

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Συσχέτιση της περιοδοντικής νόσου με την απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα σε μέσης ηλικίας υπερτασικούς ασθενείς*

Ι. Ανδρίκου
Κ. Τσιούφης
Ν. Σολδάτος
Α. Κασιακόγιας
Κ. Θωμόπουλος
Α. Κορδαλής
Ι. Καλλικάζαρος
Χ. Στεφανάδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός. Η χρόνια περιοδοντίτιδα αποτελεί μία εστιακή φλεγμονώδη νόσο η οποία έχει συσχετισθεί με καρδιαγγειακή υποκλινική βλάβη και νοσηρότητα. Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της σχέσης της βαρύτητας της νόσου με την απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα, σε συνθήκες χαμηλής και υψηλής συστηματικής φλεγμονής σε υπερτασικούς ασθενείς. **Υλικό και Μέθοδοι.** 242 ασθενείς (ηλικία 51 ± 9 ετών) με αρτηριακή υπέρταση χωρίς αγωγή (24ωρη συστολική/διαστολική ΑΠ $132 \pm 10/83 \pm 8$ mmHg) και ποικίλης βαρύτητας περιοδοντική νόσο υποβλήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης, υπερηχοκαρδιογράφημα και περιοδοντική εξέταση (υπολογισμός μέσης κλινικής απώλειας πρόσφυσης-ΚΑΠ, ουλικού δείκτη αιμορραγίας-ΟΔΑ, μέγιστου βάρους περιοδοντικού θυλάκου-ΒΠΘ). Ακόμη από δείγμα αίματος έγινε υπολογισμός μεταβολικού προφίλ και μέτρηση υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hsCRP). Ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη (Α/Κ) υπολογίστηκε σε δυο μη διαδοχικά πρωινά δείγματα ούρων. **Αποτελέσματα.** Βάσει των διάμεσων τιμών της hsCRP και του Α/Κ (1.67 mg/L και 10 mg/g αντίστοιχα), ο πληθυσμός χωρίστηκε σε 4 ομάδες: χαμηλού Α/Κ /χαμηλής hsCRP (n=65), χαμηλού Α/Κ /υψηλής hsCRP (n=63), υψηλού Α/Κ /χαμηλής hsCRP (n=51) και υψηλού Α/Κ /υψηλής hsCRP (n=63). Οι ασθενείς με υψηλό Α/Κ είχαν σημαντικά υψηλότερη 24ωρη συστολική ΑΠ σε σχέση με την ομάδα χαμηλού Α/Κ ενώ όλοι οι περιοδοντικοί δείκτες διέφεραν μεταξύ των 4 ομάδων. Μάλιστα οι περιοδοντικοί δείκτες, η hsCRP και η αλληλεπίδραση κάθε δείκτη με την hsCRP ήταν προγνωστικοί δείκτες του ΑCR. Μεταξύ των 3 περιοδοντικών δεικτών, η κλινική απώλεια πρόσφυσης σχετιζόταν περισσότερο με το συνδυασμό υψηλού Α/Κ /υψηλής hsCRP. **Συμπεράσματα.** Σε υπερτασικούς ασθενείς μέσης ηλικίας, οι περιοδοντικοί δείκτες και η hsCRP εμφανίζουν συνέργεια στην επίδρασή τους στα επίπεδα του λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων. Συνεπώς, εστιακές φλεγμονώδεις βλάβες όπως η χρόνια περιοδοντίτιδα μπορεί να επηρεάζουν τα επίπεδα αλβουμινουρίας, πέραν της συστηματικής φλεγμονώδους δράσης, στο πλαίσιο της υπέρτασης.

Η περιοδοντική νόσος είναι μια κοινή εντοπισμένη, χρόνια φλεγμονώδης νόσος που επηρεάζει το 30-50% των ενηλίκων¹ και συνήθως χαρακτηρίζεται από μια σιωπηλή υποκλινική πορεία μέ-

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική
Κλινική, «Ιπποκράτειο»
Νοσοκομείο Αθηνών

* Τρίτο βραβείο στο 12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αρτηριακής Υπέρτασης, Αθήνα 17-19 Μαρτίου 2011.

χει την ανάπτυξη συμπτωμάτων. Αν και η χρόνια περιοδοντική νόσος αντιπροσωπεύει ένα υποβόσκον έναυσμα χρόνιας συστηματικής φλεγμονής και ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος, τέτοιες καταστάσεις είτε δεν ανιχνεύονται από τις συνήθεις εργαστηριακές εξετάσεις είτε ερμηνεύονται ως μη ειδικοί δείκτες μιας χρόνιας, χαμηλού βαθμού φλεγμονώδους απάντησης οξείας φάσης. Οι περισσότερες μελέτες μέχρι τώρα έχουν δείξει μία ανεξάρτητη συσχέτιση της χρόνιας περιοδοντικής νόσου με όλο το εύρος του συνεχούς της καρδιο-νεφρικής νόσου (ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αρτηριακή σκληρία, καρδιαγγειακά συμβάματα και χρόνια νεφρική νόσος)²⁻⁶. Έχει επίσης υποστηριχθεί η άποψη πως η περιοδοντική νόσος επιταχύνει τις αθηροσκληρωτικές διαδικασίες και συνεπώς ίσως να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην παθοφυσιολογία της ιδιοπαθούς υπέρτασης⁸. Η απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα, ένας δείκτης γενικευμένης αγγειακής δυσλειτουργίας και νεφρικής βλάβης, συνδέεται στενά με διάφορους δείκτες συστηματικής φλεγμονής, προθρομβωτικών καταστάσεων, βλαβών οργάνων-στόχων σε υπέρτασιους ασθενείς^{11,12} καθώς και με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο^{13,14}. Υποθέσαμε ότι η εκφύλιση του περιοδοντικού ιστού μπορεί να ασκεί τις αρνητικές επιπτώσεις της στους νεφρούς πέραν της συστηματικής φλεγμονής στο πλαίσιο της ανεπίπλεκτης ιδιοπαθούς υπέρτασης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Επιλέχθηκε ο σχεδιασμός μίας διασταυρούμενης μελέτης για τον υπολογισμό των επιπέδων του λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων (A/K) και της υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσας πρωτεΐνης (hsCRP) σε υπέρτασιους ασθενείς με διαφορετική βαρύτητα περιοδοντικής νόσου. Μετά τη λήψη αναλυτικού ιατρικού ιστορικού, όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε κλινική, υπερηχοκαρδιογραφική και περιοδοντική εξέταση. Εκτός από την αυστηρώς καθορισμένη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) ιατρείου και την εφαρμογή 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ, πραγματοποιήσαμε εργαστηριακό έλεγχο ρουτίνας για την εκτίμηση του βιοχημικού προφίλ, έλεγχο ανοχής γλυκόζης καθώς και μετρήσεις των επιπέδων hsCRP στον ορό και του λόγου A/K ούρων. Το πρωτόκολλο της μελέτης ακολουθεί τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι, εγκρίθηκε από την Επι-

τροπή Ηθικής του νοσοκομείου μας ενώ όλοι οι ασθενείς έδωσαν γραπτή συγκατάθεση μετά από ενημέρωσή τους και τα δεδομένα αναλύθηκαν ανώνυμα.

