

## ПОВРЗАНОСТА НА ПАРОДОНТАЛНАТА И КОРОНАРНАТА БОЛЕСТ СО АКУТНО ФАЗНИОТ ОДГОВОР

Миндова С., Накова М., Ивановски К., Пешевска С., Кандикијан П., Ѓеоргиева А.

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ - Скопје, Клиника за болести на устата и пародонтот

Цел на овој труд беше да се процени можноста за влијание на пародонталната болест, нејзината јачина и прогностика, врз акутно фазниот одговор проценети преку индикативниот маркер ЦРП, како и веројатноста асоцираност на пародонтална болест и на кардиоваскуларни заболувања. Реализацијата на поставената цел беше спроведена на 80 испитаници на возраст од 40 до 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 испитаници беа спроведени клинички и параклинички испитувања. Проценката на пародонталниот статус беше направена со одредување на ИДП, ИГИ, ИГК и ситејениот на губење на апчменити. Кај сите испитаници беа земани 5 мл крв од *venis cubitalis* за проценка на нивоот на Ц-реактивен протеин. Од добиените резултати може да се констатира дека нивоата на ЦРП дејствително разлика на просечните вредности во двете испитувани групи, кои се статистички значајни. Зголемениите вредности на ЦРП кај контролната група испитаници ја зголемуваат стапката на ризик од кардиоваскуларна болест. Проценката на пародонталниот статус кај двете групи испитаници покажува зголемени индексни вредности, кои се статистички незначајни. Сметаме дека овие резултати укажуваат на слаба орална хигиена и на присуство на умерена и најчестата пародонтална болест кај двете испитувани групи. Со гледано сепкудно, нашите кон-

статистички резултати скромен прилој кон сознанијата за индикативното значење на Ц-реактивниот протеин како можен ризик фактор за појава на коронарна болест, како и за можна поврзаност меѓу пародонталната и коронарната болест.

**Клучни зборови:** пародонтопатија, коронарна болест, ЦРП, пародонтален индекс

Ц-реактивниот протеин е акутно фазен протеин, кој се смета за маркер на инфламацијата, па од тука не изненадуваат и литературните податоци (16), 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 предвид возраста, пушењето, нивото на триглицериди и на холестерол. Постојат сè повеќе докази дека хроничната инфекција, како и инфламаторните механизми, играат важна улога во патогенезата на кардиоваскуларните заболувања (19). 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. Дека умерено зголемени серумски ЦРП нивоа можат да бидат предвидувачи за зголемен ризик од кардиоваскуларни заболувања кај навидум здрави лица известуваат повеќе автори (17, 1).

Претпоставено е дека оваа поврзаност е резултат на директните ефекти на пародонталните патогени или индиректно од имунолошкиот одговор инициран од инфламацијата (26). Ниските нивоа на бактериемија, липополисахаридите и другите бактериски компоненти можат да обезбедат стимул за системски инфламаторни одговори, како што е зголемената ЦРП продукција, која е во согласност со активацијата на каскадата од инфламаторната цитокинска продукција од моноцитите и другите клетки во пародонталните ткива, но и другите места (1). 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 (25). Истражувањата за потенцијалната поврзаност меѓу пародонтопатијата и коронарната срцева болест, укажуваат на можноста промените на клетките од имунолошкиот систем кои се предизвикани од пародонтопатијата да доведат до нарушување во регулацијата на метаболизмот на липидите и на ЦРП нивоата. Факт е дека пародонтопатијата и коронарната срцева болест се со исклучително 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 можат да бидат потенцијален маркер на можните системски нарушувања од сериозен карактер, како што се кардиоваскуларните заболувања.

Респектирајќи ги бројните литературни податоци кои укажуваат на можната поврзаност на пародонтопатијата и коронарната срцева болест, а истовремено имајќи ја предвид нивната сериозност и експанзија во популацијата, ја поставивме целта на трудот: да се проценат можното влијание на пародонтопатијата, нејзината јачина и прогресија врз акутно фазниот одговор проценет преку индикативниот маркер Ц-реактивен проте-

ин (ЦРП), со што би ја проследиле можната асоцираност на пародонталната болест и на кардиоваскуларните заболувања.

