

Biochemische Aspekte der Atherosklerose und Parodontitis

Epidemiologie

Rudolf Virchow war der Erste, der der Entzündung eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Atherosklerose zuschrieb [51]. Schon seit mehr als 2 Jahrzehnten wird eine signifikante Beziehung zwischen der Parodontitis und der Atherosklerose hergestellt [4]. Die Prävalenz der koronaren Herzkrankheit (KHK) ist bei Parodontitis signifikant erhöht [2], allerdings haben große randomisierte Studien keinen eindeutigen kausalen Zusammenhang erbracht. Die Atherosklerose und die chronische Parodontitis sind heute die häufigsten entzündlichen Erkrankungen. Parodontitis befällt in den westlichen Industrieländern bis zu 40% der Erwachsenenpopulation [11, 13]. Parodontitis und die Entstehung bzw. das Fortschreiten der Atherosklerose sind seit Langem als miteinander verknüpft bekannt [2, 24, 39]. Einerseits existiert eine Reihe von Risikofaktoren, die für die Entstehung beider Erkrankungsbilder verantwortlich sind, andererseits hat das Zusammenspiel von Infektion und Inflammation eine große Bedeutung in der Pathogenese der Atherosklerose (■ Tab. 1, 2). Weiters scheint eine Assoziation zwischen Surrogatparametern der Atherosklerose und einer Parodontitis zu bestehen [20].

Prävalenz

Die Prävalenz der Parodontitis wie auch der KHK zeigt bei verschiedenen ethnischen Gruppen – bedingt durch gene-

tische Prädisposition, Ernährung, Lebensstil und Umweltfaktoren – große Schwankungen. Die ausgeprägte Parodontitis findet sich in 1% der >30-Jährigen und in bis zu 40% der >65-Jährigen. Leichte Formen sind in allen Gruppen deutlich häufiger zu beobachten [11, 12].

Surrogatmarker

Surrogatparameter wie die Intima-Media-Dicke der A. carotis communis, die Endothelfunktion, die Pulswellenanalyse und die arterielle Gefäßsteifigkeit, der Knöchel-Arm-Index oder die Mikroalbuminurie [49] stehen in Zusammenhang mit der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen. Eine Regressionsanalyse bei behandelten und unbehandelten Patienten mit Parodontitis belegte, dass diese neben dem Alter und dem Zigarettenrauchen ein unabhängiger Prädiktor für die Intimadicke der A. carotis darstellt [43].

» Parodontitis ist ein Prädiktor für die Intimadicke der A. carotis

Die flussvermittelte Vasodilatation der A. brachialis als Parameter für die Endotheldysfunktion und kardiovaskuläre Ereignisse ergab bei Patienten mit behandelter Parodontitis eine signifikante Reduktion [1]. Jakobs u. Crow [20] konnten allerdings zeigen, dass die Surrogatparameter nicht sehr gut miteinander korrelieren. In der NHANES-Studie wurde eine Assoziation zwischen Parodontitis und kardiovaskulären Erkrankungen und der Gesamttodesursache bei Männern unter dem 65. Lebensjahr, nicht aber bei älteren Männern bzw. bei Frauen beschrieben [53]. Auch wurde über die Bedeutung einer entzündlichen systemischen Akutphasereaktion bei Parodontitis berichtet [42]. Ein signifikantes Absinken von In-

Tab. 1 Gemeinsame Risikofaktoren in der Assoziation von Parodontitis und Atherosklerose

Gemeinsame Risikofaktoren

Zigarettenrauchen
Diabetes mellitus
Hypertonie
Hyperlipidämie
Adipositas
Alter
Männliches Geschlecht
Genetische Disposition
Mangel an körperlichem Training
Depression

Tab. 2 Methodologische Probleme in der Assoziation von Parodontitis und Atherosklerose

Methodologische Probleme

Unterschiedliche Definitionen der Parodontitis
- Klinische Diagnose
- Radiologische Diagnostik
- Antikörpertiter
- Patientenfragebögen
Unterschiedliche Studienpopulationen
- Alter
- Ernährung
- Ethnische und geographische Zugehörigkeit
- Sozioökonomischer Status

