

Μεταβολικό σύνδρομο και περιοδοντίτιδα

Ν. ΓΙΑΒΡΟΥΤΑ¹, Ι. ΒΟΥΡΟΣ²

Εργαστήριο Προληπτικής Οδοντιατρικής, Περιοδοντολογίας και Βιολογίας Εμφυτευμάτων, Οδοντιατρικό Τμήμα, Σχολή Επιστημών Υγείας Α.Π.Θ.

Metabolic syndrome and periodontitis

Ν. GIAVROUTA¹, Ι. VOUROΣ²

Department of Preventive Dentistry, Periodontology and implant Biology, School of Dentistry, Faculty of Health Sciences, AUTH

Περίληψη

Η παρούσα ανασκόπηση αποσκοπεί στη διερεύνηση και παρουσίαση δημοσιευμένων άρθρων σχετικά με την παθογένεια του μεταβολικού συνδρόμου και τη συσχέτισή του με την περιοδοντίτιδα, ώστε να διευκρινιστεί η ακριβής αλληλεπίδρασή τους. Το μεταβολικό σύνδρομο (Mets) είναι οργανικό σύνδρομο και χαρακτηρίζεται από ένα σύνολο επιμέρους μεταβολικών διαταραχών, που αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών παθήσεων (CVD), έχοντας ως κύρια χαρακτηριστικά την αντίσταση στην ινσουλίνη, την παχυσαρκία, την υπέρταση και τη δυσλιπιδαιμία. Η συνύπαρξη των προαναφερθέντων μεταβολικών δυσλειτουργιών δρα αρνητικά στον ανθρώπινο οργανισμό και οδηγεί σε αυξημένη εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων, διαβήτη ή ακόμα και πρόωρων θανάτων. Αντίστοιχα, η περιοδοντίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος των στηρικτικών ιστών του περιοδοντίου, μικροβιακής αιτιολογίας, που προοδευτικά οδηγεί στην καταστροφή τους. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ περιοδοντίτιδας και μεταβολικού συνδρόμου έχουν διερευνηθεί κατά βάση με μελέτες διατομής. Η υποτιθέμενη σύνδεσή τους μπορεί να σχετίζεται με κοινούς παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων γενετικών πολυμορφισμών, παραγόντων συμπεριφοράς όπως το κάπνισμα, η διατροφή, η σωματική άσκηση, καθώς και κοινωνικοοικονομικών παραγόντων. Οι βασικοί, ωστόσο, μηχανισμοί της σύνδεσής τους περιλαμβάνουν τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και το οξειδωτικό στρες. Οι κυτοκίνες, όπως η IL-6, ο TNF-α, η αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, επάγουν τις διαδικασίες φλεγμονής και συνυπάρχουν τόσο στην περιοδοντίτιδα όσο και στο μεταβολικό σύνδρομο. Το οξειδωτικό στρες σχετίζεται με την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου που οδηγούν σε μια προφλεγμονώδη κατάσταση και ευνοούν την εγκατάσταση ή και εξέλιξη των δύο νόσων.

Λέξεις κλειδιά: αντίσταση στην ινσουλίνη, μεταβολικό σύνδρομο, περιοδοντική νόσος, περιοδοντίτιδα

Summary

Metabolic syndrome (Mets) is a combination of disorders that increase the risk of developing cardiovascular disease (CVD). These conditions include insulin resistance, obesity, hypertension and dyslipidemia. The coexistence of the above mentioned metabolic dysfunctions, leads to an increased incidence of cardiovascular events, diabetes or even death. Periodontitis is an oral infection attributed to bacteria combined with an assailable host, having as consequence the destruction of periodontal tissues. It can be marked as a low-grade systemic inflammation by release of pro inflammatory cytokines and elevation of C-reactive protein (CRP). Hence, periodontitis has been implicated in participating in various pathological condition. The present review aims to collect and analyze the existing literature data, which refer to the pathogenesis of the metabolic syndrome and its relationship to periodontitis, in order to examine their interaction.

Key words: insulin resistance, metabolic syndrome, periodontal disease, periodontitis

¹ Χειρουργός Οδοντίατρος

² Καθηγητής Περιοδοντολογίας και Βιολογίας Εμφυτευμάτων ΑΠΘ

¹ DDS

² Professor

Εισαγωγή

Το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ), μια νέα σχετικά νοσολογική οντότητα, είναι ένας όρος που υποδηλώνει ένα σύνολο καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, μεταβολικής προέλευσης, που έχουν στενή σχέση, κατά κύριο λόγο, με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Χαρακτηρίζεται από τη συνύπαρξη παχυσαρκίας, δυσλιπιδαιμίας, αρτηριακής υπέρτασης και διαταραχών του σακχάρου αίματος¹. Ως διαγνωστικά κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου, με βάση το NCEP, ATP III, θεωρούνται τα ακόλουθα:

- Κεντρικού τύπου παχυσαρκία [(περιφέρεια μέσης για τους άνδρες > 102 εκ. (40 ίντσες) και για τις γυναίκες > 88 εκ. (35 ίντσες)]
- Αρτηριακή πίεση (ΑΠ) >130 mmHg συστολική και > 85 mmHg διαστολική
- Τριγλυκερίδια αίματος νηστείας >150 mg/dl. (1.69 mmol/L)
- Χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL-C) ορού <40 mg/dl (1.04 mmol/L) για τους άνδρες και <50 mg/dl (1.28 mmol/L) για τις γυναίκες
- Επίπεδα γλυκόζης νηστείας >110 mg/dl (6.1 mmol/L)

Η παρουσία τουλάχιστον τριών από τα παραπάνω κριτήρια θεωρείται απαραίτητη για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου². Στα κριτήρια αυτά έχουν προστεθεί τα τελευταία χρόνια και άλλα χαρακτηριστικά, όπως διαταραχές της ηλεκτρικής του αίματος (αυξημένη συγκέντρωση ιωδογόνου και αναστολέα του ενεργοποιητή του πλάσμινογόνου τύπου 1 PAI-1), υπερούρχειμια (αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος), μικρολευκωματινουρία (ρυθμός απέκκρισης λευκώματος στα ούρα >20 μg/min ή σχέση λευκωματίνης/κρεατινίνης), αντίσταση στη λεπτίνη (πρωτεΐνη που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα του σώματος και που βοηθά στην απώλεια βάρους), αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών παραγόντων (ιντερλευκίνες, TNF-α), αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες³.

Η χρόνια περιοδοντίτιδα, αντίστοιχα, αποτελεί μια φλεγμονώδη νόσο των στηρικτικών ιστών του περιοδοντίου, μικροβιακής αιτιολογίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει προοδευτικά σε καταστροφή τους. Τα χαρακτηριστικά της περιλαμβάνουν αιμορραγία, οίδηματώδη ούλα, κινητικότητα, ερυθρότητα, ύπαρξη περιοδοντικών θυλάκων, κλινική απώλεια πρόσφυσης, υφιστάσεις, μετακινήσεις δοντιών και απώλεια δοντιών σε προχωρημένες καταστάσεις. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η περιοδοντίτιδα ευνοεί την εγκατάσταση και την εξέλιξη συστηματικών νόσων, έχοντας αρνητική επίδραση στην υγεία⁴.

