

PARODONTITIS, *PORPHYROMONAS GINGIVALIS* A ICH VPLYV NA ATEROSKLEROTICKÉ A INÉ OCHORENIA

Periodontitis, *Porphyromonas gingivalis* and their influences on atherosclerotic and others diseases

Michal STRAKA

Katedra zubného lekárstva LF SZU Bratislava, vedúci MUDr. J. Deglovič, PhD., MPH

Abstrakt

V prehľadovej štúdií prezentujem vplyv orálnej fokálnej infekcie prítomnej v parodontálnych vreckoch, ktoré sú konštantným a hlavným klinickým symptómom rôznych typov parodontitíd. Parodontálne vrecká cirkulárne obklopujú najbližšie okolie koreňa zuba a ich formácia je podmienená deštrukciou alveolárnej kosti. V tomto bežnej ústnej hygiene nedostupnom anaeróbnom mikroenvironmente žijú obrovské množstvá anaeróbných baktérií, ktoré sa prevažne hematogénnym rozsevom dostávajú do celorganizmových asociácií. Pôsobia prozápalovo vo vaskulárnom systéme, kde majú výrazný proaterosklerotický účinok na cievnu stenu. Spomedzi bakteriálnych patogénov deštrukčných parodontitíd dominuje *Porphyromonas gingivalis*, ktorý produkuje viaceré proateroskleroticky aktívne substancie s výrazným vaskulárnym a imunologickým dopadom na dysfunkciu cievneho endotelu a proliferáciu hladkých svalových buniek. Aktiváciou proteolytických enzýmov môže destabilizovať aj rozvinuté formy aterómov s dramatickými následkami. Proteolytická aktivita *P. gingivalis* môže stimulovať aj predčasný rozpad plodových membrán a vznik predčasných pôrodov s nízkou pôrodnou hmotnosťou či vznik preeklampsie. V neposlednom rade sú intenzívne skúmané aj asociácie deštrukčných parodontitíd s DM II. typu, s Alzheimerovou chorobou, reumatoidnou artritídou, ochoreniami obličiek, respiračnými ochoreniami a onkologickými chorobami (lit. 85). Text v PDF www.lekarsky.herba.sk.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: parodontitis, *Porphyromonas gingivalis*, cieva ateroskleróza, patologický priebeh tehotenstva, preeklampsia.

Lek Obz 2024, 73 (1): 26 – 32

Abstract

This study review presents the impact of oral focal infection in periodontal pockets, a constant and main clinical symptom of various types of periodontitis. Periodontal pockets circularly surround the immediate vicinity of the tooth root, and their formation is conditioned by the destruction of the alveolar bone. In this anaerobic microenvironment, inaccessible to ordinary oral hygiene, there live vast amounts of anaerobic bacterial infection. It reaches whole-organism associations predominantly through haematogenous dissemination, thus having immunological and pro-inflammatory effect in the vascular system, where it has a significant pro-atherosclerotic effect on the vessel wall. Among the bacterial pathogens of destructive periodontitis, *Porphyromonas gingivalis* dominates, producing several pro-atherosclerotic active substances with a marked vascular and immunological impact on the dysfunction of the vascular endothelium and the proliferation of smooth muscle cells. Activating proteolytic enzymes can also destabilize developed forms of atheromas with dramatic consequences. The proteolytic activity of *P. gingivalis* can also stimulate the premature rupture of foetal membranes and the occurrence of pre-term births with low birth weight or preeclampsia. Finally, associations of destructive periodontitis with type 2 DM, Alzheimer's disease, rheumatoid arthritis, kidney diseases, respiratory and oncological diseases are also intensively investigated (Ref. 85). Text in PDF www.lekarsky.herba.sk.

KEY WORDS: periodontitis, *Porphyromonas gingivalis*, vascular atherosclerosis, pathological course of pregnancy, preeclampsia.

Lek Obz 2024, 73 (1): 26 – 32

Úvod

Dávať do etiopatogenetických súvislostí parodontitídy a aterosklerózu, tieto dve odlišné ochorenia, by bolo pred niekoľkými desaťročiami zaiste odvážne. Až do doby, keď sa neodhalili závažné skutočnosti – a to, že cieva ateroskleróza je nielen metabolickým ochorením so zvýšenými hladinami niektorých krvných lipidov a ich patologickým ukladaním v stenách ciev, ale výrazným etiologickým faktorom je aj zápalová zložka aterogenézy, ktorá môže pochádzať z orálnych zdrojov a fokusov (1, 2, 3). Nie je nezaujímavé, že prvým objaviteľom

asociácie medzi aterosklerotickou obliteráciou cievnej steny a vírusovou infekciou u kurčiat druhom herpes vírusu bol Jozef Marek, veterinárny lekár slovenského pôvodu, ktorý prvý raz opísal cievné a nervové komplikácie u infikovaných kurčiat v roku 1907 a ochorenie je po ňom nazývané ako Marekova choroba alebo Marek's disease a je známa po celom svete (4, 5). Pri tomto ochorení kurčiat sú nervy, cievy a orgány infiltrované lymfocytami a T-bunkami, pričom pri tejto infekcii bol aterosklerotický proces v cievach potvrdený aj experimentálne. O problematike infekcie u kurčiat a jej apli-

