

Malattia parodontale e malattia cardiovascolare: correlazione o semplice coincidenza?

Rosario Guiglia¹, Giuseppina Campisi¹, Giuseppe Pizzo¹, Lorenzo Lo Muzio²,
Silvia Falaschini¹, Pio Domenico Gallo¹, Matteo D'Angelo¹

Riassunto. Questa rassegna prende in esame i dati presenti in letteratura sulle correlazioni tra la parodontite cronica e le malattie cardiovascolari associate ad aterosclerosi. Attraverso la banca dati MEDLINE/PubMed, sono stati selezionati i lavori originali pubblicati in lingua inglese sull'argomento dal 2001 al I semestre del 2006. Altre fonti sono state selezionate dai riferimenti bibliografici citati negli articoli consultati. L'infezione parodontale rappresenta un serbatoio cronico di mediatori flogistici e citochine, nonché di lipopolisaccaride batterico, sostanze a spiccata attività aterogena. I batteri parodontopatogeni, inoltre, oltrepassando la barriera epiteliale dei tessuti parodontali, possono raggiungere il circolo ematico esplicando attività aterogena *in loco*. Alcuni studi hanno indicato che la terapia parodontale può ridurre il rischio di possibili eventi cardiovascolari. Se ulteriori indagini confermeranno tali risultati, la prevenzione ed il trattamento della parodontite dovranno essere considerati come fattori in grado di prevenire o ridurre l'insorgenza e/o l'evoluzione anche delle malattie cardiovascolari.

Parole chiave. Aterosclerosi, batteri parodontopatogeni, malattia parodontale, malattia cardiovascolare, patologia coronarica.

Summary. *Periodontal disease and cardiovascular disease: correlation or simple coincidence?*

The present paper reviews relationship between chronic periodontitis and cardiovascular diseases. Original papers on this subject, published in English in the period between 2001 and the first semester 2006, were located in the MEDLINE/PubMed database. Additional studies were obtained by searching reference lists of previously published papers. Periodontal infection provides a chronic reservoir of inflammatory mediators and cytokines, lipopolysaccharide, which contribute to the formation of atheroma. Moreover, periodontal pathogens can penetrate the epithelial barrier of the periodontal tissues and reach the blood stream, carrying out a local atherogenetic activity. Some studies indicated that periodontal treatment could result in reduction of cardiovascular events. If these results are confirmed in further intervention studies, the prevention and the treatment of periodontitis should be considered as factors able to avoid or reduced the onset and/or evolution of cardiovascular diseases.

Key words. Atherosclerosis, cardiovascular disease, coronary artery disease, periodontal disease, periodontal pathogens.

Introduzione

Fin dalla metà degli anni '70 è stata ipotizzata la possibile associazione tra malattie parodontali (MP) e malattie cardiovascolari (MCV)¹⁻⁶. Fra i meccanismi proposti per spiegare tale associazione l'azione diretta dei batteri orali, in particolare dei parodontopatogeni, nella patogenesi della placca aterosclerotica^{7,8} ed il possibile coinvolgimento dei mediatori infiammatori derivanti dall'infezione parodontale^{9,10} sembrano quelli verosimilmente

responsabili. È stato dimostrato^{11,12}, infatti, che alcune specie batteriche quali *Actinobacillus actinomycetem comitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Prevotella intermedia* (Pi) e le tossine da queste prodotte riescono a penetrare la barriera epiteliale dei tessuti di sostegno del dente invadendo i distretti limitrofi, e attraverso il circolo ematico, raggiungono le placche aterosclerotiche, favorendo la formazione di trombi o emboli che possono di conseguenza condurre all'infarto del miocardio (MI)¹³⁻¹⁵.

¹Dipartimento di Scienze Stomatologiche G. Messina, Università, Palermo. ²Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università, Foggia.

Pervenuto il 22 dicembre 2006.

Indirettamente, i batteri parodontali evocano il rilascio di mediatori pro-infiammatori: in particolare di interleuchine (IL) che potrebbero indurre la secrezione a livello epatico di proteine della fase acuta (APR), quali la proteina C reattiva (PCR) e il fibrinogeno, contribuendo così alla formazione dell'ateroma⁷.

Malattia parodontale

La gengivite e la parodontite sono manifestazioni cliniche riferite ad una risposta infiammatoria, evocata dall'accumulo di placca batterica a livello del margine gengivale¹⁶.

