахариди (лпс) со афинитет кон пародонталните ткива и циркулацијата. Органското предизвикување со грам негативните бактерии или липополисахаридите поттикнува силен васкуларен одговор, вклучувајќи клеточно воспалителен инфилтрат во ѕидот на крвните садови, пролиферација на мазните мускулни клетки на крвните садови, васкуларна масна дегенерација и интраваскуларна коагулација. Липополисахаридите ја регулираат експресијата на молекуларната адхезија на ендотелните клетки и секрецијата на Ил-1 β , TNF- α и тромбосанот, што резултира со агрегација и адхезија на тромбоцитите, го помага формирањето на пенести клетки оптеретени со маснотии како и таложење на холестеролот во васкуларниот ендотел и мазната мускулатура.

Проинфламаторните цитокини TNF- α Ил-1 β , простагландинот E2 (PgE2) достигнуваат високо ниво на концентрација кај пародонталната болест. Инфламираниот пародонциум може да послужи како перманентно обновувачки резервоар за исфрлање на овие медијатори, кои можат да навлезат во крвната циркулација и да индуцираат продолжени системски ефекти. Овие цитокини имаат ефекти на липидниот метаболизам (81,32)

или ја модулираат хипоталамус адреналната оска, заголемувајќи ја плазмената концентрација на адреностероидните хормони, кортизол, адреналин, норадреналин и глутагон (44, 45). Така дејството на ТНФ- α и Ил-1 β и изложувањето на микроорганизмите (ендотоксин) резултира во зголемени нивоа на слободни масни киселини, ЛДЛ-холестерол и триглицериди. Ова зголемување на серумските липиди се смета дека се појавува поради засилената хепатална липогенеза (27), зголемената адипозно ткивна липолиза (крвен проток) (20,63), зголемената синтеза или намаленото разградување на триглицеридите, (102, 28), и редуцираното отстранување на ЛДЛ-холестеролот во насока на редукција на липопротеин липазна активност (31,67). Се смета дека било која состојба која условува зголемување на серумскиот Ил-1 β и ТНФ- α има потенцијал да причини хиперлипидемија. Нашите резултати детектираат зголемување на просечните вредности на вкупните триглицериди во двете испитувани групи при што разликата на просечните вредности е статистички сигнификантна за $p=0,000784$. Притоа кај контролната група на испитаници покачените вредности на вкупните триглицериди $>2,2$ ја зголемуваат стапката за ризик за коронарна болест за три пати ОР-3,81. Сметаме дека зголемувањето на вкупните триглицериди може да биде поради мала грижа на лицата за здравствените навики, пред сè, исхраната, физичката активност како и други фактори кои влијаат на липидниот профил, укажувајќи на независна поврзаност помеѓу пародонталната и коронарната болест со што сме во согласност со бројни автори (13, 59, 77, 14,) кои укажуваат на сигнификантна поврзаност помеѓу пародонталната болест и вкупните нивоа на триглицериди, а спротивни на (50, 47, 26.) Циклична кружна врска постои помеѓу нивоата на серумските липиди, ткивниот одговор, пародонталната болест и системското здравје.

Кругот може да започне ако нивоата на серумските липиди, ЛДЛ-холестеролот (ЛДЛ), триглицеридите (ТГ) се покачи над горната граница од нормалниот физиолошки опсег, поради исхрана генетика (80). Зголемените серумски липиди причинуваат алтерирана функција на

имуните клетки што резултира во намален ткивен одговор во главно во насока на зголемена продукција на проинфламаторни цитокини како TNF- α и Ил-1 β од полиморфонуклеарите, а намалена продукција на есенцијалните полипептидни фактори на раст како ПДГФ, TGF- β 1, и FGF од ткивните макрофаги. Пародонталната болест резултира во натамошно зголемување на нивоата на серумските липиди, преку системски дејства на проинфламаторните цитокини, а ова пак води до натамошно намалување на ткивниот одговор и уште посилен пародонтална болест. Со тек на време хроничната напредната пародонтална болест може да причини или да допринесе за системско заболување преку континуирано високите серумски нивоа на проинфламаторните цитокини. Алтернативно кај некои пациенти кругот може всушност да почне со пародонтална болест која доведува до зголемување на нивоата на вкупните серумските липиди над горниот лимит од нормалниот физиолошки опсег (52). Ова е многу провокативна можност, бидејќи укажува на потенцијалната причинска врска помеѓу пародонтопатијата и системските заболувања односно кардиоваскуларната болест. Нашите резултати детектираат зголемување на пресечните вредности на вкупниот холестерол во двете испитувани групи, при што разликата на просечните вредности беше статистички сигнификантна за $p=0,000254$. Притоа, кај контролната група на испитаници покачените вредности на вкупниот холестерол $>5,2$ ммол/л ја зголемуваат стапката на ризик за коронарна болест за 7 пати $OR=7,43$. Сметаме дека неправилната исхрана и високо масните оброци резултираат во пролонгирано нарушување на антибактериската функција на полиморфонуклеарните леукоцити односно хиперреактивност со зголемена продукција на кислородни радикали која е поврзана со прогресија на пародонталната болест кај возрасни, со што сме во согласност со (14, 58, 69), а спротивно на (11, 51, 47).