kovateľnosti do etiopatogenézy ľudskej cievnej aterosklerózy sa zmiňuje aj jedno z najvyššie hodnotených vedeckých periodík „American Heart Journal“ (6). V skratke môžeme zhrnúť, že dr. Jozef Marek ako prvý opísal príznaky herpetického vírusového ochorenia u kurčiat, pričom tieto poznatky boli zahrnuté do celosvetovo uznávaného konceptu zápalom indukovanej cievnej aterosklerózy, ktorá je v súčasnosti nespochybniteľná. Osobitne sa dotýka zubných lekárov (7, 8, 9). V súčasnosti sa aterosklerotický proces prezentuje ako imunologicko-metabolicky riadená odpoveď cievnej steny na rozličné noxy, pričom rôzne druhy zápalu sa pokladajú za jeden z najdôležitejších rizikových faktorov. Chronická parodontitída je spojená s dlhodobou protizápalovou lokálnou i celkovou reakciou, ktorej súčasťou je aktivácia zápalových mediátorov celulárnej a humorálnej imunity, čím sa zvyšuje celkový prozápalový status organizmu. Zvýšené sérové koncentrácie imunologicky aktívnych substancií pôsobia i na aterosklerotický proces v mozgových cievach a v koronárnych cievach vyživujúcich myokard, pričom akútne vzplanutie infekcie môže byť spúšťajúcim mechanizmom vzniku ischemického infarktu mozgu alebo myokardu (10, 11, 12, 13).

Parodontálny vačok, významný zdroj infekcie

Významným zdrojom fokálnej infekcie v ľudskom tele sú orálne ložiská. Okrem chronicky známych periapikálnych lézií (zubných granulómov) v rôznom stupni vývoja sú najčastejšími zdrojmi infekcie v ústnej dutine mnohoraké klinické formy marginálnych parodontitíd. Veľmi virulentné gramnegatívne, anaeróbne baktérie sú kumulované v obrovských množstvách v prostredí parodontálneho vačku v 3 rôznych komplexoch. Prvým z nich sú ich obrovské množstvá v plne rozvinutom subgingiválnom biofilme, ktorý kompletne pokrýva cement koreňa s jeho lakunárnym a granulárnym povrchom, ktorý je prestúpený živými i mŕtvymi baktériami a ich produktami (LPS toxín). Pre prestup virulentných patogénov priamo do tkaniva slúži ulceráciami postihnutá vnútorná stena parodontálneho vačku. Tu nie je sliznicová imunologická ochrana. Druhým environmentom a zdrojom parodontálnych patogénov z prostredia parodontálnych vačkov je ich planktonické rozptýlenie v tekutine parodontálneho vačku. Tretím zdrojom sú najviac patogénne živé formy, ktoré invadovali do okolitého spojivového tkaniva závesného aparátu a kosti. Tieto invadované baktérie sú v priamom kontakte s cievou cirkuláciou. To umožňuje ich rozsev do organizmu. Ukázalo sa, že 1 mg subgingiválneho biofilmu obsahuje $10^8 - 10^9$ baktérii, množstvo prozápalových mediátorov a LPS toxínov Gram-negatívnych baktérií (13, 14, 15, 16).

Prenos infekcie z parodontálneho vačku do cievneho systému organizmu

Najvýznamnejšie asociácie medzi orálnymi fokusmi a celkovými ochoreniami (vrátane aterosklerózy) opisujú rôzne štúdie. Zaberajú sa hematogénnym rozsevom

orálnych bakteriálnych patogénov do rôznych tkanív, štruktúr a orgánov. Prechodná bakteriémia sa zistila u pacientov s akumuláciou zubného povlaku a gingivovým zápalom (17, 18). Ale prechodná bakteriémia sa objavuje aj pri vykonávaní profesionálnej alebo aj domácej orálnej hygieny (19, 20, 22) a pri vyšetrení parodontálnou sondou (21). Rovnako sa u pacientov s parodontitídou zistili tranzientné bakteriémie pri rôznych stomatologických výkonoch (23). Parodontálne bakteriálne patogény môžu kolonizovať ateromatózne pláty v stenách koronárnych ciev, čo môže indukovať lokálnu vaskulitídu (rizikový faktor aterosklerózy). V súvislosti s aterosklerotickými léziami v cievach sú najvýznamnejšie mozgové cievy a koronárne artérie (infarktu mozgu, resp. myokardu) (24, 25, 26, 27).

Pôsobenie parodontálnej infekcie v cievnej stene

Podiel klasických parodontálnych patogénov v patogenéze aterosklerotických plátov či aterómov potvrdzujú nálezy parodontopatických baktérií v aterosklerotických léziách (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tanarella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens* a *Treponema denticola*). Z parodontopatických baktérií dominuje *Porphyromonas gingivalis*, ktorý je prítomný pri všetkých klinických formách parodontitíd. Zúčastňuje sa na vzniku, vývoji a progresii aterosklerotických lézií (3, 13). Po vstupe do cirkulácie môže akcelerovať aterosklerotický proces prostredníctvom poškodzovania endotelu. Výrazne ovplyvňuje imunokompetentné a hladké svalové bunky v stene ciev (28, 29, 30). *P. gingivalis* môže pôsobiť už počiatkových fázach vývoja aterosklerotických lézií zvyšovaním voľných radikálov a oxidačného stresu v pomaly sa vyvíjajúcej endotelovej dysfunkcii (31, 32). Destabilizácia endotelu sa prejavuje narušením jeho selektívnej permeability (13, 33 - 35). Zvýšenie oxidačného stresu v endotelovej vrstve iniciuje adhéziu monocytov a uvoľňovanie prozápalových cytokínov. Endotelová dysfunkcia predchádza aterosklerotickej lézii. Konkrétne pôsobenie *P. gingivalis* v aterosklerotických léziách môže spočívať hlavne v indukcii či stimulácii tvorby penových buniek (foam cells) (36). Infekcia dominantnou parodontopatickou baktériou *P. gingivalis* prispieva k zhrubnutiu intimy ciev zmenou jej kontraktilného fenotypu na fenotyp proliferatívny. Táto zmena sa považuje za kľúčový mechanizmus vzniku cievnej aterosklerózy (37, 38). V progresii aterosklerotického procesu v cievach má významnú úlohu migrácia hladkých svalových buniek (VSMCs) zo strednej vrstvy cievnej steny do jej vnútornej vrstvy. Gingipaíny - kľúčový virulentný faktor *P. gingivalis* - zvyšujú migráciu hladkých svalových buniek zvyšovaním hladiny angiopoietínu 2 (Angpt2) a ETS protoonkogénu 1 (ETS-1) (39). Z ďalších systémových a cievnych proaterosklerotických účinkov *P. gingivalis* môžeme uviesť protrombotické pôsobenie a zvyšovanie rizika vzniku trombotických stavov (40). Prokoagulačný účinok *P. gingivalis* spočíva v aktivácii a agregácii krvných doštičiek (40, 41, 42). Opakované ataky živou