La gengivite è la forma più lieve delle malattie parodontali, limitata al parodonto marginale e caratterizzata dalla presenza di infiammazione gengivale senza perdita di attacco connettivale o di osso alveolare; la gengiva appare edematosa e facilmente sanguinante. Si tratta di un processo infiammatorio reversibile, se il paziente si sottopone a sedute di igiene orale professionale e mantiene un elevato standard di igiene orale domiciliare.

La parodontite, nelle sue varie forme (figura 1), è invece un'infiammazione cronica sostenuta principalmente da batteri Gram negativi (Gram-), anaerobi, organizzati in un biofilm sottogengivale. Evolvendo lentamente, tale processo infiammatorio distrugge i tessuti di sostegno del dente (legamento parodontale, gengiva, cemento, ed osso alveolare), provocando la formazione di tasche parodontali, riassorbimento osseo e, nelle forme più severe, la perdita dell'elemento dentario (vedi la figura 2 a pagina 429).

Secondo la World Health Organization, la prevalenza

della parodontite cronica, in relazione alla suscettibilità individuale, tende ad essere alta nei soggetti anziani rispetto ai giovani¹⁷. Tuttavia, mentre il ruolo eziopatogenetico dei batteri Gram- nell'inizio e nella progressione della MP è ormai accertato, un ampio range di fattori ospite-correlati possono influenzare le manifestazioni cliniche, la severità e la progressione della stessa¹⁸. Tali fattori sono presentati in tabella 1, alla pagina seguente.

La possibile correlazione tra malattia parodontale e patologia cardiovascolare associata ad aterosclerosi rappresenta una nuova frontiera della ricerca medica. I batteri parodontopatogeni e i meccanismi infiammatori da essi evocati possono, infatti, indurre la formazione delle placche aterosclerotiche. Il controllo dell'infezione parodontale potrebbe pertanto esplicare effetti benefici nei confronti delle malattie cardiovascolari.