Ο τελικός πληθυσμός της μελέτης ήταν 242 υπέρτασιους ασθενείς, από έναν αρχικό αριθμό 545 συνεχών, άνευ αντιυπερτασικής αγωγής, λευκών ασθενών, ηλικίας ≥ 30 και < 65 ετών, που απευθύνθηκαν στη μονάδα υπέρτασης της κλινικής μας για εκτίμηση υψηλής ΑΠ. Διάγνωση της υπέρτασης έγινε σε 387 ασθενείς με συστολική ή διαστολική ΑΠ ιατρείου ≥ 140 mmHg και ≥ 90 mmHg αντίστοιχα επιβεβαιωμένη με τιμές 24ωρης συστολικής ή διαστολικής ΑΠ ≥ 130 mmHg και ≥ 80 mmHg. Αποκλείσαμε 63 και 51 ασθενείς με συγκεκριμένη υπέρταση και υπέρταση λευκής μπλούζας αντίστοιχα, όπως επίσης 44 ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα τόσο ΑΠ ιατρείου όσο και 24ωρης ΑΠ.

Από τον μέσης ηλικίας πληθυσμό των υπέρτασιων ασθενών (n=387) αποκλείσαμε περαιτέρω αυτούς με σακχαρώδη διαβήτη (αγωγή με αντιδιαβητικά φάρμακα ή γλυκόζη νηστείας > 125 mg/dL [n=26]), με διαταραγμένο μεταβολισμό γλυκόζης (γλυκόζη νηστείας > 110 mg/dL σε συνδυασμό με παθολογική καμπύλη σακχάρου [n=35]), αυτούς με κλινική/εργαστηριακή ένδειξη οικογενούς δυσλιπιδαιμίας (n=8) όπως και αυτούς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (n=18), με δευτεροπαθή υπέρταση συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου υπνικής άπνοιας (n=4) καθώς και αυτούς με σύγχρονη θυρεοειδική, ψυχιατρική, νευρομυϊκή, νεφρική, ηπατική ή γαστρεντερική νόσο [n=7]). Ασθενείς με ιστορικό ή κλινική/εργαστηριακή ένδειξη πρόσφατης λοίμωξης και φλεγμονής ή όσοι ελάμβαναν οποιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή (συμπεριλαμβανομένων των αντιλιπιδαιμικών, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων όπως και της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης) 1 μήνα πριν την εισαγωγή στη μελέτη αποκλείστηκαν επίσης (n=18). Τέλος, αποκλείσαμε όσους υποβλήθηκαν σε οποιαδήποτε ιατρική ή χειρουργική περιοδοντική αγωγή κατά τους τελευταίους 12 μήνες (n=13), όπως και αυτούς χωρίς δόντια (n=6), ενώ 10 ασθενείς αν και κατάλληλοι να συμμετάσχουν αρνήθηκαν να δώσουν γραπτή συγκατάθεση.

Η μέτρηση της ΑΠ έγινε σε 3 ξεχωριστές επισκέψεις με μεσοδιάστημα 1 εβδομάδας κατά μέσο όρο σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες^{15,16}. Κατά τη διάρκεια μίας εργάσιμης ημέρας (Δευτέρα έως Παρασκευή) και αμέσως μετά

την ολοκλήρωση των μετρήσεων της ΑΠ ιατροείου της τρίτης επίσκεψης, έγινε 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ με τη χρήση αυτόματων συσκευών Spacelabs 90207 (Redmond, WA, USA) με μία διαδικασία που έχει περιγραφεί λεπτομερώς¹⁷. Οι ασθενείς με νυκτερινή πτώση της ΑΠ $\geq 10\%$ ορίστηκαν ως *dippers* ενώ αυτοί με $< 10\%$ ως *non-dippers*.

Υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη πραγματοποιήθηκε από εξειδικευμένο χειριστή που δεν γνώριζε την κλινική κατάσταση των εξεταζόμενων ασθενών, με τη χρήση υπερηχογράφου General Electric Medical System Vivid 3 PRO, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Υπερηχοκαρδιογραφίας¹⁸. Η μάζα της αριστεράς κοιλίας μετρήθηκε με τη χρήση της φόρμουλας Devereux¹⁹.

Πέρα από τη λήψη οδοντιατρικού ιστορικού, έγινε πλήρης εξέταση των ιστών της στοματικής κοιλότητας από τον ίδιο εξειδικευμένο οδοντίατρο ο οποίος δεν γνώριζε την κλινική κατάσταση των εξεταζόμενων. Η περιοδοντική εξέταση περιλάμβανε σχολαστική εξέταση των ούλων και του περιοδοντίου²⁰. Το βάθος του περιοδοντικού θυλάκου και ο βαθμός πρόσφυσης καταγράφηκαν για όλα τα δόντια σε έξι σημεία (παρειανά, γλωσσικά, εγγύς παρειανά, εγγύς γλωσσικά, άπω γλωσσικά και άπω παρειανά). Συνεπώς, μετρήθηκαν οι εξής παράμετροι περιοδοντικής νόσου: μέση κλινική απώλεια πρόσφυσης (ΚΑΠ), μέγιστο βάθος περιοδοντικού θυλάκου (ΒΠΘ) και ο ουλικός δείκτης αιμορραγίας (ΟΔΑ)²¹. Στους πρώτους 20 εξετασθέντες ασθενείς πραγματοποιήθηκε μία δεύτερη μέτρηση των περιοδοντικών παραμέτρων, δύο εβδομάδες αργότερα, για την εκτίμηση της ενδογενούς επαναληψιμότητας (*intra-observer variability*), οπότε καταγράφηκε μέσο σχετικό σφάλμα 2.7%, 2.5% και 1.1% για την ΚΑΠ, το ΒΠΘ και τον ΟΔΑ αντίστοιχα²⁰.