Αιτιοπαθογένεια του Μεταβολικού Συνδρόμου

Αιτιολογία

Το μεταβολικό σύνδρομο προσβάλλει το 25% των ενηλίκων με αυξημένη εμφάνιση σε προχωρημένες ηλικίες⁵. Αυτό οφείλεται στην υιοθέτηση ενός γενικότερου τρόπου ζωής με έλλειψη σωματικής άσκησης, υψηλή θερμιδική διατροφή, αλλά και χαμηλό βάρος γέννησης και αύξηση του σωματικού βάρους από την πρώιμη παιδική ηλικία, εξαιτίας γενετικής προδιάθεσης για ενδοκοιλιακή συσσώρευση λίπους⁶. Η παχυσαρκία φαίνεται να είναι η αφετηρία για το μεταβολικό σύνδρομο, διότι αποτελεί προφλεγμονώδη κατάσταση που συνοδεύεται από την έκκριση παραγόντων φλεγμονής, οι οποίοι δρουν στους υποδοχείς της ινσουλίνης δημιουργώντας ινσουλινοαντίσταση και υπεργλυκαιμία. Μια δεύτερη θεωρία καθιστά ως εκλυτικό παράγοντα την ινσουλινοαντίσταση, η οποία ευνοεί την εμφάνιση διαταραχών στον μεταβολισμό των λιπιδίων, την αρτηριακή υπέρταση και τη δημιουργία αθηρωματικών πλάκων⁷. Τέλος, αθροιστικά ίσως συμβάλλουν η έλλειψη υποδόριου λιπώδους ιστού, η χαμηλή σκελετική μυϊκή μάζα και η χρήση αντιρετροϊκών φαρμάκων. Αποτέλεσμα όλων αυτών, είναι ο υψηλός κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών νόσων, εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου και διαβήτη τύπου II⁶.

Παθογένεια του μεταβολικού συνδρόμου

- Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η ινσουλίνη, υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι μια ορμόνη που εκκρίνεται από τα βήτα κύτταρα του παγκρέατος και είναι απαραίτητη για την πρόσληψη της γλυκόζης στα κύτταρα του σώματος, όπου χρησιμοποιείται για να παράγει ενέργεια⁸. Αντίσταση στην ινσουλίνη ονομάζεται η αδυναμία της, παρά την αυξημένη παρουσία της, να εισάγει τη γλυκόζη στο εσωτερικό των κυττάρων⁹, με αποτέλεσμα τη μη καύση και παραγωγή ενέργειας για το κύτταρο. Ακόμη, ορίζεται και ως η αδυναμία να εμποδίζει τη λιπόλυση¹⁰, δηλαδή τη διάσπαση των αποθηκευμένων τριγλυκεριδίων και την έξοδο των λιπαρών οξέων από τις αποθήκες τους προς την κυκλοφορία του αίματος.

Όταν υπάρχει αντίσταση στην ινσουλίνη το πάγκρεας αναγκάζεται να παράγει περισσότερη ποσότητα από το φυσιολογικό⁹, πράγμα που σταδιακά μπορεί να οδηγήσει σε εξάντληση των β-κυττάρων. Αποτέλεσμα αυτού, είναι η γλυκόζη να παραμένει σε υψηλότερα επίπεδα στο αίμα, δηλαδή να εμφανίζεται ο διαβήτης τύπου 2¹¹. Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να χαρακτηριστεί επομένως, ως ένα προδιαβητικό στάδιο. Είναι χαρακτηριστικό άλλωστε, ότι οι ασθενείς που παρουσιάζουν κάποια από τα στοιχεία του μεταβολικού συνδρόμου εμφανίζουν σε ποσοστό πάνω από 60% αντίσταση στην ινσουλίνη.

Ο βασικός συντελεστής στην ανάπτυξη της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι η υπερβολική κυκλοφορία λιπαρών

οξέων, λόγω του αυξημένου ενδοκοιλιακού λίπους. Τα λιπαρά οξέα προκαλούν μειωμένη δέσμευση ινσουλίνης από τους υποδοχείς, άρα και ελάττωση πρόσληψης γλυκόζης από τα μυϊκά κύτταρα, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση ελεύθερης γλυκόζης στην κυκλοφορία και την υπερινσουλιναιμία.

Στο ήπαρ αντίστοιχα, η παρουσία των λιπαρών οξέων εμποδίζει τη μετατροπή της γλυκόζης σε γλυκογόνο, με αποτέλεσμα την αύξηση της γλυκόζης των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL) και του επιπέδου των τριγλυκεριδίων¹². Η αδυναμία της ινσουλίνης να καταστείλει την σύνθεση γλυκόζης στο ήπαρ, το πιθανότερο είναι να σχετίζεται με τη διαταραγμένη καταστολή της λιπόλυσης των ελευθέρων λιπαρών οξέων. Έτσι, η αυξημένη συγκέντρωση ελευθέρων λιπαρών οξέων και η αντίσταση στη λιπολυτική δράση της ινσουλίνης συμβάλλουν πιθανότατα στην επιδείνωση της υπεργλυκαιμίας λόγω των αλληλεπιδράσεων μεταξύ ελευθέρων λιπαρών οξέων και μεταβολισμού της γλυκόζης, τόσο στο ήπαρ όσο και στους σκελετικούς μύες¹³.

• Παχυσαρκία και αυξημένη περιφέρεια μέσης

Το βασικό σημείο του συνδρόμου είναι η παχυσαρκία κεντρικού τύπου που χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη λιπώδους ιστού γύρω από τη μέση, τον κορμό αλλά και τα σπλάχνα. Η εκλεκτική εναπόθεσή του στην κοιλιά οφείλεται σε ορμονικούς και γονιδιακούς παράγοντες, κακή διατροφή και καθιστική ζωή. Αρκετό λίπος συσσωρεύεται γύρω από τα νεφρά¹⁴, στη μεμβράνη που συγκρατεί το λεπτό έντερο και το ήπαρ, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει την έκκριση ορμονών και ανεπιθύμητες δράσεις στους ιστούς.

Το σπλαχνικό λίπος διαφέρει από αυτό που βρίσκεται κάτω από το δέρμα, διότι είναι πιο ενεργό και κυκλοφορεί ευκολότερα στο αίμα, όταν υπάρχει αντίσταση στην ινσουλίνη. Σύμφωνα με διάφορες θεωρίες, η αύξηση του σπλαχνικού λιπώδους ιστού, οδηγεί σε υψηλότερο ρυθμό ροής

των ελευθέρων λιπαρών οξέων, που προέρχονται από το λιπώδη ιστό στο ήπαρ, ενώ η αύξηση του υποδόριου λίπους στην κοιλιά είναι ικανή να απελευθερώσει και προΐοντα λιπολύσεως στη συστηματική κυκλοφορία¹².