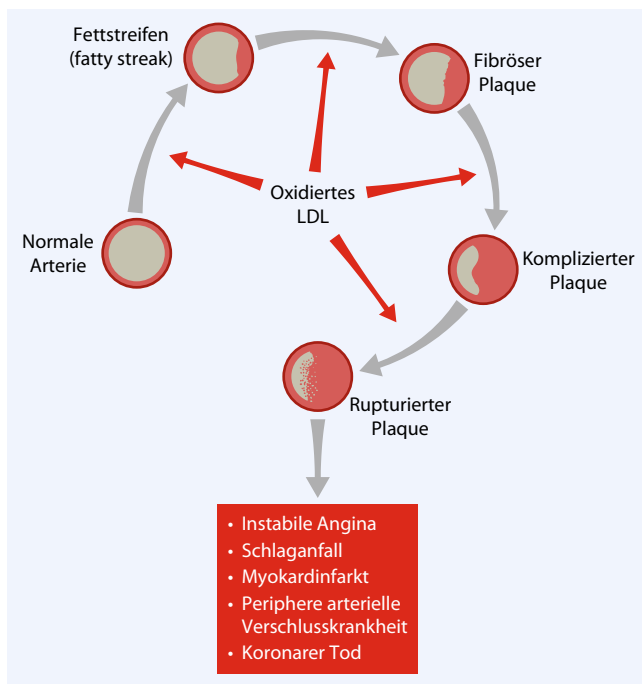


Abb. 1 ◀ Proatherogene Wirkung von oxidiertem LDL

flamationsmarkern, wie CRP und Leukozytose, ist bei der Behandlung von Patienten mit Parodontitis und KHK belegt [26, 36].

Zahlreiche Mikroorganismen, unter ihnen auch dentale, wurden mit der Entstehung der Atherosklerose in Verbindung gebracht [44]. Größere randomisierte Studien konnten allerdings keinen eindeutigen Beleg liefern.

Lipide

Fettstoffwechselstörungen spielen neben anderen Faktoren in der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen eine entscheidende Rolle. In den meisten Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen Parodontitis und Fettstoffwechselstörung untersuchten, konnten Veränderungen in der Zusammensetzung der Lipide und Lipoproteine im Sinne einer vermehrt atherogenen Wirksamkeit festgestellt werden. Patienten mit Hyperlipidämie scheinen vermehrt zur Parodontitis zu neigen [38]. Eine erfolgreiche Parodontitisbehandlung führt zu einer Normalisierung der Blutfette [34]. Andererseits wird das für die Prostaglandin I_2 (PGI_2)-Bildung verantwortliche Enzym durch freie Sauerstoffradikale inaktiviert. Die Ergebnisse sind allerdings widersprüchlich, wie die Arbeit von Gita et al. [16]

zeigt. Die Autoren konnten keine Assoziation zwischen Parodontitis und den Lipid- bzw. Lipoproteinparametern belegen [16]. Einschränkend muss allerdings bemerkt werden, dass in keiner Untersuchung die qualitative Zusammensetzung der Lipoproteine untersucht wurde. Trotzdem liegen Hinweise vor, dass LDL-C („low density lipoprotein cholesterol“), insbesondere kleine LDL-C (holesterin)-Partikel, bei chronischer und aggressiver Parodontitis erhöht und HDL-C („high density lipoprotein cholesterol“) erniedrigt ist [17]. Weiters kommt es zur Bildung von Antikörpern gegen orale Keime, die eine Kreuzreaktion mit oxidiertem LDL (ox-LDL) aufweisen. Dies bewirkt eine Opsonierung von ox-LDL und resultiert in einer vermehrten Aufnahme in Schaumzellen („macrophage-derived foam cells“, die Schlüsselregulatoren im Verhalten von atherosklerotischen Plaques sind ([40], **Abb. 1**).