Έγινε λήψη φλεβικού αίματος από κάθε συμμετέχοντα το πρωί μετά από ολονύκτια νηστεία για τον καθορισμό του σακχάρου, της κρεατινίνης και του λιπιδαιμικού προφίλ. Ο ορός φυλάχθηκε στους -70 βαθμούς μέχρι να αναλυθεί. Τα επίπεδα hsCRP ορού υπολογίστηκαν βάσει πιστοποιημένης μεθόδου υψηλής ευαισθησίας (Dade Behring Cardiophase High Sensitivity CRP Assay, Marburg, Germany) με *intra-assay* και *inter-assay coefficient of variation* 3.4% και 2.1% αντίστοιχα και ελάχιστη ανιχνεύσιμη συγκέντρωση τα 0.175 mg/l. Ο λόγος A/K υπολογίστηκε βά-

σει του μέσου όρου 2 μη διαδοχικών προωινών δειγμάτων ούρων με μεσοδιάστημα 10 ημερών, με τη χρήση ειδικής συσκευής (DCA 2000; Bayer PLC, Inc.).

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS, έκδοση 15.0 (SPSS Inc.). Όλες οι περιγραφικές συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσοι όροι με τις σταθερές αποκλίσεις τους εφόσον η κατανομή τους ήταν κανονική (Shapiro – Wilk test), ενώ οι μεταβλητές με μη κανονική κατανομή παρουσιάζονται με τη διάμεσο και το εύρος. Λόγω της λοξής κατανομής τους οι τιμές της hsCRP και του λόγου A/K λογαριθμίστηκαν (\log_{10}) πριν την ανάλυση. Οι κατηγορικές μεταβλητές περιγράφονται με τις απόλυτες και τις σχετικές (ποσοστιαίες) συχνότητες τους. Οι κατανομές της hsCRP και του λόγου A/K χωρίστηκαν βάσει της διαμέσου και ορίστηκαν έτσι οι υψηλές και οι χαμηλές τιμές των δεικτών αυτών. Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις υπο-ομάδες της μελέτης καθορίστηκαν με τη χρήση του Student t-test μετά από έλεγχο για ισότητα των διακυμάνσεων με τη χρήση Levene's test και ανάλυσης συνδιακύμανσης (ANOVA). Για τον έλεγχο του σφάλματος τύπου I λόγω του υψηλού ποσοστού πολλαπλών συγκρίσεων χρησιμοποιήσαμε τη διόρθωση Bonferroni. Χρησιμοποιήθηκε μονοπαραγοντική γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης για τον έλεγχο των σημαντικών συσχετίσεων του λογαριθμισμένου λόγου A/K. Επιπλέον, για τον έλεγχο της πιθανότητας συνεργικής επίδρασης της συστηματικής φλεγμονής και της περιοδοντικής νόσου στα επίπεδα του λόγου A/K κατασκευάσαμε γραμμικά *stepwise* πολυπαραγοντικά μοντέλα. Πριν την εισαγωγή τους στα μοντέλα, ο $\log_{10}(\text{hsCRP})$ και κάθε ένας από τους δείκτες περιοδοντικής νόσου κεντροικοποιήθηκαν και ένας νέος όρος δημιουργήθηκε για να εκφράσει την αλληλεπίδραση ανάμεσα στις προαναφερθείσες κεντροικοποιημένες μεταβλητές. Στη συνέχεια εφαρμόσαμε πολυωνυμική λογαριθμιστική ανάλυση παλινδρόμησης για να ελέγξουμε εάν οι περιοδοντικοί δείκτες ήταν καθοριστικοί παράγοντες των συνδυασμένων μοριακών προτύπων που δημιουργούνται από τις υψηλές και χαμηλές τιμές hsCRP και A/K, χρησιμοποιώντας ως αναφορά το πρότυπο χαμηλή hsCRP/χαμηλός λόγος A/K με προσαρμογή για τους σημαντικούς συγχυτικούς παράγοντες. Οι δείκτες περιοδοντικής νόσου προτυποποιήθηκαν επίσης βάσει της σταθεράς απόκλισής τους (*z-scores*) για να συγκριθεί το μέγεθος της

συσχέτισής τους με τα ανωτέρω συνδυασμένα διχοτομημένα πρότυπα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο συνολικός πληθυσμός της μελέτης αποτελείτο από 242 υπερταστικούς ασθενείς, ηλικίας 51 ± 9 ετών (135 άνδρες [56%], 84 [35%] ενεργούς καπνιστές, με δείκτη μάζας σώματος και περιφέρεια μέσης 28 ± 4 Kg/m² και 93 ± 12 cm, αντίστοιχα), με μέση συστολική/διαστολική ΑΠ ιατρείου και καρδιακή συχνότητα $150 \pm 16/97 \pm 9$ mmHg και

77 ± 7 παλμούς ανά λεπτό, αντίστοιχα και 24ωρη συστολική/διαστολική ΑΠ και καρδιακή συχνότητα $132 \pm 10/83 \pm 8$ mmHg και 76 ± 8 παλμούς ανά λεπτό, αντίστοιχα.

Με βάση τη διάμεσο του λόγου Α/Κ και της hsCRP (10 mg/g [εύρος 3-45 mg/g] και 1.67 mg/L [εύρος: 0.21-8.9 mg/L]) ο συνολικός πληθυσμός χωρίστηκε σε 4 ομάδες. Οι ομάδες με υψηλό λόγο Α/Κ παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα 24ωρης συστολικής ΑΠ και υψηλότερο ποσοστό ατόμων με non-dipping σε σύγκριση με αυτούς με χαμηλό λόγο Α/Κ, ενώ όλες οι υπόλοιπες αιμοδυναμικές, υ-

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού χωρισμένα ανά μοριακό πρότυπο

