

# Proteína amiloide A sérica como marcador de inflamación sistémica en pacientes con enfermedad periodontal<sup>1</sup>

## *Serum amyloid A protein as a systemic inflammatory marker in patients with periodontal disease*

ROMERO-SÁNCHEZ C\*  
URIBE-RIVERA MA\*  
VELANDIA-QUINTERO IM\*  
DE ÁVILA J\*  
LAFaurie-VILLAMIL GI\*

Romero-Sánchez C, Uribe-Rivera MA, Velandia-Quintero IM, De Ávila J, Lafaurie-Villamil GI. *Proteína amiloide A sérica como marcador de inflamación sistémica en pacientes con enfermedad periodontal*. *Av Periodon Implantol*. 2013; 25, 1: 49-57.

### RESUMEN

La respuesta de fase aguda es la reacción inflamatoria inmediata del huésped que contrarresta desafíos como lesión de los tejidos, infección y trauma. Los reactantes de fase aguda que han recibido mayor atención son: proteína C reactiva (PCR), componente sérico P, proteína amiloide sérica (AAS) y alfa 1 ácido glicoproteína. Se ha establecido en décadas pasadas que las proteínas de fase aguda no solamente aparecen en procesos de enfermedades severas y agudas si no también en condiciones crónicas.

El AAS es el principal componente de las placas amiloideas secundarias depositadas en los órganos principales como consecuencia de la enfermedad inflamatoria crónica. La familia de la AAS contiene un número de diferentes apolipoproteínas expresadas, las cuales son sintetizadas principalmente por el hígado. El aumento de AAS es considerado un marcador sistémico de enfermedades inflamatorias agudas y enfermedades crónicas que afecta la composición y función de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Se ha demostrado que la intervención terapéutica en la periodontitis disminuye la inflamación y reduce el AAS significativamente y por consiguiente puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Además es posible que pacientes con periodontitis, que presentan un aumento de la PCR y el AAS, representen un subgrupo específico en términos de riesgo para la aterosclerosis y enfermedad cardiovascular en comparación a los pacientes con periodontitis cuyos niveles plasmáticos de AAS son normales, estableciendo así una relación directa entre la enfermedad periodontal y los niveles de AAS.

**PALABRAS CLAVE:** Periodontitis, amiloide A sérico, inflamación, enfermedad periodontal.

### SUMMARY

The acute phase response is the immediate host inflammatory reaction, which counteract challenges such as tissue injury, infection and trauma. The acute phase reactants that have receive most attention are: CRP, serum P component, serum amyloid protein and alpha 1 Acid glycoprotein.

In past decades it has been established that acute phase proteins appear not only in severe disease processes but also in severe and chronic conditions. The AAS is the main component of secondary amyloid plaques deposited in major organs as a result of chronic inflammatory disease.

\* Instituto UIBO. Universidad El Bosque, Bogotá. Colombia.

<sup>1</sup> Esta revisión está soportada por el proyecto "Factores de riesgo para periodontitis crónicas en Colombia y su impacto sobre marcadores inflamatorios y perfil lipídico" financiado por el Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología. "Francisco José de Caldas" -COLCIENCIAS. Ref: 1308-459-21661.

The family of SAA contains a number of different expressed apolipoproteins, which are synthesized by the liver. Increased SAA is a marker of systemic acute inflammatory diseases and chronic diseases affecting the composition and function of HDL. It was show that therapeutic intervention in periodontitis diseases decreases inflammation and reduces SAA and can therefore significantly reduce the risk of CVD.

Besides it is possible that patients with periodontitis, who have an increase in the levels of CRP and SAA represent a specific subgroup in terms of risk for atherosclerosis and cardiovascular illness in comparison to patients with periodontitis, whose plasma levels of SAA are normal, establishing thus a direct relation between periodontal disease and the levels SAA.

**KEY WORDS:** Periodontitis, serum amyloid, inflammation, periodontal disease.

**Fecha de recepción:** Octubre 2010.

**Fecha de aceptación:** Enero 2011.

## INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una patología que afecta a los tejidos de soporte del diente, siendo la segunda causa de pérdida dental en adultos, cuyos efectos se han asociado a eventos cardiovasculares (1). La expresión clínica de esta enfermedad es variable entre los individuos, viéndose influenciada por factores bacterianos, inmunogenéticos y ambientales que influyen sobre la respuesta inflamatoria. Algunos mediadores inflamatorios como citocinas, PCR, fibrinógeno y AAS, son considerados predictores de eventos cardiovasculares, los cuales están aumentados significativamente en el suero de pacientes con periodontitis, induciendo procoagulación y alteración del metabolismo lipídico, lo que puede favorecer dichos eventos. Sin embargo, estos mediadores inflamatorios son inducidos por diferentes factores de riesgo presentes en estos pacientes, lo que explica la alta variabilidad observada en suero de sujetos con periodontitis (1).

