

투고일 : 2013. 8. 14

심사일 : 2013. 8. 14

게재확정일 : 2013. 8. 22

치주 질환과 동맥경화성 심혈관 질환의 관계성에 대한 고찰과 치주처리

분당서울대학교병원 치과 치주과

이 효 정

ABSTRACT

The review and treatment regarding on association between periodontitis and atherosclerotic cardiovascular diseases

Department of Periodontology, Dentistry Section, Seoul National University Bundang Hospital
Hyo-Jung Lee, DDS, PhD

This paper reviews a current view regarding the association between periodontitis and atherosclerotic cardiovascular diseases (ACVD). Many evidences have suggested that there exist biological mechanisms by which periodontitis can lead to ACVD. Periodontal infection can lead to direct bacterial invasion into endothelial tissues through the blood stream, then the bacteria can activate the host inflammatory response followed by atheroma formation, maturation and exacerbation. Also, chronic periodontal infections may indirectly induce endothelial activation or dysfunction through a state of systemic inflammation as evidenced by elevated plasma acute proteins, IL-6 and fibrinogen as well. There is moderate evidence that periodontal treatment can reduce systemic inflammation and improvement of both clinical surrogate markers. But there is no periodontal intervention study available on primary ACVD prevention. There is consistent and strong epidemiologic evidence, including in vitro, animal and clinical studies, that periodontitis imparts increased risk for future ACVD. However, evidences from intervention trials to date are not sufficient to confirm the multi directional causality of periodontitis in ACVD etiology. Well-designed intervention trials on the impact of periodontal treatment on the prevention of ACVD outcomes are needed.

Key words : periodontal diseases, atherosclerotic cardiovascular diseases, association

Corresponding Author

Hyo-Jung Lee, DDS, PhD

Department of Periodontology, Dentistry Section, Seoul National University Bundang Hospital, 82, Gumi-ro, 173 Beon-gil, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, 463-707 Korea

Tel: 82-31-787-2780, 7545; FAX: 82-31-787-4068, E-mail: periolee@gmail.com

I. 서론

2012년 4월 18일 American Heart Association은 Periodontitis와 ACVD의 관계에 대한

hypothesis등을 소개하고, systematic review를 통해 “치주질환과 심장 및 뇌혈관질환과의 인과관계를 입증할 명백한 근거가 없다.” 라는 입장을 Circulation에 발표함으로써, 그 동안 개별적으로

전개하던 이슈가 집단화하는 기폭제가 되었다¹⁾. 2013년 Europe Federation of Periodontology 와 American Academy of Periodontology (EFP/AAP) 공동으로 치주질환이 심혈관질환으로부터 악성종양을 포함한 지금까지 논의된 모든 전신질환과의 관계에 대한 고찰을 special issue 로 발간하기에 이르렀다²⁾. 최근의 관심이 다시 촉발된 것은 Mattila의 case-control 연구에서 치주질환과 myocardial infarction 연관성을 제시한 것이 시작이라고 볼 수 있다³⁾. 해마다 이 주제에 대한 연구가 기하급수적으로 늘어 2011년 한 해만 인용 가능한 문헌만 190건에 이른다. 따라서 이 장에서는 치과외과의 입장에서 그간의 연구를 살펴보고, 현재까지 도출된 결과를 토대로 임상에 적용할 수 있는 활용방안에 대하여 고찰해 보고자 한다.

II. 연구 방법

Pubmed와 수기로 문헌을 검색한 자료를 참고하였다. 이번 고찰에는 동맥경화의 과정을 거쳐 발생한 심혈관 질환 (atherosclerotic cardiovascular diseases) 만을 대상으로 하였다.