Η κεντρικού τύπου παχυσαρκία εκφράζεται ως δείκτης σωματικού λίπους και μπορεί εύκολα να εκτιμηθεί με τη μέτρηση του δείκτη μάζας σώματος (BMI) και της περιφέρειας της μέσης (WC). Ο δείκτης μάζας σώματος, ως ο πιο ενδεδειγμένος τρόπος για τη μέτρηση της παχυσαρκίας, υπολογίζεται με το πηλίκο του βάρους (σε κιλά) δια του τετραγώνου του ύψους (σε μέτρα), ενώ αντίστοιχα η περιφέρεια της μέσης υπολογίζεται απλά και εύκολα με τη χρήση μιας μεζούρας στο ύψος του ομφαλιού¹⁵.

Τα εθνικά ινστιτούτα υγείας έχουν συστήσει δείκτη μάζας σώματος σε επιτρεπτά όρια μεταξύ 25 και 30 kg/m² (Πίνακας I) και περίμετρο μέσης 94 cm σε άνδρες και 80 cm σε γυναίκες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για την υγεία και 102cm σε άνδρες και 88 cm σε γυναίκες, όπου τα άτομα διατρέχουν υψηλό κίνδυνο⁶. Πρόσφατα, άλλοι δείκτες της κοιλιακής παχυσαρκίας, όπως ο λόγος ισχίου-μέσης (WHR) και ο λόγος ύψους-μέσης (WHtR), έχουν αναφερθεί ότι αποτελούν καλύτερες παραμέτρους εκτίμησης των καρδιαγγειακών και μεταβολικών παραγόντων κινδύνου¹⁶.

• Δυσλιπιδαιμία

Οι ασθενείς που εμφανίζουν σπλαχνική παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη εμφανίζουν συχνότερα υπερλιπιδαιμία. Τα βασικά στοιχεία της δυσλιπιδαιμίας είναι οι αυξημένες λιποπρωτεΐνες πλούσιες σε τριγλυκερίδια (TRLs), οι λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (HDL) και οι λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL)¹⁷. Η δυσλιπιδαιμία οδηγεί σε σταθερές αλληλαγές των ελευθέρων λιπαρών οξέων, αυξημένη ποσότητα τριγλυκεριδίων, αυξημένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας και χαμηλότερο επίπεδο της χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας¹⁸. (Πίνακας II)

Η αυξημένη ποσότητα των τριγλυκεριδίων οφείλεται

<i>Πίνακας I. Ταξινόμηση δείκτη μάζας σώματος και περιφέρειας μέσης σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου</i>			
BMI (δείκτης μάζας σώματος)			
Άνδρες και γυναίκες	18-24,9kg/m ²	25-29,9kg/m ²	≥30kg/m ²
Κατηγορία	φυσιολογικό βάρος	υπέρβαρο	παχυσαρκία
Κίνδυνος νόσου	χαμηλός	αυξημένος	υψηλός
WC (περιφέρεια μέσης)			
Άνδρες	<94cm	94-101,9cm	≥102cm
Γυναίκες	<80cm	80-87,9cm	≥88cm
Κατηγορία	φυσιολογική κατανομή λίπους	μέτρια συσσώρευση σπλαχνικού λίπους	υψηλή συσσώρευση σπλαχνικού λίπους

<i>Πίνακας II. Διαταραχές λιποπρωτεϊνών σε ασθενείς με σπλαχνική παχυσαρκία</i>
• Χαμηλή HDL-C
• Υψηλά τριγλυκερίδια
• Μεταγευματική υπερλιπιδαιμία
• Δομικές μεταβολές των LDL
• Σχετικά αμετάβλητα επίπεδα LDL

στην υψηλή παραγωγή λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL), των ενδιάμεσων ποσότητας λιποπρωτεϊνών (IDL) και στην ταυτόχρονη μείωση του καταβολισμού τους, ως απόρροια της αύξησης στα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό στην κυκλοφορία¹⁹. Η ινσουλίνη είναι ικανή να αποτρέψει την έκκριση του VLDL στη συστηματική κυκλοφορία υπό κανονικές συνθήκες. Σημαντική διαταραχή των λιποπρωτεϊνών στο μεταβολικό σύνδρομο είναι και η μείωση της χοληστερόλης HDL, λόγω των μεταβολών στη σύνθεση και στο μεταβολισμό της. Εκτός από την HDL και η σύνθεση της LDL τροποποιείται, είτε χωρίς αλληλαγή είτε με αύξηση του LDL τριγλυκεριδίου¹².

• Υπέρταση

Η σχέση μεταξύ της αντίστασης στην ινσουλίνη και της υπέρτασης έχει εδραιωθεί¹². Η ινσουλίνη λειτουργεί ως αγγειοδιασταλτικό, όταν χορηγείται ενδοφλεβίως σε ανθρώπους με φυσιολογικό βάρος²⁰, έχοντας παράλληλα δευτερογενείς επιδράσεις στην επαναρόφηση του νατρίου στους νεφρούς. Στην περίπτωση που υπάρχει αντίσταση στην ινσουλίνη, παρατηρείται αγγειοσύσπαση και αύξηση της αρτηριακής πίεσης²¹. Σε άτομα με σπλαχνική παχυσαρκία, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα μπορούν να προκαλέσουν σχετική αγγειοσυστολή, ενώ παρατηρείται και αυξημένη ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, γεγονός που επιτείνει την υπέρταση²². Τέλος, η υπερινσουλιναίμια μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη δραστηριότητα συμπαθητικού νευρικού συστήματος (SNS), κατακράτηση μεγάλης ποσότητας νατρίου στο νεφρό, αύξηση της πίεσης του αίματος και κατ'επέκταση υπέρταση¹².

Περιοδοντική νόσος και συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου

Περιοδοντική νόσος και παχυσαρκία

Έχει προταθεί ότι η παχυσαρκία είναι ο δεύτερος ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου περιοδοντικής καταστροφής, μετά το κάπνισμα²³. Ο υποκείμενος βιολογικός μηχανισμός της μεταξύ τους σχέσης, δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, παρόλα αυτά, οι κυτοκίνες και οι ορμόνες του λιπώδους ιστού μπορεί να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο²⁴. Η περιοδοντίτιδα προκαλεί αλληλαγές στη λειτουργία των ανοσοκυττάρων, γεγονός που επηρεάζει τον μεταβολισμό των λιπιδίων

μέσω ενός μηχανισμού που περιλαμβάνει προφλεγμονώδεις κυτοκίνες. Ο βακτηριακός λιποπολυσακχαρίτης (LPS) και οι ενδοτοξίνες των gram- βακτηρίων φαίνεται ότι πυροδοτούν την περιοδοντική φλεγμονή και καταστροφή, επάγοντας την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IL-1β, ο TNF-α, η IL-6 που εν τέλει, τροποποιούν τον μεταβολισμό του λίπους και προάγουν την υπερλιπιδαιμία²⁵. Οι σημαντικότερες αδιποκυτοκίνες είναι TNF-α, η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη και η αντιστατίνη, οι οποίες μπορούν να ρυθμίσουν την περιοδοντική απόκριση.