Dentro de los procesos infecciosos crónicos estudiados por su relación con la enfermedad cardiovascular figura la periodontitis, considerada una enfermedad infecciosa de naturaleza crónica que se asocia a bacterias anaerobias que proliferan en el ambiente subgingival, entre las que se destacan: *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola* inducen una respuesta inmune local con repercusiones sistémicas (2-5). La periodontitis parece perpetuar una respuesta sistémica mediada por antígenos de estas bacterias que activan anticuerpos, células endoteliales y monocitos generando un aumento en los niveles circulantes

de citocinas, proteínas de fase aguda y factores proinflamatorios y procoagulantes que aumentan el riesgo cardiovascular (6-9).

La principal causa de la destrucción del tejido periodontal resulta del reclutamiento de células del hospedero tras la activación de células mononucleares, incluyendo monocitos, macrófagos, linfocitos T y B. Uno de los efectos importantes de células de memoria o células T nativas y monocitos es la síntesis de citocinas, las cuales modulan la respuesta inflamatoria (10). Los mediadores inmunes procedentes del sitio de infección o del trauma severo tiene la posibilidad de activar los hepatocitos en el hígado para producir una gran cantidad de proteínas de fase aguda (PFA); esta fase se caracteriza por fiebre, incremento de la permeabilidad vascular y en general un aumento de los procesos metabólicos (11).

La respuesta de fase aguda es la reacción inflamatoria inmediata del huésped que contrarresta desafíos como lesión de los tejidos, infección y trauma. Su función es aislar, neutralizar y prevenir la entrada de patógenos minimizando el daño del tejido y promoviendo los procesos de reparación permitiendo mecanismos de homeostasis para la restauración de la función fisiológica. La respuesta de fase aguda involucra la inducción de los mediadores de la cascada inflamatoria la cual es caracterizada por efectos vasculares locales, sistémicos y multiorgánicos. A diferencia de la respuesta de fase crónica que es la reacción inflamatoria de duración prolongada (semanas o meses), en la que se puede observar simultáneamente los signos de inflamación activa, destrucción tisular y mecanismos reparativos (12).

Los reactantes de fase aguda que reciben mayor atención son: PCR, componente sérico P, AAS y alfa 1 ácido glicoproteína. Se ha establecido en décadas pasadas que las PFA no solamente aparecen en procesos de enfermedades severas y agudas sino también en condiciones crónicas (11,13).

El AAS se ha descrito como una PFA con aumento significativo en pacientes con periodontitis induciendo procoagulación y alteración del metabolismo lipídico lo que puede favorecer eventos cardiovasculares. Aunque la evidencia sustenta este proceso, son pocos los estudios que soportan dicha asociación por lo cual el propósito de este artículo es realizar una revisión exploratoria de la literatura del AAS como marcador de cronicidad asociado a la respuesta inflamatoria sistémica inducida por la enfermedad periodontal y dar a conocer su importancia a nivel clínico.

## METODOLOGÍA

Se realizó revisión de motor de literatura en el buscador Pubmed del centro nacional de información biotecnológica (NCBI) de los Estados Unidos, bajo el siguiente motor de búsqueda: (“serum amyloid a protein” [MeSH Terms] OR “serum amyloid a protein” [All Fields] OR “serum amyloid a” [All Fields]) AND (“periodontitis” [MeSH Terms] OR “periodontitis” [All Fields]) OR (“periodontal diseases” [MeSH Terms] OR “periodontal” [All Fields] AND “diseases” [All Fields]) OR “periodontal diseases” [All Fields] OR (“periodontal” [All Fields] AND “disease” [All Fields]) OR “periodontal disease” [All Fields]) AND (“inflammation” [MeSH Terms] OR “inflammation” [All Fields]) OR (“cardiovascular diseases” [MeSH Terms] OR “cardiovascular” [All Fields] AND “diseases” [All Fields]) OR “cardiovascular diseases” [All Fields] OR (“cardiovascular” [All Fields] AND “disease” [All Fields]) OR “cardiovascular disease” [All Fields]) OR systemic [All Fields]). Se consultaron los archivos de las siguientes casas editoriales: Sciencedirect, Springler, Embase, Blackwell Publishing, Elsevier.