III. 본론

1. 치주질환의 정의

치주질환의 정의의 다양성으로 인해 일어나는 문제는 치주질환을 연구하는데 있어 가장 큰 걸림돌 중의 하나이다⁴⁾. 가장 최근의 2009년과 2010년 미국의 NHANES 의 full mouth exam 을 통한 유병율을 보면, 30세 이상의 성인의 경우 47.2%의 어떤 형태이던 치주질환을 가지고 있다고 하였다⁵⁾. 이 total periodontitis를 Mild, Moderate, Severe 로 구

분하면, 8.7%, 30.0%, 8.5%을 각각 차지하였다. 이 조사에서 같은 기준을 적용하였을 때, 65세 이상의 노인의 경우는 70.1% 였다. 가령 3mm 이상의 attachment loss를 1군데이상 가진 30대 이상의 성인은 86% 였고, 역시 같은 기준을 적용하면 65세 이상에서는 96.7%로 조사되었다. 다시 말해 기준을 엄격하게 하지 않는다면 거의 100%의 성인 인류가 치주질환을 앓고 있거나, 앓았던 것이라고 할 수 있다. 따라서 치주질환은 유병율이 매우 높고, 삶의 질을 떨어뜨리며, 심미적, 저작기능의 상실은 비용의 증가를 일으킨다. 더군다나 고령화 사회의 노인의 비율을 고려한다면 당장에 생사가 달린 질병에 가려진 사회적 부담의 심각성을 알 수 있다.

2. 치주질환과 동맥경화성 심혈관 질환의 risk factors

동맥경화성 심혈관 질환(Atherosclerotic cardiovascular diseases: ACVD) 는 fatal and non-fatal coronary heart disease(angina, myocardial infarction), ischemic cerebrovascular disease(stroke/TIA) 와 peripheral arterial disease을 포함한다. ACVD 는 전 세계의 사망의 원인 중 1위를 차지하며, 전체 사망의 30%에 이른다⁶⁾. 치주질환의 risk factor는 크게 임상적 (clinical) 전신적(systemic) 그리고 유전적 (genetic) factor로 구분할 수 있다⁷⁾. 임상적인 위험 인자는 치석의 유무와 같은 tooth 자체의 요소, BOP, 치주낭, 치조골소실 등이 있다. 전신적인 요소로는 당뇨, neutrophil function, HIV infection 유무, 골다공증으로 분류하였다. 유전적 요소로는 IL-1 genotype으로 aggressive periodontitis 의 발생의 편향성을 설명하였다. 이 밖에 정신적인 스트레스, 음주, 흡연, 방사선치료의 유무, 나이, 성별, 인종, plaque compliance를 언급하였다. 이와 같은 risk factor를 관찰하여 개개인의 치주병의 진행

과 심도를 예측하는 모델이 만들어지기도 한다^{8, 9)}. *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *A. actinoacetemcomitans* 외에도 구강 내에는 500여 종 이상의 세균이 존재하지만, 이것만으로 치조골의 파괴가 일어나지는 않는다. 여기에는 불결한 구강 위생, 흡연, 음주, 당뇨병, 고지혈증, 비만과 같은 대사성 질환, 저학력, 낮은 사회적 지위, 인종적인 배경이 함께 작용한다. 이 공통위험인자 중에서 인종, 나이, ACVD경험 가족력은 변할 수 없는 요소이지만, 당뇨, 고지혈증, 고혈압, 흡연, 비만, 운동부족 스트레스는 조절이 가능하며, 이러한 요소들은 세포수준에서 atheromatous plaque을 발달 시키는 “triggering factors”라 할 수 있다. 이 중에서도 흡연은 두 질병의 진행에 임상적으로 가장 큰 기여를 하는 것으로 지적된다. 그러므로 흡연이 통계처리에서 중요한 교란요인(confounder)과 effect modifier로 동시에 작용하기 때문에 흡연을 분석할 때 세심한 주의를 요하게 된다. 하지만 흡연을 하지 않는 집단에서도 두 질병은 발생하며, 동시에 발생하기도 한다. 흡연의 만성 염증상태를 가속화시킨다는 연구결과는 사실로 받아들여 지는 것 같다. 대표적으로 leucocyte의 balance를 교란시켜 치주조직을 파괴하는 효과가 많이 나타나며, T cell과 B cell를 통한 antibody level을 억제하고, gingival crevicular fluid (GCF)의 감소가 나타난다¹⁰⁾. 또한 고농도의 nicotine은 cytotoxicity와 collagenase의 활동을 증가시켜 정상적 회복기능 중의 periodontal fibroblast의 분화와 부착을 방해한다. 따라서 금연은 여러 가지 질병을 동시에 예방할 수 있는 효과적인 수단이 된다.