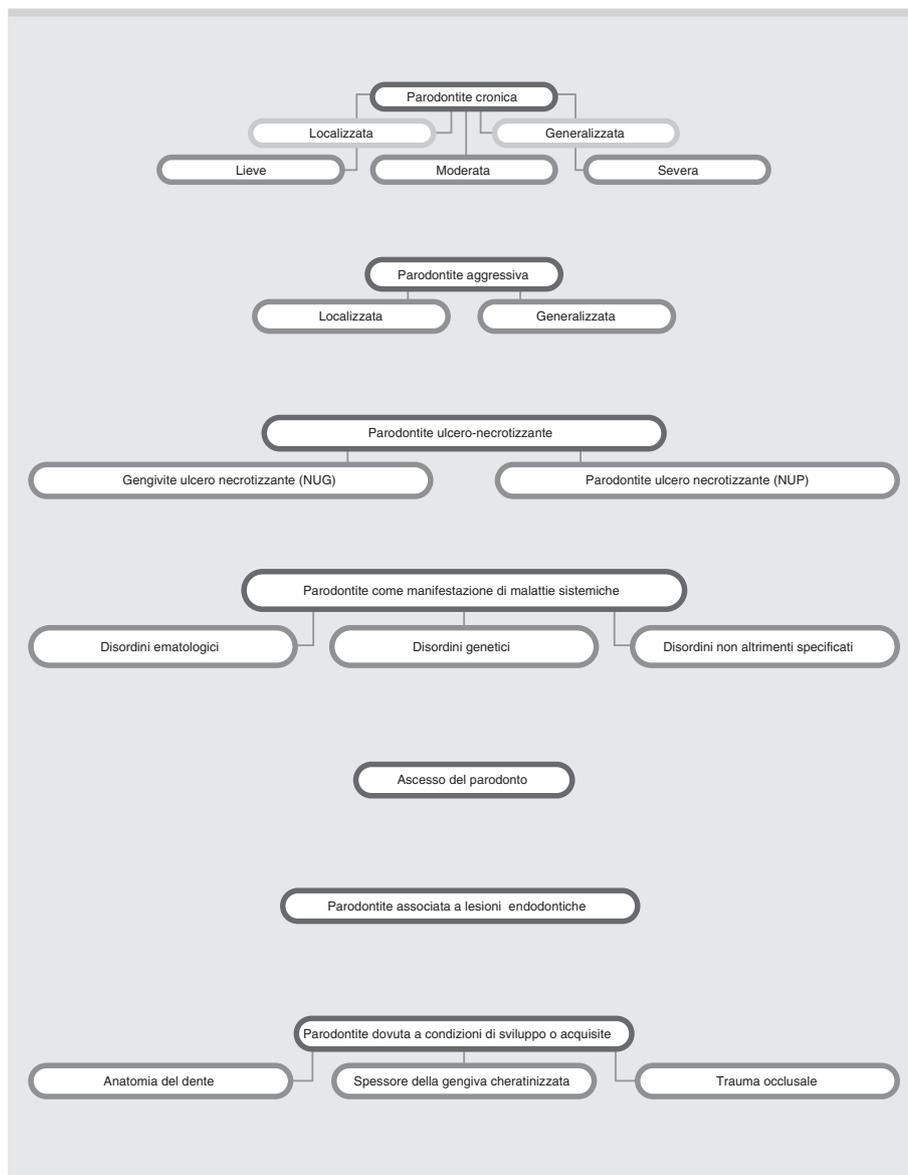


Figura 1. Classificazione delle parodontiti (American Academy of Periodontology 1999).

Tabella 1. *Fattori individuali favorenti la progressione e la severità della MP.*

FARMACOLOGICI
Steroidi
Antiepilettici
Antagonisti dello ione Ca ⁺⁺
SISTEMICI
Deficit della funzione dei neutrofili
Infezione da HIV
Osteoporosi
Diabete
Fumo
Polimorfismo genetico (risposta infiammatoria aumentata)
Fattori psicosociali (stress, basso ceto sociale, titolo di studio)
IATROGENI
Margini inadeguati di otturazioni dentarie, corone protesiche e ponti

Malattia cardiovascolare

Con l'espressione malattia cardiovascolare (MCV) si indica un vasto spettro di patologie che colpiscono il cuore ed i vasi sanguigni dell'intero organismo. Le MCV rappresentano la principale causa di morte negli USA, Europa e Asia^{21,22}, e le donne di colore di età superiore ai 40 anni sono quelle maggiormente a rischio²³.

Tra le MCV, la coronaropatia, definita anche Coronary Heart Disease (CHD), Coronary Artery Disease (CAD) o Ischemic Heart Disease (IHD), rappresenta – in termini di mortalità – la patologia più importante ed è tipicamente causata dall'aterosclerosi delle arterie coronarie con conseguente ostruzione del flusso sanguigno al cuore. Solitamente, si verifica per un eccessivo deposito di lipidi (aterosclerosi) o di placche (arteriosclerosi) lungo le arterie che forniscono sangue ossigenato al cuore. Le arterie coronarie, a causa del loro piccolo diametro, sono particolarmente vulnerabili dal fenomeno dell'aterosclerosi (ispessimento del lume intimale). Se tali arterie sono ostruite per un periodo di tempo prolungato, parti del miocardio vengono private dell'ossigeno e dei nutrienti vitali, causando la necrosi dell'area colpita (infarto miocardico). Nei casi più gravi, in cui l'area di miocardio interessata è ampia, oppure è inclusa la zona del sistema di conduzione elettrica cardiaca, si può verificare la morte improvvisa. Le MCV hanno un'eziologia multifattoriale¹⁹; tuttavia è stato evidenziato che i fattori di rischio classici (ipertensione, fumo, diabete mellito) possono spiegare soltanto i due terzi dei nuovi casi di MCV²⁰. A tal proposito l'interesse dei ricercatori è volto all'individuazione di nuovi possibili fattori di rischio.

Caratteristiche comuni tra parodontite cronica e malattia cardiovascolare

La parodontite cronica e le MCV sono malattie croniche multifattoriali che condividono meccanismi patogenetici; colpiscono entrambe pazienti anziani, diabetici, fumatori, soggetti di basso livello socio-economico e stressati^{2,24-29}.

Poiché i principali fattori di rischio per le MCV sono considerati anche fattori di rischio per la parodontite, alcuni ricercatori hanno suggerito un'associazione tra queste due patologie^{30,31}. In attesa di definire meglio la possibile associazione, lo scenario appare complesso; sulla base dei comuni fattori di rischio, l'associazione potrebbe essere solo casuale, ma risulta evidente che la parodontite e le infezioni del cavo orale possono essere fattori di rischio per altre condizioni sistemiche, inclusi il diabete mellito, l'endocardite batterica e la nascita di immaturi sottopeso³²⁻³⁵. Tuttavia la letteratura riporta risultati contraddittori³⁶⁻³⁹.

Per dimostrare tale correlazione, differenti fattori sono stati indagati. Chat e coll.⁴⁰ hanno suddiviso i fattori di rischio implicati nell'aterogenesi e nella parodontite in modificabili e non modificabili (tabella 2), concludendo che esiste una forte correlazione patogenetica tra queste due condizioni morbose.