## MEDIADORES INFLAMATORIOS

El inicio de la cascada inflamatoria se produce principalmente a través de los monocitos activados en la sangre y macrófagos en el sitio donde se encuentra el estímulo. Tras la activación de los macrófagos se liberan una serie de mediadores inflamatorios primarios, entre ellos, la interleucina (IL-1) y el factor de necrosis

tumoral (TNF), considerados unos de los más importantes. Estos causan la liberación por las células del estroma local de una serie de citocinas secundarias (IL-6, IL-8 y la proteína quimioattractante del monocito (MCP-1 o CCL2), dando como consecuencia la atracción de leucocitos al sitio de la inflamación (12). Además de las citocinas, existen otros mediadores inflamatorios como los glucocorticoides y los factores de crecimiento. Los glucocorticoides pueden estimular la expresión de algunas PFA directamente, así mismo regulan la producción de dichas citocinas (Figura 1). En mamíferos, la respuesta de la fase aguda es una reacción sistémica a la inflamación y/o infección, e injuria del tejido que protege al huésped minimizando el daño de este y promoviendo su salud (14,15).

## Amiloide A sérico

El AAS es el principal componente de las placas amiloideas secundarias depositadas en los órganos principales como consecuencia de la enfermedad inflamatoria crónica (16). La familia de la AAS contiene un número de diferentes apolipoproteínas expresadas, las cuales son sintetizadas principalmente por el hígado, pueden ser divididas en dos clases de acuerdo a su capacidad de respuesta a estímulos inflamatorios y según su función biológica. Los niveles en plasma del AAS se aumentan hasta 1.000 veces durante la inflamación y pueden exceder 1 mg/mL<sup>-1</sup> (17), implicando un beneficio para la respuesta del huésped. Durante la inflamación, el AAS está asociado predominantemente con la tercera fracción de lipoproteína de alta densidad HDL3 (18), reemplazando a la apolipoproteína 1 (apoA-1) considerada la más predominante (19,20).

El amiloide A sérico constitutivo (AAS-C) ha sido descrito en humanos y ratones, a diferencia del amiloide A sérico de fase aguda (AAS-A), que se encuentra mínimamente inducido durante la respuesta de la fase aguda, y ambas son asociadas con la fase normal y aguda del HDL (21,22).

## El amiloide A sérico y las lipoproteínas de alta densidad

Los perfiles de lipoproteínas son notablemente alterados durante el proceso inflamatorio. El HDL y los niveles de apolipoproteínas disminuyen considerablemente durante la reacción de fase aguda y son más bajos que lo normal en un estado inflamatorio crónico (23).

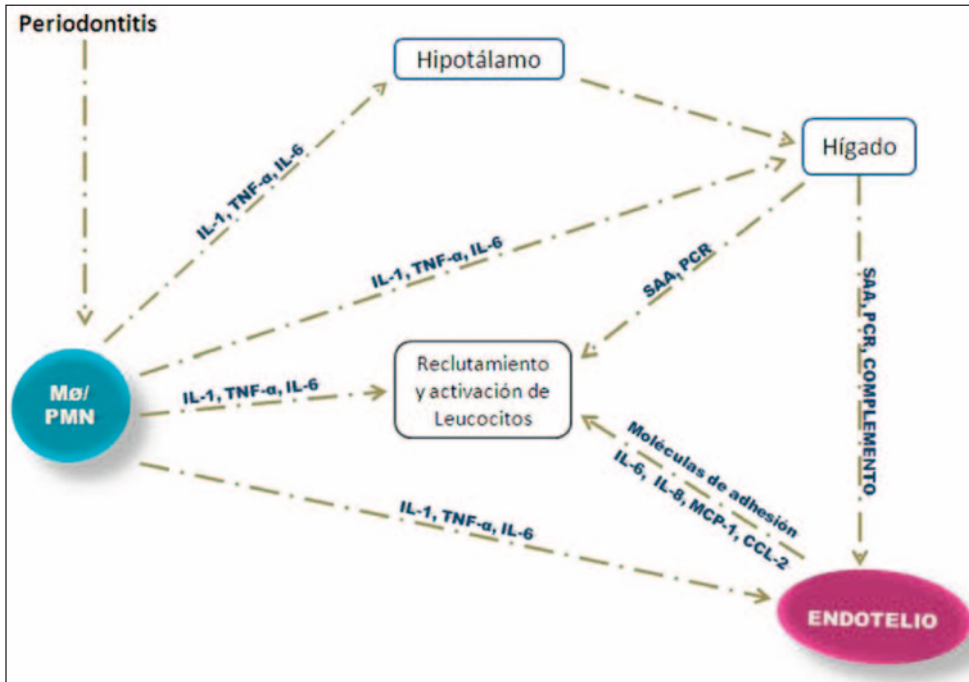


Fig. 1: Respuesta inflamatoria sistémica al proceso infeccioso en enfermedad periodontal.