Χαρακτηριστικά	Χαμηλός Α/Κ / Χαμηλή hsCRP (n=65)	Χαμηλός Α/Κ / Υψηλή hsCRP (n=63)	Υψηλός Α/Κ / Χαμηλή hsCRP (n=51)	Υψηλός Α/Κ / Υψηλή hsCRP (n=63)	Ολικό p
Ηλικία, έτη	52±9	50±9	50±10	50±8	0.366
Άνδρες, n (%)	41 (63)	35 (56)	22 (43)	37 (60)	0.157
Καπνιστές, n (%)	21 (33)	21 (35)	18 (35)	24 (40)	0.761
ΔΜΣ, Kg/m ²	27.6±4.5	28.8±4.5	27.2±2.8	28.5±4	0.123
Περιφέρεια μέσης, cm	92±12	95±13	92±11	95±11	0.310
ΣΑΠ ιατρείου, mmHg	148±17	149±13	150±17	152±16	0.578
ΔΑΠ ιατρείου, mmHg	94±9	98±9	96±7	98±9	0.038
Καρδιακή συχνότητα ιατρείου, bpm	76±6	76±6	77±8	79±7	0.148
24ωρη ΣΑΠ, mmHg	129±8	131±10	134±10 ^{1,2}	135±11 ^{1,2}	0.003
24ωρη ΔΑΠ, mmHg	82±7	83±9	83±8	84±9	0.402
24ωρη καρδιακή συχνότητα, bpm	74±7	76±10	76±8	76±8	0.372
Non-Dippers, n (%)	13 (19) ²	8 (13)	12 (23) ^{1,2}	18 (28) ^{1,2}	0.004
Γλυκόζη πλάσματος, mg/dl	96±12	98±12	98±17	98±11	0.880
2ωρη ΔΑΓ, mg/dl	103±15	109±17	110±16	107±14	0.652
Ολική χοληστερόλη, mg/dl	221±38	221±42	211±46	221±60	0.567
Τριγλυκερίδια, mg/dl	114±50	114±47	116±48	124±49	0.609
LDL, mg/dl	143±28	149±27	143±25	154±41	0.114
HDL, mg/dl	53±15	52±13	50±10	47±11	0.027
Κρεατινίνη ορού, mg/dl	0.93±0.17	0.89±0.16	0.88±0.16	0.89±0.15	0.379
eGFR, ml/min	113±28	110±28	108±23	103±25	0.030
ΜΑΚ/ύψος, (g/m) ^{2,7}	45.3±11	45.2±10	42.7±11	45.6±13	0.532
log(10)(Α/Κ), mg/g	0.74±0.28	0.74±0.28	1.32±0.27	0.21±0.21	<0.001
Log(10)(hsCRP) mg/L	-0.11±0.24	0.44±0.22	-0.11±0.27	0.41±0.25	<0.001
ΚΑΠ, mm	3.51±0.69	3.61±0.53	4.36±0.52 ^{1,2}	4.68±0.48 ^{1,2,3}	<0.001
ΒΠΘ, mm	6.2±1.66	8.1±1.8 ¹	8.3±1.2 ^{1,2}	9.3±1.9 ^{1,2,3}	<0.001
ΟΔΑ	0.35±0.18	0.47±0.23 ¹	0.54±0.25 ^{1,2}	0.60±0.23 ^{1,2,3}	<0.001

Μοριακά πρότυπα με βάση τη διάμεσο της υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσα πρωτεΐνη (hsCRP) και του λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων (Α/Κ). Οι διαφορές θεωρούνται στατιστικά σημαντικές εάν $P < 0.008$ (διόρθωση Bonferroni); ¹ $P < 0.008$ για τις συγκρίσεις με την ομάδα χαμηλού λόγου Α/Κ /χαμηλής hsCRP, ² $P < 0.008$ για τις συγκρίσεις με την ομάδα χαμηλού λόγου Α/Κ /υψηλής hsCRP, ³ $P < 0.008$ για τις συγκρίσεις με την ομάδα υψηλού λόγου Α/Κ /χαμηλής hsCRP, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΓ: δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, LDL: χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, HDL: υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, eGFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης, ΜΑΚ: μάζα αριστεράς κοιλίας, ΚΑΠ: κλινική απώλεια πρόσφρυσης, ΒΠΘ: βάθος περιοδοντικού θυλάκου, ΟΔΑ: ουλικός δείκτης αιμορραγίας.

περηχοκαρδιογραφικές και μεταβολικές παράμετροι δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των 4 ομάδων (Πίν. 1).

Οι μετρήσεις της περιοδοντικής νόσου ήταν σημαντικά διαφορετικές μεταξύ των 4 ομάδων, με υψηλότερα επίπεδα σε αυτούς με υψηλό λόγο A/K σε σύγκριση με αυτούς με χαμηλό λόγο A/K, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της hsCRP. Επιπροσθέτως, η παρουσία υψηλής hsCRP συσχετίστηκε με μία περαιτέρω σημαντική επιδείνωση των δεικτών περιοδοντικής νόσου στις ομάδες με υψηλό λόγο A/K (Πίν. 1).

Μετά από διόρθωση για τις σημαντικές συσχετίσεις του $\log(10)A/K$ που παρουσιάζονται στον πίνακα 2, κατασκευάσαμε πολυπαραγοντικά μοντέλα για να εξετάσουμε πρώτον, εάν κάθε ένας από τους περιοδοντικούς δείκτες παρέμενε καθοριστικός παράγοντας του $\log(10)A/K$ και δεύτερον, εάν η συστηματική φλεγμονή βάσει του $\log(10)(hsCRP)$ έχει συνεργική επίδραση στην τελευταία συσχέτιση (Πίν. 3). Είναι ενδιαφέρον ότι όλοι οι περιοδοντικοί δείκτες συσχετίζονταν με την απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα, ενώ ο κεντρικοποιημένος $\log(10)(hsCRP)$, η 24ωρη συστολική

Πίνακας 2. Μονοπαραγοντικές συσχετίσεις του $\log(10)(A/K)$ και του $\log(10)(hsCRP)$ με διάφορους παράγοντες κινδύνου