Поврзаност помеѓу проинфламаторните цитокини, липидни метаболизам како и забележаната асоцираност помеѓу пародонталната и коронарната болест, обезбедија можност да се развијат креативни и иновативни

хипотези, кои се однесуваат на механизмите со кои пародонталната болест може да причини кардиоваскуларно заболување (3, 4,88). Предложениот модел на (90) сугерира дека различни генетски влијанија како и влијанија од околината и стекнатите ризици се клучни детерминанти кон чувствителноста отпорноста на болеста, сериозноста и напредувањето на истата. Ова имплицира широка интериндивидуална разноликост на инфламаторниот одговор кон пародонталните патогени како што посочуваат (3, 4,48), а ова е регулирано од концентрацијата на инфламаторните медијатори и модулирањето на деструктивните патишта. На овој начин некои поединци кога се изложени на липополисахаридите од пародонталните микро организми имаат високи инфламаторни одговори на цитокините. Лицата со прекумерен инфламаторен одговор често имаат хиперинфламаторен моноцитен макрофаген фенотип. Циркулирачките моноцити кај чувствителни индивидуи може да продуцираат од три до десет пати поголеми количини на цитокини како одговор на липополисахаридите за разлика од други индивидуи (88, 48).

Зголемувањата на серумските ЛДЛ- нивоа предизвикани со исхраната, го регулираат МО/МФ одговор кон бактерискиот липополисахарид (80). Така зголемените нивоа на ЛДЛ холестерол познат ризик фактор за атеросклероза и хронична коронарна болест, може да ја зголемат секрецијата на деструктивните и инфламаторните цитокини од моноцитите и макрофагите. Ова може да резултира не само во пропагирање на атероматозните лезии, туку исто така и во засилена пародонтална деструкција во присуство на патогените микроорганизми. Бројни студии кои го анализирале серумот на клинички системски здрави пациенти покажале сигнификантно зголемување на серумските липиди, особено ЛДЛ холестеролот кај пациенти со пародонтална болест (14,59). Постојењето на оваа поврзаност сепак не објаснува дали пародонталната болест причинува зголемување на серумските липидни нивоа, или зголемувањето на серумските липидни нивоа предиспонира пародонтопатија. Нашите резултати детектираат зголемување на просечните вредности на ЛДЛ холестеролот во двете испитувани групи,

при што разликата на просечните вредности статистички е сигнификантна за $p=0,000532$. При тоа кај контролната група на испитаници покачените вредности на Лдл холестеролот $> 3,5$ ја зголемуваат стапката за ризик од коронарна болест за 7 пати $OR=7,43$. Сметаме дека зголемените серумски липиди може да причинат системски моноцитен хиперодговор кој води до постојано одржани зголемени нивоа на серумскиот ТНФ- α и ИЛ-1 β . Нашите наоди се во согласност со (13, 59, 68) а спротивни на (11, 51, 47) Сметаме дека пародонталната болест, загубата на заби, несанираното забало доведуваат до намалена способност за мастикација, што од своја страна води кон менување на начинот на исхрана и внес на високо калорична, високо масна храна. Кога храната не може да биде добро издвакана, таа има спротивен ефект во внатрешната апсорпција на хранливите материи. Ваквиот избор на храна ќе создаде склоност на тие индивидуи кон високо масни хранливи продукти, кои се познати како ризик фактор за коронарна болест. Фактори на исхрана како што се намален внес на намирници со целулоза, намален внес на овошје или зголемен внес на заситени масти, може да бидат медијатори на асоцијацијата загуба на заби-коронарна болест. Исхраната може да влијае на инфламаторниот одговор на домаќинот односно медијаторите на исхраната можат да учествуваат во активацијата на инфламаторните цитокини, да ја афектираат имуната функција и инфламаторните маркери и веројатно да влијаат на оралното здравје и состојбата на одделните системи во организмот.

Врската помеѓу пародонталната болест и ниските ХДЛ нивоа може да се објасни со хроничната инфламација во пародонциумот која доведува до ослободување на липополисахариди и проинфламаторни цитокини кои имаат способност да влијаат на липидниот метаболизам (34, 52). Според Goldbourt морталитетот на лицата со ХДЛ нивоа $< 0,9$ м мол/л е повисок од оној на лица со ниво над $0,9$ м мол/л во однос на вкупното ниво на холестерол. За слаба, но значајна корелација, помеѓу пародонталната болест и ниските нивоа на ХДЛ холестеролот известува (11). Иако слаба,

оваа корелација е важна бидејќи сугерира дека пародонталната болест може да влијае на концентрациите на серумските липиди, а на тој начин и на ризикот за коронарна болест. Нашите резултати детектираат разлика на просечните вредности на ХДЛ холестеролот во двете испитувани групи, која е статистички сигнификантна за $p=0,022863$, односно вредностите на ХДЛ-холестеролот се повисоки во контролната група. При тоа кај контролната група на испитаници покачените вредности на ХДЛ холестеролот делуваат протективно на можноста за ризик од кардиоваскуларна болест $OR=0,48$, бидејќи го намалуваат ризикот за коронарна болест. Ниските ХДЛ вредности можат исто така индиректно да придонесат за инфламаторните процеси. ХДЛ има антиинфламаторни можности, и може да ја намали адхезивноста на ендотелните клетки.