» Erniedrigtes HDL-C ist mit Parodontitis assoziiert

Buhlin et al. [8] konnten in einer Regressionsanalyse zeigen, dass erniedrigtes HDL-C mit der Parodontitis assoziiert ist. Ursächlich dafür dürfte die chronische

Entzündung sein, die den Lipidmetabolismus beeinflusst. Die durch freie Sauerstoffradikale induzierte oxidative Modifikation verschiedener Proteine führt zu einer Veränderung ihrer biochemischen Eigenschaften. Im Rahmen der chronischen parodontalen Entzündung kommt es nicht nur zu einem Absinken von HDL [18], das mit dem Ausmaß der Entzündung korreliert [33], oxidativ modifiziertes HDL büßt auch seine antiatherogene Wirkung ein, während ox-LDL und oxidiertes Lipoprotein(a) [ox-Lp(a)] im Vergleich zum jeweils nativen Protein signifikant verstärkt proatherogen wirken. Sie werden bei Parodontitis vermehrt vorgefunden [46]. Aber auch oxidativ modifiziertes Fibrinogen ist hinsichtlich seiner biologischen Aktivität signifikant verändert.

Biochemische Aspekte

Lipidperoxidation und oxidiertes LDL-C

Einerseits sind Enzyme wie die Lipoxygenase, Zyklooxygenase (COX), Phospholipase A_2 und die Myeloperoxidase, die im Rahmen entzündlicher Prozesse aktiviert werden, in die Produktion von ox-LDL involviert, andererseits ist die Lipidperoxidation für die Entstehung nicht unbedingt notwendig. Von Endothelzellen oder aktivierten Thrombozyten freigesetzte Aldehyde sind ebenso in der Lage, LDL zu oxidieren. Betroffen davon sind vor allem die kleinen LDL-Partikel, die letztendlich in oxidierter Form Initiatoren der Atherosklerose darstellen. In der Asklepios-Studie, in der 2524 gesunde Männer untersucht wurden, konnte gezeigt werden, dass ox-LDL ein Marker für die Atherosklerose sein könnte [50].

Nagahama et al. [29] fanden ox-LDL im Exsudat in Zahnfleischtaschen (der gingivalen Sulcusflüssigkeit) bei Patienten mit Parodontitis [19]. Die Lipidperoxidation wurde mit dem Ausmaß der lokalen entzündlichen Reaktion korreliert [3]. Das ox-LDL ist imstande, in der Mundschleimhaut Interleukine und COX2 zu aktivieren [29], die wiederum die PG-Synthese ankurbeln. Bei Behandlung der Parodontitis wurde eine Reduktion von ox-LDL nachgewiesen [45].

➤ Offensichtlich spielt die Oxidationsschädigung eine zentrale Rolle.

Die Isoprostane, PG-Isomere, die in vivo durch freie Radikale induzierte Peroxidation mehrfach ungesättigter Fettsäuren entstehen [28], werden vermehrt aus dem entzündlich veränderten Gewebe freigesetzt und sowohl in der Sulcusflüssigkeit, im Speichel [52] als auch im Plasma und Harn vermehrt nachgewiesen [14]. Isoprostane sind nicht nur ein verlässliches Maß zur Erfassung der Oxidationsschädigung in vivo, sondern auch imstande, per se relevante biologische Effekte wie eine vermehrte Endothelfreisetzung und Vasokonstriktion [15] zu induzieren.

Mediatoren

Ein signifikantes Absinken von Inflamationsmarkern, wie CRP und Leukozytose, ist bei Patienten mit behandelter Parodontitis und KHK belegt [36, 37].

Schon Offenbacher et al. [31] wiesen im parodontalen Gewebe eine erhöhte PGE₂- und -I₂-Produktion nach und sahen diese als Marker für einen progredienten Attachmentverlust an. Eine vermehrte Expression der induktiven COX2, ein Charakteristikum der akuten Entzündung, wurde in der entzündeten Mundschleimhaut belegt und mit dem Attachmentverlust korreliert [25]. Lipoxigenaseprodukte sind proinflammatorische Mediatoren, die zu einer Gewebeerstörung und parodontalen Entzündung Anlass geben können. Bei Patienten mit Parodontitis wird exogen zugeführte Arachidonsäure vorwiegend über diesen proinflammatorischen Lipoxigenaseweg umgewandelt.