AAS-A y AAS-C son proteínas asociadas con el HDL, inician principalmente con la unión de HDL-apolipoproteína durante la respuesta de fase aguda (24). Recientemente en un estudio se demostró que los epítomos de residuos 31-39, 64-78 y 95-104 están expuestos cuando el AAS se asocia con el HDL (25,26).

El ácido ribonucleico mensajero (RNAm) del AAS puede ser inducido por estímulos inflamatorios y puede llegar a ser uno de los más abundantes en el hígado (22), lugar donde también se realiza su catálisis (27), tiene una vida media menor a 24 horas y se elimina del plasma con mayor rapidez que otras apolipoproteínas HDL. En el transcurso de una respuesta de fase aguda o inflamación crónica, la capacidad del hígado para degradar AAS disminuye, en un 14% y 31%, respectivamente, contribuyendo así a la elevación circulante de los niveles de AAS observados bajo estas condiciones (23).

La síntesis del AAS es inducida *in vivo* durante la respuesta inflamatoria a causa de lesiones, infecciones y trauma en todas las especies de vertebrados. Estos cambios pueden ser generados experimentalmente utilizando agentes bacterianos como lipopolisacárido (LPS), caseína, AgNO<sub>3</sub> y cirugía; y como consecuencia inducen la cascada de citocinas proinflamatorias. Las principales citocinas que participan en la inducción de la AAS son IL-1, TNF-alfa e IL-6. Otras citocinas que

pueden estar involucradas directa o indirectamente en la inducción de la AAS son la IL-2, el interferón-gamma (IFN-γ), el factor neurotrófico ciliar, la IL-11, el factor inhibidor de la leucemia, la oncostatina M y la cardiotrofina-1, entre otras (28-30).

### Funciones de amiloide A sérico

Las funciones principales reportadas de la AAS son dos; la primera induce a la degradación de enzimas de la matriz extracelular como la colagenasa, estromielisina, metaloproteinasas de matriz 2 y 3, las cuales son importantes en el proceso de reparación después del daño en los tejidos. Sin embargo la expresión prolongada de AAS y producción a largo término de esas enzimas puede jugar un papel muy importante en las enfermedades degenerativas como la artritis reumatoide (31).

La segunda función es evidente en estudios *in vitro* donde se ha observado que el AAS actúa como quimioatrayente de las células inmunes como monocitos, PMNs, mastocitos y linfocitos T. Si el AAS tiene esa propiedad *in vivo*, localmente podría generar la activación del reclutamiento de este tipo de células en los sitios de la inflamación y aumento de la inflamación local (32-34).

El AAS se une a los neutrófilos y, al igual que otras apolipoproteínas como ApoA-I, inhiben la respuesta oxi-

dativa, sugiriendo que esto podría ayudar a prevenir el daño tisular oxidativo durante la inflamación (35).

Se propuso desde hace dos décadas que el AAS estaba implicado en la supresión de las respuestas inmunes *in vitro* contra algunos antígenos afectando las interacciones entre las células T, macrófagos y la función de los linfocitos T ayudadores. El AAS humano se ha encontrado como un potente inhibidor de linfocitos, de células HeLa y otras funciones de una línea de células MRC5. Una actividad regulatoria entre las citocinas y el AAS fueron propuestos con base en la observación de que AAS es inducido por la IL-1 y TNF, y estas dos últimas a su vez inducen la síntesis de prostaglandina E2 (PGE2) en el hipotálamo, y la producción de PGE2 se correlaciona con la magnitud de la fiebre (36). La agregación plaquetaria también es inhibida por AAS y de manera leve incrementa los niveles de la prostaglandina I2 que es también un agente antiagregante. Del mismo modo, tanto las plaquetas como los mediadores generados bajo esta activación están involucrados en procesos inflamatorios y trombóticos. Estos hallazgos sugieren que la AAS puede actuar como regulador negativo de eventos proinflamatorios durante la respuesta de fase aguda (37).

## EL AMILOIDE A SÉRICO Y SU RELACIÓN CON ENFERMEDAD PERIODONTAL

La enfermedad periodontal influye en la enfermedad cardiovascular por la inducción de bacteriemias repetitivas, seguidas del desplazamiento de patógenos en la pared arterial y la inducción o el mejoramiento de la reacción inflamatoria local (49). Usando métodos de biología molecular (38), recientemente se identificó una alta prevalencia (60%) de ADN de patógenos periodontales dentro de las arterias coronarias con aterosclerosis pero no en las paredes de los vasos mamarios, sugiriendo un papel directo de estos gérmenes en el desarrollo de la aterosclerosis. Además, la periodontitis también modula la estructura del HDL y promueve un perfil lipídico proaterogénico (39).