치주질환과 심혈관의 질환을 발생시키는 직접적인 risk factor 라고 할 수는 없지만, 두 질병의 병인론을 설명하고 진행 정도를 예측 분석하는데 반드시 언급되는 surrogate로서 작용하는 요소들이 있다. 이와 같이 양방향의 만성 염증질환의 진행과정에서 나타나는 측정 가능한 성분들을 inflammatory marker 혹은

mediator라 한다. 심혈관 질환을 연구하는데 흔히 나타나는 염증표지자 및 중재자에는 C-reactive protein(CRP), lipoprotein-associated phospholipase A2, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinase, myeloperoxidase, fibrinogen 등을 주로 언급하며, CRP 등보다는 조금 약하지만, Interlekin-6(IL-6), soluble intercellular adhesion molecule-1, macrophage inhibitorycytokine-1, soluble CD40 ligand 등이 vascular risk의 증가와 동시에 관찰되었다¹¹⁾. 치주질환에서 나타나는 염증이 증가할 때 앞에서 언급한 CRP, tumor necrosis factor- α , IL-6, IL-8 등이 증가하는 것으로 잘 알려져 있다. 전신적인 염증 상태에서 세포 수준의 활동에 cellular adhesion molecule, toll-like receptors, matrix metalloproteinase, nuclear factor- κ B 등이 관여한다. 치주질환과 동맥경화성 심혈관 질환의 연관성은 몇 가지 pathophysiologic pathway model로 제기되어 있다. 예를 들어 Lockhart 등은 이것을 Indirect mechanism: systemic inflammation & Mimicry, Direct mechanism: Bacteremia and vascular infection 으로 나누어 정리하기도 하였다⁹⁾. 대체로 전체적인 가설은 치주병을 일으키는 세균이 혈관 등의 내피(endothelium)에 Infection, Inflammation, Immunity가 상호작용하여 동맥경화 현상을 발전시키는 과정을 직접적, 간접적으로 설명하고 있다.

3. 생물학적 타당성 (biological plausibility)

그림 1에서와 같이 많은 연구자들은 치주세균으로 인한 감염(infection)이 치주조직과 혈관내피 등의 전신적인 곳곳에서 염증을 일으키고(inflammation) 여기에 host의 면역성(adaptive immunity)이 어

