

Parodontalna in karotidna bolezen

A. Ražem, B. Žvan, D. Grošelj

Izvleček

Izhodišče: Okužbe so eden od mogočih dejavnikov tveganja za aterosklerozo. Parodontalna bolezen lahko zaradi svoje prevalence predstavlja pomemben delež z okužbo povezanega tveganja za aterosklerozo in njene zaplete, kot sta ishemična možganska kap in miokardni infarkt. **Pacienti in metoda:** Registrirali smo klinične parodontalne parametre pri 30 pacientih, napotenih s Kliničnega oddelka za nevrologijo Kliničnega centra v Ljubljani, z opravljeno ultrazvočno preiskavo vratnih arterij. Izračunali smo koeficient korelacije po Pearsonu med parodontalnimi parametri in parametri ultrazvočnega izvida. **Izsledki:** Debelina intime in medije v razcepiščih je bila statistično značilno večja tako pri preiskovancih z lipidnimi kot s kalciniranimi aterosklerotičnimi lehami v primerjavi s kontrolno skupino. V skupni karotidni arteriji je bila debelina intime in medije statistično značilno večja le pri pacientih s kalciniranimi lehami v primerjavi s kontrolno skupino. Ugotovili smo statistično značilno povezanost med debelino intime in medije v karotidnih razcepiščih in skupnih karotidnih arterijah ter globino sondiranja na eni in pomembno razliko med tipom aterosklerotičnih leh in globino sondiranja na drugi strani. **Zaključek:** Preliminarni rezultati raziskave so lahko dokaz, da ima parodontitis vlogo v etiopatogenezi ateroma v karotidnih arterijah. Priporočljive so nadaljnje raziskave, usmerjene v mehanizme povezave med parodontalno okužbo in aterogenezo.

Ključne besede: ateroskleroz, karotidne lehe, parodontalna bolezen, ultrazvok karotidnih arterij

Periodontal disease and carotid disease

Abstract

Background: Infection is a risk factor for atherosclerosis. Periodontal disease, owing to its high prevalence, may represent a significant fraction of infection-related risk for the development of atherosclerosis and its complications, such as myocardial infarction and ischaemic stroke. **Patients and methods:** Clinical periodontal data were collected from 30 patients undergoing ultrasound examination of carotid arteries at the Department of Neurology, University Medical Centre Ljubljana. Pearson's coefficient of correlation was calculated for several pairs of periodontal and carotid artery parameters. **Results:** Intima-media thickness in the carotid bulb was significantly greater in patients with lipid and calcified atherosclerotic plaques, compared with the control group. In the common carotid artery, intima-media thickness was significantly greater only in patients with calcified atherosclerotic plaques, compared with the control group. Periodontal pocket depth was significantly correlated with intima-media thickness at the carotid bifurcation and in the common carotid artery as well as with type of atherosclerotic plaque. **Conclusions:** Our preliminary results

suggest that periodontitis may play a role in atheroma formation. Further studies are necessary to elucidate mechanisms linking periodontal infection with atherogenesis.

Key words: atherosclerosis, carotid plaque, carotid ultrasonography, periodontal disease

Uvod

Možganskožilne bolezni (MŽB) so drugi najpogostejši vzrok smrti na svetu (WHO, 2003) in tretji v Evropi, takoj za boleznimi srca in rakom, hkrati pa najpogostejši vzrok invalidnosti odraslih. Karotidna bolezen je v zadnjem času postala sinonim za napredovalo aterosklerozo razcepišča karotidnih arterij z zožitvijo ali zaporo zunajlobanjskega dela notranje karotidne arterije (NKA). Napredovala ateroskleroza karotidnih arterij je pomemben vzrok prehodnih ishemičnih napadov (PIN) in ishemične možganske kapi (IMK) (Grad, 2003). Avtorji ocenjujejo, da je 20–50 % IMK in PIN posledica karotidne bolezni. IMK predstavlja 80 % vseh možganskih kapi. Vsaj 50 % nesimptomatskih zožitev svetline NKA najdemo pri 2–8 % prebivalstva, vsaj 80 % zožitev pa pri 1–2 % prebivalstva (Hill, 1998). Karotidna bolezen je tesno povezana s koronarno in periferno arterijsko boleznijo, saj se napredovala ateroskleroza pogosto pojavlja v več kot enem žilnem povirju (Clement, 2000).