При прегледувањето на литературните податоци за асоцираноста помеѓу кардиоваскуларната и пародонталната болест (5, 51) ја анализирале оваа поврзаност помеѓу индикативните клинички знаци на пародонталната болест (ИГИ, ИГК, и степенот на губиток на атачмент) и липидните параметри. Резултатите укажуваат дека пародонталниот статус детектиран со клиничките мерења не е поврзан со измени во липидните параметри, односно квалитетот и квантитетот на домаќиновиот одговор кон пародонталните бактерии е позначаен фактор за коронарни случувања од клиничките мерења.

Нашите резултати детектираат не постоење зависност помеѓу вредностите на вкупните триглицериди, вкупниот холестерол, ЛДЛ-холестеролот, ХДЛ-холестеролот, и ИГИ, степенот на губиток на атачмент. Сметаме дека ваквите резултати се должат на случајност во нашиот примерок, односно двете испитувани групи беа со дијагностицирана пародонтална болест. Нашите резултати се во согласност со (72, 51, 47), а спротивни на (64, 94).

Коронарната болест во основата е мултифакторна, и станува се повеќе јасно дека инфламацијата игра централна улога во нејзината патогенеза (101,84). Јака корелација е најдена помеѓу промените во серумските

концентрации на неколку акутно фазни протеини, рутински следени како серумски маркери на инфламаторната состојба и појавата на коронарна болест (84). Акутно фазните протеини се дефинирани како протеини чии серумски концентрации се нарушени за 25% во одговор на инфламацијата (82), и ги вклучуваат протеините на комплементот, коагулацијата и фибринолитичкиот систем, антипротеазите, транспортните протеини, инфламаторни медијатори и Ц-реактивниот протеин. (86). Повеќето акутно фазни протеини се синтетизираат во лиенот во одговор на проинфламаторните цитокини вклучувајќи ги Ил- α Ил-1 β Ил- γ , трансформирачкиот фактор на раст и ТНФ- α (24,33). До неодамна ЦРП вредностите <од 10 мг/л биле сметани за нормални, додека кај акутните бактериски инфекции во 80-85% од пациентите се забележани нивоа на Ц-реактивниот протеин >100 мг/л (82). ЦРП нивоата претходно сметани како „високо нормални“, известно е дека се предвидувачи за коронарна болест (15) и може веројатно да го одразуваат инфламаторниот процес кој е во основата (33,65). Улогата на Ц-реактивниот протеин во патогенезата на коронарната болест засега е контраверзна. Не е јасно дали зголемените ЦРП нивоа едноставно ја одразуваат инфламацијата поврзана со напредувањето на атероматозните плаки или дали зголемениот ЦРП директно учествува во патогенезата на коронарната болест (65).

ЦРП може да се врзе со фосфоетаноламинот и фосфохолинот (103, 9) од нарушените бактериски и мембраните на домакиновите клетки како хроматинот, малите нуклеарни рибонуклеопротеини (23, 55), ламинот и фибронектинот (109). Кога ЦРП се врзува за овие врзувачи може да ја активира каскадата на комплементот (61). ЦРП рецепторите исто така постојат на макрофагите, моноцитите и неутрофилите (61, 121) Врзаниот ЦРП може да ги означи бактериските и оштетените домакинови клетки за фагоцитоза и да помогне директно, но и да го засили последичниот локален и инфламаторен одговор кон инфекција, траума и некроза.

Зголемените ЦРП нивоа може да причинат зголемени ЦРП таложења во нестабилните атероматозни плаки и на тој начин сè засили

резултирачкиот инфламаторен одговор и ќе се овозможи руптурата на плакот (65). Известувањата (65, 87) дека пародонталната болест може да ги зголеми ЦРП нивоата ја преставуваат можноста дека акутно фазниот одговор може да ги поврзе овие две заболувања. Во обидот да се поврзат овие навидум независни заболувања, предложени се неколку механизми вклучувајќи ја и можноста за директна партиципација на оралните бактерии во патогенезата на коронарната болест (2,29), како и можната вклученост на системските инфламаторни медијатори ослободени од оралните, особено од пародонталните инфекции, (105, 87, 30, 70).

Пародонталните патогени не индуцираат само локална инфламација и ткивна деструкција, тие исто така се инволвирани во системското зголемување на инфламаторниот и имуниот одговор (3). Ниските нивоа на бактериемија, липополисахаридите и другите бактериски компоненти, може да обезбедат стимулс за системски инфламаторни одговори како што е зголемената продукција на Ц-реактивниот протеин заедно со активација на каскадата од инфламаторната цитокинска продукција од моноцитите и другите клетки во пародонталните ткива (37).

Pederson и сор. регистрирале зголемено ниво на овој протеин при инфламаторните реакции во пародонциумот и заклучиле дека зголеменото ниво на Ц-реактивниот протеин е директно поврзан со степенот на пародонталната деструкција. Напредувањето на пародонталната болест може да го потенцира серумскиот акутно фазен одговор (87), односно местата со активно пародонтално нарушување го потенцираат акутно фазниот одговор преку зголемен инфламаторен одговор како што известуваат (108, 65, 87). Освен со хроничните инфекции, серумските концентрации на Ц-реактивниот протеин се позитивно поврзани со возраста, пушењето и липидните параметри (16,15,20). Нашите резултати детектираат непостојење зависност помеѓу вредностите на Ц-реактивниот протеин и индексот на гингивална инфламација и степенот на губиток на атачмент. Сметаме дека добиените резултати се должат на случајност во нашиот примерок, како и на несензитивноста на самиот тест. Нашите наоди се во согласност со