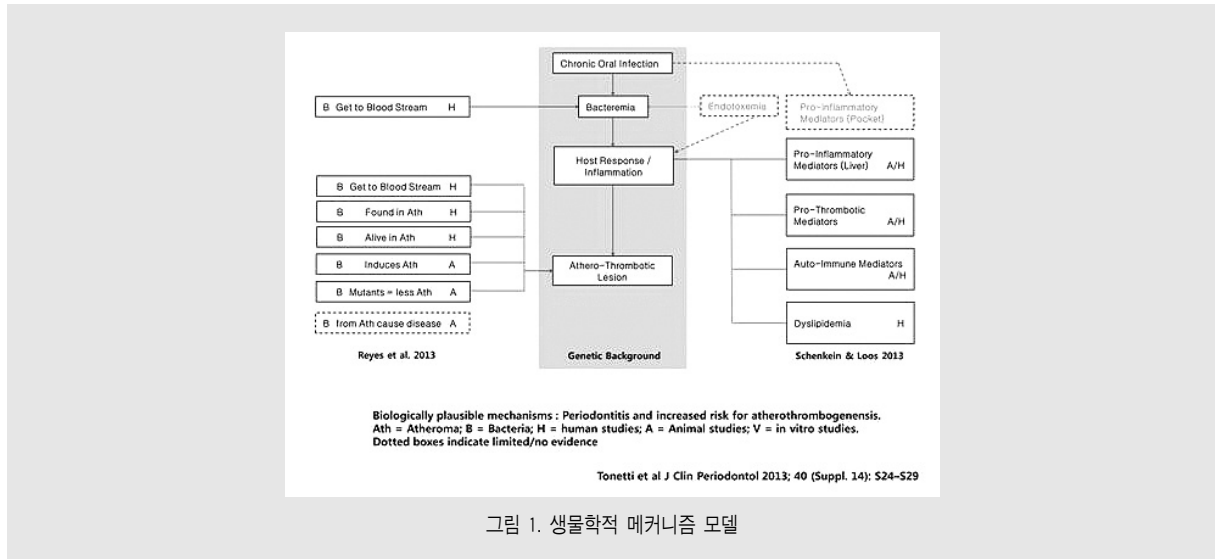


그림 1. 생물학적 메커니즘 모델

는 정도인가에 따라 심혈관 및 뇌혈관 등 각각의 장기에서 정도가 다른 동맥경화성 반응을 나타내는 것으로 생각하고 있다¹²⁾. 세균이 단독으로 염증을 일으키는 것은 아니고, cytotoxins, proteases, haemagglutinin, lipoteichoic acid(LTA), fimbriae, protease, heat-shock proteins(HSPs) formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine(fMLP)와 같은 virulence factor와 lipopoly saccharide(LPS), peptidoglycan(PGN)과 같은 bacteria의 structural molecule이 host immune system 과의 상호 작용이 있어야 한다. 대부분의 위에 언급한 물질들은 pathogen-associated molecular pattern(PAMPs)로 알려진 모티브를 보유하고 있고, pattern recognition receptors(PRRs)로 명명한 host cell receptor에 의해 인식된다. PRRs는 Toll-like receptors(TLRs)와 G-protein coupled receptors(GPCRs)를 포함한다¹³⁾.

1) Infection

직접적인 구강내의 microbial biofilm에 의한 염증의 진행은 치주조직의 파괴뿐만 아니라, bacteria

와 inflammatory mediator은 혈관을 타고 전신적으로 파급되어 전신적인 염증상태에 영향을 미친다. 치주세균이 심혈관질환의 병변의 직접적인 원인이라고 증명할 가장 확실한 증거는 환자의 carotid atheroma에서 해당 세균이 발견되는 일이다¹⁴⁾. 다만 일관성이 없다는 것이 문제이다. 보통의 성공적인 세균의 침입은 Attachment, internalization, trafficking, persistence, exit의 5단계를 거친다¹⁵⁾. 이 가정에 의해 P. gingivalis의 gingipains이나 vesicles, A. a의 soluble bacteria component는 blood circulation을 통해 endothelial cell에 pro-atherogenic response를 일으킨다¹⁶⁾. 침범된 부위의 혈관 내피세포는 chemokine을 분비하는 pro-inflammatory 신호를 통해 leucocyte의 vascular intima의 전이와 부착을 증진시키고, 평활근 세포를 활성화하고, 사멸하게도 한다. 손상 받은 세포는 platelet을 끌어들이고 thrombus를 생성한다. activated leucocytes는 염증과정의 순환을 지속시키며 발생부위에 pro-inflammatory cytokines를 불러모으고, reactive oxygen species(ROS)와 tissue proteinase와 함께 주변 extracellular matrix를

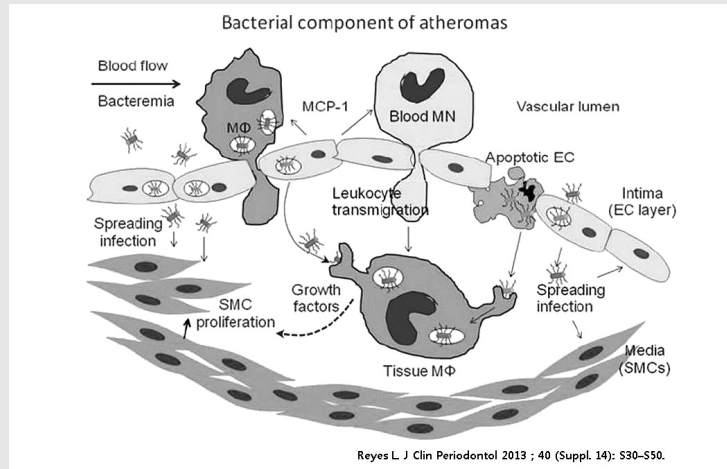


그림 2. 세균의 침입

분해한다.