Tveganje za IMK zmerno narašča s stopnjo zožitve NKA. Bolj kot velikost aterosklerotične lehe je pomembna njena sestava. Večje tveganje za možganskožilni ishemični dogodek predstavlja leha maščobne sestave in neravne površine (Žvan in Zaletel, 2005). Klinični znaki možganskožilnega ishemičnega dogodka so najpogosteje posledica arterijskih embolizmov v znotrajlobanjskem odseku NKA. Embolusi izvirajo iz lipidnega jedra raztrgane aterosklerotične lehe ali pa iz odkrhnjenega tromba. Srednja možganska arterija (a. cerebri media), ki je neposredna veja NKA, je najbolj občutljiva za zaporo z embolusi. Zapora možganskih arterij povzroči IMK z značilno klinično sliko, najpogosteje hemiplegijo in/ali afazijo. Redkeje so klinični znaki karotidne bolezni posledica takojšnje trombotične zapore NKA (O' Donnell in sod., 2004).

Arterijska hipertenzija, kajenje, sladkorna bolezen in dislipidemija so dokazani spremenljivi dejavniki tveganja za MŽB, dednost, starost in moški spol pa sodijo med nespremenljive dokazane dejavnike tveganja. Mogoči dejavniki tveganja so še telesna neaktivnost, debelost, stres in nižji socialno-ekonomski status (Beck in sod., 2000).

Avtorji že vrsto let razpravljajo o vlogi okužbe v aterogenezi. Kaže, da nekatere okužbe, vključno s parodontalno boleznijo (PB), sodelujejo pri razvoju ateroskleroze. Bakteriji *Clamydia pneumonie* in *Helicobacter pylori* ter humani citomegalovirus (CMV) v aterosklerotičnih lehah in dokazi o povišanem titru protiteles proti naštetim mikroorganizmom nakazujejo možnost, da je za nastanek aterosklerotične lezije odgovorna neposredna okužba endotelijskih celic (Danesh, 1997). Parodontitis, vnetna reakcija obzobnih tkiv na okužbo z gramnegativnimi anaerobnimi bakterijami, je ena najbolj razširjenih kroničnih okužb pri človeku. Ugotavlja se, ali je ta okužba lahko odgovorna tudi za nastanek ateroskleroze in njenih zapletov, kot sta akutni miokardni infarkt in IMK.

Epidemiološke raziskave povezav okužb ustne votline in zapletov ateroskleroze

Epidemiološke raziskave devetdesetih let prejšnjega stoletja so potrdile, da je slabše ustno zdravje, vključno s PB, povezano s povečanim tveganjem za srčnožilno bolezen (SŽB) (De Stefano in sod., 1993; Mattila in sod., 1995; Genco in sod., 1997). Ena od prvih raziskav povezave okužbe ustne votline in IMK je raziskava Syrjanena in sodelavcev (1989), ki je dokazala slabše ustno zdravje pri bolnikih z IMK v primerjavi z zdravo skupino. Prva dolgoročna raziskava o povezavi IMK in PB je dokazala, da lahko večja povprečna izguba čeljustne kosti napove IMK (Beck in sod., 1996). Najobsežnejša raziskava o povezavi MŽB in PB Wuja in sodelavcev (2000 b) je ponovno potrdila povezavo med PB in IMK, ni pa dokazala povezave med PB in možgansko krvavitvijo. Povezava PB z MŽB, ki nastane zaradi aterotromboze in ne zaradi možganske krvavitve žilnega izvora, je dodaten dokaz vloge okužbe obzobnih tkiv s parodontalno patogenimi bakterijami v aterosklerotičnem procesu.

Skupni pregled štirinajstih raziskav (Khader in sod., 2004) potrjuje zmerno povezavo med PB in SŽB ter med PB in MŽB. Povezava med PB in IMK pa se ob takšni primerjavi izkaže za močnejšo od povezave med PB in koronarno srčno boleznijo (Scannapieco in sod., 2003). Pogostost tako PB kot zapletov ateroskleroze je velika, zato ima lahko tudi zmerna povezava velik pomen za obolevnost in umrljivost.

