

Suvremene spoznaje o parodontnim bolestima

Prof. dr. sc. Andrej Aurer¹

[1] Zavod za parodontologiju Stomatološkog fakulteta, Sveučilište u Zagrebu

Upalne parodontne bolesti, gingivitis i parodontitis, su jedne od najčešćih infekcija kod ljudi s osobitostima koje proizlaze iz specifičnih anatomskih struktura s jedne i prirode patogenog bakterijskog biofilma s druge strane. Parodontitis uz karijes predstavlja jedan od najvažnijih uzroka gubitka zubi i epidemiološki gledano, širom svijeta predstavlja javnozdravstveni problem (1). Parodontitis ne utječe samo na oralno zdravlje, nego je i poznata njegova uloga na opće zdravlje te se povezuje s kardiovaskularnim bolestima, moždanim udarom, dijabetesom, nedonoščadi i aspiracijskom pneumonijom (2, 3, 4). Sistemske bolesti koje se povezuju s oralnim biofilmom spadaju u skupinu bolesti koje je najskuplje liječiti, što je još jedan od razloga važnosti boljeg razumijevanja etiologije i progresije parodontnih bolesti te njihove prevencije koja je od velike važnosti kako za oralno, tako i za opće zdravlje (5).

Tijekom godina većina istraživanja bila je usmjerena na infekcijski aspekt parodontitisa. Uočeno je da bakterije nisu dostatne, iako su bitne u nastanku parodontitisa. Obrambene snage organizma, pušenje, stres i drugi faktori rizika bitno utječu na pojavu bolesti, pri čemu je genetski determinirana sklonost za agresivne oblike parodontitisa (6, 7).

Razaranje tkiva bakterije izazivaju indirektno, aktiviranjem faktora obrane domaćina, čije djelovanje postaje patološko. Čini se nevjerojatnim da isti faktori domaćina uzrokuju obranu, ali i pojavu bolesti. Stoga je pitanje, zašto se proces parodontne bolesti spontano ne zaustavi, jedno od temeljnih pitanja, koje danas postavljamo i na koje valja odgovoriti.

Posljednjih godina učinjen je veliki napredak u razumijevanju uzroka i patogeneze parodontnih bolesti. Zubni plak kao biofilm, razumijevanje važnosti odnosa domaćin - bakterije,

ključne uloge podložnosti domaćina u inicijaciji i razvoju bolesti, kao i važnost urođene imunosti u održavanju homeostaze parodontnih tkiva su najvažniji. Detaljnije ćemo prikazati neke od trenutnih znanstvenih spoznaja i stajališta u parodontologiji s polja dentalnog biofilma, odgovoru domaćina i interakciji domaćin - biofilm, te novih terapijskih pristupa.

Procjenjuje se da barem 1014 bakterija obitava na površini kože, zubi, mukoznog epitela dišnog, probavnog i urinarnog trakta. Bakterije čine 90% ukupnog broja stanica našeg organizma, a njihova ukupna masa u odrasle osobe procjenjuje se na oko 1 do 2 kg. U svjetlu takve masivne prisutnosti bakterija u našem organizmu, najviše začuđuje činjenica da je daleko najveći broj bakterija i bakterijskih vrsta u mirnom suživotu s organizmom domaćina, većina interakcija vlastitih stanica i bakterija nije patogena i ne izaziva aktivaciju imunog sustava obrane (8). Dokazano je postoji veliki broj oralnih bakterijskih vrsta koje nije moguće dokazati tradicionalnim metodama kultivacije. Usna šupljina pruža idealne uvjete za rast bakterijskog biofilma.

Unazad 4 godine pojavile su se nove metode sekvencioniranja čitavih mikrobnih zajednica. Koriste 16s ribosomsku RNA, a nazivaju se tzv. „high-throughput methods“ (9). Omogućuju sekvenciranje čitavih genoma pojedinih bakterija, te otkrivanje i sekvenciranje potpuno nepoznatih rodova ili vrsta, kao i proučavanje genoma i metaboličke aktivnosti čitave mikrobne zajednice (10). Mogu se koristiti za otkrivanje aktivacije gena koji su zaduženi za patogenost bakterija. Genomsko sekvenciranje je ukazalo na ekstremnu varijabilnost genoma sojeva unutar dane vrste, što stavlja značaj na individualne gene koji kodiraju faktore virulencije, a ne samo na prisutnost i razine određenih vrsta (11).