그림 2 는 microbial component가 invasion함으로써 atherosclerosis에 관여하는 과정을 모식화한 것이다¹⁶⁾. 자세히 살펴보면, 좌측부터 Bacteremia-related bacteria가 endothelial layer를 침범하여 심부조직으로 이동하고 있다. 감염된 endothelia는 MCP-1 같은 cytokines과 blood monocyte(MN), macro phage를 방출하고, 이것들의 adhesion과 diapedesis를 촉진한다. Apoptotic endothelial cell releasing intracellular bacteria (Apoptotic EC) 등에서 분비하는 물질들과 macrophage-secreted growth factor-mediated smooth cell의 증식과 더불어 Atheroma는 점점 커지게 된다. 지금까지의 연구 결과를 종합하면, 사람의 atheroma에서 추출한 치주세균이 동물모델에서 동맥경화증을 일으키는 것을 증명하지 못한 것을 제외하고는 Koch's의 병인론의 가설을 충족한다고 하였다. *A. a.*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *F. nucleatum* 및 다른 치주병을 일으키는 세균의 기전에 대해서는 아직은 조금 더 근거가 필요하다고 하였다.

2) Inflammation

치주질환과 심혈관질환과의 연관성을 증명하는 핵심은 염증반응에 있다. 즉 세균과 세균의 부산물로 인해 구강에서 멀리 떨어진 곳에서 염증 매개체에 의해 전신적인 염증 수치가 높아지면서, thrombotic marker와 hemostatic marker들을 자극해서 염증 상태 및 prothrombotic state를 촉진한다고 설명하고 있다¹⁷⁾. 그림 3을 보면¹⁸⁾, ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, P-selectin 과 같은 adhesion molecule과 IL-8, thrombin과 같은 chemo attractants가 모여들면서 혈관 내피의 integrity를 부분적으로 소실하면서, 이른바 endothelial lining의 dysfunction을 야기한다. 이 과정에서 platelet과 leukocyte가 증가하면서 monocytes의 diapedesis와 dendritic cell과 T cell의 병변에 몰려든다. 활성화된 platelets는 작은 thrombi를 형성하기 시작한다. 염증이 시작하는 lesion은 구강세균으로 인한 IL-1, IL-6, CRP, TNF- α 등의 pro-inflammatory mediator와 전신적으로 분비된 monocyte chemotactic protein-1 등에 의해 염증이 증폭된다. 이 부위에서 lipid steaks과 calcification, compromised of modified low-