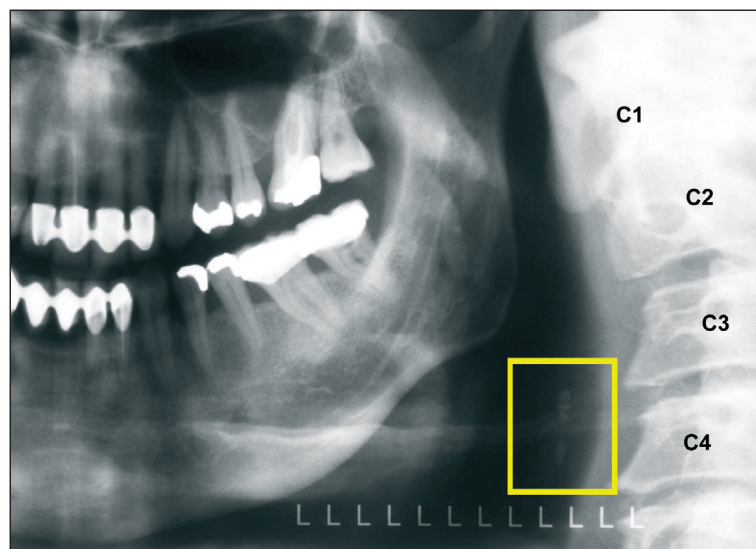
Diagnostika karotidne bolezni

Ultrazvočni pregled vratnih arterij je osnovna objektivna preiskava, ki jo uporabljamo v diagnostiki nesimptomatske karotidne zožitve. Metoda je neinvazivna in razmeroma poceni, zahteva pa izurjenega preiskovalca (Žvan in sod., 2004). Danes je nepogrešljiva v diagnostiki, zdravljenju in spremljanju bolnikov z MŽB. Metoda barvne dvojne dopplerske ultrazvočne preiskave temelji na načelu kombinacije dvodimenzionalnega prikaza žil v trenutnem času (siva B slika) in spektralne analize hitrosti krvnega pretoka na osnovi odbitih dopplerskih signalov, ki so barvno kodirani. Z ultrazvočno preiskavo lahko spremljamo morfološke spremembe arterijske stene, ki nastanejo v zgodnjem procesu aterogeneze, to je pred nastankom aterosklerotičnih leh. Prve spremembe pri aterosklerozi se dogajajo v notranji plasti arterijske stene (intima). Ker ločitev intime in medije z ultrazvočno preiskavo ni mogoča, njuno debelino merimo skupaj. Debelina intime in medije (DIM) karotidnih arterij postaja vse pomembnejši dejavnik pri oceni srčnožilne ogroženosti. Aminbakhsh je s sodelavci leta 1999 v pregledu raziskav, ki so primerjale DIM med zdravimi in ogroženimi preiskovanci, ugotovil, da ogroženost za nastanek prvega srčnega infarkta prične naraščati pri DIM 0,82 mm in ogroženost za nastanek možganske kapi pri DIM, večji od 0,75 mm. Glede na napovedno vrednost DIM za SŽB in MŽB jo lahko uporabimo kot dodatno oceno ogroženosti pri posameznih nesimptomatskih pacientih, kar vodi k intenzivnejšemu zdravljenju klasičnih dejavnikov tveganja (Janša in Mulej, 2005). Poleg določitve spodnje meje DIM obstaja tudi vprašanje definicije karotidne lehe, kajti med povečano DIM in nastankom lehe obstaja vmesno stanje, ki ga tudi histološko težko opredelimo. Leha je po Meannheimskem dogovoru definirana kot

lokalna sprememba, ki se boči v lumen arterije vsaj 0,5 mm ali za polovico okolne DIM, ali je zadebelitev, ki je večja ali enaka 1,5 mm (Touboul in sod., 2004). Dobro opravljena ultrazvočna preiskava omogoča natančno lokalizacijo in meritve velikosti aterosklerotičnih leh, oceno njihove površine, sestave in gibanja (Filis in sod., 2002).

Kalcinirane aterosklerotične lehe lahko vidimo tudi na ortopantomogramu (OPT) (Ravon in sod., 2003). Morfološke in morfometrične analize na karotidnih arterijah po smrti kažejo, da so kalcinirane obloge najpogosteje (v 76 %) prisotne v karotidnem razcepišču (bulbusu) (Deneke in sod., 2000). Znak kalcifikacije karotidne arterije so radioopačne nodularne mase ali navpične črte v bližini vretenc v nivoju medvretenčnega prostora C3–C4 ali pod njim (Friedlander in sod., 1994) (Slika 1). Diferencialna diagnostika karotidne arterijske kalcifikacije vključuje anatomske in druge bolezenske radioopačne strukture. Anatomske strukture, ki lahko motijo diagnostiko karotidne arterijske kalcifikacije, so podjezičnica (veliki rog z izrazito kortikalno kostjo in trabekularno strukturo), stilohiodni odrastek (projicira se med vejo mandibule in mastoidni odrastek), kalciniran stilohiodni ligament, kalciniran stilomandibularni ligament, kalciniran ščitasti hrustanec (zgornji rog), poklopec, vretenca in mehka tkiva, kot so koren jezika in mehko nebo. Od bolezenskih sprememb motijo prepoznavo kalcinirane bezgavke, fleboliti (distrofične kalcifikacije ven), sialoliti submandibularne žleze slinavke, tonsiloliti, izgubljeni osteofiti, ki se odlomijo od telesa vratnega vretenca. Za dokončno opredelitev radioopačne strukture je potrebna multidisciplinarna obravnava oziroma mnenje specialista radiologa za to področje (Almog in sod., 2000).