Αποτελέσματα γραμμικής παλινδρόμησης στο συνολικό πληθυσμό	B (SE)	beta	p	95% C.I. for B	
				Lower	Upper
$\log(10)(A/K)$					
Ηλικία, έτη	0.003 (0.001)	0.145	0.002	0.002	0.005
Άρρεν φύλο	-0.083 (0.047)	0.19	0.021	-0.135	-0.019
Περιφέρεια μέσης, cm	0.005 (0.002)	0.231	<0.001	0.002	0.014
ΔΜΣ, Kg/m ²	0.010 (0.006)	0.132	0.035	0.003	0.018
Κάπνισμα	0.041 (0.049)	0.053	0.408	-0.056	0.137
ΜΑΚ/ύψος ^{2.7} , (g/m) ^{2.7}	0.004 (0.002)	0.125	0.032	0.001	0.007
24ωρη ΣΑΠ, mmHg	0.006 (0.002)	0.191	0.003	0.002	0.011
24ωρη ΔΑΠ, mmHg	0.003 (0.003)	0.079	0.223	-0.002	0.009
24ωρη ΚΣ, bpm	0.005 (0.003)	0.074	0.132	-0.002	0.009
Non-Dippers	0.088 (0.047)	0.123	0.010	0.036	0.150
Γλυκόζη πλάσματος, mg/dL	0.005 (0.002)	0.133	0.012	0.002	0.009
LDL, mg/dL	0.005 (0.003)	0.134	0.012	0.001	0.011
eGFR, mL/min	-0.004 (0.001)	-0.234	<0.001	-0.006	-0.002
ΚΑΠ, mm	0.024 (0.008)	0.222	<0.001	0.033	0.114
ΒΠΘ, mm	0.024 (0.008)	0.222	<0.001	0.011	0.049
ΟΔΑ	0.010 (0.003)	0.275	<0.001	0.004	0.016
$\log(10)(hsCRP)$					
Ηλικία, y	0.002 (0.001)	0.165	<0.001	0.001	0.004
Άρρεν φύλο	-0.064 (0.047)	0.21	0.007	-0.179	-0.009
Περιφέρεια μέσης, cm	0.007 (0.002)	0.251	<0.001	0.004	0.011
ΔΜΣ, Kg/m ²	0.028 (0.005)	0.318	<0.001	0.017	0.039
Κάπνισμα	0.046 (0.049)	0.060	0.354	-0.051	0.143
ΜΑΚ/ύψος ^{2.7} , (g/m) ^{2.7}	0.003 (0.001)	0.122	0.043	0.001	0.005
24ωρη ΣΑΠ, mmHg	0.004 (0.002)	0.142	0.008	0.002	0.012
24ωρη ΔΑΠ, mmHg	0.002 (0.003)	0.034	0.231	-0.003	0.005
24ωρη ΚΣ, bpm	0.006 (0.003)	0.155	0.016	0.001	0.012
Non-Dippers	0.097 (0.048)	0.151	0.007	0.030	0.171
Γλυκόζη πλάσματος, mg/dL	0.004 (0.002)	0.145	0.006	0.001	0.006
LDL, mg/dL	0.001 (0.001)	0.111	0.085	0.001	0.003
eGFR, mL/min	-0.004 (0.001)	0.267	<0.001	-0.005	-0.002
ΚΑΠ, mm	0.044 (0.023)	0.189	0.001	0.013	0.086
ΒΠΘ, mm	0.016 (0.008)	0.192	0.001	0.006	0.033
ΟΔΑ	0.006 (0.002)	0.215	<0.001	0.002	0.010

ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, ΜΑΚ: μάζα αριστεράς κοιλίας, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΚΣ: καρδιακή συχνότητα, LDL: χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, eGFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης, ΚΑΠ: κλινική απώλεια πρόσφυσης, ΒΠΘ: βάθος περιοδοντικού θυλάκου, ΟΔΑ: ουλικός δείκτης αιμορραγίας.

Πίνακας 3. Δείκτες περιοδοντικής νόσου σε συσχέτιση με το log(10)(A/K) μετά από διόρθωση

Μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης στο συνολικό πληθυσμό (A, B, C)	B (SE)	beta	p	95% C.I. for B	
				Lower	Upper
Model A: R² adjusted = 53.2%					
ΚΑΠ, mm	0.104 (0.025)	0.24	<0.001	0.053	0.294
log(hsCRP), mg/L	0.071 (0.012)	0.31	<0.001	0.038	0.182
ΚΑΠ x log(10)(hsCRP)	0.456 (0.154)	0.19	0.005	0.076	1.778
24ωρη ΣΑΠ, mmHg	0.011 (0.003)	0.27	<0.001	0.006	0.019
Ηλικία, έτη	0.008 (0.004)	0.17	0.002	0.003	0.016
Περιφέρεια μέσης, cm	0.010 (0.004)	0.16	0.002	0.003	0.018
Model B: R² adjusted = 47.2%					
ΒΠΘ, mm	0.031 (0.011)	0.25	<0.001	0.014	0.095
log(10)(hsCRP), mg/L	0.055 (0.029)	0.33	<0.001	0.010	0.111
ΒΠΘ x log(10)(hsCRP)	0.678 (0.212)	0.16	0.006	0.123	1.879
24ωρη ΣΑΠ, mmHg	0.009 (0.005)	0.16	0.043	0.002	0.017
Ηλικία, έτη	0.007 (0.003)	0.20	<0.001	0.002	0.013
Περιφέρεια μέσης, cm	0.011 (0.006)	0.14	0.042	0.003	0.020
Model C: R² adjusted = 51.1%					
ΔΟΑ	0.009 (0.003)	0.24	<0.001	0.004	0.019
Log(10)(hsCRP), mg/L	0.027 (0.012)	0.16	0.030	0.006	0.052
ΔΟΑ x log(10)(hsCRP)	0.554 (0.154)	0.22	<0.001	0.112	1.397
24ωρη ΣΑΠ, mmHg	0.010 (0.004)	0.18	0.002	0.004	0.017
Ηλικία, έτη	0.008 (0.003)	0.19	0.002	0.002	0.015
Περιφέρεια μέσης, cm	0.014 (0.006)	0.22	<0.001	0.005	0.023

Ο log(10)(hsCRP) και οι δείκτες περιοδοντικής νόσου κεντριοποιήθηκαν πριν την εισαγωγή τους στα μοντέλα, οι συντελεστές β είναι για 1SD αύξηση των επεξηγηματικών συνεχών μεταβλητών και αντιπροσωπεύουν αλλαγή κατά εβ-φορές των δεικτών περιοδοντικής νόσου, τα μοντέλα διορθώθηκαν για όλους τους σημαντικούς παράγοντες συσχέτισης που παρουσιάζονται στις μονοπαραγοντικές αναλύσεις, στον πίνακα απεικονίζονται μόνο οι σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες του log(10)(A/K), ΚΑΠ: κλινική απώλεια πρόσφυσης, ΒΠΘ: βάθος περιοδοντικού θυλάκου, ΟΔΑ: ουλικός δείκτης αιμορραγίας, hsCRP: υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσα πρωτεΐνη, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση.