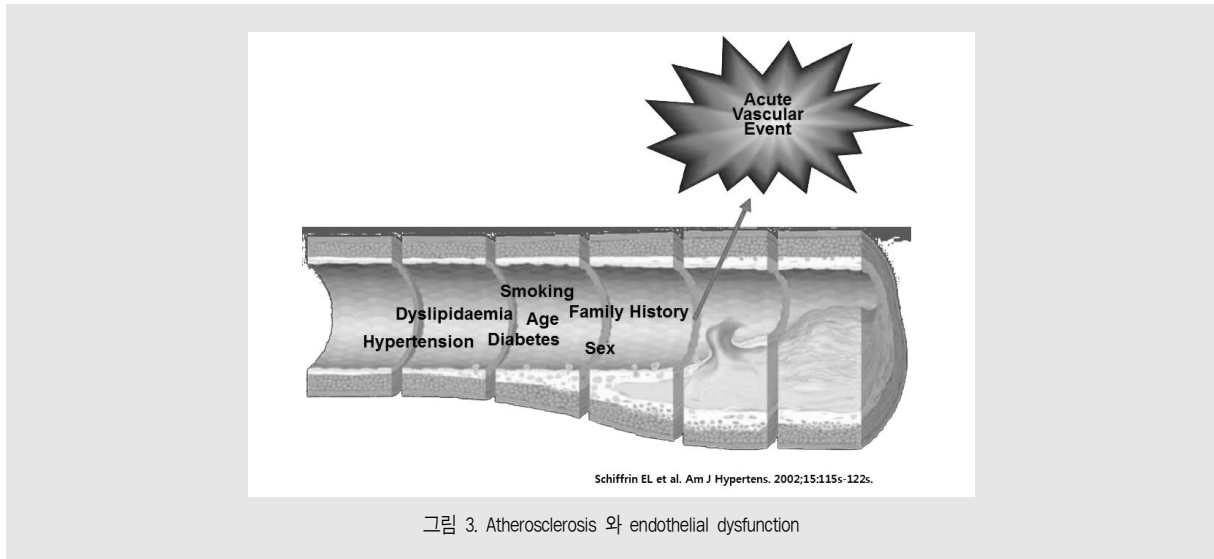


그림 3. Atherosclerosis 와 endothelial dysfunction

density lipoproteins phagocytosed within macrophage가 다시 IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8, MMP 등을 더욱 자극해서 atheroma의 성숙을 촉진한다. 이렇게 고무된 염증 병변 부위는 내벽의 침윤 물질들로 인해 제 기능을 하지 못함으로써 악순환이 계속된다. 면역체계의 반응도 나타나 IL-12, IL-18, IFN- γ 등의 CD4+Th 기원 세포들도 atheroma에 함께 침윤된다. 혈관 주변의 smooth muscle cell과 fibroblast는 fibrosis (섬유화)를 진행해 염증 부위와 평활근 사이에 경계를 만든다. 하방의 동맥경화증상의 plaque의 exposure & rupture로 인해 혈관 내피가 분리된다. 이 때 발생하는 prothrombin은 thrombin으로 전환되고, fibrinogen을 fibrin이 되면서 clotting cascade를 작동시켜 thrombosis를 만들고 이것이 혈류를 통해 myocardial infarction등을 일으키는 단초가 된다. 이런 전체적인 순환은 만성치주염의 재발과 심도에 따라 반복된다. 여기에 치주병변 부위로부터 자극을 받은 platelets는 aggregates를 만들고 microthrombus를 생성하고, 치주병으로 인한 IL-6은 간에서의 clotting factor를 더욱 분비하게 만든다. 이 때 CRP 등의 염증 마커들이 pro-inflammatory

상태를 증폭시킨다. 이로써 collagen의 생산이 감소됨과 동시에 MMP의 활성화 작용으로 평활근 자체가 줄어들고, 혈관을 약화시켜서, atheroma가 갈라지기 시작한다. 이때 atheroma 가운데 있던 necrotic core가 platelets와 접촉하면서 coagulation이 촉진되면서 plaque rupture가 발생하는 vulnerable lesion이 된다.

3) Immune system

염증반응을 조절하는 면역체계에 대한 자세한 고찰은 이번 주제를 벗어나므로 논외로 하기로 한다. Vandyke등은 innate immunity와 adaptive immunity를 나누어 서로 co-ordinated하며 염증에 대처한다고 하였다²⁾. 예를 들면 chemokines은 innate immune system의 leucocyte와 adaptive system의 lymphocytes를 동시에 타겟으로 한다⁹⁾. Schenkein 등은 Anti body의 반응에 대해 Heat-shock proteins (HSPs), Anti-cardiolipin, Anti-phosphory choline과 Anti-oxidized low-density lipoproteins이 두 질병에 동시에 interaction하는 것을 설명하였다¹⁸⁾. Autoreactive antibodies는 초기 및 진행단계의 동

맥경화증을 일으키는 만성 염증성 반응에 대처하는데, 이 antibody의 주된 공급처는 치주질환의 병원균과 치주병으로 인한 숙주의 antigen 때문이라고 하였다. 또한 앞으로 연구가 많이 필요하겠지만 genetic marker가 치주질환과 심혈관 질환의 발생으로 인한 염증 반응에 대한 개별적인 특성을 보충 설명해 줄 것이라고 언급했다.

4. 역학적 연구 결과 및 intervention study

Dietrich 등은 역학적 연구의 문헌분석을 통해, 치주질환을 가지지 않은 사람들에 비해 치주질환을 가진 사람의 ACVD의 위험이 증가하는 근거가 있다고 하였다²⁰⁾. 그러나 치주질환의 측정이 일관되지 않은 점, secondary cardiovascular event를 결과로 한 점, 65세 이상의 노인 인구에게는 적용되지 않기 때문에 전체 인구로 일반화 할 수 없다는 점을 들어 아직은 근거가 부족하다고 하였다. 사람을 대상으로 하는 연구는 많은 제약이 따르기도 하거니와 전체 국민의 영양조사(NHANES)와 같은 대표 집단에서 많은 수의 샘플을 추출하여 분석하여도, Odds ratio가 크지 않는 역학연구는 가설을 증명하는데 애를 먹는 것 또한 한계점이다²¹⁾.