In der parodontal entzündlichen Gingiva sind PGI₂ sowie L-Arginin und L-Citrullin signifikant erhöht [23]. Die potenziell synergistisch über cAMP und cGMP wirksamen Mediatoren scheinen in der Knochenresorption eine wesentliche Rolle zu spielen. Interleukine, verschiedene Zytokine, Leukotriene C4 und D4, der „platelet-derived growth factor“ (PDGF) sowie andere Induktoren der COX2 sind wesentliche Regulatoren der lokalen Prostaglandinsynthese. Damoulis et al. [10] zeigten, dass das Gingivagewebe ana-

log zu den Zellen der arteriellen Gefäßwand über proinflammatorische Zytokine wie auch bakterielles Endotoxin angeregt werden kann, vermehrt Stickstoffmonoxid (NO) zu bilden.

Zigarettenrauchen

Zigarettenrauchen ist der wesentlichste Risikofaktor der chronischen Parodontitis [6] und ein zentraler Risikofaktor für die Entstehung der Parodontitis [47] wie auch der Atherosklerose [35]. Zigarettenrauchen führt zu einer signifikant vermehrten Produktion von Isoprostanen [27] und Lipoxigenaseprodukten sowie zu einer signifikanten qualitativen und quantitativen Änderung des Syntheseprofils von Eicosanoiden. Das Einstellen des Zigarettenrauchens resultiert in einer raschen Normalisierung der Entzündungsmediatoren [32].

Endotheliale (Dys-)Funktion

Die endotheliale Dysfunktion wird heute als Schlüssel in der Atherogenese angesehen. Ein Zusammenhang zwischen oraler Infektion, metabolischem Syndrom und einer gestörten Endothelfunktion kann als gegeben angenommen werden [21]. Während sich bei Parodontitis eine akute Erhöhung der desquamierten absterbenden Endothelzellen (ZEE) und eine Verminderung der endothelialen Progenitorzellen (EPZ) beobachten lässt – ein Befund, der bei Zigarettenrauchen weiter verstärkt wird – ist dieses Ungleichgewicht durch parodontale Behandlung und Einstellen des Zigarettenrauchens prompt umkehrbar (■ Tab. 3). Eine erfolgreiche Behandlung führt zu einer raschen Verbesserung der Endothelfunktion [41, 48]. Dieser Effekt entspricht einer effizienten Stammzelltherapie.

AHA-Konsensus-Statement – nicht evidenzbasiert?

Ein kürzlich erschienenenes Statement der American Heart Association [22] besagt, dass kein Hinweis darauf besteht, dass Parodontitis die Klinik atherosklerotischer Gefäßveränderungen beeinflusst. Diese Daten werden in ihrer Aussage beträchtlich dadurch eingeschränkt, dass u. a. der

stomatologie 2013 · 110:27–31
DOI 10.1007/s00715-012-0198-5
© Springer-Verlag Wien 2013

H. Sinzinger · A. Eder · R. Berent
Biochemische Aspekte der Atherosklerose und Parodontitis

Zusammenfassung

Parodontitis und Atherosklerose zeigen eine hohe Prävalenz, gemeinsame Risikofaktoren und pathogenetische Mechanismen. Der Entzündungsprozess stellt, wie schon von Virchow angenommen, das kausale Verbindungsglied dar. Einige der involvierten Pathomechanismen werden diskutiert. Trotz einer verführten Schlussfolgerung der American Heart Association, die auf einer unvollständigen Literatursuche basiert, deuten biochemische und klinische Daten auf mehr als nur eine Assoziation hin. Eine Verbesserung der Mundhygiene und Behandlung der Parodontitis wie auch der gemeinsamen Risikofaktoren sollte nicht nur das Fortschreiten der Atherosklerose bremsen, sondern auch zu einer Reduktion bzw. einem späteren Auftreten von Gefäßereignissen führen.

