

# Relación entre periodontitis y artritis reumatoide.

## *Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis.*

Girano- Castaños Jorge<sup>1</sup>, Peña-Soto Claudio<sup>2</sup>

### RESUMEN

La enfermedad periodontal (EP) o periodontitis, es la principal causa de pérdida de dientes en adultos. Resulta de una extensión del proceso inflamatorio iniciado desde la encía hacia el tejido periodontal de soporte, y se caracteriza por la inflamación de las encías, presencia de placa subgingival, colonización de bacterias patógenas, pérdida de inserción clínica con formación de bolsas y la pérdida del hueso adyacente. La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica caracterizada por la inflamación sinovial crónica y progresiva del cartílago, seguida de una destrucción ósea. Tanto la enfermedad periodontal como la artritis reumatoide son de diferente etiología pero tienen grandes similitudes en los procesos patológicos subyacentes, ya que son modulados por mediadores de la inflamación que contribuyen a la destrucción de los tejidos. En la actualidad se viene estudiando la posible relación entre estas dos enfermedades, sin embargo, los estudios realizados son aún limitados. Por lo tanto, la presente revisión tiene como objetivo describir el conocimiento existente sobre la relación que existe entre la periodontitis y la artritis reumatoide.

**Palabras clave:** Periodontitis, artritis reumatoide.

### ABSTRACT

*Periodontal disease (PD) or periodontitis, is the leading cause of tooth loss in adults. It is an extension of the inflammatory process initiated from the gums to periodontal tissue support, and is characterized by inflammation of the gums, presence of subgingival plaque, colonization of pathogenic bacteria, clinical attachment loss with pocket formation and loss adjacent bone. Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic inflammatory disease characterized by chronic synovial inflammation and progressive cartilage followed by bone destruction. Both periodontal disease and rheumatoid arthritis have different etiology but also great similarities in the underlying disease, as they are modulated by inflammatory mediators that contribute to tissue destruction. To date, the possible relationship between these two diseases have been studied, however, conclusive studies are still limited. Therefore, this review aims to describe the existing knowledge about the relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis.*

**Keywords:** Periodontitis, Rheumatoid arthritis.

La enfermedad periodontal es una inflamación producida por diversos factores etiológicos (bacterianos, hormonales, farmacológicos,

entre otros.) que se caracteriza por la destrucción del hueso y tejidos de sostén del diente. Las formas más avanzadas de enfermedad periodontal (periodontitis)

1. Docente de Clínica Estomatológica Integral III. Facultad de Odontología. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima-Perú.

2. Docente responsable de la asignatura de Periodoncia II. Investigador en el Laboratorio de Investigación Biología Oral y Molecular. Facultad de Odontología. Universidad de San Martín de Porres. Lima-Perú.

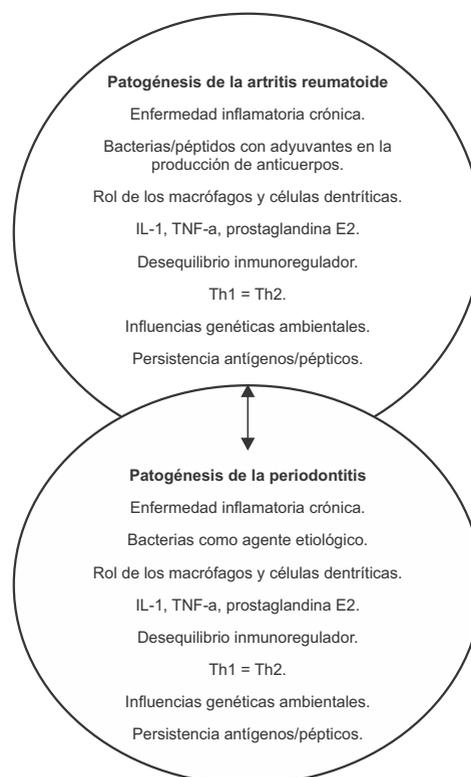
**Correspondencia:** Mg. Jorge Girano Castaños. Calle 22 492 San Borja E-mail: jorgegirano@gmail.com Celular: 951726380