Estos bajos niveles de bacteriemia pueden contribuir al incremento sistémico de la respuesta inmune e inflamatoria (40,41). La proximidad de dichos patógenos con el endotelio vascular, permite que tanto bacterias como moléculas proinflamatorias accedan a la circulación a través de las capas epiteliales quienes pueden haber perdido parte de su integridad por los procesos inflamatorios e infecciosos característicos de

esta entidad (42). Los patógenos periodontales han sido recientemente identificados en lesiones ateroscleróticas, quienes además de generar inflamación local poseen mecanismos que pueden afectar el balance sistémico de mediadores inflamatorios (43).

Por otra parte, la capacidad invasiva de algunas cepas de *Fusobacterium nucleatum* del *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (44) y la *Porphyromonas gingivalis* (45), ha sido demostrada recientemente *in vitro*. Teóricamente esta capacidad podría potenciar la entrada sistémica y la supervivencia de los microorganismos en un ambiente hostil del hospedero, el hallazgo de PFA a nivel tisular, puede ser una manifestación de la respuesta del hospedero a la presencia de componentes bacterianos en la pared de los vasos y podría influir así mismo en el proceso inflamatorio que exacerba los procesos de aterogénesis lo cual puede ser reflejado serológicamente (43).

Estudios clínicos han demostrado que el AAS es un buen marcador de inflamación tanto como la PCR y la metaloproteinasas de matriz-3 (MMP-3); también ha sido reportado como un marcador inflamatorio con mayor sensibilidad que la PCR (46).

El aumento de AAS es considerado un marcador sistémico de enfermedades inflamatorias agudas y enfermedades crónicas, afectando la composición y función de HDL. Los niveles de AAS se ha demostrado que se correlacionan positivamente con el desarrollo de aterosclerosis, sugiriendo que a largo plazo los niveles elevados de estos inducidos por patologías como la periodontitis pueden contribuir directa o indirectamente en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular como se mencionó anteriormente (47,48). El AAS se encuentra asociado a partículas de HDL, y puede estar involucrado en la retención de lipoproteínas en la pared del vaso, contribuyendo de esta manera a la oxidación de lipoproteínas y desarrollo de las lesiones ateroscleróticas. El AAS es considerado un indicador y mediador potencial de la inflamación tisular (49,50).

La periodontitis ha sido asociada con altos niveles de marcadores inflamatorios y una reacción inflamatoria periférica, un factor que puede acelerar la progresión de placas ateroscleróticas preexistentes y se ha relacionado con un incremento de eventos cardiovasculares adversos (43). Se ha descrito una correlación directa entre la extensión de la enfermedad periodontal y el grado de la inflamación sistémica, así como con los niveles de PCR, fibrinógeno, AAS y número de neutrófilos (39).



Sujetos con periodontitis presentan cambios en sus parámetros inflamatorios sistémicos: no solo tienen incremento en la inflamación periodontal si no también un incremento en el flujo sanguíneo durante la inflamación. Cuando se comparan sujetos periodontalmente sanos con pacientes con periodontitis, estos últimos presentan un alto número de leucocitos circulantes, altas concentraciones de marcadores de fase aguda tales como PCR, fibrinógeno, AAS y citocinas (51).

Además, se ha encontrado una fuerte asociación entre los valores de AAS y la extensión de las lesiones ateroscleróticas evidenciado en un estudio por angiografía (39). Interesantemente se ha demostrado una relación ( $r=0,68$ ,  $p<0,01$ ) entre la profundidad de la bolsa y el resultado de la angiografía. Así, los resultados de estos estudios soportan la existencia de una vía patogénica directa entre las dos condiciones. Varias contribuciones proponen posibles mecanismos biológicos entre la periodontitis y la aterosclerosis.

En los últimos años se han publicado estudios experimentales y clínicos que evalúan el incremento de AAS en la infección periodontal. En un estudio experimental realizado en 24 ratones sanos y 24 ratones infectados con *Porphyromonas gingivalis* se evidenció un incremento de los niveles de AAS, cambios en los niveles de lípidos y en la formación de la lesión aterosclerótica que se midió por cuantificación morfométrica de Palinski (52). Otra investigación realizada en ratones infectados con *Chlamydia pneumoniae* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* donde se evaluó el efecto de estos patógenos en el metabolismo lipídico y en la síntesis de marcadores inflamatorios mostraron cambios severos en el hígado, relacionados con los marcadores de inflamación sistémica como el AAS con un incremento a nivel plasmático (53).