Namen naše raziskave je ugotoviti morebitno povezavo med parodontalno in karotidno boleznijo.



Slika 1: Kalcifikacija notranje karotidne arterije, naključno ugotovljena pri rutinski analizi panoramskega posnetka. 53-letna pacientka zaradi prisotne aterosklerotične lehe ni navajala težav.

Preiskovanci in metode

Pregledali smo 30 preiskovancev (14 moških in 16 žensk), napoteni s Kliničnega oddelka za nevrologijo, SPS Nevrološka klinika Kliničnega centra v Ljubljani, kjer so opravili ultrazvočno preiskavo vratnih arterij. Povprečna starost pacientov je bila 60 let \pm 8 let (od 46 do 72 let).

Od kliničnih parodontalnih parametrov smo izmerili globino sondiranja (GS), rob dlesni v odnosu do skleninsko-cementne meje, raven kliničnega prirastišča, krvavitev ob sondiranju, prisotnost plaka in naredili OPT-posnetek. Te podatke smo vnesli v sistem zajemanja podatkov Stomdata (Grošelj in sod., 1999).

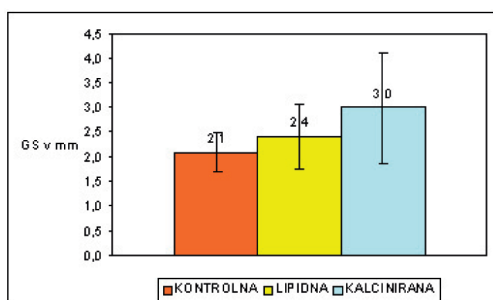
Parametre ultrazvočne preiskave smo delili na morfološke in hemodinamske. Morfološke parametre smo opredelili na osnovi sive-B ultrazvočne slike, ki je zajemala premer skupne karotidne arterije (SKA), NKA in vertebralne arterije (VA). Hkrati smo določili DIM v karotidnem razcepišču (bulbusu) in SKA. Aterosklerotične lehe smo glede na tip razdelili na kalcinirane in lipidne, določili mesto karotidnih leh, njihovo dolžino, debelino in površino ter ocenili odstotek karotidne zožitve.

Med hemodinamskimi parametri smo ugotavljali hitrost pretoka krvi na vrhu sistole in na koncu diastole v SKA in NKA ter glede na vrednosti hitrosti pretoka krvi, skupaj z morfološkimi kazalniki, določili odstotek arterijske zožitve. Deset pacientov je imelo kalcinirane aterosklerotične lehe, deset pacientov lipidne aterosklerotične lehe, deset pacientov pa je predstavljalo kontrolno skupino brez ugotovljenih aterosklerotičnih sprememb v karotidnih arterijah.

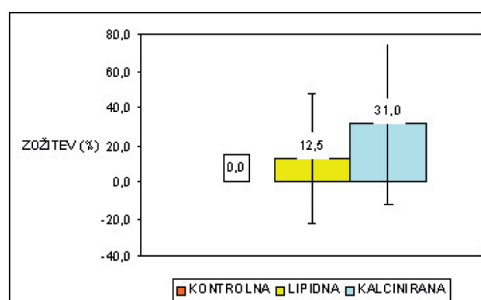
Za analizo povezanosti parametrov smo izračunali koeficient korelacije po Pearsonu med parametri ultrazvočnega izvida vratnih arterij in parodontalnimi parametri. Uporabili smo test analize variance ANOVA in test LSD med kontrolno skupino in skupino z lipidnimi ter kalciniranimi aterosklerotičnimi lehami.

Rezultati

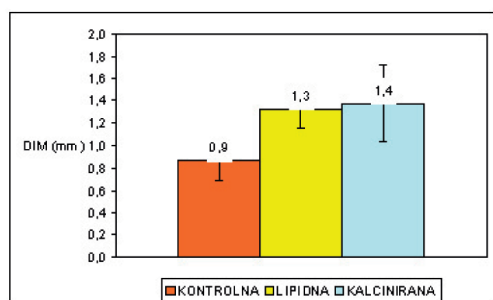
Preliminarni rezultati raziskave so pokazali statistično značilno povezavo med GS in DIM v SKA in karotidnih bulbusih obojestransko ($p = 0,0009-0,04$) ter statistično značilno povezavo med GS in tipom aterosklerotične lehe v NKA in bulbusih ($p = 0,03$ in $p = 0,04$). Skupina preiskovancev s kalciniranimi aterosklerotičnimi lehami je imela statistično značilno ($p < 0,05$) globlje parodontalne žepe v primerjavi s kontrolno skupino (Grafikon 1). V NKA je bila stopnja zožitve statistično značilno večja v skupini pacientov s kalciniranimi lehami v primerjavi s kontrolno skupino (Grafikon 2). DIM v bulbusu je bila statistično značilno večja tako pri preiskovancih z lipidnimi kot s kalciniranimi aterosklerotičnimi lehami v primerjavi s kontrolno skupino (Grafikon 3). V SKA je bila DIM statistično značilno večja le pri pacientih s kalciniranimi lehami v primerjavi s kontrolno skupino (Grafikon 4).