Πίνακας 4. Μοντέλα πολυωνυμικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης

Αποτελέσματα πολυωνυμικής λογαριθμιστικής πολυπαραγοντικής παλινδρόμησης στο συνολικό πληθυσμό	Crude OR (SE)	Adjusted OR	p	95% C.I. for Adjusted OR	
				Lower	Upper
Πρότυπο 1					
ΚΑΠ, mm	0.031 (0.12)	1,32	0.002	1.08	2.14
ΒΘΠ, mm	0.017 (0.008)	1,21	0.009	1.04	1.89
ΟΔΑ	0.025 (0.011)	1,11	0.013	1.02	1.56
Πρότυπο 2					
ΚΑΠ, mm	0.025 (0.09)	1.47	<0.001	1.11	2.65
ΒΘΠ, mm	0.018 (0.006)	1.27	0.001	1.06	1.67
ΟΔΑ	0.028 (0.007)	1.21	<0.001	1.08	1.56
Πρότυπο 3					
ΚΑΠ, mm	0.039 (0.012)	1.54	<0.001	1.23	2.26
ΒΘΠ, mm	0.025 (0.01)	1.65	<0.001	1.21	2.39
ΟΔΑ	0.023 (0.006)	1.32	<0.001	1.12	1.78

Χαμηλός log(10)(A/K) and Υψηλός log(10)(hsCRP) = πρότυπο 1, Υψηλός log(10)(A/K) και Χαμηλός log(10)(hsCRP) = πρότυπο 2, Υψηλός log(10)(A/K) and Υψηλός log(10)(hsCRP) = πρότυπο 3, πρότυπο αναφοράς για την εξαρτημένη πολυωνυμική μεταβλητή ήταν ο χαμηλός A/K και η χαμηλή hsCRP, έγινε διόρθωση για την ηλικία, το άρρεν φύλο, την περιφέρεια μέσης, το ρυθμό σπειραματικής διήθησης, τη μάζα αριστεράς κοιλίας/ύψους^{2.7}, την 24ωρη συστολική ΑΠ, την 24ωρη καρδιακή συχνότητα, το non-dipping, τη γλυκόζη πλάσματος και τη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, A/K: λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων, hsCRP: υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσα πρωτεΐνη, ΚΑΠ: κλινική απώλεια πρόσφυσης, ΒΠΘ: βάθος περιοδοντικού θυλάκου, ΟΔΑ: ουλικός δείκτης αιμορραγίας.

ΑΠ, η περιφέρεια μέσης, η μεγαλύτερη ηλικία ό-πως επίσης και η αλληλεπίδραση του κεντριοποιημένου $\log(10)(\text{hsCRP}) \times$ κεντριοποιημένου (οποιοσδήποτε περιοδοντικός δείκτης) είχαν σημαντική επίδραση στην εξαρτημένη μεταβλητή.

Έτσι λοιπόν, βάσει πολυωνυμικών λογαριθμιστικών πολυπαραγοντικών μοντέλων (Πίν. 4), ο συνδυασμός επιδεινωμένων μοριακών προτύπων λόγου A/K και/ή hsCRP, συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τους δείκτες περιοδοντικής νόσου, μετά από διόρθωση για σημαντικούς συγχυτικούς παράγοντες που έχουν αναδειχθεί από την μονοπαραγοντική γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης. Πιο συγκεκριμένα, το πρότυπο υψηλού λόγου A/K/υψηλής hsCRP συσχετίστηκε σημαντικά — μέσω προσαρμοσμένων z-scores — με την ΚΑΠ, το ΒΠΘ και τον ΟΔΑ κατά 5.26, 3.18, και 0.84 φορές συχνότερα σε σύγκριση με το πρότυπο χαμηλού λόγου A/K/χαμηλής hsCRP. Επιπροσθέτως, οι δείκτες περιοδοντικής νόσου συσχετίστηκαν πιο στενά με το πρότυπα υψηλού λόγου A/K/χαμηλής hsCRP σε σχέση με το πρότυπο χαμηλού λόγου A/K/υψηλής hsCRP.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη καταδεικνύει για πρώτη φορά το γεγονός ότι η βαρύτητα της περιοδοντικής νόσου, ακόμα και σε υποκλινικό στάδιο, σχετίζεται με ένα δοσο-εξαρτώμενο τρόπο με την απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα σε μεσήλικες υπερτασικούς ασθενείς, ανεξάρτητα από συγχυτικούς παράγοντες και επίσης ότι η συστηματική φλεγμονή συμβάλλει επιπρόσθετα στην ενδυνάμωση της σχέσης αυτής. Τα ευρήματα αυτά προτείνουν μία άμεση 'σχέση' μεταξύ δοντιών και νεφρών στο πλαίσιο της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Έχουμε δείξει προηγούμενα ότι η βαρύτητα της περιοδοντικής νόσου σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ασυμμετρικής διμεθυλ-αργινίνης σε υπερτασικούς ασθενείς²⁰, ενώ η σοβαρή περιοδοντική νόσος αποτελεί καθοριστικό παράγοντα διαταραχής της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής τόσο σε υπερτασικά όσο και σε νορμοτασικά άτομα²². Στην παρούσα μελέτη η σημαντική αλληλεπίδραση ανάμεσα στους δείκτες περιοδοντικής νόσου και τη συστηματική φλεγμονή τόνισε τη συνεργική επίδρασή τους στην απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα ακόμα και στα χαμηλότερα επίπεδα συστηματικής φλεγμονής. Πράγματι, η συσχέτιση των δεικτών περιοδοντικής νόσου με την απέκ-

κριση αλβουμίνης στα ούρα υπήρχε τόσο σε καταστάσεις χαμηλών όσο και υψηλών επιπέδων hsCRP.