Konzistentan nalaz molekularnih studija su predominantno Gram pozitivne bakterije, a ne Gram negativne, suprotno uvriježenom stavu iz mnogih udžbenika. Pogreška potječe iz ranih studija, jer se zrele Gram pozitivne bakterije boje varijabilno ili negativno (12).

Projekt ljudskog oralnog mikrobioma započet je 2009. Cilj je sekvencioniranje čitavog genskog koda. Prevladavaju gram + bakterije. 700 vrsta, 2 nepoznata koljena (phylum) uz 11 poznatih. Oko 35000 klonova ili sojeva. Ogroman broj bakterijskih vrsta koje nisu stalni stanovnici usta (tisuće). Pronađeni su i pripadnici domene metanogenih Archaea. Većina oralnih bakterija pripada domeni bakterija i uključuje 11 koljena (phyla): Actinobacteria, Bacteroidetes, Chloroflexi, Firmicutes, Fusobacteria, Proteobacteria, Spirochaetes, Synergistetes, Tenericutes i neimenovane TM7 i SR11. Pripadnici Firmicutes su najčešće bakterije i uključuju streptokoke (8).

Kumar i sur. (13) analizirali su i razliku između bakterijskih zajednica u zdravlju i parodontitisu i pokazali da postoje jasni različiti profili mikrobnih zajednica. Mnogobrojnije mikrobne zajednice su nađene u bolesti, a 123 bakterijske vrste su bile značajno brojnije u bolesti, a 53 u zdravlju. Synergistete i Bacteroidete su bile brojnije u bolesti, a Proteobacteria u zdravlju. Unutar koljena Firmicutes, Clostridia, Negativicutes i Erysipelotrichia su vezane uz bolest.

U drugoj studiji su pokazali jasno različite bakterijske profile oko implantata u zdravlju i bolesti, koje su manje kompleksne i različite od parodontne flore, i dominiraju Gram negativne bakterijske vrste (14).

Značajna povezanost s parodontitisom nađena je za Synergistete (*Deferribacteres*) D084 i BH017, Bacteroidete AU126, koljeno SR1 (OP11) X112, koljeno TM7 I025 i poznate vrste An-

aeroglobus geminatus, Eubacterium saphenum, P. endodontalis, P. denticola i Cryptobacterium curtum. Uz P gingivalis, T. denticola i T. forsythia, P. tanneriae, F. alocis i P. endodontalis su povezane s bolešću (15). Uvođenje molekularnih ekoloških tehnika proširilo je saznanja o bogatstvu vrsta subgingivne mikroflore i mogućoj važnosti još neuzgojenih bakterija.

Studije prilagođene multivarijantnim analizama pokazuju da bakterijske komponente sudjeluju u ispoljavanju bolesti u relativno malom postotku. Faktori domaćina su jednako, ako ne i više značajni u nastanku parodontitisa (16). Kompleksna interakcija bakterijskog izazova, te prirodni i stečeni faktori domaćina determiniraju konačni ishod bolesti.

Dokazana je nasljedna sklonost agresivnim i kroničnim parodontitisima. Studije na obiteljima dokazale su obiteljsku agregaciju prevalencije 40-50%, dok je u pojedinih obitelji nađena prevalencija od čak 65% (17). Otkriveno je nekoliko svojstava s genetskim utjecajem na povećanu sklonost razvoju/težem toku parodontnih bolesti (18). 38 - 82% varijance bolesti otpada na genetske faktore prema studijama na blizancima (19) dok su specifične bakterijske komponente odgovorne za 9-16% varijance parodontitisa.

Konsenzus postignut na sedmoj Radionici Europskog udruženja za parodontologiju 2011. godine donosi sljedeće zaključke: suvremena prevencija i terapija parodontnih bolesti samo je djelomično djelotvorna, jer je fokus terapije primarno na biofilmu te se ključnom ulogom smatra upala koja podržava tkivnu destrukciju i regulira sastav biofilma (20).