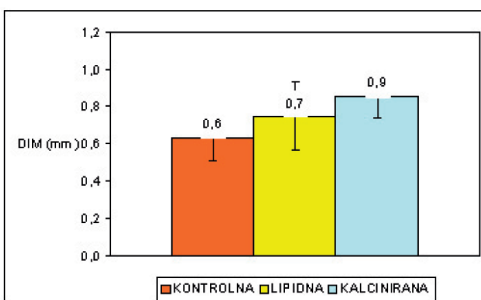
Grafikon 1: Globina sondiranja (GS) v mm ($\bar{x} \pm SD$) pri treh skupinah pacientov.



Grafikon 2: Stopnja zožitve notranje karotidne arterije v odstotkih ($\bar{x} \pm SD$) pri treh skupinah pacientov.



Grafikon 3: Debelina intime in medije bulbosa v mm ($\bar{x} \pm SD$) pri treh skupinah pacientov.



Grafikon 4: Debelina intime in medije skupne karotidne arterije v mm ($\bar{x} \pm SD$) pri treh skupinah pacientov.

Razprava

Bakterije zobnega plaka lahko vstopijo v krvni obtok, zaradi česar nastopi prehodna bakteriemija. Dokazano je, da vnetje obzobnih tkiv poveča možnost bakteriemije (Andersen in sod., 2003). Povezavo med okužbo obzobnih tkiv in aterosklerozo lahko razložijo štirje vzajemno ali neodvisno delujoči mehanizmi.

Prvi mehanizem povezave je neposredni vpliv bakterij pri tvorbi ateroma. Ta mehanizem potrjujejo raziskave, ki so dokazale prisotnost parodontalno patogenih bakterij v karotidnih in koronarnih ateromih (Haraszthy in sod., 1998). Vlogo parodontalno patogene bakterije *P. gingivalis* pri tvorbi ateroma in trombozi so potrdile raziskave, ki so dokazale, da *P. gingivalis in vitro* lahko vstopi v endotelijske celice in se v njih razmnožuje (Deshpande in sod., 1998), da sproži agregacijo trombocitov (Herzberg in Meyer, 1996) in tvori proteaze, ki sodelujejo pri preoblikovanju zunajcelične sredice ateroma.

Drugi mogoči mehanizem je posredni, to je gostitelj, odgovor na okužbo s parodontalno patogenimi bakterijami. Monociti v odgovor na številne dejavnike pri parodontalni okužbi, kot so lipopolisaharid (LPS) in druge bakterijske sestavine, tvorijo vnetne citokine (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α), ki bodisi neposredno delujejo na žilno steno ali tvorijo proteine akutnega obdobja v jetrih. LPS in vnetni citokini sprožijo tvorbo znotrajceličnih adhezijskih molekul levkocitov in žilnih celičnih adhezijskih

molekul na endotelijskih celicah, kar je povezano s tvorbo ateroma. Proteini akutnega obdobja aktivirajo trombocite, povzročijo njihovo agregacijo in sprožijo koagulacijo krvi. C-reaktivni protein (CRP) in fibrinogen prek različnih mehanizmov vplivata na tvorbo ateroma. CRP aktivira komplement, fibrinogen pa koagulacijo krvi. CRP in fibrinogen sta neodvisna dejavnika tveganja za koronarno arterijsko bolezen. Njuna povišana vrednost je povezana s slabšim parodontalnim zdravjem (Wu in sod., 2000). Okužba obzobnih tkiv verjetno vpliva na povečano tveganje za aterosklerozo prek povezave okužbe obzobnih tkiv s povišanim nivojem CRP-ja. Drugi mogoči mehanizem povezave vključuje tudi avtoimuno reakcijo, ki pripomore k tvorbi ateroma. *B. forsythus* in *P. gingivalis* proizvajata toplotno občutljiv protein 60, ki je v 60 % homologen s sesalskim toplotno občutljivim proteinom srca. Protitelesa proti toplotno občutljivemu proteinu, nastanek katerih sprožijo parodontalne bakterije, navzkrižno reagirajo s toplotno občutljivim proteinom srca, ki je izpostavljen na mestih poškodovanega endotelija ateroma (Sojar in sod., 1998).