baktériou a účinok jej lipopolysacharidových toxínov stimuluje vazokonstrikciu a progresiu hypertenzie (43). Desiatky štúdií stotožňujú dominantného parodontálneho patogéna z rozvojom aterosklerotického procesu od endotelovej dysfunkcie až po rozvinuté formy aterosklerózy (44, 45, 46).

Epidemiológia

Najväčšiu štúdiu s počtom sledovaných subjektov predstavili lekári z Južnej Kórey, ktorí sledovali 867 256 kórejských mužov a žien a počas 14 rokov, u ktorých diagnostikovali 28 258 mozgových infarctov rôzneho rozsahu a klinických foriem, pričom 5105 z nich malo fatálny priebeh. Náhle mozgové cievne príhody boli rozdelené do jednotlivých subtypov, pričom sa objavila interakcia medzi zníženým počtom zubov, hypertenziou a hemoragickým infarctom mozgu, hlavne u mužov (47). Parodontitída vedie k strate zubov a zvyšuje systémový zápalový status organizmu, ktorý môže byť asociovaný s mozgovým infarctom. V inom súbore 24 393 subjektov sa sledovali a zaznamenávali počty chýbajúcich zubov, sérové hodnoty CRP a albumínu, ako aj počty leukocytov v krvi. V tejto kohorte sa zistili štatisticky významné súvislosti medzi počtom chýbajúcich zubov, infarctom mozgu a sérovými koncentraciami prozápalových markerov (48).

Parodontitis a ochorenie malých ciev mozgu

Parodontopatická baktéria *Porphyromonas gingivalis* je asociovaná aj s niektorými možnými ochoreniami ciev podobnej etiológie a patogenézy. Ochorenie malých mozgových ciev známe aj ako CSVD (Cerebral Small Vessel Disease) postihuje všetky typy malých mozgových ciev. Klinické prejavy sa spájajú s kognitívnymi poruchami a demenciou. Patogenéza ochorenia vychádza z viacerých mechanizmov – od vaskulopatie malých mozgových ciev, cez mozgové mikrokrvácania, lakunárne malé infarkty, rozšírenie perivaskulárnych priestorov známych ako Virchowove – Robinove priestory, zmeny v bielej mozgovej hmote a mikroinfarktácia mozgového tkaniva (49, 50). Najznámejším a najčastejším rizikovým faktorom ochorenia je hypertenzia. Hypertenzia indukuje vaskulopatie, kde vznikajú trombotické oklúzie malých ciev. Vznik a patogenéza ochorenia malých mozgových ciev súvisí so stavom endotelu týchto ciev (49). Poškodenie endotelu, narušenie encefalickej bariéry a zmeny bielej hmoty sú vyššie pri stavoch chronickej mozgovej hypoperfúzie zapríčinennej stenózou či obliteráciou krčných karotíd (51, 52). Aj tu sa objavujú asociácie medzi orálnymi baktériami – najmä parodontálnym patogénom *Porphyromonas gingivalis*. Tento patogén bol identifikovaný v aterosklerotických plátoch a je asociovaný so zvýšeným rizikom ischemického infarktu mozgu (53, 54). *P. gingivalis* dokáže adherovať priamo k bunkám endotelu. Zvyšuje produkciu adhezívnych molekúl a zabezpečuje infiltráciu cievnej steny monocytmi/makrofágmi. Uplatňuje sa tu významný viruluntný faktor – **cysteínové proteínázy (gingipainy)**, ktoré stimulujú ag-

regáciu krvných doštičiek (55). Japonskí autori referujú o pozitívnej korelácii medzi orálnou grampozitívnou baktériou *Streptococcus mutans* a drobnými krvácami v mozgu (MRI). V závere konštatujú, že riziko drobných mozgových krvácaní bolo vyššie u pacientov s prítomnosťou kmeňa Cnm-pozitívnych *Streptococcus mutans* (56). Pre ilustráciu patogénneho potenciálu oboch baktérií z prostredia ústnej dutiny musím dodať, že kým parodontopatogénna baktéria *P. gingivalis* sa vyskytuje prevažne v anaeróbnom prostredí parodontálnych včkov u pacientov s parodontitídou (arch. parodontózou), tak grampozitívna aeróbná baktéria *Streptococcus mutans* je zastúpená v rozvinutom supragingiválnom povlaku každého pacienta. Odstraňovanie zubných povlakov pri ústnej hygiene je preto mimoriadne dôležité.