Tabella 2. *Fattori di rischio per l'aterogenesi.*

Fattori di rischio non modificabili	Fattori di rischio modificabili
Età, sesso	Dieta
Etnia	Consumo di alcool
Storia familiare di MCV	Fumo
Iperensione	Infezioni
Diabete mellito	Livelli di CRP
Indice di massa corporea	Vita sedentaria
Livelli di omocisteina e lipoproteina A	Stress
LDL	
Colesterolo totale	
Leucociti	
Fibrinogeno	

La parodontite cronica come fattore di rischio per le malattie cardiovascolari

L'idea che un processo infiammatorio possa rappresentare un fattore di rischio sia per l'aterosclerosi che per la MCV è stata proposta circa cento anni addietro.



Figura 2. Parodontite cronica generalizzata severa.

Tuttavia, l'attenzione riguardo le implicazioni sistemiche delle infezioni è aumentata nell'ultimo decennio. Studi sierologico-epidemiologici hanno sostenuto l'associazione tra aterosclerosi, eventi cardiovascolari ed alcuni comuni patogeni (*Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Cytomegalovirus*)⁴¹⁻⁴⁶. Tuttavia, studi prospettici non sono riusciti a confermarla^{47, 48}.

Tra i meccanismi proposti per spiegare questa possibile correlazione, gli effetti diretti quali il danno all'endotelio della parete arteriosa da parte di alcuni agenti infettivi (*Chlamydia* ed alcuni patogeni parodontali)^{49,50} ed i possibili effetti indiretti della risposta immune da essi evocata, in grado di indurre il rilascio di mediatori infiammatori con proprietà aterogene^{10, 51}, hanno suscitato notevole interesse tra i ricercatori.

La parodontite cronica può essere considerata un prototipo di infezione locale cronica associata ad una moderata risposta infiammatoria sistemica, talvolta modulata da fattori genetici (polimorfismo genetico) ed ambientali (fumo)⁴⁵. La continua esposizione ai batteri orali o alle tossine può generare alterazioni patologiche a carico della parete vasale e agire come precursore dell'aterosclerosi nei pazienti suscettibili⁵². Le endotossine prodotte dai batteri Gram⁻^{53, 54}, ed il lipopolisaccaride (LPS), un componente strutturale della membrana batterica, sono in grado di indurre alterazioni nel metabolismo dei lipidi^{55,56}, stimolare i monociti e le cellule endoteliali a produrre e secernere sostanze infiammatorie quali le IL e il Tumor Necrosis Factor α , con conseguente aumento plasmatico di fibrinogeno, proteina C reattiva (PCR), aptoglobina, α -1 anti-tripsina e altri componenti della APR⁵⁷. Tali sostanze hanno effetto aterogeno sul sistema vascolare, determinando la deposizione di lipoproteine a bassa densità (LDL) e colesterolo lungo la parete arteriosa, l'aggregazione delle pia-

strine nel sito danneggiato, e la conseguente attivazione della cascata coagulativa, aumentando il rischio di fenomeni trombotici⁵⁸⁻⁶⁰.

In presenza di tasche parodontali con profondità >4 mm in cui la barriera epiteliale gengivale è compromessa, si determina una risposta infiammatoria sistemica con conseguente innalzamento dei livelli di PCR^{9,61,62}; tale osservazione suggerisce una plausibile connessione tra parodontite cronica e MCV^{61,63,64}. In casi di MP in fase avanzata è stato riportato un importante ispessimento degli strati muscolari – interno ed intermedio – dell'arteria carotide, enfatizzando così il ruolo svolto dai meccanismi patogenetici della stessa nella formazione dell'ateroma³.

Alcuni studi riportano l'identificazione mediante reazione a catena polimerasica di batteri parodontopatogeni nelle placche ateromasiche delle carotidi di soggetti sottoposti ad endoarterectomia^{50,65}. In particolare il *Pg*, microrganismo chiave nella patogenesi della parodontite cronica, in studi su colture cellulari si è dimostrato capace di invadere direttamente le cellule epiteliali, endoteliali e il tessuto connettivo e, indirettamente, di attivare i monociti/macrofagi stimolando la produzione di citochine proinfiammatorie e mediatori flogistici⁶⁶. L'attivazione di queste molecole di adesione è necessaria per "legare" i leucociti all'endotelio ed iniziare il processo di aterogenesi. Il lipolisaccaride attiva la flogosi tessutale attraverso la produzione di citochine inducendo la secrezione a livello epatico delle proteine della fase acuta (A-PP) così come la PCR. L'aumentato rilascio di queste citochine determina un maggiore reclutamento di cellule infiammatorie che possono condurre alla formazione delle cosiddette "foam cells" (macrofagi con un core ricco di lipidi incapsulati nel lumen arterioso⁶⁷), tipiche dell'aterosclerosi, conducendo così alla formazione dell'ateroma⁴⁰.