Sudionici su složni da je parodontitis i dalje veliki javno - zdravstveni problem, a dostupni terapijski pristupi nisu značajnije utjecali populaciju koja je pod najvećim rizikom i one s najtežim oblicima bolesti. Naglasak se stavlja na razvoj novih terapijskih pristupa koji se baziraju na razumijevanju modulacije odgovora domaćina i rezolucije upale, kao i na direktni pristup mikrobnj zajednici (21).

Neutrofilni leukociti

Neutrofilni su glavne stanice urođene imunosti. Odgovorni su za fagocitozu

mikroorganizama, stvaraju zaštitni zid od prodora bakterija ispod epitela džepa. Smatrano je da je poremećena funkcija koja izaziva krivi upalni odgovor centralni mehanizam progresije bolesti, odnosno da je tzv. hiperaktivni neutrofil odgovoran za destrukciju. No čini se da se normalno aktivirani neutrofil akumuliraju i perzistiraju u tkivu, a nisu u stanju riješiti prodor bakterija te izazivaju oštećenja u tkivu (22). Sofisticirani pristup bi bio imao za cilj promovirati rezoluciju upale induciranjem apoptoze neutrofila u parodontu. Cilj je pronaći tvari koje ograničuju destrukciju tkiva, a ne ometaju antimikrobnu aktivnost. Posljednjih godina su prirodni agonisti lipida, rezolvinovi povezani s aktivnom indukcijom rezolucije perzistirajuće upale i mogu dovesti do kliničkog nestanka upale. Neukalcin, nova molekula koja blokira TNF a inducirani porast intracelularnog kalcija, ali ne blokira degranulaciju ili aktivaciju nakon fagocitoze bakterija i nije utjecala na baktericidnost (23). Iako je točan mehanizam djelovanja nepoznat, takvi pristupi koji razlikuju upalu i baktericidnu aktivnost mogu pružiti nove terapeutike za kontrolu perzistentnih puteva parodontne upale (24).

Model utjecaja pretilosti na odgovor na Pg

Pretilost utječe na urođeni i stečeni imuni odgovor i odlikuje je promijenjeno sistemsko upalno stanje koje proizlazi iz neravnoteže mreže citokina, povišenih razina proteina akutne faze i proupalnih citokina poput faktora tumorske nekroze i leukocita u plazmi pretilih osoba (25, 26). Postoji li hiperinflamatorno stanje u prehranom induciranoj pretilosti ostaje sporno (27). Pretilost je u kliničkim studijama povezana s parodontitisom (28, 29).

Pretilost povisuje sklonost infekcijama i postoperativnim komplikacijama (30). Čini se da prehrana bogata mastima ometa ispravan odgovor imunog sustava na P. gingivalis. Opetovane bakterijemije P. gingivalis rezultiraju u ponovljenoj endotelnoj/makrofagnoj invaziji koja izaziva kronično upalno stanje, egzacerbirajući aterosklerozu i parodontitis indukcijom homotolerancije (31). Indukcija tolerancije odgovorna je i za ulogu pretilosti u bržem napredovanju parodontnih bolesti (32).

Modulacija odgovora domaćina

Cilj modulacije upalno imunog odgovora domaćina je ostvariti kliničku korist iz poznavanja mehanizama odgovora domaćina. Novi koncept je u liječenju koji koristi prirodne puteve inhibicije upale i aktivacije cijeljenja i regeneracije. Teži se inhibiciji ili promjeni upalnog/imunog odgovora, preko različitih mehanizama upotrebom tvari poput antimikrobnih peptida, probiotika, protuupalnih lipidnih medijatora i mikronutrijenata (33). Dobar primjer uspjele implementacije imunomodulacije za liječenje reumatoidnog artritisa, gdje je ciljana inhibicija medijatora upale dovela do razvoja lijekova za bolest (34).