Schlüsselwörter

Entzündung · Koronare Herzkrankheit · Lipoproteine · Endothelzellen · Lipoxigenase

Biochemical aspects of atherosclerosis and periodontitis

Abstract

Periodontitis and atherosclerosis have a high prevalence and have many risk factors and pathogenetic mechanisms in common. The inflammatory process, as already claimed by Virchow, seems to be the common link. Some of the pathomechanisms involved are discussed. Despite a premature conclusion based on an incomplete literature search by the American Heart Association, biochemical and clinical data indicate that there is more than only an association. Improving oral health and treatment of periodontal disease and the common modifiable cardiovascular risk factors may impede the progression of atherosclerosis and decrease or delay the later occurrence of vascular events.

Keywords

Inflammation · Coronary heart disease · Lipoproteins · Endothelial cells · Lipoxigenase

Tab. 3 Einfluss einer parodontalen Therapie und Rauchabstinenz auf Endothelzellen (Mittelwert \pm SD)

		PAR		TH		ABST	
		(MW \pm SD)	n	(MW \pm SD)	n	(MW \pm SD)	n
ZEZ (n/ μ l)	R	29,7 \pm 8,8	16	25,2 \pm 6,7	16	11,3 \pm 3,3*	7
	NR	6,3 \pm 2,1	12	3,9 \pm 1,8*	12	–	
EPZ (n/ μ l)	R	20,1 \pm 2,7	16	23,2 \pm 2,2	16	24,1 \pm 1,9*	7
	NR	27,0 \pm 2,9	12	30,3 \pm 2,4	12	–	

* $p < 0,01$ (vs. PAR). PAR Parodontitis, TH Therapie der Parodontitis, ABST Rauchabstinenz, ZEZ desquamierte absterbende Endothelzellen und EPZ endotheliale Progenitorzellen in, R Raucher; NR Nichtraucher.

Suchterminus „coronary heart disease“ nicht unter den ausgewählten Suchbegriffen war. Dadurch wurden mehrere Veröffentlichungen [5, 7, 9, 30] nicht berücksichtigt, gerade jene, die einen direkten Zusammenhang zwischen KHK und Parodontitis belegen. Berent et al. [5] konnten z. B. für die angiographisch nachgewiesene KHK bei Patienten mit Parodontitis eine erhöhte Odds Ratio von 1,9 erheben. Das belegt, wie eine für eine Institution dieser Größe peinliche inkomplette Auswahl von Schlüsselworten ein signifikantes Bias ergeben kann. Die Conclusio ist aus unserer Sicht nicht evidenzbasiert und wohl nicht haltbar.

Fazit für die Praxis

- Parodontitis ist ein modifizierbarer und vermeidbarer Risikofaktor der Atherosklerose, der ihr Fortschreiten signifikant beeinflussen kann.
- Das Vermeiden bzw. Behandeln von Risikofaktoren ist zur (primären bzw. sekundären) Prävention der Atherosklerose angezeigt, mit sicherlich positiven Wirkungen auf die Parodontitis.
- Eine Verbesserung der Mundhygiene ist zumindest über eine Senkung des inflammatorischen Potenzials wirkungsvoll, synergistische Effekte sind belegt.
- Eindeutige kausale Zusammenhänge müssen in einer prospektiven, kontrollierten, randomisierten Studie bestätigt werden.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. H. Sinzinger
Institut zur Diagnose und
Therapie von Atherosklerose
und Fettstoffwechselstörungen
(ATHOS)
Nadlergasse 1,
A-1090 Wien
helmut.sinzinger@chello.at