Η άποψη ότι μηχανισμοί πέραν της συστηματικής φλεγμονής ευθύνονται για την αλληλεπίδραση ανάμεσα στην αγγειακή δυσλειτουργία και την περιοδοντική νόσο είναι καλά καθορισμένη²³. Οι περιοδοντικοί θύλακοι αποικίζονται από μεγάλες ποσότητες βακτηρίων, ενώ το γεγονός ότι ορισμένα είδη αυτών έχουν βρεθεί επίσης σε αθηρωματικές πλάκες υποδεικνύει την άμεση συμμετοχή των δοντιών στη φλεγμονή του αγγειακού δικτύου²⁴. Επίσης, είναι δυνατόν η αγγειακή δυσλειτουργία να επηρεάζεται από ανοσοαντιδραστικούς μηχανισμούς και η πρόοδος της αθηρωσκλήρωσης να σχετίζεται με την ανοσολογική απάντηση σε βακτηριακές πρωτεΐνες shock. Κατά την χρόνια περιοδοντική νόσο είναι πιθανό να ενεργοποιούνται επίτοποι των T λεμφοκυττάρων με ειδικότητα σε πρωτεΐνες shock και η κατασκευή αντισωμάτων να καταλήγει σε αυτοάνοση απάντηση ενάντια σε ένα ήδη ενεργοποιημένο ενδοθήλιο στην επιφάνεια του οποίου εκφράζονται τέτοιες πρωτεΐνες shock²⁵. Τέλος, η υπέρταση μπορεί να επάγει την ενεργοποίηση ενδοθηλιακών κυττάρων πέρα από το επίπεδο που αποδίδεται μόνο στη λοίμωξη ή τη συστηματική φλεγμονή. Τα ευρήματά μας δείχνουν ότι τόσο η εντοπισμένη (περιοδοντική νόσος) όσο και η συστηματική (αυξημένη hsCRP) χρόνια φλεγμονή μπορεί να έχουν μία συνεργική επίδραση στα νεφρικά αγγεία υπερτασικών ασθενών.

Η περιοδοντική νόσος έχει εκτιμηθεί σε προηγούμενες μελέτες είτε με τη χρήση ολοκληρωμένων συστημάτων μέτρησης όπως το Community Periodontal Disease Score⁵ ή μόνο επιβεβαιώνοντας κατηγορικά την σοβαρή περιοδοντίτιδα^{4,22,26}. Αντιθέτως εμείς επικεντρωθήκαμε σε κάθε έναν από τους εγκαθιδρυμένους κλινικούς δείκτες βαρύτητας περιοδοντικής νόσου ξεχωριστά²⁰, πρώτον για να διαγνώσουμε την περιοδοντική νόσο σε πρώιμα στάδια και δεύτερον για να εκτιμήσουμε επιπλέον τη συγκριτική προγνωστική τους αξία. Έτσι λοιπόν, ανάμεσα στους δείκτες αυτούς ο δείκτης ΚΑΠ ήταν ο καλύτερος καθοριστικός παράγοντας ανάμεσα στα συνδυασμένα μοντέλα του λόγου A/K και της hsCRP, ακολουθούμενος από το ΒΠΘ και τον ΟΔΑ.

Το δείγμα μας περιλάμβανε μέσης ηλικίας ασθενείς, ευρωπαϊκής καταγωγής, άνευ αγωγής, οι οποίοι απευθύνθηκαν στη μονάδα υπέρτασης

της κλινικής μας. Για το λόγο αυτό τα αποτελέσματά μας δεν είναι δυνατόν να γενικευθούν άμεσα σε άλλες εθνότητες, διαφορετικές ηλικίες, σε όσους λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή ή στο γενικό πληθυσμό. Ο cross-sectional σχεδιασμός της μελέτης και η απουσία παρέμβασης (θεραπεία περιοδοντικής και/ή υπερτασικής νόσου) περιορίζουν τη δυνατότητα μας να συμπεράνουμε μια αιτιολογική σχέση μεταξύ περιοδοντικής νόσου και απέκκρισης αλβουμίνης στα ούρα. Επίσης, δεν εκτιμήσαμε ακτινογραφικά την απώλεια οστού, κάτι που θα μας παρείχε μία πιο αντικειμενική εκτίμηση της προόδου της περιοδοντικής νόσου, όμως ελέγξαμε πρώιμα την επαναληψιμότητα των μετρήσεων στους πρώτους 20 συμμετέχοντες.

Η παρούσα μελέτη υποστηρίζει την άποψη πως υπερτασικοί ασθενείς με αυξημένα επίπεδα λόγου A/K ίσως θα πρέπει να υποβληθούν σε εκτίμηση περιοδοντικής νόσου και αντιθέτως, άτομα με περιοδοντίτιδα θα πρέπει να μετρήσουν την ΑΠ τους και πιθανώς να υποβληθούν σε υπολογισμό της μικροαλβουμινουρίας. Η δοσο-εξαρτώμενη σχέση της απέκκρισης αλβουμίνης στα ούρα με τη βαρύτητα της περιοδοντικής νόσου αντικατοπτρίζει το γεγονός ότι ακόμα και μικρή επιδείνωση της κατάστασης του περιοδοντικού ιστού μπορεί να επάγει ευρεία αγγειακή βλάβη σε συνδυασμό με αιμοδυναμικές και φλεγμονώδεις παραμέτρους. Ο προγνωστικός ρόλος της μικροαλβουμινουρίας για τη νεφρική λειτουργία δεν είναι τόσο ξεκάθαρος όσο για την καρδιαγγειακή έκβαση²⁷ και ο ρόλος της περιοδοντικής εξασθένισης στην πρόοδο της υπερτασικής νεφρικής νόσου δεν είναι ακόμα καθορισμένος. Εντούτοις, στο Third National Health and Nutrition Examination Survey παρατηρήθηκε μία αύξηση του κινδύνου χρόνιας νεφρικής νόσου κατά 60% στους ασθενείς με περιοδοντική νόσο σε σχέση με αυτούς χωρίς νόσο και η εκτίμηση της περιοδοντικής νόσου βελτίωσε σημαντικά την αναγνώριση ατόμων υψηλού κινδύνου για χρόνια νεφρική νόσο²⁸. Δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο αν επιλεγμένα αντιυπερτασικά φάρμακα με ευνοϊκές πλειοτροπικές δράσεις στα αγγεία, την απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα και τη συστηματική φλεγμονή θα μπορούσαν να επιδράσουν θετικά στους δείκτες περιοδοντικής νόσου. Επίσης, δεν υπάρχει σαφής γνώση για το εάν οι αναστολείς ασβεστίου θα έπρεπε να μην προτιμώνται σε υπερτασικούς ασθενείς με περιοδοντίτιδα εφόσον υπάρχει ένδειξη πως μπορούν να επιδράσουν αρνητικά στην περιοδοντική νό-

σο²⁹. Παρ' όλα αυτά, η πρόωμη διάγνωση και θεραπεία τόσο της υπέρτασης όσο και της περιοδοντίτιδας θα μπορούσε να συμβάλλει στη μείωση του ολικού φορτίου της αθηροσκληρωτικής νόσου³⁰.