Estudios clínicos soportan que la infección periodontal persistente pueda influir en los niveles sistémicos de los mediadores inflamatorios como el AAS en pacientes con las dos condiciones cardiovascular y periodontal, donde los valores encontrados fueron  $27,75 \pm 4,13 \mu\text{g/mL}$  sugiriendo un alto impacto en la aterosclerosis (43).

El efecto de la intervención periodontal sobre los niveles de AAS fueron estudiados recientemente en adultos sistémicamente sanos con periodontitis crónica avanzada, donde se midieron los niveles plasmáticos de AAS en muestras de sangre periférica antes y tres meses después de la intervención (extracción dental), observándose que los niveles de AAS disminuyeron

de  $2,7 \mu\text{g/mL}^{-1}$  y a  $2,1 \mu\text{g/mL}^{-1}$  post tratamiento; demostrando que la intervención terapéutica en la periodontitis disminuye la inflamación y reduce los niveles de AAS significativamente y por consiguiente podría reducir el riesgo de ECV. Además, es posible que pacientes con periodontitis, que han aumentado tanto la concentración de PCR como de AAS representen un subgrupo específico en términos de riesgo para la aterosclerosis y enfermedad cardiovascular en comparación a los pacientes con periodontitis cuyos niveles plasmáticos de AAS son normales (49).

Se han observado niveles elevados de AAS tanto en EP como en ECV, aumentando su significancia cuando ocurren estos dos eventos simultáneamente. Se ha encontrado un ligero incremento en los niveles detectados en las dos entidades posterior a un infarto agudo de miocardio con relación a los manejados basalmente ( $45 \text{ mg/mL}$ ). Por lo tanto el monitoreo de los niveles de AAS post infarto, pueden ser considerados como un buen indicador de complicaciones y muerte de dichos pacientes (54), lo cual permite sugerir que los niveles elevados de AAS pueden ser utilizados como un indicador de riesgo cardiovascular especialmente en pacientes que manifiestan enfermedad periodontal (39, 43).

## CONCLUSIONES

La evidencia soporta que pacientes con periodontitis, que presentan aumento tanto de la PCR como de AAS representan un subgrupo específico en términos de predicción de riesgo para la aterosclerosis y ECV. Por lo tanto el AAS podría considerarse un marcador serológico que puede reflejar el grado de la inflamación sistémica en pacientes con periodontitis.

Aunque el AAS puede ser un buen marcador de inflamación sistémica en la periodontitis muy pocos estudios han valorado su real significancia en el riesgo cardiovascular. Es importante que futuros estudios amplíen la evidencia de la utilidad clínica que tiene el AAS como marcador inflamatorio en la enfermedad periodontal y su impacto sobre la ECV.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Champagne C, Yoshinari N, Oetjen JA, Riche EL, Beck JD, Offenbacher S. Gender differences in systemic inflammation and atheroma formation following *Porphyromonas gingivalis* infection in heterozygous apolipo-

- protein E-deficient mice. *J Periodontol* 2009;44:569-77.
2. Silva N, Dutzan N, Hernández M, Dezerega A, Rivera O, Aguillon JC, et al. Characterization of progressive periodontal lesions in chronic periodontitis patients: levels of chemokines, cytokines, matrix metalloproteinase-13, periodontal pathogens and inflammatory cells. *J Clin Periodontol* 2008;35:206-14.
  3. Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2008;23:2079-86.
  4. Lafaurie GI, Mayorga-Fayad I, Torres MF, Castillo DM, Aya MR, Barón A, et al. Periodontopathic microorganisms in peripheral blood after scaling and root planing. *J Clin Periodontol* 2007;34:873-9.
  5. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, Genco R, Goldfine A, Libby P, Offenbacher S, et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol* 2009;80:1021-32.
  6. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol* 2001;72:1221-7.
  7. Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E, Offenbacher S. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in communities study. *Arch Intern Med* 2003;163:1172-9.
  8. Joshipura KJ, Wand HC, Merchant AT, Rimm EB. Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. *J Dent Res* 2004;83:151-5.
  9. Persson GR, Pettersson T, Ohlsson O, Renvert S. High-sensitivity serum C-reactive protein levels in subjects with or without myocardial infarction or periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005;32:219-24.
  10. Bozkurt FY, Yetkin Ay Z, Berker E, Tepe E, Akkus S. Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: A preliminary report. *Cytokine* 2006;35:180-5.
  11. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol* 2005;76:2106-15.
  12. Cassatella MA. The production of cytokines by polymorphonuclear neutrophils. *Immunol Today* 1995;16:21-6.
  13. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
  14. Sandri S, Hatanaka E, Franco AG, Pedrosa AM, Monteiro HP, Campa A. Serum amyloid A induces CCL20 secretion in mononuclear cells through MAPK (p38 and ERK1/2) signaling pathways. *Immunol Lett* 2008;121:22-6.
  15. Janket SJ, Jones JA, Meurman JH, Baird AE, Van Dyke TE. Oral infection, hyperglycemia, and endothelial dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105:173-9.
  16. Husby G, Marhaug G, Dowton B, Sletten K, Sipe JD. Serum amyloid A (SAA): biochemistry, genetics and the pathogenesis of AA amyloidosis. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* 1994;1:119-37.
  17. Hoffman JS, Benditt EP. Changes in high density lipoprotein content following endotoxin administration in the mouse: formation of serum amyloid protein-rich subfractions. *J Biol Chem* 1982;257:10510-7.
  18. Eriksen N, Benditt EP. Isolation and characterization of the amyloid-related apoprotein (SAA) from human high density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:6860-64.
  19. Coetzee GA, Strachan AF, van der Westhuyzen DR, Hoppe HC, Jeenah, MS, DeBeer FC. Serum amyloid A-containing human high density lipoprotein density, size and apolipoprotein composition. *J Biol Chem* 1986;261:9644-51.
  20. Hari-Dass R, Shah C, Meyer DJ, Raynes JG. Serum amyloid A protein binds to outer membrane protein A of gram-negative bacteria. *J Biol Chem* 2005;280:18562-7.
  21. Whitehead AS, DeBeer MC, Steel DM, Rits M, Lelias JM, Lane WS, DeBeer FC. Identification of novel members of the serum amyloid A protein (SAA) superfamily as constitutive apolipoproteins of high density lipoprotein. *J Biol Chem* 1992;267:3862-7.
  22. de Beer MC, Yaun T, Kindy MS, Asztalos BF, Roheim PS, de Beer, FC. Characterization of constitutive human serum amyloid A protein (SAA4) as an apolipoprotein. *J Lipid Res* 1995;36:526-34.