Parodontitis a patologický priebeh tehotenstva

***Porphyromonas gingivalis* a iné gramnegatívne anaeróbne baktérie u gravidných pacientok s parodontitídami sú často asociované s patologickým priebehom tehotenstva** (predčasný pôrod detí s nízkou hmotnosťou (PLBW – Preterm Low Birth Weight), predčasná ruptúra plodovej membrány (PROM – Preterm Rupture of Membranes) a štatisticky zvýšená prítomnosť preeklamptických stavov) (35, 59, 60, 61). Časovanie „normálneho“ pôrodu je riadené viacerými mechanizmami. Podstatou je včasné oddelenie plodu s polovicou cudzorodých otcovských bielkovín, či antigénov od organizmu matky, čím sa preruší imunologická odpoveď matky na formujúce sa fetálne proteíny (3, 57, 58). Ruptúra plodových membrán je riadená hormonálne a imunologicky. Imunologicky riadená autodeštrukcia je podmienená načasovaným proteolytickým účinkom enzýmov zo skupiny metaloproteináz, ktorých aktivita je vo veľkej miere regulovaná koncentraciami prozápalových cytokínov IL-1, PGE2, TNF- α , IL-6. Tieto cytokíny sa s blížiacim sa termínom pôrodu kumulujú vo feto-placentárnej jednotke. Aktivácia metaloproteináz posúva remodeláciu spojivového tkaniva na proteolytickú stranu s výrazným degradačným účinkom na kolagén a extracelulárny matrix (59, 60). Na *riadení autodeštrukcie* plodových membrán sa podieľajú aj oxidačné, hormonálne a apoptotické vplyvy vo feto-placentárnom priestore. Zásadné ovplyvnenie tohto procesu môže nastať po infekcii *P. gingivalis* (61, 62, 63). Chronická deštruktívna parodontitída u gravidných žien (patogén *P. gingivalis*) je často asociovaná s infekciou rôznych tkanív feto-placentárneho priestoru (infekcie placenty, plodových obalov a plodovej tekutiny), čo môže indukovať predčasný pôrod (64, 65, 66). Infekcia *P. gingivalis* môže spôsobiť aj reštrikciu rastu plodu (67).

Zo skupiny patologicky prebiehajúcich tehotenstiev, ktorých etiológia a patogenéza môžu byť ovplyvňované orálnou mikroflórou, je potrebné uviesť **preeklampsiu**. Celková prevalencia preeklampsie predstavuje celosvetovo 5 – 10 % tehotenstiev (68). Jej klinickými charakteristikami je výskyt po 20. týždni tehotenstva, hypertenzia a proteínúria rôzneho stupňa s ďalšími možnými koagulačnými komplikáciami s vaskulárnou trombotizá-

ciou, poškodenou funkciou obličiek, pečene a abrupciou placenty. Preeklampsia sa nazýva aj ako akútna aterosklerotická choroba. V hlavných charakteristikách je podobná aterosklerotickým stavom a léziám cievnej steny a vysokými sérovými hladinami prozápalových mediátorov (3, 59, 69, 70). Napriek mnohým štúdiám, ktoré uvádzajú pozitívne asociácie medzi paradontálnym ochorením a preeklampiou, na definitívne závery je ešte skoro (68, 71). Napriek tomu možno uviesť, že výsledky štúdie zostavenej z prierezových štúdií hovoria, že tehotné pacientky s paradontitídou majú 3,18-krát vyššiu pravdepodobnosť ochorieť preeklampickým ochorením, v krajinách s nízkymi ekonomickými vstupmi až 6,7-krát.

Vplyv deštručných zápalových ochorení paradontu na celkový zdravotný stav týchto pacientov je podmienený infekčnou a imunologickou podstatou celého problému. Preto sa stále podrobnejšie sledujú aj prepojenia s Alzheimerovou chorobou (72, 73, 74), osteoporózou (13, 75), respiračnými ochoreniami (76), ochoreniami obličiek (77), reumatoidnou artritídou (13, 78) a s cukrovkou II. typu (79, 80). Rovnako sa intenzívne skúmajú asociácie medzi paradontitídami a rôznymi typmi rakovinového ochorenia. Za týmto účelom bolo vyšetrovaných 713 231 účastníkov z Južnej Kórey, z ktorých malo 53 075 jedincov klinicky diagnostikované paradontitídy a zvyšok 660 126 jedincov predstavoval kontrolnú skupinu. Skupina paradontitických pacientov mala zvýšené riziko vzniku rakoviny oproti kontrolnej skupine aj po prihliadnutí na iné pridružené kofaktory. U pacientov s paradontitídami bola kumulatívna incidencia vzniku rakovinového ochorenia 2,2-krát vyššia ako u pacientov v kontrolnej skupine. Pri skúmaní špecifických či konkrétnych druhov rakoviny boli zistené štatisticky významné asociácie s rakovinou žalúdka, rakovinou hrubého čreva, rakovinou pľúc, rakovinou štítnej žľazy a leukémiami. Nezistila sa však asociácia medzi vznikom sekundárnych malignít (81). Asociácie medzi deštručnými paradontitídami a rakovinovým ochorením sú stále predmetom intenzívneho záujmu (82). Infekcia z paradontálnych vačkov a DM II. typu sa premieta do stavu pacienta v tom, že zlepšenie (zhoršenie) klinického priebehu, či stavu paradontitídy má vplyv na viaceré parametre diabetického ochorenia, vrátane priebehu glykémie a koncentrácie glykovaných substancií (79, 85).

Záver

Prehľadová štúdia poskytuje zhodnotenie problematiky orálnej fokálnej infekcie. Paradontálny vačok je dominantným a štandardným klinickým symptómom deštručných paradontitíd. Autor podrobne analyzoval virulentné faktory hlavného bakteriálneho patogéna *Porphyromonas gingivalis*. Imunologický, infekčný a virulentný potenciál *P. gingivalis* je pluripotentný vzhľadom na možnosti adhézie, kolonizácie a invázie do tkanív a orgánov pri hematogénnom rozseve. Virulencia a patogenita sú načrtnuté v prierezových štúdiách a vyhodnotené vo viacerých metaanalýzach. Cieľ tejto práce bolo upozorniť na asociácie s konkrétnymi ochoreniami.