Razvijene su razne terapijske strategije koje za cilj imaju modulaciju odgovora domaćina na parodontnu infekciju. Inhibitori matriksnih metaloproteinaza, poput niskih doza doksiciklina, su korišteni u visokorizičnih pacijenata u kombinaciji sa struganjem i poliranjem korištena ili kirurškom terapijom. Ohrabrujući rezultati su postignuti lokalnim korištenjem topivih antagonista faktora tumorske nekroze i interleukina-1 (anti IL-1 i anti TNF monoklonalna antitijela) u primata, a postoje noviji dokazi za korištenje vektora genske terapije za dugoročno otpuštanje antagonista u parodontu (35, 36).

Drugi terapijski pristupi koji se istražuju uključuju inhibiciju puteva signalne transdukcije koji sudjeluju u razvoju upale. Farmakološki inhibitori NF- κ B i p38 MAPK puteva se aktivno razvijaju u terapiji reumatoidnog artritisa i upalnih bolesti kosti. Koristeći ovaj novi pristup, upalni medijatori, uključujući proupalne citokine (interleukin-1, faktor tumorske nekroze, interleukin-6) i druge molekule bi se inhibirale na razini staničnih puteva prijenosa signala potrebnih za aktivaciju transkripcijskih faktora nužnih za upalnu gensku ekspresiju (37). Ovakvi oblici terapije mogu lako postati iduća generacija specifičnih lijekova za terapiju parodontitisa. Trenutno razvijeni lijekovi imaju značajni, ali klinički ipak skroman učinak (38).

Rezolucija upale može se razumjeti i kao stop signal upalnim procesima. Poremećaj rezolucije upale igra ulogu uz prejaku aktivaciju upalnog odgovora u nastanku i napredovanju parodontne

destrukcije. Otkriveni su rezolucijski lipidni medijatori: lipoksini i rezolvin. Bolesti poput parodontitisa, astme ili reumatoidnog artritisa imaju slične patogene mehanizme, u kojima je prisutna stalna aktivacija kroničnog procesa koja u konačnici dovodi do destrukcija tkiva (39).

Novi podaci sugeriraju da upalni odgovor u obliku gingivitisa prethodi pojavi i rastu parodontnih patogena u biofilmu. Štoviše, čini se da neuspjeh rezolucije upalnih puteva igra jednako važnu ulogu kao i hiperprodukcija proupalnih medijatora. Pokusi na životinjama i ljudima su otkrili novi pristup farmakološkoj modulaciji upale: upotreba receptor agonista rezolucije upale, kako bi se aktivno regulirao upalni odgovor. Isti lipidni medijatori koji pokreću rezoluciju upale, olakšavaju uklanjanje bakterija u infekciji. (40). Primjer molekule kojoj je u eksperimentalnim studijama potvrđeno djelovanje je dokozaheksaenoična kiselina.

Probiotici

Korištenje živih probiotičkih kultura za poticanje zdrave mikroflore je relativno novi koncept. Ima dokaza da probiotici mogu utjecati na sastav mikroflore, a nešto manje na ishod parodontne terapije (41). Čini se da je djelovanje prolazno, odnosno je potreban redovit unos kako bi djelovanje probiotici mogu pružiti mogućnost manipulacije oralne mikroflore ili u manjoj mjeri parodontno zdravlje ili direktno mikrobnim interakcijama ili imunomodulatornim interakcijama. Zbog ograničenja dostupnih studija teško je potvrditi kliničku važnost ovakvih statistički značajnih rezultata. Pitanje je i da li koristiti oralne probiotike, koje je tek potrebno razviti ili opće probiotike laktobacile. Djelovanje probiotičkih bakterija na parodontno zdravlje (indeks plaka, upale, sondiranja) je puno manjeg opsega u odnosu na mikrobiološke parametre (41).

Nutricijska modulacija parodontne upale još je na početku razvoja i relativno malo je poznato o utjecaju mikronu-

trijenata na tijek bolesti ili odgovor na terapiju. Poznato je da povećani unos kalorija inducira upalu (42), a preti-lost se između ostalog povezuje i s parodontitisom (43). Povećan unos šećera pojačava gingivno krvarenje, a smanjen unos antioksidanata i omega-3 masnih kiselina povećava prevalenciju bolesti (44). U plazmi pacijenata oboljelih od parodontitisa pronađene su snižene razine vitamina C, D, kalcija i magnezija. Potencijalno je povoljan utjecaj vitamina C i D, omega-3 MK, Ca, Mg i smanjenja unosa rafiniranih šećera (45, 46).