Correlazione tra malattia parodontale e malattia cardiovascolare: studi epidemiologici

Numerosi studi longitudinali sono presenti in letteratura: due di questi^{1,68} descrivono il metodo di valutazione della severità della parodontite cronica (mediante radiografie endo-orali periapicali di tutti gli elementi dentali); uno⁶⁹ impiega per la diagnosi l'ortopantomografia, quattro lavori utilizzano indici diagnostici non basati sul sondaggio parodontale (Russell Index)⁷⁰⁻⁷³, due studi^{36,74} somministrano un questionario ai pazienti per l'autovalutazione dello *status* parodontale e uno⁷⁵ utilizza il Total Dental Index (TDI), che include anche la valutazione di altre patologie della cavità orale.

Inoltre, uno dei dieci studi esaminati⁷² utilizza un campione – controllo inadeguato (pazienti edentuli), mentre un altro comprende un piccolo numero di pazienti diabetici⁶⁹. Dei rimanenti otto studi, quattro riportano una significativa associazione tra MP e MCV in un totale di 20.339 soggetti^{1,70,73,75}, mentre gli altri non riscontrano una significativa correlazione tra le due malattie su un totale di 74.778 soggetti^{36,68,71,74}.

Tre dei quattro studi positivi^{70,73,75} analizzano i dati, aggiustati per i fattori di rischio standard (età, sesso, fumo e livello di colesterolo) correlati alle due condizioni, mentre lo stesso avviene solo per due dei quattro studi negativi^{36,71}.

Alcuni di questi studi di coorte fanno parte dei nove^{1,36,70,71,73-77}, analizzati nella meta-analisi di Janket e coll.⁷⁸, coinvolgenti 7.035 eventi cardiovascolari in 107.011 individui. In tale meta-analisi, il 19% dei pazienti affetti da MP aveva un in-

crementato rischio di presentare un evento cardiaco; la percentuale raggiungeva il 44% in pazienti di età ≤ a 65 anni. Dall'analisi di nove studi caso-controllo, sette mostrano una correlazione positiva tra le MP e le varie forme di MCV^{3,39,79-83}.

Tra gli studi trasversali^{84,85,89-91} degni di nota sono quelli che utilizzano tra i parametri dentali il livello di attacco clinico⁸⁴ e la perdita di osso alveolare⁸⁵, riportando l'associazione di questi parametri clinici con le MCV.

Conclusioni: i punti chiave



- Negli ultimi decenni, il possibile ruolo delle infezioni orali, ed in particolare di quella parodontale come fattore di rischio per malattie sistemiche, ha suscitato un considerevole interesse. Sebbene alcuni studi non abbiano riscontrato un'associazione tra la parodontite cronica e le malattie cardiovascolari (MCV)^{36,72,86}, altri^{1,15,38,39,70,74,79,81,85} hanno suggerito che l'infezione dei tessuti di sostegno del dente può essere considerata un importante fattore di rischio per le MCV, considerandola un fattore di rischio "modificabile".
- Ad oggi, le due patologie sembrano possedere caratteristiche comuni, perché interessano la stessa tipologia di pazienti. La parodontite colpisce soprattutto l'età media, proprio quando gli eventi cardiovascolari sono più frequenti, rappresentando un modello cronico di infezione⁸⁷. Per spiegare tale associazione, molti studi hanno focalizzato l'attenzione sui meccanismi che riguardano gli effetti sistemici causati da microrganismi parodontali, inclusi l'aggregazione piastrinica, la formazione della placca ateromasica, l'aumento dei livelli lipidici, l'attivazione delle proteine della fase acuta e la produzione sistemica di mediatori flogistici e citochine proinfiammatorie.
- Alla luce di quanto riportato in letteratura, data l'evidenza del rapporto tra parodontite cronica ed aterosclerosi, è ragionevole pensare che i pazienti affetti da parodontite cronica dovrebbero essere resi consapevoli di questa possibile associazione, pur senza creare in loro allarmismi ingiustificati.
- Inoltre, la cooperazione interdisciplinare tra cardiologi, internisti e odontoiatri potrebbe favorire una descrizione più precisa dello *status* infiammatorio in pazienti con MCV e parodontite, sottolineando l'efficacia preventiva del trattamento parodontale. I soggetti a rischio di MCV che presentano anche parodontite cronica dovrebbero essere sottoposti al più presto a cure parodontali per eradicare i batteri parodontopatogeni dall'ambiente sottogengivale e per prevenire le recidive della parodontite stessa.
- Poiché l'effetto cardio-protettivo della terapia parodontale rimane ancora oggi dubbio, ulteriori studi sono necessari per chiarire sia il ruolo della parodontite nella patogenesi degli eventi cardiovascolari sia l'effetto che il controllo/eliminazione dell'infezione parodontale può avere sui marker dell'infiammazione sistemica in individui esenti da MCV. Se così fosse, la dimostrazione del ruolo causale degli agenti infettivi nell'aterosclerosi avrebbe un importante impatto sulla salute pubblica, poiché attraverso il controllo dell'infezione parodontale sarebbe possibile prevenire o rallentare l'evoluzione delle patologie cardiovascolari associate ad aterosclerosi.