Tretji mehanizem povezave je skupna genetska predispozicija za PB in aterosklerozo. Beck s sodelavci (1996) predpostavlja obstoj genetsko določenega hiperodzivnega fenotipa makrofagov, ki je bolj povezan z aterosklerozo in nekaterimi oblikami PB. Osebe s tem fenotipom kot odgovor na parodontalno patogene bakterije oz. LPS tvorijo več protivnetnih mediatorjev, kot so PGE₂, IL-1 β in TNF- α . Monociti izločijo tri- do desetkrat večjo količino teh mediatorjev v odgovor na LPS v kulturi v primerjavi z normalnim fenotipom. Velike razlike posameznikov v vnetnem odgovoru so posledica prepletanja vplivov regulatornih genov, ki uravnavajo monocitni odgovor in okolja gostitelj-mikroorganizem, ki sproži in uravnava ta odgovor (Beck in sod., 1996).

Četrty mehanizem povezave so skupni dejavniki tveganja za obe bolezni. Številne raziskave kažejo na povezavo med PB in SŽB ter med PB in MŽB po izločitvi mnogih dejavnikov, povezanih z življenjskim slogom, kot so kajenje, telesna teža, in dokazujejo, da povezave ne moremo razložiti le z življenjskim slogom (Gašpirc in Skalerič, 2004).

Mesta aterosklerotičnih sprememb so bila pretežno razcepišča arterij in zavoji, ki značilno spremenijo hitrost pretoka krvi, povečajo vrtinčenje krvi in delovanje strižnih sil na arterijsko steno. V raziskavi ugotovljena povezava med globino sondiranja in DIM ter povezava med globino sondiranja in tipom aterosklerotične lehe bi lahko bili dokaz, da ima parodontitis vlogo v patogenezi tvorbe ateroma in s tem pri boleznih, povzročenih z aterosklerozo. Tudi globlji parodontalni žepi pri skupini preiskovancev s kalciniranimi aterosklerotičnimi lehami v primerjavi s kontrolno skupino potrjujejo to domnevo. Beck in sodelavci (2001) so v svoji raziskavi pokazali za 30 % večje tveganje pri pacientih z napredovalim parodontitisom za p DIM, večjo ali enako 1 mm. Avtorji so menili, da je večja DIM v karotidnih arterijah povezana s povečanim tveganjem za nastanek srčnega infarkta in IMK. Pacienti s prevlado parodontalno patogenih bakterij imajo večjo DIM po izločitvi dejavnikov tveganja (Desvarieux in sod., 2005). Avtorji so nakazali mogočo vlogo parodontalnih bakterij v etiopatogenezi ateroskleroze. Vsi ti dokazi upravičeno napeljujejo na vprašanje: "Ali je parodontitis dejavnik tveganja za možgansko kap?"

Epidemiološke raziskave uporabljajo klinične parametre kot merilo parodontalne bolezni, ki je rezultat okužbe z mikroorganizmi. Ti vplivajo na gostiteljev imunski in vnetni odgovor, ta pa je neposredno merilo izpostavljenosti bolnikov s PB žilnim obolenjem. Sodobne raziskave so zato usmerjene v dokazovanje vzročne povezave med PB in aterosklerozo. Te raziskave kažejo na višjo vrednost CRP-ja (Slade in sod., 2000; Wu in sod., 2000 a; Noack in sod., 2001), fibrinogena (Wu in sod., 2000 a), levkocitov (Kweider in sod., 1993), holesterola (Katz, 2001; Joshipura, 2004) in citokinov, npr. IL-6, (Loos in sod., 2000) v povezavi s parodontalno boleznijo. Kazalci vnetja, endotelijske disfunkcije, dislipidemije in hemostatski faktorji so mogoči posredniki povezave med parodontalno okužbo in aterosklerozo. Dodatni dokaz o povezavi obeh bolezni kažejo tudi raziskave, ki proučujejo vpliv parodontalnega zdravljenja na sistemske in vnetne dejavnike. Mattila in sodelavci (2002) so dokazali znižanje vrednosti CRP-ja in fibrinogena po nekirurškem parodontalnem zdravljenju. Podobne rezultate so opisali Iwamoto in sodelavci (2003), ki so dokazali značilno zmanjšanje CRP-ja in TNF- α pri pacientih s PB po nekirurški terapiji luščenja in glajenja korenin in lokalnem dovojanju antibiotikov enkrat tedensko. Vzročni odnos parodontalne okužbe in ateroskleroze potrjujejo raziskave, ki proučujejo vpliv neprekinjenega parodontalnega zdravljenja na vzdrževanje nizke ravni sistemskih vnetnih in hemostatskih dejavnikov. Dolgoročna šestmesečna raziskava D'Aiuta in sodelavcev (2004) je dokazala zmanjšanje koncentracije serumskega IL-6 in CRP-ja po nekirurškem parodontalnem zdravljenju. Glede na povezavo in odnos med PB in aterosklerozo lahko zaključimo, da parodontitis verjetno poveča tveganje za IMK, v manjši meri pa tveganje za SŽB.