치주치료의 결과로 나타나는 염증 및 기능들의 변화를 연구하면 그 관계를 더욱 구체적으로 알 수가 있다. D' Aiuto 등은 치주 치료를 intervention으로 cardiovascular diseases(CVD)의 biomarker들의 변화가 있었는지 문헌들을 분석하였다²²⁾. 현재까지 치주치료를 통해 IL-6, lipid level, CRP의 수치를 조금 내려가게 하는 것으로 알려져 있다. 비록 6개월 정도의 관찰 기간이었지만 scaling과 root planing은 flow-mediated dilatation(FMD)의 변화를 통해 endothelial function이 호전되는 것을 보였다²³⁾. 하지만 치주치료가 subclinical atherosclerosis, serum CD40 ligand, serum

amyloid A와 monocyte chemoattractant protein-1, MMP level의 주는 영향에 관한 근거는 아직 부족하다. 또한 동맥의 혈압, leucocyte counts, fibrinogen, TNF- α , sE-selectin, von willebrand factors, d-dimer, MMP, oxidative stress와 CVD의 발병에는 제한적인 근거만 있다고 부연하였다. 앞으로 PICO(population, intervention, comparison, outcomes)를 동시에 충족시키는 연구가 필요하다.

5. 임상적 활용에 대한 가이드 라인

두 질환의 인과 관계 혹은 연관성에 대해 관심과 많은 연구는 다분히 cost-effective적인 관점에서 고려해야 한다. 치주병의 높은 유병율과 심혈관질환의 높은 사망의 원인이 단순한 우연(coincidence)이거나 통계학적 신기루(illusion)일수도 있다. 하지만 급성 심장병으로 병원에 실려가는 것과 정기적 치과 검진은 매우 다른 케이스이다. 치과 같은 부담 없는 정기적인 내원으로 환자를 접촉할 수 있다는 것은 증상의 초기 단계에서 병의 진행을 차단 할 수 있는 귀중한 기회가 되는 것이다. 현재 명확한 과학적 증거는 없지만 치주염이 심혈관계 질환에 관여할 수 있다는 생물학적 개연성이 엄연히 존재하므로 임상가로서 치주질환을 다루는데 이러한 정보를 유용하게 사용할 수 있을 것이다. 또한 gingivitis도 가볍게 보지 않고 chronic inflammatory load를 reduce하는 것이 중요한 치료목표가 될 수 있다. 2013년 EEF와 AAP가 공동으로 발표한 consensus에는 oral health practitioner에게 당부하는 몇가지가 있다.

- 1) 임상가는 치주염이 ACVD의 위험요소가 된다는 증거를 인지하여 환자에게 주지할 것.
- 2) 치주염의 진단, 예방, 처치의 근본 원칙은 치주염으로 인한 치조골 소실을 막는 것임.
- 3) 고혈압, 비만, 흡연을 동반한 치주염환자는 1년

- 마다 의사에게 검진 받을 것을 권할 것
- 4) 치주염과 ACVD의 발병을 예방하기 위해 금연, 식이요법, 운동 등을 권할 것.
 - 5) 심혈관질환의 병력이 있는 환자를 처치 할 때는 AHA(미국심장학회)의 가이드라인을 준수할 것

임상가의 입장에서 최근에 논의되고 있는 이슈 중의 하나는 위 5사항에 해당하는 심혈관질환의 환자를 치료할 때 혈전용해제의 중단에 관한 가이드라인의 변화이다. 지금까지는 치료의 목적과 예방의 목적으로 아스피린 등의 혈전 용해제를 복용하는 환자의 경우 내과 의사의 동의를 얻어 관혈적 시술 시에 5일에서 7일 정도의 중단하였다. 그러나 신경과 의사인 Armstrong과 저자들의 새로운 가이드 라인은 stroke 환자에 있어서는 dental procedure와 같은 minor surgery에는 아스피린과 warfarin을 유지할 것을 (level A) 권하였다²⁴⁾. 아직까지는 구체적으로 aspirin, warfarin, Plavix계열 등 기전이 다

른 혈전용해제의 중단 여부는 다학제간의 연구가 더 필요한 실정이다.