23. Gollaher CJ, Bausserman LL. Hepatic catabolism of serum amyloid A during an acute phase response and chronic inflammation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1990;194: 245-50.
24. Turnell WG, Sarra R, Glover ID, Baum JO, Caspi D, Baltz ML, et al. Secondary structure prediction of human SAA1. Presumptive identification of calcium and lipid binding sites. *Mol Biol Med* 1986;3:387-407.
25. Sellar GC, Jordan SA, Bickmore WA, van Fantes JA, Heyningen V, Whitehead AS. The human serum amyloid A protein (SAA) superfamily gene cluster: mapping to chromosome 11p15.1 by physical and genetic linkage analysis. *Genomics* 1994;19, 221-7.
26. Preciado-Patt L, Levartowsky D, Prass M, Hershkoviz R, Lider O, Fridkin M. Inhibition of cell adhesion to glycoproteins of the extracellular matrix by peptides corresponding to serum amyloid A. *Eur J Biochem* 1994; 223:35-42.
27. Faulkes D J, Woo P. Do alleles at the serum amyloid A locus influence susceptibility to reactive amyloidosis in systemic onset juvenile chronic arthritis? *Amyloid Int. J Exp Clin Invest* 1997;4:75-9.
28. Aggarwal B.B, Natarajan K. Tumor necrosis factors: developments during the last decade. *Eur Cytokine Netw* 1996;7:93-124.
29. Campos S P, Baumann H. Insulin is a prominent modulator of the cytokine-stimulated expression of acute-phase plasma protein genes. *Mol Cell Biol* 1992; 12:1789-97.
30. Foyen Bruun C, Sletten K, Marhaug G. Mouse serum amyloid A (SAA) proteins isolated by two-dimensional electrophoresis: characterization of isotypes and the effect of separate and combined administrations of cytokines, dexamethasone and lipopolysaccharide (LPS) on serum levels and isotype distribution. *Clin Exp Immunol* 1998;111:231-6.
31. Mitchell T I, Coon CI, Brinckerhoff C E. Serum amyloid A (SAA3) produced by rabbit synovial fibroblasts treated with phorbol esters or interleukin 1 induces synthesis of collagenase and is neutralized with specific antiserum. *J Clin Invest* 1991;87:1177-85.
32. Badolato R, Wang J M, Murphy W J, Lloyd A R, Michiel DF, Bausserman, L L, et al. Serum amyloid A is a chemoattractant: induction of migration, adhesion, and tissue infiltration of monocytes and polymorphonuclear leukocytes. *J Exp Med.* 1994;180:203-9.
33. Patel H, Fellowes R, Coade S, Woo P. Human serum amyloid A has cytokine-like properties. *Scand J Immunol* 1998;48:410-8.
34. Olsson N, Siegbahn A, Nilsson G. Serum amyloid a induces chemotaxis of human mast cells by activating a pertussis toxin-sensitive signal transduction pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;254:143-6.
35. Blackburn W DJ, Dohlman JG, Venkatachalapathi YV, Pillion D J, Koopman W J, Segrest JP, et al. Apolipoprotein A-I decreases neutrophil degranulation and superoxide production. *J Lipid Res* 1991;32:1911-8.
36. Shainkin-Kestenbaum, R Berlyne G, Zimlichman S., Sorin H R, Nyska M & Danon A. Acute phase protein, serum amyloid A, inhibits IL-1- and TNF-induced fever and hypothalamic PGE2 in mice. *Scand J Immunol* 1991;34:179-83.
37. Zimlichman S, Danon A, Nathan I, Mozes G, Shainkin-Kestenbaum, R. Serum amyloid A, an acute phase protein, inhibits platelet activation. *J Lab Clin Med* 1990; 116:180-6.
38. Pucar A, Milasin J, Lekovic V et al. Correlation between atherosclerosis and periodontal putative pathogenic bacterial infections in coronary and internal mammary arteries. *J Periodontol* 2007;78:677-82.
39. Amabile N, Susini G, Pettenati-Soubayroux I, Bonello L, Gil JM, Arques S, et al. Severity of periodontal disease correlates to inflammatory systemic status and independently predicts the presence and angiographic extent of stable coronary artery disease. *J Intern Med.* 2008;263:644-52.
40. Glurich I, Grossi S, Albin B, Ho A, Shah R, Zeid M, et al. Systemic Inflammation in Cardiovascular and Periodontal Disease: Comparative Study. *Clin Diag Lab Immunol* 2002;9:425-32.
41. Fredriksson MI, Figueredo CM, Gustafsson A, Bergstrom KG, Asman BE. Effect of periodontitis and smoking on blood leukocytes and acute-phase proteins. *J Periodontol* 1999;70:1355-60.
42. Loesche WJ. Periodontal disease as a risk factor for heart disease. *Compendium* 1994;15:976, 978-82, 985-6.