Λεπτίνη: Πλειοτροπική ορμόνη που ρυθμίζει την όρεξη και το βάρος, κυρίως μέσω ενός κεντρικού μηχανισμού που περιλαμβάνει τον υποθάλαμο²⁶. Η παχυσαρκία αποτελεί μια κατάσταση αντίστασης ως προς τη λεπτίνη, αυξάνοντας τα επίπεδα κυκλοφορίας της. Στην περιοδοντίτιδα, σύμφωνα με έρευνα των Karthikeyan και συν. υπάρχει μια σημαντική αρνητική συσχέτιση της λεπτίνης στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής (GCF) και συνδέεται σημαντικά με την αύξηση της κλινικής απώλειας πρόσφυσης και τη βαρύτητα της νόσου. Τα επίπεδα της λεπτίνης αυξάνονται στον ορό του αίματος, είτε λόγω αγγειοδιαστολής εξαιτίας της φλεγμονής των ούλων είτε ως αμυντικός μηχανισμός για την καταπολέμηση της περιοδοντικής φλεγμονής²⁷.

Παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (TNF-α): Εκκρίνεται από μακροφάγα που συσσωρεύονται στον κοιλιακό λιπώδη ιστό²⁸. Αυξημένες ποσότητες TNF-α που απελευθερώνονται από το ήπαρ και τους περιοδοντικούς ιστούς ίσως αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη²⁹, την παραγωγή C- αντιδραστικών πεπτιδίων και τη γενικότερη φλεγμονή³⁰. Ο TNF-α είναι ισχυρός αναστολέας της αδιπονεκτίνης, μιας σημαντικά αντιφλεγμονώδους αδιποκίνης.

Αδιπονεκτίνη: Ορμόνη που εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό και εμπλέκεται στον μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων. Τα επίπεδα αδιπονεκτίνης μειώνονται σε άτομα με παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη ή διαβήτη τύπου 2³¹, διότι δρα ως αναστολέας στη φλεγμονώδη διαδικασία³². Έχει αντιφλεγμονώδη και αγγειοπροστατευτική δράση, η οποία οφείλεται στην καταστολή του TNF-α και της IL-6, μαζί με την επαγωγή του ανταγωνιστή υποδοχέα IL-1. Σύμφωνα με τον Iwagama και συν. η αδιπονεκτίνη ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση στους ινοβλάστες των ούλων σε ποντίκια, προάγει την οστεογένεση και συμβάλλει στην επούλωση τραυμάτων και την αναγέννηση των ιστών³³.

Αντιστατίν: Εκφράζεται σε χαμηλά επίπεδα στα λιποκύτταρα και σε υψηλά στα μονοκύτταρα λευκοκύτταρα, μακροφάγα, κύτταρα του σπλήνα και του μυελίου των οστών. Προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (IL-1, IL-6, TNF-α) αυξάνουν την έκφραση της αντιστατίνης στα περιφερικά μονοκύτταρα³⁴. Συνδέεται στενά τόσο με την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον σακχαρώδη διαβήτη όσο και με φλεγμονώδεις διεργασίες³⁵. Σε μελέτες των Furugen και συν. αποδείχθηκε ότι τα επίπεδα του ορού ήταν υψηλότερα σε άτομα που εμφανίζουν περιοδοντίτιδα από ότι σε υγιή, δείχνοντας μια θετική συσχέτιση με την αιμορραγία κατά την ανίχνευση³⁴.

Ιντερλευκίνη-6: Εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό. Τα αυξημένα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6 έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, λιπώδη και αύξηση βάρους²⁸. Η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) δρα και ως προφλεγμονώδης και αντιφλεγμονώδης κυτοκίνη³⁵ και σχετίζεται με την καταστροφή οστού σε προχωρημένη περιοδοντική νόσο³⁶. Το επίπεδο της IL-6 στον ορό, των ατόμων με περιοδοντίτιδα, βάση ερευνών βρέθηκε υψηλότερο από αυτό των υγιών μαρτύρων³⁷.

Αναστολείς ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (PAI-1): Είναι μια πρωτεΐνη, μέλος της οικογένειας αναστολέων σερίνης-πρωτεάσης³⁸ που παράγεται από το ενδοθήλιο, αιθλία εκκρίνεται και από άλλους τύπους ιστών, όπως ο λιπώδης. Σχετίζεται με την πήξη του αίματος και ελέγχει το ινωδολυτικό σύστημα³⁹. Ο PAI-1 μπορεί να μειώσει τη ροή αίματος στο περιοδόντιο των παχύσαρκων ασθενών και να προάγει την ανάπτυξη περιοδοντίτιδας²⁵.

Περιοδοντική νόσος και αντίσταση στην ινσουλίνη/ διαβήτης τύπου II

Ο διαβήτης και η περιοδοντική νόσος είναι δύο χρόνιες ασθένειες που έχουν θεωρηθεί βιολογικά συνδεδεμένες αμφίδρομα⁴⁰. Η αντίσταση στην ινσουλίνη συνοδεύεται από την αύξηση των επιπέδων φλεγμονωδών κυτοκινών και μεσολαβητών φλεγμονής όπως η IL-1β και 6, ο TNF-α, στοιχεία που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της περιοδοντίτιδας⁴¹. Η υπεργλυκαιμία και ο σχηματισμός των τελικών προϊόντων της γλυκοζυλίωσης (AGEs) είναι μερικοί από τους πιθανούς τρόπους που οδηγούν στις αγγειακές επιπλοκές του διαβήτη και εμπλέκονται ταυτόχρονα στη φυσιολογία της περιοδοντίτιδας σε διαβητικά άτομα. Οι ασθενείς με διαβήτη είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση περιοδοντικής νόσου εξαιτίας μεταβολών των πολυμορφικών λευκοκυττάρων και των αλληλαγών στον μεταβολισμό του κολλαγόνου. Ο σχηματισμός των AGEs επηρεάζει τη σταθερότητα του κολλαγόνου και την αγγειακή ακεραιότητα⁴². Τα AGEs ενεργοποιούν μακροφάγα, τα οποία με τη σειρά τους προκαλούν έκκριση κυτοκινών και μεσολαβητών φλεγμονής, οδηγώντας σε καταστροφή συνδετικού και οστίτη ιστού. Στον αντίποδα, η περιοδοντίτιδα, όντας μια νόσος χρόνιας φλεγμονής, θα μπορούσε να απορρυθμίσει το

γλυκαιμικό έλεγχο σε άτομα που ήδη έχουν διαβήτη. Κοινό σημείο, επομένως, αποτελούν οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες που οδηγούν σε αντίσταση στην ινσουλίνη και σε χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της περιοδοντίτιδας⁴³.