Bibliografia

1. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67(10 suppl): 1123-37.
2. Beck JD, Offenbacher S, Williams R, Gibbs P, Garcia R. Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? *Ann Periodontol* 1998; 3: 127-41.
3. Cueto A, Mesa F, Bravo M, Ocana-Riola R. Periodontitis as risk factor for acute myocardial infarction. A case control study of Spanish adults. *J Periodontal Res* 2005; 40: 36-42.
4. Elter JR, Offenbacher S, Toole JF, Beck JD. Relationship of periodontal disease and edentulism to stroke/TIA. *J Dent Res* 2003; 82: 998-1001.
5. Greenwell H. Periodontitis as a risk factor for cardiovascular disease. *J Contemp Dent Pract* 2000; 1: 106.
6. Luis-Delgado O, Echevarria-Garcia JJ, Berini-Ayres L, Gay-Escoda C. Periodontitis as a risk factor in patients with ischemic heart disease. *Med Oral* 2004; 9: 125-37.
7. Armitage GC. Periodontal infections and cardiovascular disease: how strong is the association? *Oral Dis* 2000; 6: 335-50.
8. Fong IW. Infections and their role in atherosclerotic vascular disease. *J Am Dent Assoc* 2002; 133 suppl: 7S-13S.
9. Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res* 2000; 79: 49-57.

10. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol* 2000; 71: 1528-34.
11. Guntheroth WG. How important are dental procedures as a cause of infective endocarditis? *Am J Cardiol* 1984; 54: 797-801.
12. Loesche WJ, Lopatin DE. Interactions between periodontal disease, medical diseases and immunity in the older individual. *Periodontol 2000* 1998; 16: 80-105.
13. Herzberg MC, Weyer MW. Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases. *Ann Periodontol* 1998; 3: 151-60.
14. Ross R. Atherosclerosis. An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
15. Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM, Offenbacher S. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1816-22.
16. Newman MG, Takei H, Carranza FA. *Carranza's Clinical Periodontology*. 9th ed. Orlando: Saunders 2002.
17. Petersen PE. The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century; the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent Oral Epidemiol* 2003; 31 Suppl 1: 3-23.
18. Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res* 1991; 26: 230-42.
19. Wilson PW, Castelli WP, Kannel WB. Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1987; 59: 91-94.
20. Matthews DC. Periodontal medicine: a new paradigm. *J Can Dent Assoc* 2000; 66: 488-91.
21. Breslow JL. Cardiovascular disease burden increases, NIH funding decreases. *Nature Med* 1997; 3: 600-1.
22. Braunwald E. Shattuck lecture. Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997; 337: 1360-9.
23. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
24. Patel ST, Kent KC. Risk factors and their role in the diseases of the arterial wall. *Semin Vasc Surg* 1998; 11: 156-68.
25. Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000* 1997; 14: 173-201.
26. Beck JD, Slade G, Offenbacher S. Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. *Periodontol 2000* 2000; 23: 110-20.
27. Merchant AT, Pitiphat W, Ahmed B, Kawachi I, Joshipura K. A prospective study of social support, anger expression and risk of periodontitis in men. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 1591-6.
28. Beck JD, Pankow J, Tyroler HA, Offenbacher S. Dental infections and atherosclerosis. *Am Heart J* 1999; 138: 528-33.
29. Borrell LN, Papapanou PN. Analytical epidemiology of periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32 (suppl 6): 132-58.
30. Beck JD, Eke P, Heiss G, Madianos P, Couper D, Lin D, et al. Periodontal disease and coronary heart disease: a reappraisal of the exposure. *Circulation* 2005; 112: 19-24.
31. 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.
32. Almas K, Al-Qahtani M, Al-Yami M, Khan N. The relationship between periodontal disease and blood glucose level among type II diabetic patients. *J Contemp Dent Pract* 2001; 2: 18-25.
33. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 547-58.
34. Scannapieco FA, Genco RJ. Association of periodontal infections with atherosclerotic and pulmonary diseases. *J Periodontal Res* 1999; 34: 340-5.
35. Madianos PN, Bobetsis GA, Kinane DF. Is periodontitis associated with an increased risk of coronary heart disease and preterm and/or low birth weight births? *J Clin Periodontol* 2002; 29 (suppl 3): 22-38.
36. Howell TH, Ridker PM, Ajani UA, Hennekens CH, Christen WG. Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 445-50.
37. Tuominen R, Reunanen A, Paunio M, Paunio I, Aromaa A. Oral health indicators poorly predict coronary heart disease deaths. *J Dent Res* 2003; 82: 713-8.
38. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR, Jr., Papapanou PN, et al. Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Stroke* 2003; 34: 2120-5.
39. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989; 298: 779-81.
40. Chun YH, Chun KR, Olguin D, Wang HL. Biological foundation for periodontitis as a potential risk factor for atherosclerosis. *J Periodontal Res* 2005; 40: 87-95.
41. Epstein SE, Zhu J, Burnett MS, Zhou YF, Vercellotti G, Hajjar D. Infection and atherosclerosis: potential roles of pathogen burden and molecular mimicry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1417-20.
42. Shah PK. Chronic infections and atherosclerosis/thrombosis. *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4: 113-9.
43. Melnick JL, Hu C, Burek J, Adam E, DeBakey ME. Cytomegalovirus DNA in arterial walls of patients with atherosclerosis. *J Med Virol* 1994; 42: 170-4.
44. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Makela PH, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 983-6.
45. Danesh J. Coronary heart disease, Helicobacter pylori, dental disease, Chlamydia pneumoniae, and cytomegalovirus: meta-analyses of prospective studies. *Am Heart J* 1999; 138: S434-7.
46. Leinonen M, Saikku P. Evidence for infectious agents in cardiovascular disease and atherosclerosis. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 11-7.
47. Ridker PM, Kundsin RB, Stampfer MJ, Poulin S, Hennekens CH. Prospective study of Chlamydia pneumoniae IgG seropositivity and risks of future myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 1161-4.
48. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Bagnall AM. Helicobacter pylori infection and mortality from ischaemic heart disease: negative result from a large, prospective study. *BMJ* 1997; 315: 1199-201.
49. Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF, Radicke E, Thomson MJ, Karagounis LA, et al. Increased incidence of Chlamydia species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1555-61.
50. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000; 71: 1554-60.
51. Mehta JL, Saldeen TG, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1217-25.