## Материјал и метод

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 истовремено 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 со анамнестичко проследување фокусирано за добивање темелни податоци за верификација на отсуство на било какви системски нарушувања, особено кардиоваскуларни заболувања. Кај двете групи испитаници беа спроведени комплетна анамнестичка постапка, клинички преглед, РТГ наод и параклинички испитувања.

Клинички беа нотирани следниве параметри:

- Индекс на дентален плак, според Silness-Loe (1963)
- Индекс на гингивална инфламација од Loe-Silness (1964)
- Индекс на гингивални крвавење, според Cowell
- Пародонтален индекс, според Ramfjord (17)

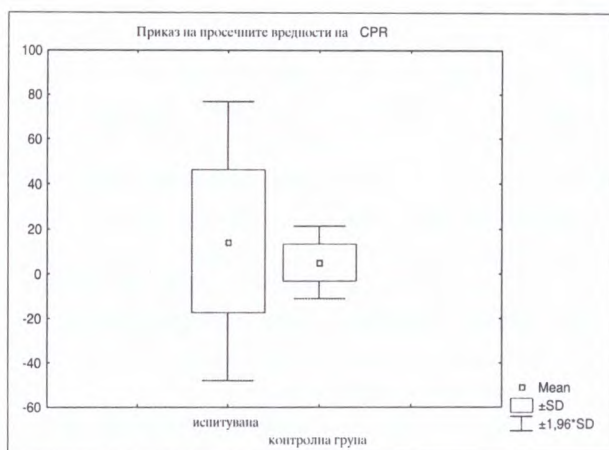
По извршениот клинички преглед и по нотирањето на индексните вредности (ИДП, ИГИ, ИГК и степенот на губење на атачмент), кај двете групи испитаници по пат на венепункција беа земени 5 мл крв од v.cubitalis за проценка на нивото на Ц-реактивниот протеин. Крвта беше земена во стерилни епрувети и дистрибуирана во Клиничката лабораторија во Воената болница во Скопје. Нивото на Ц-реактивниот протеин во крвен серум се одредуваше со имунотурбидиметри-

ски метод. Нормалните вредности за Ц-реактивниот протеин се од 3,33 до 10,00 мг/л.

Статистичката обработка на податоците од спроведените клиничко биохемиски испитувања се реализирани со Студентовиот-тест,  $\chi^2$ -тестот, Man Whitney-тест, како и со стапка на ризичност-ОР.

## Резултати

Резултатите од реализираните клиничко-биохемиски испитувања и статистичката обработка на податоците се претставени на следниве графички и табеларни прикази.



Графикон 1. Графички приказ на просечните вредности на ЦРП во двете испитувани групи

На графикон 1 е даден приказ на просечните вредност на ЦРП во двете испитувани групи, при што вредностите на ЦРП се за 81% повисоки во испитуваната група отколку кај контролната. Преваленцата на зголемена вредност на ЦРП (>10 мг/л) е 25% во испитуваната, а 5% во контролната група.

ТАБЕЛА 1. ПРИКАЗ НА MANN-WHITNEY 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

Во табела 1 е даден приказ на разликата на просечните вредности на ЦРП во двете испитувани групи, која е статистички сигнификантна за  $p=0,000001$

Кај контролната група испитаници зголемените 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 2. ПРИКАЗ НА ЗАВИСНОСТА МЕЃУ ВРЕДНОСТИТЕ НА ЦРП И ИНДЕКСОТ НА ГИНГИВАЛНАТА ИНФЛАМАЦИЈА (ИГИ)

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

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

На табела 2 е даден приказ на зависност меѓу вредностите на ЦРП и индексот на гингивалната инфламација во двете испитувани групи.

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

ТАБЕЛА 3. ПРИКАЗ НА ЗАВИСНОСТ МЕЃУ ВРЕДНОСТИТЕ НА ЦРП И СТЕПЕНОТ НА ГУБИТОК НА АТАЧМЕНТ

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

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

На табела 3 е даден приказ на зависност меѓу вредностите на ЦРП и степенот на губење на атачмент во двете испитувани групи, при што регистриравме непостоене на зависност меѓу вредностите на ЦРП и сте-

пенот на губење на атачментот. Во испитуваната група се регистрираат 12,5% зголемени вредности на ЦРП>10 кај губење на атачмент од 3 до 6 мм и над 6мм, додека ЦРП>10 во контролната група се регистрираат само кај 5% и тоа кај губење на атачмент над 6мм.