Περιοδοντική νόσος και υπερλιπιδαιμία

Η σχέση μεταξύ περιοδοντίτιδας και δυσλιπιδαιμίας φαίνεται να είναι αμφίπλευρη. Δεν είναι σαφές εάν η περιοδοντική νόσος επηρεάζει τον μεταβολισμό των λιπιδίων ή αν οι καταστάσεις που συνδέονται με τη δυσλιπιδαιμία βλάπτουν τους περιοδοντικούς ιστούς⁴⁴. Έχει προταθεί ότι η δυσλιπιδαιμία οδηγεί σε προφλεγμονώδη κατάσταση και οδηγεί περαιτέρω σε αύξηση των επιπέδων προφλεγμονωδών κυτοκινών και οξειδωτικού στρες⁴⁵. Η υπερλιπιδαιμία έχει μια απορρυθμιστική δράση στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και την επούληση των ιστών, αυξάνοντας την ευαισθησία σε φλεγμονές, όπως η περιοδοντίτιδα⁴⁶. Έχει αποδειχθεί επίσης ότι άτομα με περιοδοντική νόσο έχουν υψηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης χοληστερόλης και τριγλυκερίδια, σε σύγκριση με περιοδοντικά υγιή άτομα⁴⁷. Η μεταβολή της δομής των ανοσοκυττάρων εξαιτίας των λιπιδίων και η αύξηση του ορού των προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως ο TNF-α και η IL-1β από τη χρόνια περιοδοντίτιδα, υπέδειξαν την αλληλεπίδραση των δύο καταστάσεων⁴⁶.

Περιοδοντική νόσος και υπέρταση

Η υπέρταση θεωρείται ακόμη ένας παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι φλεγμονώδεις, ανοσοολογικές και χημικές δραστηριότητες που συμμετέχουν, προκαλούν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και την καταστροφή του επιθηλίου. Επιτρέπεται έτσι η είσοδος ενδοτοξινών και εξωτοξινών στην κυκλοφορία του αίματος, η οποία μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση αθηρογένεσης και θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Η προσβολή των τοιχωμάτων των αγγείων από περιοπαθογόνα βακτήρια προωθεί μια φλεγμονώδη απόκριση, η οποία προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Στην υπέρταση, οι αλληλαγές στη μικροκυκλοφορία μπορεί να προκαλέσουν ισχαιμία στο περιοδόντιο, γεγονός που ευνοεί την περιοδοντική νόσο⁴⁸. Το οξειδωτικό στρες και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συγκαταλέγονται μεταξύ των βασικότερων παραγόντων στην ανάπτυξη της υπέρτασης. Οι φλεγμονώδεις δείκτες αυξάνονται σε υπέρτατους ασθενείς με περιοδοντίτιδα. Έχουν διεξαχθεί διάφορες έρευνες για την αξιολόγηση της εμπλοκής της περιοδοντίτιδας στην έναρξη και την εξέλιξη της υπέρτασης, ωστόσο δεν έχει εξακριβωθεί ο ακριβής της ρόλος⁴⁹.

Κοινοί αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί σε περιοδοντίτιδα και μεταβολικό σύνδρομο

Έχει αναφερθεί ότι η σχέση μεταξύ περιοδοντίτιδας και μεταβολικού συνδρόμου μπορεί να είναι αμφίδρομη⁵⁰.

<i>Πίνακας III. Χαρακτηριστικά συγκριτικών μελετών για τη συσχέτιση της περιοδοντικής νόσου και του μεταβολικού συνδρόμου</i>				
Συγγραφείς	Χαρακτηριστικά δείγματος	Κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Lillian Bensley και συν. 2011	672 γυναίκες και άντρες >25 ετών	ΠΜ, HDL, LDL, γλυκόζη, ΑΠ, κάπνισμα, στρες	1,5 φορά↑ πιθανότητα Mets σε άτομα με προχωρημένη ΠΤ, 1,4 φορές ↑ σε χρόνιες νόσους άτομα με σοβαρή ΠΝ	Άτομα με προχωρημένη ΠΤ ↑χρόνιες ασθένειες και Mets, απ' ότι χωρίς ΠΤ
Morita και συν. 2010	1023 άτομα, άντρες και γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας 37, 3	ΒΘ, ΑΠ, HDL, LDL	ΠΝ↑ 1,4 - 2,2 φορές πιθανότητα ανάπτυξης 1 ή 2 συνιστωσών του Mets	ΠΝ επιδρά αρνητικά στην εξέλιξη κάποιων συστατικών του Mets
Kobayashi και συν. 2012	925 άτομα	Βούρτσισμα ≤1, 2 ή ≥3 φορές ημερησίως, τριγλυκερίδια, CRP		↑της συχνότητας βουρτσίσματος ↓ εμφάνιση Mets, ↓ φλεγμονής
Lopez NJ και συν. 2012	165 άτομα ΟΘ: ριζική απόξεση, αντιβιοτικά, ΟΕ: υγιεινή, υπερουλική απόξεση	LDL, HDL, γλυκόζη, BMI, CRP, συγκέντρωση ινωδογόνου, ΚΑΠ, ΒΘ	Περιοδοντικές παράμετροι βελτιώθηκαν 3 μην. μετά, ιδίως στην ΟΘ, 9-12μην. ↓CRP στις 2 ομάδες	↓περιοδοντικής φλεγμονής οδηγεί σε σημαντική ↓ CRP μετά από 9μην. σε άτομα με Mets
Swati Pradeep και συν. 2014	200 άτομα, 100 με Mets και 100 υγιή	σπλαχνική παχυσαρκία, ΑΠ, τριγλυκερίδια, HDL, γλυκόζη, CRP, ΟΔ, ΒΘ, ΚΑΠ	3 μεταβολικά συστατικά και CRP σχετίζονταν με το ΒΘ στα άτομα με Mets	Σημαντική συσχέτιση Mets και ΠΤ και η σπλαχνική παχυσαρκία ο σημαντικότερος παράγοντας
Jaramillo και συν. 2016	651 άτομα, 220 υγιή και 431 με ΠΤ	Κάπνισμα, καταγωγή, γλυκόζη	Το Mets ↑εμφάνιση στα άτομα με ΠΤ (6,3%) απ' ότι στην ομάδα ελέγχου (3,2%)	Θετική είναι η συσχέτιση μεταξύ Mets και ΠΤ, αντίσταση στην γλυκόζη ισχυρότερος παράγοντας
Musskopf και συν. 2016	363 άτομα με Mets	Προχωρημένη ΠΤ, μέσο ΒΘ ≥2,4mm, μέση ΑΠ ≥2mm, ηλικία, φύλο, κάπνισμα, εκπαίδευση	Mets συσχετιζόταν με απώλεια δοντιών(>6 δόντια), Mets ↑ ΠΤ σε άτομα 41-60 ετών με ΑΠ ≥2mm, όχι συσχέτιση σε ΒΘ ≥2,4mm	Ασθενείς με Mets ↑ κίνδυνο απώλειας πρόσφυσης και απώλειας δοντιών
Kumar και συν. 2016	259 άτομα, 130 με χρόνια ΠΤ, 129 μάρτυρες	Παχυσαρκία, ΑΠ, ΠΜ, HDL, LDL, τριγλυκερίδια, γλυκόζη, 3-4mm (μέτρια), 5mm (σοβαρή)	ΠΜ και τριγλυκερίδια ↑ στα άτομα με ΠΤ. ΑΠ και γλυκόζη ↑ αλλά στατιστικά ασήμαντες τιμές	Ισχυρή συσχέτιση μεταξύ χρόνιας ΠΤ και Mets σε μερικούς παράγοντες
Kim Os και συν. 2017	5078 άντρες > 50 ετών	Ερωτηματολόγια, φυσική κατάσταση, βιοχημικές εξετάσεις ΒΘ ≥4mm, ΚΑΠ ≥4mm	Η εμφάνιση Mets ήταν 32,3%, 36,2% και 45,9% σε άντρες με καθόλου ή αρχόμενη, μέτρια και προχωρημένη ΠΤ αντίστοιχα.	Όσο ↑ βαρύτητα ΠΤ, ↑ και εμφάνιση Mets. Η περιοδοντική φλεγμονή ίσως δρα συνεργικά στο Mets
Pham T. και συν. 2018	412 άτομα, 114 άντρες, 298 γυναίκες, με μέσο όρο ηλικίας 57,8 έτη. 206 άτομα με Mets, 206 υγιή	ΔΠ, ΟΔ, ΒΘ, ΚΑΠ, στοματικές συνήθειες, κάπνισμα	Μέτρια και προχωρημένη ΠΤ με βάση τον ΟΔ, το ΒΘ και την ΑΠ ήταν ↑στην ομάδα με Mets	Προχωρημένη ΠΤ τα άτομα με Mets και η βαρύτητα ↑ όσο ↑ ο αριθμός των συστατικών του Mets. Τα άτομα με υψηλούς περιοδοντικούς δείκτες έχουν ↑ κίνδυνο εμφάνισης Mets