Pre prax je dôležité, že **všetci lekári prvého kontaktu a klinického vyšetrovania musia zodpovedne reagovať na anamnestické údaje, klinické zubné vyšetrenia pacientov (kývavosť zubov, zápal na ďasnách a závesnom apárate zuba) a bezodkladne ich komunikovať so zubnými lekármi.** Pacienti sa musia podrobiť ošetrovaniu paradontitíd konzervatívnou, depuračnou a antimikrobiálnou liečbou. Popri zubných lekároch majú stále významnejšie miesto v dentálnej hygiene aj dentálne hygieničky edukované a trénované na dvoch univerzitných pracoviskách v SR*.

***Vyhlasenie o ľudských právach.** Tento článok neobsahuje žiadne štúdie na ľudských či zvieracích objektoch.

Konflikt záujmov: Autori publikácie vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. ELKAIM R, DAHAN M, KOCGOZLU L, et al. Prevalence of periodontal pathogens in subgingival lesions atherosclerotic plaques and healthy blood vessels: a preliminary study. *J Periodontol Res* 2008, 43 (2): 224 – 231. DOI: 10.1111/j.1600-0765.2007.01018.x
2. STRAKA M, KAZAR J, PIJAK M, et al. The importance of the presence of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in sulcus gingivalis of patients with cardiovascular diseases., *Medical Science Monitor* 2011, 17 (11): 646 – 649. DOI: 10.12659/MSM.882050
3. STRAKA M. Pregnancy and periodontal tissues. *Neuroendocrinology Letters* 2011, 32 (1): 34 – 38.
4. DUHN J. Marek Disease in Poultry. *MSD MANUAL. Veterinary Manual.* <https://www.msddvetmanual.com/poultry/neoplasms/marek-s-disease-in-poultry>
5. COUTEAUDIER M, DENESVRE C. Marek's disease virus and skin interaction. *Veterinary Research* 2014, 45 (1): 36. DOI: 10.1186/1297-9716-45-36.
6. FABRICANT CG, FABRICANT J. Atherosclerosis induced by infection with Marek's disease herpesvirus chicken. *American Heart Journal* 1999, 138 (5 PT 2): 465 – 466. DOI: 10.1016/S0002-8703(99)70276-0.
7. KONG P, CUI Z Y, HUANG XF, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Sig Transduct Target Ther* 2022, 7 (1). DOI: 10.1038/s41392-022-00955-7
8. GRAU AJ, BECHER H, ZIEGLER CHM, et al. Periodontal disease as a risk for ischemic stroke. *Stroke* 2004, 35 (2): 496 – 501. DOI: 10.1161/01.STR.0000110789.20526.9D.
9. SFYROERAS GS, ROUSSAS N, SALEPTIS VG, et al. Associations between periodontal disease and stroke. *Journal of Vascular Surgery* 2012, 55 (4): 1178 – 1184. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.10.008
10. BELL S, GIBSON JT, HARSHFIELD EL, MARKUS HS. Is periodontitis a risk factor for ischaemic stroke, coronary artery disease and subclinical atherosclerosis? A Mendelian randomization study. *Atherosclerosis* 2020, 313 (11): 111 – 117. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.029
11. ARVEILER NB, NETUSCHIL L. The oral Microbiota. *Adv Exp Med Biol* 2016, 902: 45 – 60. DOI: 10.1007/978-3-319-31248-4_4.
12. COLOMBO PV, MAGALHES CB, HARTENBACH FAR, et al. Periodontal-disease-associated biofilm: A reservoir for pathogens of medical importance. *Microb Pathog* 2016, 94 (5): 27 – 34. DOI: 10.1016/j.micpath.2015.09.001