Naprednije mikrobiološke metode pružit će jasniji uvid u funkcioniranje biofilma kao eko-sustava te otkriti nove parodontne patogene. Poznavanje odgovora domaćina i modificirajućih faktora može koristiti u terapiji parodontnih bolesti u budućnosti i olakšati preventivni pristup. Genetske informacije mogu koristiti za određivanje individualne podložnosti parodontitisa. Očekuje se i daljnji razvoj bioloških pristupa terapiji parodontitisa.

LITERATURA

1. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet* 2005;366: 1809–20.
2. Van Dyke TE, Sheiresh D. Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 2005; 7:3–7.
3. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007; 356:911–20.
4. Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G. Diabetes and periodontal disease: a case- control study. *J Periodontol* 2005;76:418–25.
5. Amar S, Han X. The impact of periodontal infection on systemic diseases. *Med Sci Monit.* 2003; 9:291–9.
6. Genco R, Offenbacher S, Beck J. Periodontal disease and cardiovascular disease: epidemiology and possible mechanisms. *J Am Dent Assoc* 2002; 133(Suppl):14–22.
7. Schaefer AS, Richter GM, Nothnagel M, Laine ML, Ruhling A, Schafer C, Schreiber S. A 30 UTR transition within DEFB1 is associated with chronic and aggressive periodontitis. *Genes & Immunity* 2010; 11:45–54.
8. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kumar%20PS%5BAuthor%5D&cauthor=true&

- cauthor_uid=17021095" Kumar PS, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Leys%20EJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17021095" Leys EJ, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bryk%20JM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17021095" Bryk JM, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Martinez%20FJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17021095" Martinez FJ, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Moeschberger%20ML%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17021095" Moeschberger ML, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Griffen%20AL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17021095" Griffen AL.
9. Changes in periodontal health status are associated with bacterial community shifts as assessed by quantitative 16S cloning and sequencing. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17021095" "Journal of clinical microbiology." *J Clin Microbiol.* 2006 Oct;44(10):3665–73.
10. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Pozhitkov%20AE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21134229" Pozhitkov AE, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.

- .nih.gov/pubmed?term=Beikler%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21134229" Beikler T, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ncmmig%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21134229" Flemmig T, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Noble%20PA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21134229" Noble PA. High-throughput methods for analysis of the human oral microbiome. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21134229" "Periodontology 2000." *Periodontol* 2000. 2011; 55(1):70–86..
11. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Nasidze%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19406095" Nasidze I, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Quinque%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19406095" Quinque D, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Li%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19406095" Li J, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Li%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19406095" Li M, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Tang%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19406095" Tang K, HYPER-

- LINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Stoneking%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19406095" Stoneking M. Comparative analysis of human saliva microbiome diversity by barcoded pyrosequencing and cloning approaches. *Anal Biochem* 2009;391(1):64-8.
12. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Nasidze%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19251737" Nasidze I, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Li%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19251737" Li J, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Quinque%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19251737" Quinque D, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Tang%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19251737" Tang K, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Stoneking%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19251737" Stoneking M. Global diversity in the human salivary microbiome. *Genome Res* 2009; 19(4):636-43.
 13. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Downes%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19329604" Downes J, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Liu%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19329604" Liu M, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kononen%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19329604" Kononen E, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Wade%20WG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19329604" Wade WG. *Prevotella micans* sp. nov., isolated from the human oral cavity. *Int J Syst Evol Microbiol* 2009; 59(Pt 4):771-4.
 14. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kumar%20PS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16081935" Kumar PS, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Griffen%20AL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16081935" Griffen AL, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Moeschberger%20ML%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16081935" Moeschberger ML, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Leys%20EJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16081935" Leys EJ. Identification of candidate periodontal pathogens and beneficial species by quantitative 16S clonal analysis. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16081935" \o "Journal of clinical microbiology." *J Clin Microbiol.* 2005 Aug;43(8):3944-55.
 15. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kumar%20PS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22417294" Kumar PS, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Mason%20MR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22417294" Mason MR, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Brooker%20MR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22417294" Brooker MR, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=O%27Brien%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22417294" O'Brien K. Pyrosequencing reveals unique microbial signatures associated with healthy and failing dental implants. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417294" \o "Journal of clinical periodontology." *J Clin Periodontol.* 2012; 39(5):425-33.
 16. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Griffen%20AL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22170420" Griffen AL, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Beall%20CJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22170420" Beall CJ, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Campbell%20JH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22170420" Campbell JH, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Firestone%20ND%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22170420" Firestone ND, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kumar%20PS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22170420" Kumar PS, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Yang%20ZK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22170420" Yang ZK, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Podar%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22170420" Podar M, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Leys%20EJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22170420" Leys EJ. Distinct and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22170420" \o "The ISME journal." *ISME J* 2012; 6(6):1176-85.
 17. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE, Califano JV, Burmeister JA, Schenkein HA. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71:1699-707.
 18. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Meng%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21501238" Meng H, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ren%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21501238" Ren X, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Tian%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21501238" Tian Y, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Feng%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21501238" Feng X, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Xu%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21501238" Xu L, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Zhang%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21501238" Zhang L, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lu%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21501238" Lu R, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Shi%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21501238" Shi D, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Chen%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21501238" Chen Z.
 19. Genetic study of families affected with aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000 2011; 56(1):87-101.
 20. Zhu XL, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Meng%20HX%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22117820" Meng HX, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Zhang%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22117820" Zhang L, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Xu%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22117820" Xu L, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Chen%20ZB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22117820" Chen ZB, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Shi%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22117820" Shi D, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Feng%20XH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22117820" Feng XH, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Zhang%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22117820" Zhang X.
 21. Association analysis between the -2518MCP-1(A/G) polymorphism and generalized aggressive periodontitis in a Chinese population. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22117820" \o "Journal of periodontal research." *J Periodontol Res.* 2012 Jun;47(3):286-92.
 22. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Zhang%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21501239" Zhang J, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Sun%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21501239" Sun X, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Xiao%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21501239" Xiao L