(76,50,51) кои не наоѓаат поврзаност помеѓу маркерите на пародонталната инфламација и степенот на губиток на атачмент. Нашите резултати детектираат зголемени вредности на Ц-реактивниот протеин во двете испитувани групи која е статистички сигнификантна за $p=0,000001$. При тоа покачените вредности на ЦРП $>10,00$ мг/л кај контролната група на испитаници ја зголемуваат стапката за ризик од кардиоваскуларна болест за 6 пати $OR=6,31$. Сметаме дека зголемените концентрации на Ц-реактивниот протеин кај пациентите со пародонтална болест се должат на тоа што при постоење на инфламаторен стимул хепарот се вклучува во продукција на Ц-реактивниот протеин како и на другите акутно фазни протеини. Зголемената синтеза на овие протеини е предизвикана и од ИЛ-6, ИЛ-1 и ТНФ- α кои се ослободуваат од активираните моноцити, макрофаги, фибробласти и ендотелните клетки од инфламираните регии. Нашите добиени резултати се во согласност со (30,70,104) а спротивни на (50,51). Бинарната регресиона анализа на вредностите од липидните параметри и нивото на Ц-реактивниот протеин од контролната група на испитаници ги потврдуваат резултатите од претходните статистички анализи за зголемената стапка на ризичност од зголемените вредности од липидниот статус и нивото на Ц-реактивниот протеин. Проценката на пародонталниот статус кај двете групи на испитаници ја спроведовме преку одредување на индикативните клинички параметри (ИДП, ИГИ, ИГК и степен на губиток на атачмент) при што кај двете групи пациенти детектиравме зголемени индексни вредности кои укажуваат на слаба орална хигиена и присуство на умерена и напредната пародонтална болест а се статистички несигнификантни. Сметаме дека добиените резултати статистички се издржани, бидејќи двете групи на испитаници беа со дијагностицирана пародонтална болест, а зголемените индексни вредности се резултат на слабата орална хигиена и здравствена едукација за што податоци добивме од анкетниот лист, кој беше дел од анамнестичката процедура.

Сметаме дека се потребни натамошни истражувања за да се испита дополнителната предвидувачка вредност на новите ризик фактори, вклучувајќи ги маркерите на активираната инфламација како и параметрите на липидниот метаболизам, но исто така да се евалуираат нивните дополнителни улоги во патогенезата како потенцијални ризик фактори. Голем број на литературни податоци ја поддржуваат, но не ја докажуваат причинската поврзаност помеѓу коронарната и пародонталната болест. За природата на оваа поврзаност се имаат Актуелизирано голем број на сомнежи, но сепак сметаме дека истражувањата на оваа поврзаност се сеуште на самиот почеток во споредба со другите ризик фактори за коронарна болест, па потребни се повеќе истражувања за да се расчистат дилемите и да се детерминираат и појаснат истите. Литературните податоци во поново време даваат само една претпоставка или индицираат дека пародонталната болест е аларм, предупредувачки сигнал за развој на коронарна болест. Крајното решение дали постои поврзаност помеѓу пародонталната и коронарната болест ќе зависи од податоците од идните лонгитудинални и опсежни студии, а на стоматолозите клиничари останува обврската за сериозен, точен пристап кон дијагностицирањето, третирањето на пародонталната болест имајќи ги во предвид можните сериозни влијанија на истата врз општото здравје на популацијата. Во таа насока, секако особен акцент треба да се стави и на здравствено едукативните програми кои ќе се насочат кон правилна орална хигиена, како и исхраната и навиките на живеење, како дел од мерките неопходни за превенција на оралното, но и на системското здравје.

Заклучоци

Испитувањето на можната асоцираност помеѓу коронарната и пародонталната болест овозможена со верификација на индикативните клинички параметри, липидниот статус и нивото на Ц-реактивниот протеин не упатуваат на следните заклучоци:

1. Параметрите на липидниот статус детектираат разлики на просечните вредности на вкупните триглицериди, вкупниот холестерол и ЛДЛ холестеролот во двете испитувани групи кои се статистички сигнификантни, при што покачените вредности над референтните вредности кај контролната група го зголемуваат ризикот за кардиоваскуларна болест.

2. Разликата на вредностите на ХДЛ холестеролот во двете испитувани групи е статистички сигнификантна, но средните вредности се повисоки во контролната група. Покачените вредности на ХДЛ холестеролот делуваат протективно, намалувајќи го ризикот за коронарна болест.

3. Резултатите од анализата на пародонталните индекси (ИГИ, ИГК и степенот на губиток на атачмент) и липидниот статус детектираат непостоење на статистички сигнификантна зависност помеѓу двете групи.

4. Детектираната разлика на просечните вредности на Ц-реактивниот протеин во двете испитувани групи е статистички сигнификантна, при што покачената вредност на ЦРП $> 10,00$, кај контролната група го зголемува ризикот за коронарна болест.

5. Проценката на пародонталниот статус кај двете групи на испитаници нотира зголемени индексни вредности, но сепак разликата на просечните вредности е статистички несигнификантна. Сметаме дека овие резултати укажуваат на слаба орална хигиена и присуство на умерена и напредната пародонтална болест кај обете испитувани групи.