Процентуалната разлика која се јавува кај губењето на атачментот над 6мм е несигнификантна за  $p=0,2388$ , резултат е на случајност во нашиот примерок.



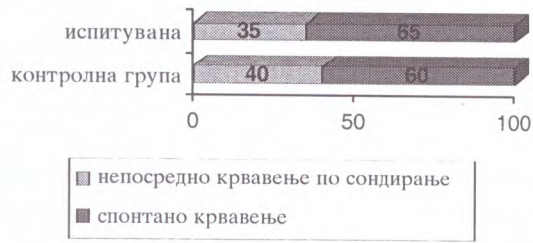
Графикон 2. Графички приказ на индексот на денталниот плак во двете испитувани групи

На графикон 2 е даден приказ на индексот на денталниот плак (ИДП) во двете испитувани групи. Процентуалната разлика која се јавува меѓу индексот на денталниот плак меѓу испитуваната и контролната група е статистички несигнификантна за  $p=0,8191$ .



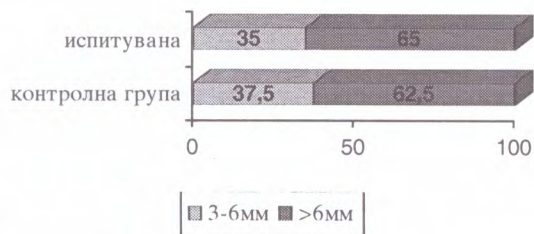
Графикон 3. Приказ на индексот на гингивалната инфламација во двете испитувани групи

На графикон 3 е даден приказ на индексот на гингивална инфламација (ИГИ) во двете испитувани групи. Процентуалната разлика која се јавува меѓу индексот на денталниот плак меѓу испитуваната и контролната група е статистички несигнификантна за  $p=0,8191$ .



Графикон 4. Графички приказ на индексот на гингивално крвање (ИГК) во двете испитувани групи

На графикон 4 е даден приказ на индексот на гингивалното крвање (ИГК) во двете испитувани групи. Процентуалната разлика која се јавува меѓу индексот на денталниот плак меѓу испитуваната и контролната група е статистички несигнификантна за  $p=0,8191$ .



Графикон 5. Графички приказ на степенот на губење на атачментот во двете испитувани групи

На графикон 5 е даден приказ на степенот на губење на атачмент во двете испитувани групи. Процентуалната разлика која се јавува меѓу степенот на губење на атачмент меѓу испитуваната и контролната група е статистички несигнификантна за  $p=0,6455$ .

## Дискусија

Коронарната болест во основа е мулти-факторна и сè повеќе станува јасно дека инфламацијата игра централна улога во нејзината патогенеза (21, 14). Јака корелација е најдена меѓу промените во серумските концентрации на неколку акутно фазни протеини, рутински следени како серумски маркери на инфламаторната состојба и на појавата на коронарна болест (14). Акутно фазните протеини се дефинирани како протеини

чии серумски концентрации се нарушени за 25% во одговор на инфламацијата (13), и ги вклучуваат протеините на комплементот, коагулацијата и фибринолитичкиот систем, антипротеазите, транспортните протеини, инфламаторните медијатори и Ц-реактивниот протеин (15). Повеќето акутно фазни протеини се синтетизираат во лиенот во одговор на проинфламаторните цитокини, вклучувајќи ги Ил-а Ил-1б Ил-г, трансформирачкиот фактор на раст и ТНФ-а (5, 7). До неодамна ЦРП вредностите <од 10 мг/л биле сметани за нормални, додека кај акутните бактериски инфекции кај 80%-85% од пациентите се забележани нивоа на Ц-реактивниот протеин >100 мг/л (13). Известено е дека ЦРП нивоата, претходно сметани како „високо нормални“, се предвидувачи за коронарна болест (15) и веројатно може да го одразуваат инфламаторниот процес кој е во основата (7). Улогата на Ц-реактивниот протеин во патогенезата на коронарната болест засега е контроверзна. Не е јасно дали зголемените ЦРП нивоа едноставно ја одразуваат инфламацијата поврзана со напредувањето на атероматозните плаки или дали зголемиот ЦРП директно учествува во патогенезата на коронарната болест (10).