13. STRAKA M. Etiopatogenéza parodontitíd a jejich vztah k systémovým ochorením. 1. vyd. StomaTeam: Praha 2016, 163 s. ISBN 978-80-904377-3 - 9.
14. STRAKA M, STRAKA-TRAPEZANLIDIS M, DEGLOVIČ J, VARGA I. Periodontitis and osteoporosis. *Neuroendocrinology Letters* 2015, 36 (5): 401 - 406.
15. DHOTRE SV, DAVANE MS, NAGOBA BS. Periodontitis, Bacteremia and Infective Endocarditis: A Review Study. *Arch Ped Inf Dis* 2017, 5 (3): e41067. DOI: 10.5812/pedinf.41067.
16. SILVER JG, MARTIN W. Experiment transient bacteremias in human subjects with varying degrees of plaque accumulation and gingival inflammation. *J Clin Periodontol* 1977, 4 (6): 92 - 99.
17. CARROL GC, SEBOR RJ. Flossing and its relationship to transient bacteremia. *J Periodontol* 1980, 51 (12): 691 - 692. DOI: 10.1902/jop.1980.51.12.691.
18. LOFTHUS JE, WAKI MI, JOLKOVSKI DL, et al. Bacteremia following subgingival irrigation and scaling and root planing. *J Periodontol* 1991, 62 (10): 602 - 607. DOI: 10.1902/jop.1991.62.10.602.
19. DALY CHG, MITCHEL DH, HIGFIELD JE. Bacteremia due to periodontal probing. A clinical and microbiological investigation. *J Periodontol* 2001, 72 (2): 210 - 214. DOI: 10.1902/jop.1991.62.10.602.
20. FELIX JE, ROSEN S, APP GR. Detection of bacteremia after the use of an oral irrigation device in subjects with periodontitis. *J Periodontol* 1971, 42 (12): 785 - 787. DOI: 10.1902/jop.1971.42.12.785.
21. KINANE DF, RIGGO MP, WALKER KF, et al. Bacteraemia following periodontal procedures. *J Clin Periodontol* 2005, 32 (7): 708 - 713. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2005.00741.x.
22. LOCKHART PB, BRENNAN MT, SASER HC, et al. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation* 2008, 117 (6): 3118 - 3125. DOI: 10.1161/CIRCULATION.107.758524.
23. KOVALOVÁ E. Je parodontitída fokálnou infekciou? *Dental care* 2006, 6: 27 - 29.
24. GAETTI-JARDIM E, Jr, MARCELINO SL, FEITOSA AC, et al. Quantitative detection of periodontopathic bacteria in atherosclerotic plaques from coronary arteries. *Journal of Medical Microbiology* 2009, 58 (12): 1568 - 1575. DOI: 10.1099/jmm.0.013383-0
25. MAHENDRA J, MAHENDRA L, KURIAN VM, et al. 16SrRNA-based detection of oral pathogens in coronary atherosclerotic plaque. *Indian J Dent Res* 2010, 21 (2): 248 - 252. DOI: 10.4103/0970-9290.66649.
26. BRODALA N, MERICKS EP, BELLINGER DA, et al. Porphyromonas Gingivalis Bacteremia Induces Coronary and Aortic Atherosclerosis in Normocholesterolemic and Hypercholesterolemic Pigs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25 (7): 1446 - 1451. DOI: 10.1161/01.ATV.0000167525.69400.9c
27. GIBSON FC, 3rd, UKAI T, GENCO CA. Engagement of Specific Innate Immune Signaling Pathways During Porphyromonas Gingivalis Induced Chronic Inflammation and Atherosclerosis. *Front Biosci* 2008, 13 (1): 2041 - 2059. DOI: 10.2741/2822
28. ATARBASHI-MOGHADAN F, HAVAVAEI SR, HAVAVAEI SA, et al. Periopathogens in Atherosclerotic Plaques of Patients With Both Cardiovascular Disease and Chronic Periodontitis. *ARYA Atheroscler* 2018, 14 (2): 53 - 57. DOI: 10.22122/arya.v14i2.1504
29. XIE M, TANG Q, NIE J, et al. BMAL1-Downregulation Aggravates Porphyromonas Gingivalis-Induced Atherosclerosis by Encouraging Oxidative Stress. *Circ Res* 2020, 126 (6): e15 - 29. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315502.
30. DI PIETRO M, FILARDO S, FALASCA F, et al. Infectious Agents in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases Through Oxidative Stress. *Int J Mol Sci* 2017, 18 (11): 2459. DOI: 10.3390/ijms18112459
31. FARRUGIA C, STAFFORD GP, MURDOCH C. Porphyromonas Gingivalis Outer Membrane Vesicles Increase Vascular Permeability. *J Dent Res* 2020, 99 (13): 1494 - 1501. DOI: 10.1177/0022034520943187.
32. SHEETS SM, POTEPA J, TRAVIS J, et al. Gingipains From Porphyromonas Gingivalis W83 Induce Cell Adhesion Molecule Cleavage and Apoptosis in Endothelial Cells. *Infect Immun* 2005, 73 (3): 1543 - 1552. DOI: 10.1128/IAI.73.3.1543-1552.2005
33. STRAKA M. Asociácie medzi rôznymi formami parodontitíd a systémovými ochoreniami. Časť 2. *Medicínsky monitor SLS* 2009, 1: 16 - 17.
34. ZHANG J, XIE M, HUANG X, et al. The effects of Porphyromonas gingivalis on Atherosclerosis-Related cells. *Front Immunol* 2021, 12: 766560. DOI: 10.3389/fimmu.2021.766560
35. QI M, MIYAKAWA H, KURAMITSU HK. Porphyromonas Gingivalis Induces Murine Macrophage Foam Cell Formation. *Microb Pathog* 2003, 35 (6): 259 - 267. DOI: 10.1016/j.micpath.2003.07.002
36. MIYAKAWA H, HONMAK Q, QI M, et al. Interaction of Porphyromonas Gingivalis With Low-Density Lipoproteins: Implications for a Role for Periodontitis in Atherosclerosis. *J Periodontol Res* 2004, 39 (1): 1 - 9. DOI: 10.1111/j.1600-0765.2004.00697.
37. ZHANG B, ELMABSOUTI AA, KHALAF H, et al. The Periodontal Pathogen Porphyromonas Gingivalis Changes the Gene Expression in Vascular Smooth Muscle Cells Involving the Tgfbeta/Notch Signalling Pathway and Increased Cell Proliferation. *BMC Genomics* 2013, 14: 770. DOI: 10.1186/1471-2164-14-770
38. INABA H, TAGASHIRA M, KANDA T, AMANO A. Proliferation of Smooth Muscle Cells Stimulated by Porphyromonas Gingivalis is Inhibited by Apple Polyphenol. *J Periodontol* 2011, 82 (11): 1616 - 1622. DOI: 10.1902/jop.2011.100785
39. ZHANG B, KHALAF H, SIRSSJO A, BENGTSSON T. Gingipains From the Periodontal Pathogen Porphyromonas Gingivalis Play a Significant Role in Regulation of Angiopoietin 1 and Angiopoietin 2 in Human Aortic Smooth Muscle Cells. *Infect Immun* 2015, 83 (11): 4256 - 4265. DOI: 10.1128/IAI.00498-15
40. CHEN WA, DOU Y, FLETCHER HM, BOSKOVIC DS. Local and Systemic Effects of Porphyromonas gingivalis infection. *Microorganisms* 2023, 11 (2): 470. DOI: 10.3389/fimmu.2021.766560
41. MEI F, XIE M, HUANG X, et al. Porphyromonas gingivalis and its systemic impact: current status. *Pathogens* 2020, 9 (11): 944. DOI: 10.3390/pathogens9110944.
42. ZHANG Z, LIU D, LIU S, ZHANG S, PAN Y. The role of Porphyromonas gingivalis outer membrane vesicles in periodontal disease and related systemic diseases. *Front Cell Infect Microbiol* 2021, 10 (1): 585917. DOI: 10.3389/fcimb.2020.585917.
43. VIAFARA-GARCIA SM, MORANTES SJ, CHACON-QUINTRO Y, et al. Repeated Porphyromonas gingivalis W83 exposure leads to release pro-inflammatory cytokines and angiotensin II in coronary artery endothelial cells. *Sci Rep* 2019, 9 (12): 19379. DOI: 10.1038/s41598-019-54259-y.
44. JOSHI C, BAPA R, ANDERSON W, et al. Detection of periodontal microorganisms in coronary atherosclerotic plaque specimens of myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Trends Cardiovasc Med* 2021, 31 (1): 69 - 82. DOI: 10.1016/j.tcm.2019.12.005