SUMMARY

Andrikou I, Tsioufis C, Soldatos N, Kasiakogias A, Thomopoulos C, Kordalis A, Kallikazaros I, Stefanadis C. Periodontal disease severity and urinary albumin excretion in middle-aged hypertensive patients. *Arterial Hypertension* 2010; 19: 129-138.

Purpose. Periodontal disease is a localized chronic inflammatory disease that has been associated with preclinical cardiovascular damage and cardiovascular morbidity. We aimed to investigate the association between the severity of periodontal disease and urinary albumin excretion in conditions of high and low systemic inflammation in untreated hypertensive patients. *Methods.* We studied 242 – aged 51 ± 9 years – hypertensive patients (24-h systolic/diastolic blood pressure [BP] $132 \pm 10/83 \pm 8$ mmHg) with diverse severity of periodontal disease evaluated by 3 periodontal disease indices (PDI) (i.e. mean clinical loss of attachment, maximum probe depth and gingival bleeding index). Patients underwent BP measurements, echocardiography, and periodontal examination, while from fasting blood samples we assessed metabolic profile and high sensitivity C reactive protein (hsCRP). Finally, from 2 nonconsecutive overnight spot urine samples we evaluated urinary albumin to creatinine ratio (UACR). *Results.* With respect to the median of hsCRP and UACR (1.67 mg/L and 10 mg/g) the total population was divided into 4 groups: patients with low-UACR/low-hsCRP (n=65), low-UACR/ high-hsCRP (n=63), high-UACR/low-hsCRP (n=51) and high-UACR/high-hsCRP (n=63). There was difference in all PDI between the 4 groups, and those with high UACR had significantly higher 24-h systolic BP with respect to those with low UACR. UACR was determined by all PDI, hsCRP and the interaction of each single PDI with hsCRP. Additionally, mean clinical loss of attachment was the stronger determinant of the high UACR/high hsCRP pattern among all studied PDI. *Conclusion.* In untreated middle aged hypertensive patients, PDI and hsCRP have an additive effect on UACR levels, independently of inflammatory and hemodynamic load. Consequently, localized inflammatory damages such as periodontal disease may affect albuminuria levels over and beyond the effect of systemic inflammation, in the setting of essential hypertension.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Academy of Periodontology. Epidemiology of periodontal diseases (position paper). *J Periodontol* 2005; 76: 1406-19.
2. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, et al. Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). Relationship between periodontal disease, tooth loss and carotid artery plaque. The Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Stroke* 2003; 34: 2120-5.
3. Soder PO, Soder B, Nowak J, Jogestrand T. Early carotid atherosclerosis in subjects with periodontal disease. *Stroke* 2005; 36: 1195-2000.
4. Amar S, Gokse N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke TE, Vita JA. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 163: 23: 1245-9.
5. Miyaki K, Masaki K, Naito M, et al. Periodontal disease and atherosclerosis from the viewpoint of the relationship between community periodontal index of treatment needs and brachial-ankle pulse wave velocity. *BMC Public Health* 2006; 6: 131.
6. Andriankaja O, Genko R, Dorn J, et al. Periodontal disease and risk of myocardial infarction: the role of gender and smoking. *Eur J Epidemiol* 2007; 22: 699-705.
7. Persson G, Persson R. Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk. *J Clin Periodontol* 2008; 117: 1668-74.
8. Sesso H, Buring J, Rafai N, Blake G, Gaziano J, Ridker P. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290: 2945-51.
9. Tsioufis C, Dimitriadis K, Antoniadis D, Stefanadis C, Kalikazaros I. Inter-relationships of microalbuminuria with the other surrogates of the atherosclerotic cardiovascular risk in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2004; 17: 470-6.
10. Campese V, Bianchi S, Bigazzi R. Association between hyperlipidaemia and microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int* 1999; 56: S10-S13.
11. Tsioufis C, Stefanadis C, Toutouza M, et al. Microalbuminuria is associated with unfavorable cardiac geometric adaptations in essential hypertensive subjects. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 249-54.
12. Tsioufis C, Tzioumis C, Marinakis N, et al. Microalbuminuria is closely related to impaired arterial elasticity in untreated patients with essential hypertension. *Nephron Clin Pract* 2003; 290: 2945-51.
13. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Di Bello V, Pontremoli R, Mariani M. Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 79-88.
14. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q et al. HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-6.
15. Mancina G, De Backer G, Dominiczak A, et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1751-62.
16. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory, and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005; 23: 697-701.
17. Tsioufis C, Stefanadis C, Antoniadis D, et al. Absence of any significant effects of circadian blood pressure variations on carotid artery elastic properties in essential hypertensive subjects. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 813-8.
18. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al for the American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantization of Two-Dimensional Echocardiograms. Recommendations for quantitation of left ventricular dimensions by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-67.
19. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 79-108.
20. Tsioufis C, Thomopoulos C, Soldatos N, et al. The conjoint detrimental effect of chronic periodontal disease and systemic inflammation on asymmetric dimethylarginine in untreated hypertensive subjects. *Atherosclerosis* 2010; 208: 258-63.
21. Pihlstrom BL. Periodontal disease assessment, diagnosis, and treatment planning. *Periodontology* 2000; 25: 37-58.
22. Higashi Y, Goto C, Jitsuiki D, et al. Periodontal disease is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension* 2008; 51: 446-53.
23. Paraskevas S, Huizinga J, Loos B. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 277-90.
24. Haraszthy V, Zambon J, Trevisan M, Zeid M, Genco R. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000; 71: 1554-60.
25. Metzler B, Schett G, Kleindienst R, et al. Epitope specificity of anti-heat shock protein 65/60 serum antibodies in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 536-41.
26. Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E, Offenbacher S. Relationship between periodontal disease and C reactive protein among adults in the Athero-

- sclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1172-9.
27. *Viazzi F, Leoncini G, Conti N, et al.* Microalbuminuria Is a Predictor of Chronic Renal Insufficiency in Patients without Diabetes and with Hypertension: The MAGIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1099-106.
28. *Fisher MA, Taylor GW.* A prediction model for chronic kidney disease includes periodontal disease. *J Periodontol* 2009; 80: 16-23.
29. *Missouris G, Kalaitzidis R, Cappuccio F, MacGregor G.* Gingival bleeding hyperplasia caused by calcium channel blockers. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 155-6.
30. *Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, et al.* American Journal of Cardiology; Journal of Periodontology. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editor's Consensus: Periodontitis and Atherosclerotic Cardiovascular Disease *Am J Cardiol* 2009; 104: 59-68.