ЦРП може да се врзе со фосфоетаноламинот и со фосфохолинот (20, 9) од нарушените бактериски и од мембраните на домаќиновите клетки, како хроматинот, малите нуклеарни рибонуклеопротеини (4, 8), ламинот и фибронектинот (23). Кога ЦРП се врзува за овие врзувачи може да ја активира каскадата на комплементот (9). ЦРП рецепторите, исто така, постојат на макрофагите, на моноцитите и на неутрофилите (9, 24). Врзаниот ЦРП може да ги означи бактериските и оштетените домаќинови 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 можат да предизвикаат зголемени ЦРП таложења во нестабилните атероматозни плаки и на тој начин да се засили резултирачкиот инфламаторен одговор и ќе се овозможи руптура

на плакот (10). Известувањата (10, 16) дека пародонталната болест може да ги зголеми ЦРП нивоата ја претставуваат 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 (4), како и можноста вклученост на системските инфламаторни медијатори, ослободени од оралните, особено од пародонталните инфекции (6, 15).

Пародонталните патогени не индуцираат само локална инфламација и ткивна деструкција, туку тие, исто така, се инволвирани во системското зголемување на инфламаторниот и на имуниот одговор (6). Ниските нивоа на бактериемија, липополисахаридите и другите бактериски компоненти можат да обезбедат стимул 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 од другите клетки во пародонталните ткива (7).

Ноас и сор. регистрирале зголемено ниво на овој протеин при инфламаторните реакции во пародонциумот и заклучиле дека зголеменото ниво на Ц-реактивниот протеин е директно поврзано со степенот на пародонталната деструкција. Напредувањето на пародонталната болест може да го потенцира серумскиот акутно фазен одговор, (16), односно местата со активно пародонтално нарушување го потенцираат акутно фазниот одговор преку зголемен инфламаторен одговор, како што тие известуваат (22, 10, 16). Освен со хроничните инфекции, серумските концентрации на Ц-реактивниот протеин се позитивно поврзани со возраста, пушењето и со липидните параметри (1, 3). Нашите резултати детектираат непостоење на зависност меѓу вредностите на Ц-реактивниот протеин и индексот на гингивалната инфламација и степенот на губење 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 (12), кои не наоѓаат поврзаност меѓу маркерите на пародонталната инфламација и степенот на губење на атачмент. Нашите резултати детектираат зголемени вредности на Ц-реактивниот протеин во двете испитувани групи, која статистички е сигнификантна за  $p=0,000001$ . При тоа, зголемените вредности на ЦРП  $>10$  мг/л кај контролната група на испитаници ја зголемуваат стапката за ризик од кардиоваскуларно заболување 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-а, кои се ослободуваат од активирани моноцити, макрофаги, фибробласти и од ендотелните клетки од инфламираните регии. Нашите добиени резултати се во согласност со (6, 11, 21), а се спротивни на (2, 23).

Испитувањето на можната асоцираност меѓу коронарната и пародонталната болест овозможена со верификација на индикативните клинички параметри и со нивото на Ц-реактивниот протеин нè упатуваат на следниве заклучоци:

1. Резултатите од анализата на пародонталните индекси (ИГИ, ИГК и степенот на губење на атачмент) и нивоата на ЦРП детектираат непостоење на статистички сигнификантна зависност меѓу двете групи.

2. Детектираната разлика на просечните вредности на Ц-реактивниот протеин во

двете испитувани групи е статистички сигнификантна, при што зголемената вредност на ЦРП  $>10,00$  кај контролната група 6 пати го зголемува ризикот за коронарно заболување.

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

4. 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 формирање посебен терапевтски 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.

5. Согледано севкупно, нашите констатации претставуваат скромни прилог кон сознанијата за индикативното значење на Ц-реактивниот протеин како можен ризик фактор за појава на коронарна болест, како и за можна поврзаност меѓу пародонталната и коронарната болест преку акутно фазниот одговор. Крајното решение дали постои поврзаност меѓу пародонталната и коронарната болест ќе зависи од податоците од идните лонгитудинални и опсежни студии.