Zaključki

1. Paciente je potrebno seznaniti z možnostjo povezave med MŽB in SŽB ter parodontalno boleznijo. Koristno jih je spodbujati k odstranitvi skupnih dejavnikov tveganja, kot je npr. kajenje.
2. Zobozdravnik lahko z analizo ortopantomograma ugotovi prisotnost karotidnih kalciniranih aterosklerotičnih leh in pacienta napoti na ultrazvočno preiskavo vratnih arterij.
3. Pri pacientih z visoko stopnjo tveganja za aterosklerozo je nujna preventiva, intenzivno zdravljenje in preprečitev ponovnega izbruha parodontalne bolezni.

Reference

- Almog DM, Tsimidis K, Moss ME, Gottlieb RH. Evaluation of training program for detection of carotid artery calcifications on panoramic radiographs. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90: 111-7.
- Aminbakhsh A, Mancini GB. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review. *Clin Invest Med* 1999; 22: 147-57.
- Andersen et al. *J Dent Res Special Issue B* 2003, Abstract 1159.
- Beck JD, Garcia J, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *Periodontol* 1996; 67: 1123-37.
- Beck JD, Slade G, Offenbacher S. Oral diseases, cardiovascular disease and systemic inflammation. *Periodontol* 2000; 23: 110-20.

- Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM, Offenbacher S. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness. *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 1816-22.
- Clement DL, Boccalon H, Dormandy J, Durand-Zaleski I, Fowkes G, Brown T. A clinical approach to the management of the patient with coronary (Co) and/or carotid (Ca) artery disease who presents with leg ischemia (Lis). *Int Angiol* 2000; 19: 97-125.
- D'Aiuto F, Parkar M, Andreaou G, Brett PM, Ready D, Tonetti MS. Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence? *J Clin Periodontol* 2004; 31: 402-11.
- Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-6.
- Deneke T, Grewe PH, Ruppert S, Balzer K, Muller KM. Atherosclerotic carotid arteries calcification and radio-morphological findings. *Zeitschrift fur Kardiologie* 2000; 89 (Suppl. 2): 36-48.
- Deshpande RG, Kahn MB, Genco CA. Invasion of aortic and heart endothelial cells by *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun* 1998; 66: 5337-43.
- De Stefano F, Anda RF, Kahn HS. Dental disease and the risk of coronary heart disease. *BMJ* 1993; 306: 688-91.
- Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR, Sacco RL, Papapanou PN. Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness. The oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *Circulation* 2005; 111: 576-82.
- Fillis KA, Arko FR, Johnson BL, Pipinos II, Harris EJ; Olcott C IV, Zarnis CK. Duplex ultrasound criteria for defining the severity of carotid stenosis. *Ann Vasc Surg* 2002; 16: 413-21.
- Friedlander AH, Barton MG. Panoramic dental radiography as an aid in detecting patients at risk for stroke. *J Oral Maxillofac Surg* 1994; 52: 1257-62.
- Friedlander AH, Manesh F, Wasterlain CG. Prevalence of detectable carotid artery calcifications on panoramic radiographs of recent stroke victims. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77: 669-73.
- Gašpiric B, Skalerič U. Parodontalna bolezen in kardiovaskularna bolezen. In: Zbornik predavanj 13. parodontološki dnevi; 2004 apr 2-3; Bled. Ljubljana: Združenje za ustne bolezni, parodontologijo in stomatološko implantologijo SZD, 2004; 12.
- Genco RJ, Chadda S, Grossi S. Periodontal disease is a predictor of cardiovascular disease in a Native American population (abstract). *J Dent Res* 1997; 76 (Special Issue): 3158.
- Grad A. Razvrstitev in epidemiologija možganskožilnih bolezni. In: Tetičkovič E, Žvan B eds. *Sodobni pogledi na možganskožilne bolezni*. Obzorja: Maribor, 2003. p. 13-5.
- Grošelj D, Malus M, Grabec I. Computer-aided diagnostic system in dentistry. In: Kokol P, Zupan B, Stare J, eds. *Medical informatics Europe 1999*. Amsterdam: IOS press; 1999: 639-44.
- Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000; 71: 1554-60.
- Herzberg MC in Meyer MW. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67: 1138-42.
- Hill AB. Should patients be screened for asymptomatic carotid artery stenosis? *Can J Surg* 1998; 41: 208-13.
- Iwamoto Y, Nishimura F, Soga Y, Takeuchi K, Kurihara M, Takashiba S. Antimicrobial periodontal treatment decreases serum C-reactive protein, tumor necrosis faktor alpha, but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2003; 74: 1231-6.
- Janša K, Mulej M. Merjenje debeline intime-medije karotidnih arterij z ultrazvokom. Slikovne metode v odkrivanju in zdravljenju žilnih bolezni. In: Blinc A, Kozak M, Šabovič M, eds. *Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Združenje za žilne bolezni*; 2005: 70-82.
- Joshi KJ, Wand HC, Merchant AT, Rimm EB. Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. *J Dent Res* 2004; 83: 151-5.
- Katz J, Chaushu G, Sharabi Y. On the association between hypercholesterolemia, cardiovascular disease and severe periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 865-68.
- Khader YS, Albashairah ZSM, Alomary MA. Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis. *J Periodontol* 2004; 75: 1046-53.
- Kweider m, Lowe GD, Murray GD, Kinane DF, McGowan DA. Dental disease, fibrinogen and white cell count; links with myocardial infarction? *Scott Med J* 1993; 38: 73-74.
- Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PME, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol* 2000; 71: 1528-34.
- 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.