6. Од претходно изнесеното може да се заклучи дека е неопходен многу сериозен пристап во третманот на пародонталната болест кај системски здрави лица, а особено кај пациенти со кардиоваскуларни нарушувања, преку оформување на посебен тераписки пристап во третманот на пародонталната болест, кој би вклучувал почести контролни прегледи и посеопфатни инструкции за одржување на оралната хигиена, како основен предуслов за оневозможување на чести егзацербации на плак индуцираната пародонтална болест во услови на постоење на општ предиспонирачки кардиоваскуларен ризик.

Здраствено едукативните програми кои се насочени кон правилна исхрана и навики на живеење, како и континуираниот третман на пародонталната болест, со обврзна конзилијарна соработка со специјалист-кардиолог, се вистинскиот начин на комплексен третман на овие пациенти.

7. Согледано севкупно, нашите констатации преставуваат скроман прилог кон сознанијата за индикативното значење на параметрите на липидниот статус и нивото на Ц-реактивниот протеин како можни ризик фактори за појава на коронарна болест, како и за можната поврзаност помеѓу пародонталната и коронарната болест. Крајното решение дали постои поврзаност помеѓу пародонталната и

коронарната болест ќе зависи од податоците од идните лонгитудинални и опсежни студии.

Литература

1. Arbes SJ., Slade D., Beck D., et al.

Association between extent of periodontal attachment loss and self reported history of heart attack: on analysis of NHANES III data

J Dent Res 1999;78:1777-1782

2. Armitage GC.

Periodontal infections and cardiovascular disease-how strong is the association?

Oral Dis 2000;6:335-350.

Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:2067-2069

3. Beck JD., Garcia RG., Heiss G et al.

Periodontal disease and cardiovascular disease

J Periodontol 1996;67:1123

4. Beck JD., Ofenbacher S., Williams R., Gibbs P., Garcia R.

Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease?

Ann Periodontol 1998;3:127-41

5. Beck JD., Ofenbacher S.

The association between periodontal disease and cardiovascular disease a state of-the science review

Ann Periodontol 2001;6:9-15

6. Beck JD., Ofenbacher S.

Oral health and systemic disease; periodontitis and cardiovascular disease

J Dent Educ 1998;62:859-70

7. Beck JD., Pankov J., Tyroler HA., Offenbacher.

Dental infection and atherosclerosis syndrome

Ann Heart J 1999;138:S528-S533

8. Beck JD., Slade G., Offenbacher S.

Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation

Periodontol 2000. 2000;23:110-120

9. Botezi B., Vouret-Graviari V., Bastrone A et al.

Multimer formation and ligand recognition by the long pentaxin PTX3. Similarities and differences with the short pentaxins C-reactive protein and serum amyloid P component.

J Biol Chem 1997;272:32817-32823.

10. Brull DJ., Serrano N., Zito F et al.

Human CRP gene polymorphism influences CRP levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease.

Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:2067-2069

11. Buhlin K., Gustafsson A., Pockley AG., Frostegard J., Klinge B.

Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis

Eur Heart J 2003;24:2099-107

12. Colombo AP., Sakellari D., Haffajee AD., Tanner A., Gugini MA., Socransky SS.

Serum antibodies reacting with subgingival species in refractory periodontitis subjects

J Clin Periodontol 1998;25:596-604.

13. Cutler CW., Shinedling EA., Nunn M., et al.

Association between periodontitis and hyperlipidemia: cause or effect?

J Periodontol 1999;70:1429-1434

14. Cutler CW., Machen RL., Jotwani R., Iacopino AM.

Heightened gingival inflammation and attachment loss in type 2 diabetics with hyperlipidemia.

J Periodontol 1999;70:1313-1321

15. Craig RG., Yip JK., Man Kiso., Boylan R., Socransky S.

Relationship of destructive periodontal disease to the acute-phase response

J Periodontol 2003;74:1007-1016.

16. Danesh J., Collins R., Peto R., Muir J., Wong YK., Ward M., Galimore JR., Pepus MB.

Risk factors for coronary heart disease in acute-phase proteins. A population-base study

Eur Heart J 1999;20:954-959

17. Danesh J., Collins R., Peto R.

Chronic infections and coronary heart disease

Lancet 1997;350:430-436

18. De Stefano F., Anda F., Kahn HS., et al.

Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality

Br Med J 1993;306:388-391

19. Deshpande RG., Khan MB., Genco CA.

Invasion of aortic and heart endothelial cells by Porphyromonas gingivalis

Infect Immun 1998;66:5337-5343

20. Divertie GD., Jensen MD., Miles JM.

Stimulation of lipolysis in humans by physiological hypercortisolemia.

Diabetes 1991;40:1228-1232

21. Dohey DL., Cutler CW., Iacopino AM.
Diabetes prevents periodontitis-induced increases in gingival platelet derived growth factor-B and interleukin 1-beta in a rat model
J Periodontol 1998;69:113-119

22. Dorn BR., Dunn WA., Progulsk-Fox A.
Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens
Infect Immun 1999;67:5792-5798.