IV. 결론

아직까지 판도라의 상자는 열리지 않았다. 관련성이 없다는 것이 희망적인 것일지 관련성이 있는 것이 희망적인 것인지는 조금 더 지켜 볼 일이다. 그러나 이 분야의 관심을 놓지 않는 연구자이기 전에 치과 의사로서 관련성이 있다는 전제하에 진료에 임하는 편이 득이 많다고 생각한다. 이 전제는 법정에서 명백한 증거가 나타나기 전에 피고를 무죄 추정하는 관례가 결론적으로 현명한 판단인 것과 같은 이치이기 때문이다. 결론적으로 정답은 인간생명연구윤리를 준수하면서도 꼼꼼하게 설계된 randomized clinical trial을 통해 쌍방향의 질환의 선후 인과 관계의 과학적이며 역학적인 증거가 선행되어야 명확해 질 것이다.

참 고 문 헌

1. Lockhart P, Bolger A, Papapanou P, Osinbowale O, Trevisan M, Levison M, et al. on behalf of the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology. Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease: Does the Evidence Support an Independent Association? A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(20):2520-44.
2. Tonetti MS, Van Dyke TE. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of clinical periodontology*. 2013;40(s14):S24-S9.
3. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kes?niemi YA, Syrj?i? SL, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ: British Medical Journal*. 1989;298(6676):779.
4. Tonetti M, Claffey N. Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. *Journal of clinical periodontology*. 2005;32(s6):210-3.
5. Eke P, Dye B, Wei L, Thornton-Evans G, Genco R. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *Journal of dental research*. 2012;91(10):914-20.
6. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart Disease and Stroke Statistics?2012 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):e2-e220.
7. Heitz-Mayfield L. Disease progression: identification of high?risk groups and individuals for periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2005;32(s6):196-209.
8. Beck JD. Methods of Assessing Risk for Periodontitis and Developing Multifactorial Models*. *Journal of Periodontology*. 1994;65(5s):468-78.
9. Page R. The etiology and pathogenesis of periodontitis. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995)*. 2002;23(5 Suppl):11.
10. Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA. Mechanisms of action of environmental factors?tobacco smoking. *Journal of clinical periodontology*. 2005;32(s6):180-95.
11. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107:363-9.
12. Van Dyke TE, Winkelhoff AJ. Infection and inflammatory mechanisms. *Journal of clinical periodontology*. 2013;40(s14):S1-S7.
13. Madianos P, Bobetsis Y, Kinane D. Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *Journal of clinical periodontology*. 2005;32(s6):57-71.
14. Haraszthy V, Zambon J, Trevisan M, Zeid M, Genco R. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *Journal of Periodontology*. 2000;71(10):1554-60.
15. Molmeret M, Abu Kwaik Y. How does Legionella pneumophila exit the host cell? *Trends in microbiology*. 2002;10(6):258-60.
16. Reyes L, Kozarov E, Herrera D, Roldan S, Progulske-Fox A. Periodontal bacterial invasion and infection: Contribution to cardiovascular disease. *Journal of clinical periodontology*. 2013;40:30-50.
17. Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke TE, Vita JA. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23(7):1245-9.
18. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *Journal of clinical periodontology*. 2013;40(s14):S51-S69.
19. Terricabras E, Benjamim C, Godessart N. Drug discovery and chemokine receptor antagonists: Autoimmunity reviews. 2004;3(7):550-6.
20. Dietrich T, Sharma P, Walter C, Weston P, Beck J. The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *Journal of clinical periodontology*. 2013;40(s14):S70-S84.
21. Lee HJ, Garcia RI, Janket S-J, Jones JA, Mascarenhas AK, Scott TE, et al. The association

참 고 문 헌

- between cumulative periodontal disease and stroke history in older adults.
22. D'Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley JC. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *Journal of clinical periodontology*. 2013;40(s14):S85-S105.
 23. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(9):911-20.
 24. Armstrong MJ, Gronseth G, Anderson DC, Biller J, Cucchiara B, Dafer R, et al. Summary of evidence-based guideline: Periprocedural management of antithrombotic medications in patients with ischemic cerebrovascular disease Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013;80(22):2065-9.