* Mets: μεταβολικό σύνδρομο, ΠΤ: περιοδοντίτιδα, ΠΝ: περιοδοντική νόσο, ΒΘ: βάθος θυλάκου, ΚΑΠ: κλινική απώλεια πρόσφυσης, ΔΠ: δείκτης πλάκας, ΟΔ: ουλικός δείκτης, ΠΜ: περιφέρεια μέσης, ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΟΑ: οστική απώλεια, ΟΘ: ομάδα θεραπείας, ΟΕ: ομάδα ελέγχου

Ως κοινός παρονομαστής της παθολογίας των δύο νόσων μπορεί να θεωρηθεί το οξειδωτικό στρες που πυροδοτεί αλλοιωτικές επιδράσεις στους ιστούς και μπορεί να οδηγήσει ακόμα και σε σοβαρές συστηματικές επιπλοκές, όπως οι καρδιαγγειακές νόσοι. Στους ασθενείς που πάσχουν από μεταβολικό σύνδρομο, το οξειδωτικό στρες είναι υψηλότερο σε σχέση με τους μη πάσχοντες και η αντιοξειδωτική άμυνα είναι μειωμένη. Ακόμη, διαταράσσεται η ισορροπία μεταξύ παραγωγής και αδρανοποίησης των ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS), οι οποίες, σε συνθήκες οξειδωτικού στρες, προκαλούν κυτταρική δυσλειτουργία και βλάβη. Αποτέλεσμα αυτών, τα προϊόντα της οξειδωτικής βλάβης να είναι αυξημένα στον ορό του αίματος και να οδηγούν σε προφλεγμονώδη κατάσταση⁵¹.

Η παχυσαρκία, ως βασικό συστατικό του μεταβολικού συνδρόμου, σχετίζεται στενά με ενδοθηλιακή βλάβη των αγγείων που προκαλείται από το οξειδωτικό στρες. Η θερμιδική περίσσεια και το σπληνικό λίπος δεν καταβολίζονται μέσω διαδικασιών καύσης, πράγμα που οδηγεί σε υψηλές τιμές ROS. Κάποια HDL-C υποκλάσματα παρουσιάζουν αντιοξειδωτική δραστηριότητα, η οποία μειώνεται σε άτομα που πάσχουν από μεταβολικό σύνδρομο. Η μείωση συσχετίζεται επίσης, με το οξειδωτικό στρες και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η παχυσαρκία επομένως, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση διαφόρων κυτοκινών στον οργανισμό, οι οποίες μπορούν περαιτέρω να επιτείνουν την περιοδοντική φλεγμονή και να απορρυθμίσουν την ισορροπία μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών διεργασιών⁵².

Από την άλλη μεριά, κατά τη φάση της περιοδοντικής φλεγμονής, οι τοπικά παραγόμενες κυτοκίνες, τα περιοπαθογόνα βακτήρια και ο LPS εισάγονται στη συστηματική κυκλοφορία και ευνοούν την εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου. Προκαλείται αύξηση της αμυντικής δραστηριότητας των ουδετερόφιλων, η οποία συνεπάγεται αύξηση της οξειδωτικής δράσης, καταλήγοντας σε υπεροξείδωση και οξειδωτικό στρες⁵¹. Συνέπεια της χρόνιας περιοδοντικής νόσου είναι και η σύνθεση προφλεγμονωδών κυτοκινών από τον περιοδοντικό ιστό ή από τα φλεγμονώδη κύτταρα της κυκλοφορίας. Οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως η IL-6, ο TNF- α , η αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, επάγουν τις διαδικασίες φλεγμονής, η οποία στη συνέχεια ευνοεί την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπεργλυκαιμία.

Ταυτόχρονα, η περιοδοντική φλεγμονή, αυξάνοντας τα επίπεδα κυτοκινών, προάγει περαιτέρω τη λιπώδη συσσώρευση. Πολλές κυτοκίνες, συμπεριλαμβανομένης της IL-6, IL-1, του TNF- α , διεγείρουν τη σύνθεση των ηπατικών ελεύθερων λιπαρών οξέων, με αποτέλεσμα την αυξημένη σύνθεση χαμηλής πυκνότητας πρωτεϊνών και υπερτριγλυκεριδαίμιας. Η ύπαρξη λιπαρών οξέων, σε μεγάλες ποσότητες, αυξάνει την παραγωγή ROS, γεγονός που αυξάνει τη φλεγμονώδη απόκριση και την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Σύμφωνα με τα παραπάνω υπάρχουν ενδείξεις, ότι οι παθογενετικοί μηχανισμοί της περιοδοντίτιδας έχουν κοινά χαρακτηριστικά με αυτούς του μεταβολικού συνδρόμου.