23. DuClos TW.
The interaction of C-reactive protein and serum amyloid P component with nuclear antigens
Molec Biol Rep 1996;23:253-260

24. Ebersole JL., Cappelli D.
Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases.
Periodontol 2000 2000;23:19-49

25. Ebersole IL., Machen RL., Steffen MJ., Willmann DF.
Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin in adult periodontitis
Clin Exp Immunol 1997;107:347-352

26. Emingil G., Buduneli E., Aliyev A., et al.
Association between periodontal disease and acute myocardial infarction. .
Periodontol. 2000;71:1182-1186

27. Feingold KR., Grunfeld C.
Tumor necrosis factor alpha stimulates hepatic lipogenesis in the rat in vivo
J Clin Invest 1987;80:184-190

28. Feingold KR., Staprans J., Memon RA.

Endotoxin rapidly induces changes in lipid metabolism that produce hypertriglyceridemia: low doses stimulate hepatic triglyceride production while high doses inhibit clearance.

J Lipid Res 1992;33:1765-1776

29. Fong IW.

Infections and their role in atherosclerotic vascular disease.

J Am Dent Assoc 2002;133:7S-13S

30. Fredriksson MI., Gustavson A., Bergstrom KG., Figueredo CMS., Asman BE.

Effect of periodontitis and smoking on blood leukocytes and acute-phase proteins.

J Periodontol 1999;70:1335-1360

31. Fried SK., Zechner R.

Tumor necrosis factor decreases human adipose tissue lipoprotein lipase mRNA levels, synthesis and activity.

J Lipid Res 1989;30:1917-1923

32. Fukushima R., Salto H., Taniwaka K.

Different roles of IL-1 and TNF on hemodynamics, amino acid-metabolism in dogs.

Am J Physiol 1992;262:275-281

33. Gabay C., Kushner I.

Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation.

N Engl J Med 1999;340:448-454.

34. Galin JJ., Kaye D., OLeary WH.

Serum lipids in infection

N Engl J Med 1969;281:1081-6.

35. Garcia RI., Chancej HH
Longitudinal studies of aging and oral health.
J Dent Res 1991;70:865.
36. Garcia RI., Krall E., Voconas PS.
Periodontol disease and mortality from all causes in the VA Dental Longitudinal
Study.
Ann Periodontol 1998;3:339-349
37. Genco RJ.
Periodontal disease and risk for myocardial infarction and cardiovascular disease
Cardiovasc Rev Rep 1998;19:34-37.
38. Goldbout U., Yaari S., Medalle JH.
Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality. A
21 yearfollow-up of 8000 men
Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:107-13.
39. Glurich I., Grosi S., Albini B., Ho A., Shan R., and De Nardin E.
Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: Comparative study
Clin Diag Labor Immun 2002;9:425-432.
40. Glurich I., Grosi S., Ho A., Baumann H., Genco RJ., De Nardin E.
Inflammation periodontol disease and atherosclerosis: A possible link.
J Dent Res 1998;77 (spec Issue):666(abstr277)
41. Grau AJ., Becher H., Ziegler MC., Lichy C., Bugge F., Kaiser C.
Periodontal disease as a risk faktor ischemic stroce
Stroke 2000;35-496

42. Grundy SM.

Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome
American Journal of Cardiology 1998;81:18B-25B.

43. Guntheroth WG.

How important are dental procedures as a cause of infective endocarditis?
Am J Cardiol 1984;54:797

44. Gwosdow AR., Kumar MSA., Bode HH.

Interleukin-1 stimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.
Am J Physiol 1990;258:65-70

45. Hauner H., Petruschke T., Russ M., Rohring K., Eckel J

Effects of tumor necrosis factor alpha on glucose transport and lipid metabolism of
human fat cells in culture
Diabetologia 1995;38:764-771

46. Haverkate F., Thompson SG., Pyke SD., Gallimore JR., Pepys MB.

Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable
angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina pectoris
study group
Lancet 1997;349:462-466

47. Haynes WG., Stanford C.

Periodontal disease and atherosclerosis from dental to arterial plaque.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:1309-1311

48. Hernichel-Gorbach E., Kornman KS., Holt SC et al.

Host responses in patients with generalized refractory periodontitis.
J Periodontol 1994;65:8-16

49. Herzberg MC., Mayer MW.

Dental plaque platelets and cardiovascular diseases.

Ann Periodontol 1998;3:151-160

50. Howell TH., Ridker PM., Ajani UA., Hennekens CH., Cristen WG.

Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in US male physicians. J Am Coll Cardiol 2001;37:445-450

51. Hujoel PP., Drangshot M., Spiekerman O., DeRouen TA.

Periodontal disease and coronary heart disease risk

Jama 2000;284:1406-1410

52. Iacopino AM, Cutler CW.

Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease. Recent concepts involving serum lipids

J Periodontol 2000;71:1375-84

53. Janket SJ., Baird A., Chuand S et al.

Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary hearth disease and stroke.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod 2003;95:559-569

54. Janson L., Lavstedet S., Frithof L., et al

Relationship between oral health and mortality in cardiovascular disease

JClin Periodontol 2000;28:762-769

55. Jewell WW., Marnell LL., Rokeach LA., DuClos TW.

C-reactive protein (CRP) binding to the Sm-D protein of sn RNPS. Identification of a short polypeptide binding region

Molec Immunol 1993;30:701-708

56. Joshipura 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

57. Katz J., Peretz B., Sgan-Cohen HD.
Periodontal status by CPITN and associated variables in an Izraeli permanent military population
J. Clin. Periodontol 2000;27:319-324

58. Katz J., Sharabi Y., Chauasho G.
On the association between hypercholesterylemia, cardiovascular disease and severe periodontal disease
J. Clin. Periodontol 2001;29:865-869