45. LEE HJ, GARCIA RI, JANKET SJ, et al. The association between cumulative periodontal disease and stroke history in older adults. *J Periodontol* 2006, 77 (10): 1744 – 1754. DOI: 10.1902/jop.2006.050339.
46. SFYRORA GS, ROUSSAS N, SALEPTIS VG, et al. Associations between periodontal disease and stroke. *Journal of Vascular Surgery* 2012, 55 (4): 1178 – 1184. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.10.008.
47. CHOE H, KIM YH, PARK JW, et al. Tooth loss, hypertension and risk for stroke in a Korean Population. *Atherosclerosis* 2009, 203 (2): 550 – 556. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.017.
48. YOU Z, CUSHMAN M, JENNY S, HOWARD G. Tooth loss, systemic inflammation, and prevalent stroke among participants in the reason for geographic and racial difference in stroke (REGARDS study). *Atherosclerosis* 2009, 203 (2): 615 – 619. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.037
49. IHARA M, YAMAMOTO Y. Emerging Evidence for Pathogenesis of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke* 2016, 47 (7): 554 – 560. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.00962
50. POTTER GM, CHAPPELL FM, MORRIS Z, WARDLAW JM. Cerebral perivascular spaces visible on magnetic resonance imaging: development of a qualitative rating scale and its observer reliability. *Cerebrovasc Dis* 2015, 39 (3): 224 – 231. DOI: 10.1159/000375153
51. KITAMURA A, SAITO S, MAKI A, et al. Gradual cerebral hypoperfusion in spontaneously hypertensive rats induces slowly evolving white matter abnormalities and impairs working memory. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016, 36 (9): 1592 – 1602. DOI: 10.1177/0271678X15606717.
52. POTTER GM, DOUBAL FN, JACKSON CA, et al. Lack of association of white matter lesions with ipsilateral carotid artery stenosis. *Cerebrovasc Dis* 2012, 33 (4): 378 – 384. DOI: 10.1159/000336762
53. STRAKA M, TRAPEZANLIDIS M. Periodontitis and stroke. *Neuroendocrinology Letters* 2013, 34 (3): 200 – 206.
54. PUSSINEN PJ, ALFTHAN G, JOUSILAHTI P, et al. Systemic exposure to *Porphyromonas gingivalis* predicts incident stroke. *Atherosclerosis* 2007, 193: 222 – 228. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.06.027
55. LOURBAKOS A, YUAN YP, JENKINS AL, et al. Activation of protease-activated receptors by gingipains from *Porphyromonas gingivalis* leads to platelet aggregation: a new trait in microbial pathogenicity. *Blood* 2001, 99: 3790 – 3797. DOI: 10.1182/blood.v99.12.3790
56. MIYATANI F, KURIAMA N, WATANABE I, et al. Relationship between Cnm-positive *Streptococcus mutans* and cerebral microbleeds in humans. *Oral Dis* 2015, 21: 886 – 893. DOI: 10.1111/odi.12360.
57. STRAKA M. Chronické infekcie rodičiek a ich vplyv na vývoj plodu a jeho časový priebeh. *Praktická gynekológia* 2006, 13 (2 – 3): 61 – 65.
58. STRAKA M. Chronické infekcie rodičky a predčasný pôrod. *Medicínsky monitor* 2002, 8 (6): 16 – 18.
59. TRAPEZANLIDIS M, STRAKA M, KOTRÁŇ M. Periodontitis and Preterm Low Birth Weight: Is there any Association? *Reproductive Sys Sexual Disord* 2011, S2: 5. DOI: 10.4172/2161-038X.S2-001.
60. PAGE-McCAW A, EWALD AJ, WERB Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodeling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007, 8 (3): 221 – 233. DOI: 10.1038/nrm2125.
61. CHOPRA A, RADHAKRISHNAN R, SHARMA M. *Porphyromonas gingivalis* and adverse pregnancy outcomes: a review on its intricate pathogenic mechanisms. *Crit Rev Microbiol* 2020, 46 (2): 213 – 236. DOI: 10.1080/1040841X.2020.1747392
62. HASEGAVA-NAKAMURA K, TATEUSHI F, NAKAMURA T, et al. The possible mechanism of preterm birth associated with periodontopathic *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontol Res* 2011, 46 (4): 497 – 504. DOI: 10.1111/j.1600-0765.2011.01366.x
63. VETTORE MV, LEAL M, LEAO AT, et al. The relationship between periodontitis and preterm low birthweight. *J Dent Res* 2008, 87 (1): 73 – 78. DOI: 10.1177/154405910808700113.
64. GOLDENBERG RL, HAUTH JC, ANDREWS WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000, 342 (20): 1500 – 1507. DOI: 10.1056/NEJM200005183422007.
65. KATZ J, CHEGINI J, SHIVERICK KT, et al. Localization of *P. gingivalis* in Preterm Delivery Placenta. *J Dent Res* 2009, 88 (6): 575 – 578. DOI: 10.1177/0022034509338032
66. LEÓN R, SILVA N, OVALLE A, et al. Detection of *Porphyromonas gingivalis* in the Amniotic Fluid in Pregnant Women with the Diagnosis of Threatened Premature Labor. *J Periodontol* 2007, 78 (7): 1249 – 1255. Doi.org/10.1902/jop.2007.060368
67. GOMEZ LA, De AVILA J, CASTILLO DM, et al. *Porphyromonas gingivalis* Placental Atobiosis and the Inflammatory Responses in Women With Adverse Pregnancy outcomes. *Front Microbiol* 2020, 11 (12): 591 – 626. DOI: 10.3389/fmicb.2020.591626
68. LOSOONTHORN V, KUNGSADALPIPOBK, CHANCHARENSOOK P, et al. Maternal Periodontal Diseases and Risk of Preeclampsia: A Case control study. *Am J Hypertension* 2009, 22 (4): 457 – 463. Doi.org/10.1038/ajh.2008.365
69. SWATI P, DEVI A, THOMAS B, et al. Simultaneous detection of periodontal pathogens in subgingival plaque and placenta of women with hypertension in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2012, 285 (3): 613 – 619. DOI: 10.1007/s00404-011-2012-9.
70. CHAPARRO A, BLANLOT C, RAMIREZ V, et al. *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* and toll-like receptor 2 are associated with hypertensive disorders in placental tissue: a case-control study. *J Periodontal Res* 2013, 48 (6): 802 – 809. DOI: 10.1111/jre.12074.
71. LE QA, AKHTER R, COULTON KM, et al. Periodontitis and Preeclampsia in Pregnancy: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Matern Child Health J* 2022, 26 (11): 2419 – 2443. Doi.org/10.1007/s10995-022-03556-6
72. XU W, TAN L, WANG HF, et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015, 86 (12): 1299 – 1306. DOI: 10.1136/jnnp-2015-310548
73. OLSEN I, SINGHRAO SK. Interaction between genetic factors, *Porphyromonas gingivalis* and microglia to promote Alzheimer's disease. *J Oral Microbiol* 2020, 12 (1): 1820834. DOI: 10.1080/2002297.2020.1820834
74. SINGHRAO SK, HARDING A. Is Alzheimer's disease a polymicrobial host microbiome dysbiosis? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020, 18 (4): 275 – 277. DOI: 10.1080/14787210.2020.1729741
75. XU S, ZHANG G, GUO J, TAN Y. Associations between osteoporosis and risk of periodontitis: A pooled analysis of observational studies. *Oral Diseases* 2021, 27 (2): 357-369. DOI: 10.1111/odi.13531
76. GOMEZ-FILHO IS, da CRUZ SS, TRINDADE SC, et al. Periodontitis and respiratory diseases: A systemic review with meta-analysis. *Oral diseases* 2020, 26 (2): 439 – 446. DOI: 10.1111/odi.13228.
77. PARSEGAN K, RANDALL D, CURTIS M, et al. Associations between periodontitis and chronic kidney diseases. *Periodontology* 2000, 89 (1): 114 – 124. Doi.org/10.1111/prd.12431
78. STRAKA M, TRAPEZANLIDIS M, DŽUPA P, PIJÁK M. Associations between marginal periodontitis and rheumatoid arthritis. *Neuroendocrinology Letters* 2012, 33 (1): 16 – 20.