Αποτέλεσμα αυτού, είναι η περιοδοντική φλεγμονή να ενισχύει τη συστηματική φλεγμονή, δημιουργώντας έναν επαλαμβανόμενο κύκλο που αποτελείται από: λιπαρά οξέα \rightarrow θερμιδική υπερπαραγωγή \rightarrow αύξηση ROS \rightarrow οξειδωτικό στρες \rightarrow ιστική καταστροφή^{53,43}. Η σχέση των δύο καταστάσεων, έχει διερευνηθεί και σε κλινικό επίπεδο, ενισχύοντας την άποψη για το κοινό τους υπόβαθρο. Ποικίλες είναι οι μελέτες (Πίνακας III) που έχουν διεξαχθεί σε άτομα που πάσχουν από μεταβολικό σύνδρομο, μελετώντας τη συσχέτισή του με κλινικές παραμέτρους της περιοδοντικής νόσου.

Συμπέρασμα

Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί μια νοσολογική οντότητα των ημερών, ως απόρροια γενετικών παραγόντων, τρόπου ζωής, διατροφικών συνθηκών και στρες. Πολλές μελέτες και επιδημιολογικά στοιχεία που συσσωρεύτηκαν την τελευταία δεκαετία, έχουν δείξει ότι υπάρχει μια θετική σχέση μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου και της περιοδοντίτιδας. Η περιοδοντική νόσος συνδέεται με δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, συστηματικές ασθένειες, καρδιαγγειακές παθήσεις και παχυσαρκία. Η αύξηση της συγκέντρωσης προφλεγμονωδών κυτοκινών κατά τη φλεγμονώδη αντίδραση και η ανοσολογική απάντηση του ξενιστή ενισχύουν τη συσχέτιση μεταξύ των δύο νόσων. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερα εκτεταμένες, μακροχρόνιες και καλά σχεδιασμένες πολυκεντρικές μελέτες, βασισμένες σε μεγάλο μέγεθος δείγματος για την ενίσχυση αυτής της σχέσης.

Βιβλιογραφία

1. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J και συν. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men, 2002 Dec 4; 288(21): 2709-16.
2. Beilby J. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. Clin Biochem Rev. 2004; 25(3): 195-198.
3. Parikh RM, Mohan V. Changing definitions of metabolic syndrome. Indian J Endocrinol Metab. 2012; 16(1):7-12.
4. Saini R, Marawar PP, Shete S, Saini S. Periodontitis, a true infection. J Glob Infect Dis. 2009; 1(2):149-150.
5. Nolan PB, Carrick-Ranson G, Stinear JW, Reading SA, Dalleck LC. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis. Prev Med Rep. 2017; 7: 211-215.
6. Han TS, Lean ME. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. JRSM Cardiovasc Dis. 2016 Jan-Dec; 5:2048004016633371.
7. Mupo Contreras AM, Bedoya Berrvo G, Velasquez R CM. An approach to the etiology of metabolic syndrome. Colomb Med (Cali). 2013; 44(1):57-63.
8. Weiss M, Steiner DF, Philipson LH. Insulin Biosynthesis, Secretion, Structure, and Structure-Activity Relationships. Endotext 2014 Feb.
9. Gobato AO, Vasques ACJ, Zambon MP, Filho A, Hessel G. Metabolic syndrome and insulin resistance in obese adolescents. Rev Paul Pediatr. 2014 Mar; 32(1): 55-62.

10. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000; 106(4): 473-481.
11. Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. *J Clin Invest* 1994; 1714-1721.
12. Aganović I, Dušek T. Pathophysiology of Metabolic Syndrome. *EJIFCC*. 2007; 18(1): 3-6.
13. Unger RH, Scherer PE. Gluttony, sloth and the metabolic syndrome: a roadmap to lipotoxicity, *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2010 Jun; 21(6): 345-352.
14. Despres PJ, Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. *European Heart Journal Supplements* 2006 May; 8: 4-12.
15. Gopinath S, Ganesh BA, Manoj K, Rubiya. Comparison between body mass index and abdominal obesity for the screening for diabetes in healthy individuals. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012; 16(2): S441-2.
16. Ahmad N, Adam SI, Nawi AM, Hassan MR, Ghazi HF. Abdominal Obesity Indicators: Waist Circumference or Waist-to-hip Ratio in Malaysian Adults Population. *Int J Prev Med*. 2016; 7: 82.
17. Ruotolo G, Howard BV. Dyslipidemia of the metabolic syndrome. *Curr Cardiol Rep*. 2002 Nov; 4(6): 494-500.
18. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Cokkinos VD. Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Postgrad Med J* 2005; 81: 358-366.
19. Ginsberg HN, Zhang YL, Ono AH. Metabolic Syndrome: Focus on Dyslipidemia. *Obesity* 2006 Feb; 14(1): 41-49.
20. Satish Mittal. *The Metabolic Syndrome in Clinical Practice*. 2007 Nov; 64-65.
21. Tripathy D, Mohanty, P, Dhindsa S. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes* 2003; 52(12): 2882-2887.
22. Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, Tada N. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. *Nutr J*. 2008 Apr 17; 7:10.
23. Nishida N, Tanaka M, Hayashi N, Nagata H, Takeshita T, Nakayama K και συν. Determination of smoking and obesity as periodontitis risks using the classification and regression tree method. *J Periodontol*. 2005 Jun; 76 (6): 923-8.
24. Jagannathachary S, Kamaraj D, Obesity and periodontal disease, *J Indian Soc Periodontol*. 2010 Apr-Jun; 14(2): 96-100.
25. Paddmanabhan P. Is There Any Link Between Cardiovascular Disease, Obesity And Periodontal Disease? *Journal of Dental and Medical Sciences*. 2013 Jan -Feb; 3(6): 04-06.
26. Brennan AM, Mantzoros CS. Drug Insight: the role of leptin in human physiology and pathophysiology – emerging clinical applications. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006 Jun; 2(6): 318-27.
27. Karthikeyan BV, Pradeep AR. Gingival crevicular fluid and serum leptin: their relationship to periodontal health and disease. *J Clin Periodontol*. 2007 Jun; 34(6): 467-72.
28. Ritchie CS. Obesity and periodontal disease. *Periodontol* 2000 2007; 44: 154-63.
29. Saxlin T, Ylostalo P, Suominen-Taipale L, Mannisto S, Knuuttila M. Association between periodontal infection and obesity: results of the Health 2000 Survey. *J Clin Periodontol*. 2011 Mar; 38(3): 236-42.
30. Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber BM, Willich SN, Pischon T. Obesity, inflammation and periodontal disease. *J Dent Res*. 2007 May; 86(5): 400-9.
31. Hopkins T, Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Adiponectin actions in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*. 2007 Apr; 74(1): 11-8.
32. Boyapati R, Chintalapani S, Ramiseti A, Salavadi SS, Ramachandran R. Evaluation of Serum Leptin and Adiponectin in Obese Individuals with Chronic Periodontitis, *Contemp Clin Dent*. 2018 Sep; 9(2): 210-214.
33. Furugen R, Hayashida H, Yamaguchi N, Yoshihara A, Ogawa H, Miyazaki H και συν. The relationship between periodontal condition and serum levels of resistin and adiponectin in elderly Japanese. *J Periodont Res*. 2008 Oct; 43(5): 556-62.
34. Patel SP, Raju PA. Resistin in serum and gingival crevicular fluid as a marker of periodontal inflammation and its correlation with single nucleotide polymorphism in human resistin gene at 420. *Contemp Clin Dent*. 2013 Apr; 4(2): 192-7.
35. Su H, Lei CT, Zhang C. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. *Front Immunol* 2017; 8: 405.
36. Pradeep AR, Thorat MS. Clinical effect of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol* 2010; 81: 214-222.
37. Dan Shi. Interleukin-6-572C/G polymorphism is associated with the risk of chronic periodontitis. *Research Article - Biomedical Research* 2017; 28(15).
38. Cesari M, Pahor M, Incalzi RA. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1): a key factor linking fibrinolysis and age-related subclinical and clinical conditions. *Cardiovasc Ther*. 2010 Oct; 28(5): 72-91.
39. Debnath PR, Dewangan J, Tandon D, Govila V, Sharma M, Kumar V και συν. Plasminogen activator inhibitor-1 polymorphisms as a risk factor for chronic periodontitis in North Indian population. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 2019 Apr-Jun; 9(2): 226-229.
40. Nagasawa T, Katagiri SN, Takaichi M, Takahashi Y, Aswapati W και συν. Relationship between periodontitis and diabetes – importance of a clinical study to prove the vicious cycle. *Inter Med*. 2010; 49(10): 881-545.
41. Gurav AN. Periodontitis and Insulin Resistance: Casual or Causal Relationship? *Diabetes Metab J*. 2012 Dec; 36(6): 404-411.
42. Lazenby MG, Crook MA. The innate immune system and diabetes mellitus: the relevance of periodontitis? A hypothesis. *Clin Sci*. 2010 Aug; 119(10): 423-9.
43. Priyalakshmi. S, Sankari M. A Review on Metabolic Syndrome and Periodontal Disease, *Journal of Dental and Medical Sciences*. 2014 Jan; 13(1): 1-5.
44. Jaramillo A, Lafaurie LI, Millan LV, Ardila CM, Duque A, Novoa C και συν. Association between periodontal disease and plasma levels of cholesterol and triglycerides, *Colomb Med (Cali)*. 2013 Apr-Jun; 44(2): 80-86.
45. Bullon P, Morillo JM, Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Newman HN, Battino M. Metabolic syndrome and periodontitis: Is oxidative stress a common link? *J Dent Res*. 2009 Jun; 88(6):503-18.
46. Fentoglu O, Bozkurt FY. The Bi-Directional Relationship between Periodontal Disease and Hyperlipidemia, *Eur J Dent*. 2008 Apr; 2: 142-146.
47. Machado ACP, Quirino MR, Nascimento LFC. Relation between chronic periodontal disease and plasmatic levels of triglycerides, total cholesterol and fractions. *Braz Oral Res*. 2005; 19(4): 284-9.
48. Paizan M, Martin J. Is there an association between periodontitis and hypertension? *Curr Cardiol Rev*. 2014 Nov; 10(4): 355-61.
49. Leong XF, Ng CY, Badiyah B, Das S. Association between Hypertension and Periodontitis: Possible Mechanisms. *The Scientific World Journal* 2014 Jan 8; 2014: 768237.
50. Han DH, Lim SY, Sun BC, Paek D, Kim HD. The association of metabolic syndrome with periodontal disease is confounded by age and smoking in a Korean population: The Shihwa-Banwol Environmental Health Study. *J Clin Periodontol*. 2010; 37: 609-16.
51. Marchetti E, Monaco A, Procaccini L, Mummolo S, Gatto R, Tetè S και συν. Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. *Nutr Metab*. 2012; 9: 88.
52. Garg MK, Dutta MK, Mahalle N. Adipokines (adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1) in metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012; 16: 116-23.
53. Nibali L, Tatarakis N, Needleman I, Tu YK, D’Aiuto F, Manfredi Rizzo M, Donos N. Association Between Metabolic Syndrome

- and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013 Mar; 98(3): 913-920.
54. Bensley L, VanEenwyk J, Ossiander EM. Associations of Self-Reported Periodontal Disease With Metabolic Syndrome and Number of Self-Reported Chronic Conditions. *Prev Chronic Dis*. 2011 May; 8(3): A50.
55. Morita T, Yamazaki Y, Mita A, Takada K, Seto M, Nishinoue N και συν. A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. *J Periodontol*. 2010 Apr; 81(4): 512-9.
56. Kobayashi Y, Niu K, Guan L, Momma H, Guo H, Cui Y και συν. Oral health behavior and metabolic syndrome and its components in adults. *J Dent Res*. 2012 May; 91(5): 479-84.
57. López NJ, Quintero A, Casanova PA, Ibieta CI, Baelum V, López R. Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2012 Mar; 83(3): 267-78.
58. Li Y, Lu Z, Zhang X, Yu H, Kirkwood KL, Lopes-Virella MF και συν. Metabolic syndrome exacerbates inflammation and bone loss in periodontitis. *J Dent Res*. 2015 Feb; 94(2): 362-70.
59. Patel SP, Kalra N, Pradeep AR, Martande SS, Naik SB, Raju AP και συν. Association of Metabolic Syndrome and Periodontal Disease in an Indian Population, *Journal of the International Academy of Periodontology* 2014; 16(4): 98-102.
60. Jaramillo A, Contreras A, Lafaurie GI, Duque A, Ardila CM, Duarte S και συν. Association of metabolic syndrome and chronic periodontitis in Colombians. *Clin Oral Investig*. 2017 Jun; 21(5): 1537-1544.
61. Musskopf ML, Daut LD, Weidlich P, Gerchman F, Gross JL, Oppermann RV. Metabolic syndrome as a risk indicator for periodontal disease and tooth loss. *Clin Oral Investig*. 2017 Mar; 21(2): 675-683.
62. Kaye EK, Chen N, Cabral HJ, Vokonas P, Garcia RI. Metabolic Syndrome and Periodontal Disease Progression in Men. *J Dent Res*. 2016 Jul; 95(7): 822-8.
63. Kumar N, Bhardwaj A, Negi PC, Jhingta PK, Sharma D, Bhardwaj VK. Association of chronic periodontitis with metabolic syndrome: A cross-sectional study. *J Indian Soc Periodontol*. 2016 May-Jun; 20(3): 324-329.
64. Kim OS, Shin MH, Kweon SS, Lee YH, Kim OJ, Kim YJ και συν. The severity of periodontitis and metabolic syndrome in Korean population: The Dong-gu study. *J Periodontal Res*. 2018 Jun; 53(3): 362-368.
65. Pham T. The association between periodontal disease severity and metabolic syndrome in Vietnamese patients. *Int J Dent Hyg*. 2018 Nov; 16(4): 484-491.