59. Katz JM., Flugelman Y., Goldberg A., Heft M.
Association beetwen periodontal pockets and elevated cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels.
J. Periodontol 2002;73:494-500

60. Khlgatan M., Nassar H., Chou HH., Gibson FC., Genco CA.
Fimbria-dependent activation of cell adhesion molecule expression Porphyomonas gingivalis-infected endothelial cells.
Infect Immun 2002;70:257-267

61. Kolb-Bachofen V.
A review of the biological properties of C-reactive protein
J Immunol 1991;183:133-145

62. Koj A.
Initiation of the acute-phase response and the synthesis of cytokines
Biochem Biophus Acta 1996;1317:84-94

63. Kurpad A., Khan K., Calder AG.

Effect of noradrenaline on glycerol turnover and lipolysis in the whole body and subcutaneous adipose tissue.

Am J Physiol 1992;263:850-855

64. Kweider M., Lowe GO., Murray GD.

Dental disease fibrinofegen and white cell count, links with myocardial infarction?

Scott Med J 1993;38:73-74

65. Lagrand WK., Visser CA., Hermans WT., et al.

C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon?

Circulation 1999;100:96-102

66. Lalla E., Lamster IB., Hofmann MA., Bucciarelli I., Jenud AP., Papanou PN/.
Schmidt AM.

Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice

Atheroscler Thromb Vasc Biol 2003;23:1405-1411

67. Lanza-Jacoby S., Tabares A.

Triglyceride kinetics, tissue lipoprotein lipase, and liver lipogenesis in septic rats.

Am J Physiol 1990;258:678-685

68. Loesche WJ.

Association of the oral flora with important medical diseases

Curr Opin Periodontol 1997;4:21-28

69. Loesche W., Karapetov F., Pohl C.

Plazma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease

J Clin Periodontol 2000;27:537-541

70. Loos BG., Graandijk,FW., Hoek PM., Wertheim-van Dilan., U van Velden.
Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral
blood of periodontitis patients
J Periodontol 2000; 71:1528-1534
71. Lopes-Virella MF
.Interactions between bacterial lipopolysaccharides and serum lipoproteins and their
possible role in coronary heart disease
Eur Heart J 1993;14:118-124
72. Lowe GDO., Danesh J., et al.
Classical and emerging risk factors for cardiovascular disease
Semin Vasc Med 2002;2:229-445
73. Lowe GDo., Frsp FF.
Dental disease, coronary heart disease and stroke, and inflammatory markers
Circulation 2004;109:1076-1078
74. Lofthus JE., Waki MY., Jolkovsky DZ., Otomo-Gordel., Newman MG., Fleming
T., Nachmani S.
Bacteremia following subgingival irrigation and scaling and root planning
J Periodontal 1991;62:602-607
75. Maseri A.
Inflammation, atherosclerosis and ischemic events-exploring the hidden side of the
moon
N Eng J Med 1997;336:1014-1016
76. Mattila KJ., Valtonen VV., Nieminen M., et al.
Dental infection and the risk of nev coronary events: Prospective study od patients
with documented coronary artery disease

Clin Infec Dis 1995;20:558-592

77. Mattila KJ., Nieminen MS., Valtonen VV.

Association between dental health and acute myocardial infarction

Br Med J 1998;298:779-782

78. Mednez MV., Scott T., LaMorte W., et al.

An association between periodontal disease and peripheral vascular disease

Am J Surg 1998;176:153-157

79. Mehta JL, Saldeen TGR, Rond K.

Interactive role of infection inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and artery disease.

J Am Coll Cardiol 1998;31:1217

80. Miller LS, Manawell MA, Newbold D et al.

The relationship between reduction in periodontal inflammation and diabetes control a report of 9 cases????.

J Periodontol 1992;63:843

81. Moldawer LL.

Biology of pro-inflamatoty cytokines and their antagonists.

Crit Care Med 1994;22:3-7

82. Morey JJ., Kushner I.

Serum C-reactive protein levels in disease.

Ann NY Acad Sci 1982;389:406-418

83. Morison HL., Ellison LF., Taylor GW.

Periodontal disease and risk of fatal coronary heart and cerebrovascular diseases

J Cardiovasc Risc 1999;6:7-11

84. Morow DA., Ridker PM.

C-reactive protein, inflammation and coronary risk
Med Clin N Am 2000; 84:149-161

85. Mory Y., Kitamura H., Song OH., et al.

A new murine model for atherosclerosis with inflammation in the periodontal tissue induced by immunization with heart shock protein
Hypertens Res 2000;23:475-481

86. Moshage H.

Cytokines and the acute phase response.
J Pathol 1997;181:257-266

87. Noack B., Genco RJ., Trevisan M., Grossi S., Zambon JJ., DeNardine E

Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein.
J Periodontol 2001;72:1221-1227

88. Ofenbacher S., Yalta B., Beck JD., Leif S., Slade C.

Role of prostaglandins in systemic health: spontaneous preterm birth
J Dent Educ 1998;62:852-858

89. Page RC.

The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease
J Periodont Res 1991;26:230-241

90. Page RC

The pathobiology of periodontal disease may affect systemic disease: inversion of a paradigm
Ann Periodontol 1998;3:108-20

91. Pearson TA., Mensah GA., Alexander RW., et al.

Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association

Circulation 2003;107:499-511

92. Pederson ED., Stanke SR., Whitener SJ., Sebastiani PT., Lamberts BL., Turner DW.

Salivary levels of Alpha 2 macroglobulin Alpha 1 antitrypsin, C-reactive protein, cathepsin G and elastase in humans with or without destructive periodontal disease

Archs Oral Biol 1995;40:1155-1155

93. Position paper.

Periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases (position paper)

J Periodontol 1998;69:841-850

94. Pochl A., Pochl C., Krause S., Loesche V.

Hiperlipidemia, atherosclerosis and oral inflammatory diseases.