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Amar S, Gokce N, Morgan S et al (2003) Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:1245–1249
2. Bahekar AA, Singh S, Saha S et al (2007) The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart J* 154:830–837
3. Bastos AS, Graves DT, Loureiro AP et al (2012) Lipid peroxidation is associated with the severity of periodontal disease and local inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 97:E1353–E1362
4. Beck JD, Offenbacher S, Williams R et al (1998) Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? *Ann Periodontol* 3:127–141
5. Berent R, Auer J, Schmid P et al (2011) Periodontal and coronary heart disease in patients undergoing coronary angiography. *Metabolism* 60:127–133
6. Bergström J (2003) Tobacco smoking and risk of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 30:107–113
7. Briggs JE, McKeown PP, Crawford VL et al (2006) Angiographically confirmed coronary heart disease and periodontal disease in middle-aged males. *J Periodontol* 77:95–102
8. Buhlin K, Gustafsson A, Pockley GA et al (2003) Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *Eur Heart J* 24:2099–2107
9. Buhlin K, Mäntylä P, Paju S et al (2011) Periodontitis is associated with angiographically verified coronary artery disease. *J Clin Periodontol* 38:1007–1014
10. Damoulis PD, Hauschka PV (1994) Cytokines induce nitric oxide production in mouse osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 201:924–931

11. Demmer RT, Papapanou PN (2010) Epidemiologic patterns of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol* 53:28–44
12. Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA et al (2008) Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation* 117:1668–1678
13. Dye BA, Tan S, Smith V et al (2007) Trends in oral health status. United States 1988–1994 and 1999–2007. *Vital Health Stat* 248:1–92
14. Eder A, Koegl E, Duvalard SP von et al (2012) Influence of cigarette smoking on synthesis of eicosanoids, isoprostanes and lipoxigenase metabolites in apical periodontitis. *Arch Oral Biology* 57:1133–1140
15. Fukunaga M, Yura T, Badr KF (1995) Stimulatory effect of 8-epi-PGF2alpha, an F2-isoprostane, on endothelin-1 release. *J Cardiovasc Pharmacol* 26:51–52
16. Gita B, Sajja C, Padmanabhan P (2012) Are lipid profiles true surrogate biomarkers of coronary heart disease in periodontitis patients? A case-control study in a South Indian population. *J Indian Soc Periodontol* 16:32–36
17. Griffiths R, Barbour S (2010) Lipoproteins and lipoprotein metabolism in periodontal disease. *Clin Lipidol* 5:397–411
18. Haro A, Saxlin T, Suominen AL et al (2012) Serum lipids modify periodontal infection – C-reactive protein association. *J Clin Periodontol* 39:817–823
19. Itabe H, Obama T, Kato R (2011) Dynamics of oxidized LDL during atherogenesis. *J Lipids* 4:18313. DOI 10.1155/2011/418313
20. Jacobs DR Jr, Crow RS (2007) Subclinical cardiovascular disease markers applicable to studies of oral health: multiethnic study of atherosclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1098:269–287
21. Janket SJ, Jones JA, Meurman JH et al (2008) Oral infection, hyperglycemia, and endothelial dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 105:173–179
22. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN et al (2012) Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 125:2520–2544
23. Matejka M, Ulm C, Partyka L et al (1999) Stickstoffmonoxid – eine neue Substanz in der Genese von Parodontitis. *Stomatologie* 96:9–12
24. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtanen VV et al (1989) Association between dental health and acute myocardial infarction. *Brit Med J* 298:779–791
25. Mesa F, Aguilar M, Galindo-Moreno P et al (2012) Cyclooxygenase-2 expression in gingival biopsies from periodontal patients is correlated with connective tissue loss. *J Periodontol* 83:1538–1545
26. Montebugnoli L, Servidio D, Miaton RA et al (2005) Periodontal health improves systemic inflammatory and haemostatic status in subjects with coronary heart disease. *J Clin Periodontol* 32:188–192
27. Morrow JD, Frei B, Longmire AW et al (1995) Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. Smoking as a cause of oxidative damage. *N Engl J Med* 332:1198–1203
28. Morrow JD, Roberts LJ (1997) The isoprostanes: unique bioactive products of lipid peroxidation. *Prog Lipid Res* 36:1–21
29. Nagahama Y, Obama T, Usui M et al (2011) Oxidized low-density lipoprotein-induced periodontal inflammation is associated with the up-regulation of cyclooxygenase-2 and microsomal prostaglandin synthase 1 in human gingival epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 413:566–571