- or_uid=21501239" Xiao L, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Xie%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21501239" Xie C, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Xuan%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21501239" Xuan D, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Luo%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21501239" Luo G. Gene polymorphisms and periodontitis. *Periodontol 2000* 2011; 56(1):102-24.
23. Kinane DF, Preshaw PM, Loos BG. Host-response: understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions – Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2011; 38(Suppl 11):44–8.
 24. Tonetti MS, Chapple ILC. Biological approaches to the development of novel periodontal therapies – Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2011; 38(Suppl 11):114–8.
 25. Nussbaum G, Shapira L. How has neutrophil research improved our understanding of periodontal pathogenesis? *J Clin Periodontol* 2011; 38 (Suppl 1):49–59.
 26. Yu JJ, Ruddy MJ, Grace C, Wong GC, Sfintescu C, Baker PJ, Smith JB, Evans RT, Gaffen SL. An essential role for IL- 17 in preventing pathogen-initiated bone destruction: recruitment of neutrophils to inflamed bone requires IL-17 receptor–dependent signals. *Blood* 2007; 109:3794–802.
 27. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Nathan%20DM%5BAuthor%5D&cauthor=true&author_uid=16911678" Nathan DM, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Angus%20PW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16911678" Angus PW, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Gibson%20PR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16911678" Gibson PR. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: guidelines for clinical approach. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16911678" "Journal of gastroenterology and hepatology." *J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 21(9):1366-71.
 28. Ryan AM, Healy LA, Power DG, Byrne M, Murphy S, Byrne PJ, Kelleher D, Reynolds JV. Barrett esophagus: prevalence of central adiposity, metabolic syndrome, and a proinflammatory state. *Ann Surg* 2008; 247:909–15.
 29. Hayashi C, Gudino CV, Gibson FC, Genco CA. Pathogen-induced inflammation at sites distant from oral infection: bacterial persistence and induction of cell-specific innate immune inflammatory pathways. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=20883220" "pmc_ext" *Mol Oral Microbiol* 2010; 25(5):305–16.
 30. Zelkha SA, Freilich RW, Amar S. Periodontal Innate Immune Mechanisms Relevant to Atherosclerosis and Obesity. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=20712641" "pmc_ext" *Periodontol 2000* 2010; 54(1):207–21.
 31. Saito T, Shimazaki Y, Sakamoto M. Obesity and periodontitis. *N Engl J Med* 1998; 339:482–3.
 32. Saito T, Shimazaki Y. Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease. *Periodontol 2000* 2007; 43:254–66.
 33. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol* 2005; 76:2075–84.
 34. 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; 13:2041–59.
 35. Gibson FC, 3rd, Yumoto H, Takahashi Y, Chou HH, Genco CA. Innate immune signaling and Porphyromonas gingivalis-accelerated atherosclerosis. *J Dent Res* 2006; 85:106–21.
 36. Gorr S-U, Abdolhosseini M. Antimicrobial peptides and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2011; 38 (Suppl 1), 126–141.
 37. Chan MM, Moore AR. Resolution of inflammation in murine autoimmune arthritis is disrupted by cyclooxygenase-2 inhibition and restored by prostaglandin E2-mediated lipoxin A4 production. *J Immunol* 2010; 184:6418–26.
 38. Zhang X, Kohli M, Zhou Q, Graves DT, Amar S. Short- and long-term effects of IL-1 and TNF antagonists on periodontal wound healing. *J Immunol* 2004; 173:3514–23.
 39. Di Paola R, Mazzon E, Muja C, Crisafulli C, Terrana D, Greco S, Britti D, Santori D, Oteri G, Cordasco G, Cuzzocrea S. Effects of etanercept, a tumour necrosis factor-alpha antagonist, in an experimental model of periodontitis in rats. *British Journal of Pharmacology* 2010; 150:286–97.
 40. Reddy MS, Geurs NC, Gunsolley JC. Periodontal host modulation with antiproteinase, anti-inflammatory, and bone-sparing agents. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8:12–37.
 41. Kirkwood KL, Cirelli JA, Rogers JE, Giannobile WV. Novel host therapeutic approaches to treat periodontal diseases. *Periodontology* 2000 2007; 45:294-315.
 42. Van Dyke TE. Pro-resolving lipid mediators. Potential for prevention and treatment of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 2011; 38(Suppl 1):119–25.
 43. Spite M, Norling LV, Summers L, Yang R, Cooper D, Petasis NA, Flower RJ, Perretti M, Serhan CN. Resolvin D2 is a potent regulator of leukocytes and controls microbial sepsis. *Nature* 2009; 461:1287–91.
 44. Teughels, W, Loozen, G. & Quirynen, M. Do probiotics offer opportunities to manipulate the periodontal oral microbiota? *J Clin Periodontol* 2011; 38 (Suppl 1):158–76.
 45. Van der Velden U, Kuzmanova D, Chapple ILC. Micronutritional approaches to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2011; 38 (Suppl 1):141–57.
 46. Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber BM, Willich SN, Pischon T. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17452558" Obesity, inflammation, and periodontal disease. *J Dent Res.* 2007; 86(5):400-9.
 47. Chapple ILC, Milward MR, Ling-Mountford N, Weston P, De-Spirt S. Effect of whole fruit/vegetable/berry concentrate supplementation on periodontal therapy outcomes. *Fed Amer Soc Experiment Biol J* 2010; 24:540.
 48. Jenzsch A, Eick S, Rassoul F, Puschwitz R, Jentsch H. Nutritional intervention in patients with periodontal disease: clinical, immunological and microbiological variables during 12 months. *Brit J Nutr* 2009; 101:879–85.
 49. Reynolds MA, Dawson DR, Novak KF, Ebersole JL, Gunsolley. Effects of caloric restriction on inflammatory periodontal disease. *Nutrition* 2009; 25, 88–97.