- Mattila K, Vesanen M, Valtonen V, Nieminen M, Palosuo T, Rasi V, Asikainen S. Effect of treating periodontitis on C- reactive protein levels: a pilot study. *BMC Infectious Diseases* 2002; 2: 30-32.
- 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.
- O' Donnell SD, Gillespie DL, Goff JM. Atherosclerotic disease of the carotid artery. Dosegljivo na: www.emedicine.com/med/topic2964.htm (last updated 17.11.2004)
- Ravon NA, Hollander LG, McDonald V, Persson GR. Signs of carotid calcification from dental panoramic radiographs are in agreement with Doppler sonography results. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 1084-90.
- Persson RE, Hollander LG, Powell VL, MacEntee M, Wyatt CCL, Kiyak HA, Persson GR. Assessment of periodontal conditions and systemic disease in older subject. II. Focus on cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 803-10.
- Ravon NA, Hollander LG, McDonald V, Persson GR. Signs of carotid calcification from dental panoramic radiographs are in agreement with Doppler sonography results. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 1084-90.
- Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Association between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8: 38-53.
- 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.
- Syrjanen J, Peltola J, Valtonen V, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen JK. Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. *J Int Med* 1989; 225: 179-84.
- Sojar HT, Glurich I, Genco RJ. Heat shock protein 60-like molecule from *Bacteroides forsythus* and *Porphyromonas gingivalis*: molecular mimicry (abstract 275). *J Dent Res* 1998; 77: 666.
- Toboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencu P, Desvarieux et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 346-9.
- The World Health Report 2003- Shaping the future. Geneva; WHO, 2003.
- Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Sempos CT. Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. *Am J Epidemiol* 2000 a; 151: 273-82.
- 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 Inter Med* 2000 b; 160: 2749-55.
- Žvan B, Zaletel M. Ultrazvočna preiskava karotidnih arterij v preventivi možganskožilnih ishemičnih dogodkov. Slikovne metode v odkrivanju in zdravljenju žilnih bolezni. In: Blinc A, Kozak M, Šabovič M, eds. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Združenje za žilne bolezni; 2005: 58-69.
- Žvan B, Zaletel M, Milošević Z, Videčnik V, Tetičkovič E, Flis V. Smernice za odkrivanje in zdravljenje karotidne bolezni. Smernice za odkrivanje in zdravljenje najpogostejših žilnih bolezni. In: Blinc A, Kozak M, Šabovič M, eds. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Združenje za žilne bolezni; 2004: 29-43.

Astrid Ražem, dr. dent. med., Specialistična parodontološka ordinacija Mlinar d.o.o., Dellavallejeva 3, Koper; doc. dr. Bojana Žvan, dr. med., Center za možganskožilne bolezni, Nevrološka klinika, Klinični center, Ljubljana; doc. dr. Dušan Grošelj, dr. dent. med., Odsek za dentalno medicino, Medicinska fakulteta, Ljubljana