52. Kolltveit KM, Eriksen HM. Is the observed association between periodontitis and atherosclerosis causal? *Eur J Oral Sci* 2001; 109: 2-7.
53. Santos AA, Wilmore DW. The systemic inflammatory response: perspective of human endotoxemia. *Shock* 1996; 6 (suppl 1): S50-6.
54. Mayeux PR. Pathobiology of lipopolysaccharide. *J Toxicol Environ Health* 1997; 51: 415-35.
55. Syrjanen J. Vascular diseases and oral infections. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 497-500.
56. Cutler CW, Shinedling EA, Nunn M, Jotwani R, Kim BO, Nares S, et al. Association between periodontitis and hyperlipidemia: cause or effect? *J Periodontol* 1999; 70: 1429-34.
57. Offenbacher S, Madianos PN, Champagne CM, Southerland JH, Paquette DW, Williams RC, et al. Periodontitis-atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. *J Periodontal Res* 1999; 34: 346-52.
58. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
59. Hekman CM, Loskutoff DJ. Fibrinolytic pathways and the endothelium. *Semin Thromb Hemost* 1987; 13: 514-27.
60. Nordoy A. Haemostatic factors in coronary heart disease. *J Intern Med* 1993; 233: 377-83.
61. D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodontal Res* 2004; 39: 236-41.
62. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol* 2001; 72: 1221-7.
63. D'Aiuto F, Casas JP, Shah T, Humphries SE, Hingorani AD, Tonetti MS. C-reactive protein (+1444C>T) polymorphism influences CRP response following a moderate inflammatory stimulus. *Atherosclerosis* 2005; 179: 413-7.
64. Deliarhyris EN, Madianos PN, Kadoma W, Marron I, Smith SC, Jr., Beck JD, et al. Periodontal disease in patients with acute myocardial infarction: prevalence and contribution to elevated C-reactive protein levels. *Am Heart J* 2004; 147: 1005-9.
65. Kurihara N, Inoue Y, Iwai T, Umeda M, Huang Y, Ishikawa I. Detection and localization of periodontopathic bacteria in abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28: 553-8.
66. McFarlane CG, Reynolds JJ, Meikle MC. The release of interleukin-1 beta, tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma by cultured peripheral blood mononuclear cells from patients with periodontitis. *J Periodontal Res* 1990; 25: 207-14.
67. Libby P, Clinton S. The role of macrophages in atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* 1993; 4: 355-363.
68. Jansson L, Lavstedt S, Frithiof L, Theobald H. Relationship between oral health and mortality in cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 762-8.
69. Thorstensson H, Kuylenstierna J, Hugoson A. Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 194-202.
70. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993; 306: 688-91.
71. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA* 2000; 284: 1406-10.
72. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, Derouen TA. Examining the link between coronary heart disease and the elimination of chronic dental infections. *J Am Dent Assoc* 2001; 132: 883-9.
73. Morrison HI, Ellison LF, Taylor GW. Periodontal disease and risk of fatal coronary heart and cerebrovascular diseases. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6: 7-11.
74. Joshipura KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Ascherio A, Willett WC. Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res* 1996; 75: 1631-6.
75. Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen M, Huttunen JK. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 588-92.
76. Genco RC, S. Grossi, S. Periodontal disease is a predictor of cardiovascular disease in a native American population. *J Dent Res* 1997; 76: 408.
77. Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL, Sempos CT. 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: 2749-55.
78. Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 95: 559-69.
79. Mattila KJ, Valle MS, Nieminen MS, Valtonen VV, Hietaniemi KL. Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1993; 103: 205-11.
80. Emingil G, Buduneli E, Aliyev A, Akilli A, Atilla G. Association between periodontal disease and acute myocardial infarction. *J Periodontol* 2000; 71: 1882-6.
81. Katz J, Chaushu G, Sharabi Y. On the association between hypercholesterolemia, cardiovascular disease and severe periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 865-8.
82. Geerts SO, Legrand V, Charpentier J, Albert A, Rompen EH. Further evidence of the association between periodontal conditions and coronary artery disease. *J Periodontol* 2004; 75: 1274-80.
83. Lopez R, Oyarzun M, Naranjo C, Cumsille F, Ortiz M, Baelum V. Coronary heart disease and periodontitis: a case control study in Chilean adults. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 468-73.
84. Loesche WJ, Schork A, Terpenning MS, Chen YM, Dominguez BL, Grossman N. Assessing the relationship between dental disease and coronary heart disease in elderly U.S. veterans. *J Am Dent Assoc* 1998; 129: 301-11.
85. Persson RE, Hollender LG, Powell VL, MacEntee M, Wyatt CC, Kiyak HA, et al. Assessment of periodontal conditions and systemic disease in older subjects. II. Focus on cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 803-10.
86. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Pre-existing cardiovascular disease and periodontitis: a follow-up study. *J Dent Res* 2002; 81: 186-91.
87. De Nardin E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Ann Periodontol* 2001; 6: 30-40.
88. Mattila KJ, Asikainen S, Wolf J, Jousimies-Somer H, Valtonen V, Nieminen M. Age, dental infections, and coronary heart disease. *J Dent Res* 2000; 79: 756-60.
89. Arbes SJ, Jr., Slade GD, Beck JD. Association between extent of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack: an analysis of NHANES III data. *J Dent Res* 1999; 78: 1777-82.
90. Buhlin K, Gustafsson A, Hakansson J, Klinge B. Oral health and cardiovascular disease in Sweden. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 254-9.
91. Paunio K, Impivaara O, Tiekso J, Maki J. Missing teeth and ischaemic heart disease in men aged 45-64 years. *Eur Heart J* 1993; 14 (suppl K): 54-6.

Indirizzo per la corrispondenza:
Prof. Giuseppina Campisi
Università
Dipartimento Scienze Stomatologiche G. Messina
Via del Vespro, 129
90127 Palermo
E-mail: campisi@odonto.unipa.it