-
79. STRAKA M. Oral manifestation of Diabetes mellitus and influences of and periodontological treatment on diabetes mellitus. Bratisl Med J 2011, 112 (7): 416 – 420.
80. WU CHZ, YUAN Y, LIU HH, et al. Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus. BMC Oral Health 2020, 20 (1): 204. Doi.org/10.1186/s12903-020-01180-w
81. KIM EH, NAM S, PARK CH, et al. Periodontal disease and cancer risk: A nationwide population-based cohort study. Front Oncol 2022, 12 (8). DOI: 10.3389/fonc.2022.901098. eCollection 2022.
82. WEI Y, ZHONG Y, WANG Y, HUANG R. Association between periodontal disease and prostate cancer: a systemic review and meta-analysis. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2021, 26 (4): e459 – 65. DOI: 10.4317/medoral.24308
83. MU W, JIA Y, CHEN X, et al. Intracellular Porphyromonas gingivalis Promotes the Proliferation of Colorectal Cancer Cells via the MAPK/ERK Signalling Pathway. Front Cell Infect Microbiol 2020, 10 (12). Doi.org/10.3389/fcimb.2020.584798
84. SFREDDO CS, MAIER J, De DAVID SC, et al. Periodontitis and breast cancer: A case-control study. Community Dent Oral Epidemiol 2017, 45 (6): 545 – 551. DOI: 10.1111/cdoe.12318
85. VERHULST MJL, LOOS B, GERDES VA, TEEUW WJ. Evaluating All Potential Oral Complication of Diabetes Mellitus. Front Endocrinol 2019, 10 (2). Doi.org/10.3389/fendo.2019.00056.

Do redakcie došlo 20. 11. 2023.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Michal STRAKA, CSc.

Katedra zubného lekárstva LF SZU

Bratislava

E-mail: mudrstraka@3.roburnet.sk