Acta. Angiologica. 1999;1:133-137

95. Ramfjord SP.

Indices for prevalence and indices for periodontal disease

J Periodontal 1959;30:51

96. Reynolds G.D., Vance RP.

C-reactive protein imunohistochemical localization in normal and atherosclerotic human aortas

Arch Pathol Lab Med 1987;111:265-269

97. Ridker PM., Cushman M., Stampfer MY., Tracy RP., Hennekens CH.
Plasma concentrations of C-reactive protein and risk of developing peripheral
vascular disease
Circulation 1998;97:425-428
98. Ridker PM.
Inflammation, atherosclerosis and cardiovascular risk: an epidemiologic view
Blood Coagul Fibrinolysis 1999;10 (supl):S9-S12
99. Ridker PM., Buring JE., Shin J., Matias M., Hennekens CH.
Prospective study of C-reactive protein and the risk for future cardiovascular events
among apparently healthy women
Circulation 2000;98:731-733
100. Rohde L.E., Hennekens CH., Rider PM.
Survey od C-reactive protein and cardiovascular disease in apparently healthy men.
Am J Cardiol 1999;84:1018-1022
101. Ross R.
Atherosclerosis- on inflammatory disease
Engl. J. Med. 1993;340:115-116
102. Samra KS., Summers LKM., Frayn KN.
Sepsis and fat metabolism
Br J Surg 1996;83:1186-1196
103. Schwalbe RA., Dahlback B., Coe JE., Nelsestuen GL.
Petraxin family of proteins interact specifically with phosphorylcholine and or
phosphorylethanolamine.
Biochemistry 1992;31:4907-4915.

104. Slade GD., Offenbacher S., Beck JD., Heiss G., and Pankow JS.
Inflammatory response to periodontal disease in the US population
J Dent Res 2000;79:49-57
105. Slade,GDS., Offenbcher S., Beck JD., Heiss G., Pankow JS.
Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population.
J Dent Res 2000;79:49-57..Slade 1997
106. Syrjanen J., Peltola J., Valtonen V., Livanainen M., Kaste M., Huttunen JK.
Dental, infections in association with cerebral infarction in young and middle aged
men
J Intern Med 1989;225:179-184
107. Torzewski J., Torzewski M., Bowyer DE., et al.
C-reactive protein as a cardiovascular risk faktor: More than an epiphenomenon?
Circulation 1999;100:96-102
108. Tracy P., Lematre RN., Psaty BM et al.
Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly.
Results from the Cardiovascular Health Studu and the rural Health Promotion Project
Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:1121-1127
109. Tseng J., Mortensen RF
The effect of human C-reactive protein on the cell-attachment activity of fibronectin
and laminin
Exp Cell Res 1989;180:303-313
110. Ueno K.
Histological studies on the Wistar rats fed cholesterol, sodium cholate and
methylthiouracil, with special reference to the changes of the periodontal tissues
Kokubyo Gokkai Zasshi 1965;32:368-391

111. Valtonen VV.
Infection as risk factor for infarction and atherosclerosis
Annals of Medicine 1991;25:539-543
112. Walport M.J., Davies KA.
Complement and immune complexes
Res Immunol 1996;147:103-109
113. Wanner C., Zimmermann J., Quaschnig T., Galle J.
Inflammation dyslipidemia and vascular risk factors in hemodialysis patients
Kidney International 1997; 62(supl):S53-S55
114. Weiss SY., Lobuglio AF.
Phagocyte generated oxygen metabolites and cellular injury
Lab Invest 1982;47:5-19
115. Wolbink GJ., Brouwer S., Buysmann IJ., Berge T., Hack CE.
CRP-mediated activation of complement in vivo: assessment by measuring circulating complement-C-reactive protein complexes.
J Immunol 1996;157:473-479
116. Wu T., Trevisan M., Genco R., Dorn J., Falkner K., Sempos C.
Periodontal disease as risk factor for CVD, CHD, and stroke
Circulation 1999;99:8
117. Wu T., Trevisan M., Genco RJ., et al.
Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, c-reactiva protein, and plasma fibrinogen
Am. J. Epidemiological. 2000;151:273-282

118. Wu, T., M. Trevisan, R.J. Genco, J.P. Dorn, K.I. Falkner, and C.T. Sempos.
Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study
Arch Intern Med 2000;160:2749-2755
119. Yamada, T., T. Kakehara, T. Kamishima, T. Fukuda, and T. Kawai.
Both acute-phase and constitutive serum amyloid are present in atherosclerotic lesions
Pathol Int 1996;46:797-800
120. Zambon JJ., Haraszthy VI., Grossi S., et al.
Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques.
J Dent Res 1997;76:408
121. Zen Q., Zhong W., Mortensen RF.
Binding site on human C-reactive protein (CRP) recognized by the leukocyte CRP-receptor.
J Cell Biochem 1997;64:140-151