43. Beck JD, J. Pankow HA, Tyroler and Offenbacher S. Dental infections and atherosclerosis. *Am Heart J* 1999;138:S528-S533.
44. Meyer, D. H., P. K. Sreenivasan, and P. M. Fives-Taylor. 1991. Evidence for invasion of human oral cell line by *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Infect Immun* 59:2719-26.
45. Deshpande, R. G., M. B. Khan, and C. A. Genco. Invasion of aortic and heart endothelial cells by *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun* 1998;66:5337-43.
46. Momohara S, Okamoto H, Yamanaka H. Chondrocyte of rheumatoid arthritis serve as a source of intra-articular acute-phase serum amyloid A protein. *Clin Chim Acta* 2008; 398:155-6.
47. Erren M, Reinecke H, Junker R, Fobker M, Schulte H, Schurek JO, et al. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2355-63.
48. Lewis KE, Kirk EA, McDonald TO, Wang S, Wight TN, O'Brien KD, et al. Increase in serum amyloid A evoked by dietary cholesterol is associated with increased atherosclerosis in mice. *Circulation* 2004;110:540-5.
49. Vuletic S, Taylor BA, Tofler GH, Chait A, Marcovina SM, Schenck K, et al. SAA and PLTP activity in plasma of periodontal patients before and after full-mouth tooth extraction. *Oral Dis* 2008;14:514-9.
50. Katayama T, Nakashima H, Takagi C, Honda Y, Suzuki S, Iwasaki Y, et al. Prognostic value of serum amyloid A protein in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2005;69:1186-91.
51. Tonetti MS. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials. *J Clin Periodontol* 2009;36:15-9.
52. Amar S, Zhou Q, Shaik-Dasthagirisahab Y, Leeman S. Diet-induced obesity in mice causes changes in immune responses and bone loss manifested by bacterial challenge. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:20466-71.
53. Hyvärinen K, Tuomainen AM, Laitinen S, Bykov IL, Törmäkangas L, Lindros K, Käkälä R, et al. Chlamydial and periodontal pathogens induce hepatic inflammation and fatty acid imbalance in apolipoprotein E-deficient mice. *Infect Immun* 2009; 77:3442-9.
54. Casl MT, Surina B, Glojnaric-Spasic I, Pape E, Jagarinec N, Kranjcevic S. 1995. Serum amyloid A protein in patients with acute myocardial infarction. *Ann Clin Biochem* 32:196-200.

## **CORRESPONDENCIA**

Gloria Inés Lafaurie Villamil  
Universidad el Bosque, Bogotá D.C.  
Cra. 7B Bis 132-11  
E-mail: institutouibo@gmail.com