## RELATIONSHIP OF PERIODONTAL AND CARDIOVASCULAR DISEASE, WITH ACUTE-PHASE RESPONSE

Mindova S., Nakova M., Ivanovski K., Peševska S., Kandikijan P., Gjeorgieva A.

### Summary

The aim of this investigation was to evaluate the possible influence of periodontal disease, its severity and progression on 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 the level of C-reactive protein. Our results pointed that the level of CRP detected difference of mean values in both groups and were statistically significant. Elevated levels of CRP in control group increased the chance of 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 the CRP level, as possible risk factor for initiation of cardiovascular disease, as well as for possible association between periodontal and coronary disease

**Key words:** periorodental disease, coronary disease, CRP, periodontal indices

### Литература

1. Craig R.G., Yip J.K., Man Kiso., Boylan R., Socransky S.: Relationship of destructive periodontal disease to the acute-phase response. *J Periodontol* 2003;74:1007-1016.
2. Danesh J., Collins R., Peto R., Muir J., Wong Y.K., Ward M., Galimore J.R., Pepus M.B.: Risk factors for coronary heart disease in acute-phase proteins. A population-base study *Eur Heart J* 1999;20:954-959.
3. Divertie G.D., Jensen M.D., Miles J.M.: Stimulation of lipolysis in humans bu physiological hypercortisolemia. *Diabetes* 1991;40:1228-1232.
4. DuClos T.W.: The interaction of C-reactive protein and serum amyloid P component with nuclear antigens, *Molec Biol Rep* 1996;23:253-260.
5. Ebersole J.L., Cappelli D.: Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol* 2000 2000;23:19-49.
6. Fredriksson M.I., Gustavson A., Bergstrom K.G., Figueredo C.M.S., Asman B.E.: Effect of periodontitis and smoking on blood leukocytes and acute-phase proteins. *J Periodontol* 1999;70:1335-1360.
7. Gabay C., Kushner I.: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-454.
8. Jewell W.W., Marnell L.L., Rokeach L.A., DuClos T.W.: 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.
9. Kolb-Bachofen V.: A review of the biological properties of C-reactive protein, *J Immunol* 1991;183:133-145.
10. Lagrand W.K., Visser C.A., Hermans W.T. et al.: C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon?, *Circulation* 1999;100:96-102.
11. Loos B.G., Graandijk F.W., Hoek P.M., 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.
12. Mattila K.J., Nieminen M.S., Valtonen V.V.: Association between dental health and acute myocardial infarction, *Br Med J* 1998;298:779-782.
13. Morey J.J., Kushner I.: Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann NY Acad Sci* 1982;389:406-418.
14. Morow D.A., Ridker P.M.: C-reactive protein, inflammation and coronary risk, *Med Clin N Am* 2000; 84:149-161.

15. Moshage H.: Cytokines and the acute phase response. *J Pathol* 1997;181:257-266.
16. Noack B., Genco R.J., Trevisan M., Grossi S., Zambon J.J., DeNardine E.: Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein. *J Periodontol* 2001;72:1221-1227.
17. Ramfjord S.P.: Indices for prevalence and indices for periodontal disease, *J Periodontol* 1959;30:51.
18. Reynolds G.D., Vance R.P.: C-reactive protein immunohistochemical localization in normal and atherosclerotic human aortas, *Arch Pathol Lab Med* 1987;111:265-269.
19. Rohde L.E., Hennekens C.H., Rider P.M.: Survey of C-reactive protein and cardiovascular disease in apparently healthy men. *Am J Cardiol* 1999;84:1018-1022.
20. Ross R.: Atherosclerosis- on inflammatory disease, *Engl. J. Med.* 1993;340:115-116.
21. Slade G.D., Offenbacher S., Beck J.D., Heiss G. and Pankow J.S.: Inflammatory response to periodontal disease in the US population, *J Dent Res* 2000;79:49-57.
22. Torzewski J., Torzewski M., Bowyer D.E. et al.: C-reactive protein as a cardiovascular risk faktor: More than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;100:96-102.
23. Tracy P., Lematre R.N., Psaty B.M. et al.: Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the rural Health Promotion Project, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1121-1127.
24. Tseng J., Mortensen R.F.: The effect of human C-reactive protein on the cell-attachment activity of fibronectin and laminin, *Exp Cell Res* 1989;180:303-313.
25. 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.