30. Oe Y, Soejima H, Nakayama H et al (2009) Significant association between score of periodontal disease and coronary artery disease. *Heart Vessels* 24:103–107
31. Offenbacher S, Odle BM, Dyke TE van (1986) The use of crevicular fluid prostaglandin E2 levels as a predictor of periodontal attachment loss. *J Periodont Res* 21:101–112
32. Oguogho A, Lupattelli G, Palumbo B, Sinzinger H (2000) Isoprostanes quickly normalize after quitting cigarette smoking in healthy adults. *Vasa* 29:103–105
33. Passoja A, Knuuttila M, Hiltunen L et al (2011) Serum high-density lipoprotein cholesterol level associated with the extent of periodontal inflammation in type-1 diabetic subjects. *J Clin Periodontol* 38:1071–1077
34. Pejčić A, Kesic L, Brkic Z et al (2011) Effect of periodontal treatment on lipoproteins levels in plasma in patients with periodontitis. *South Med J* 104:547–552
35. Pussinen PJ, Jauhiainen M, Vilkkuna-Rautiainen T et al (2004) Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high-density lipoprotein. *J Lipid Res* 45:139–147
36. Rastogi P, Singhal R, Sethi A et al (2012) Assessment of the effect of periodontal treatment in patients with coronary artery disease: a pilot survey. *J Cardiovasc Dis Res* 3:124–127
37. Renvert S, Ohlsson O, Pettersson T, Persson GR (2010) Periodontitis: a future risk of acute coronary syndromes? A follow-up study over 3 years. *J Periodontol* 81:992–1000
38. Sangwan A, Tewari S, Singh H et al (2013) Periodontal status and hyperlipidemia: statin users vs. non-users. *J Periodontol* 84(1):3–12
39. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S (2003) Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. *Ann Periodontol* 8:38–53
40. Schenkein HA, Berry CR, Purkall D et al (2001) Phosphorylcholine-dependent cross-reactivity between dental plaque bacteria and oxidized low-density lipoproteins. *Infect Immun* 69:6612–6617
41. Seinost G, Wimmer G, Skerget M et al (2005) Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am Heart J* 149:1050–1054
42. Slade GD, Offenbacher S, Beck JD et al (2000) Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res* 79:49–57
43. Söder PO, Söder B, Nowak J, Jogestrand T (2005) Early carotid atherosclerosis in subjects with periodontal diseases. *Stroke* 36:1195–1200
44. Spahr A, Klein E, Khuseynova N et al (2006) Periodontal infection and coronary heart disease: role of periodontal bacteria and importance of total pathogen burden in the Coronary Event and Periodontal Disease (CORODONT) study. *Arch Int Med* 166:1110–1119
45. Tamaki N, Tomofuji T, Ekuni D et al (2011) Periodontal treatment decreases plasma oxidized LDL level and oxidative stress. *Clin Oral Investig* 15:953–958
46. Tang K, Lin M, Wu Y, Yan F (2011) Alterations of serum lipid and inflammatory cytokine profiles in patients with coronary heart disease and chronic periodontitis: a pilot study. *J Int Med Res* 39:238–248
47. Tonetti MS (1998) Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease. *Ann Periodontol* 3:88–101
48. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L et al (2007) Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 356:911–920
49. Tsioufis C, Thomopoulos C, Soldatos N et al (2011) Periodontal disease severity and urinary albumin excretion in middle-aged hypertensive patients. *Am J Cardiol* 107:52–58
50. Verhoye E, Langlois MR, Asklepios Investigators (2009) Circulating oxidized low-density lipoprotein: a biomarker of atherosclerosis and cardiovascular risk? *Clin Chem Lab Med* 472:128–137
51. Virchow R (1856) Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin*. Hirsch, Berlin
52. Wolfram RM, Budinsky AC, Eder A et al (2006) Salivary isoprostanes indicate increased oxidation injury in periodontitis with additional tobacco abuse. *BioFactors* 28:21–31
53. Xu F, Lu B (2011) Prospective association of periodontal disease with cardiovascular and all-cause mortality: NHANES III follow-up study. *Atherosclerosis* 218:536–542