se caracterizan por la presencia de diferentes bacterias capaces de provocar reacciones del organismo frente a estos patógenos. La artritis reumatoide es una enfermedad que se caracteriza por una inflamación crónica de las articulaciones, de etiología desconocida, pero es atribuida a una reacción autoinmune (genéticos, bacterianos, virus, hongos). La patogenia de la artritis reumatoide consiste en que a través de la intervención de factores humorales y celulares, particularmente linfocitos T CD4, se inicia un proceso en el cual las moléculas mediadoras de la inflamación como las prostaglandinas, tromboxanos, citocinas, factores de crecimiento, moléculas de adhesión y metaloproteasas atraen y activan células de la sangre periférica, produciendo proliferación y activación de los sinoviocitos, invadiendo y destruyendo el cartílago articular, el hueso subcondral, tendones y ligamentos. Si bien la enfermedad periodontal no es un factor etiológico de la artritis reumatoide, ésta puede participar en su cadena causal a raíz de la presencia de mediadores inflamatorios, sumados a los posibles cuadros infecciosos.<sup>1,2</sup>

Diversos estudios han demostrado que los pacientes con artritis reumatoide (AR) son más

propensos a experimentar una periodontitis de moderada a severa en comparación de individuos sanos.<sup>1</sup> Por otra parte, algunos estudios han reportado una alta incidencia de la AR en pacientes con periodontitis.<sup>2</sup> Esta asociación clínica entre las dos enfermedades puede deberse a una fisiopatología común subyacente de la periodontitis y la AR.

No hay duda acerca de la importancia de las citoquinas en la patogénesis de la artritis reumatoide y la periodontitis. Las citoquinas pueden clasificarse en grupos, en función de las células de origen. Por ejemplo, la interleuquina-2 (IL-2), la interleuquina-3 (IL-3), la interleuquina-4 (IL-4) y el interferón gamma son los productos de los linfocitos y la mayoría de sus funciones reconocidas están relacionados con el de la activación y la amplificación de la respuesta inmune celular y humoral. La interleuquina-1 (IL-1), IL-6 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) se producen principalmente por la Inter-relación entre la AR y la enfermedad periodontal.<sup>3,4</sup> A pesar de que participan en la iniciación de la respuesta inmune, estas citoquinas tienen efectos amplios en muchas células, dando lugar a la proliferación celular, el aumento de las prostaglandinas y la actividad de la proteasa que degradan la matriz ósea.<sup>3</sup> (Figura 1)



**Figura 1.** Características patógenas comunes entre artritis reumatoide y periodontitis.

Tomado de Mercado F, Marshall R, Klestov A, Bartold P. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? J Clin Periodontol 2000; 27: 267-72

La gravedad y la progresión de las enfermedades inflamatorias como la enfermedad periodontal y la artritis reumatoide se han atribuido a los polimorfismos genéticos de citoquinas.<sup>5</sup> Para ambas enfermedades la respuesta del huésped, dictada por la

inmunogenética, determina en gran medida la respuesta inflamatoria. Además, las células, enzimas y citoquinas que determinan el grado de daño tisular comparten un proceso patológico común en la artritis reumatoide y la periodontitis.<sup>3</sup> (Figura 2)



**Figura 2.** Posible modelo de interrelación de la artritis reumatoide, periodontitis y otras enfermedades crónicas inflamatorias con factores genéticos, ambientales y microbianos como vínculo común. Tomado de Mercado F, Marshall R, Bartold P: Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. J Clin Periodontol 2003; 30: 761–72.

## ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune sistémica articular inflamatoria, que afecta al 1% de la población mundial. Se caracteriza por múltiples deformaciones y está asociada con una considerable morbilidad y mortalidad.<sup>6</sup> Aunque no se conoce la etiología precisa de la enfermedad hay fuertes evidencias de su origen autoinmune, ya que existe una elevada asociación entre la aparición de anticuerpos y la enfermedad.<sup>7</sup> La AR se caracteriza principalmente por la acumulación y persistencia de un infiltrado inflamatorio en la membrana sinovial, que conduce a la sinovitis y la destrucción de la arquitectura común que resulta en deterioro de la función.<sup>8</sup> El diagnóstico de la AR se basa en manifestaciones clínicas con un limitado soporte serológico. La única prueba serológica mencionada entre los criterios diagnósticos de AR es la determinación del factor reumatoide en suero, un autoanticuerpo dirigido contra la región constante (FC) de la inmunoglobulina G.<sup>9</sup>

En los últimos años se han descubierto nuevos anticuerpos en la AR y se ha discutido su importancia clínica y posible rol patogénico. Estos anticuerpos se unen a determinantes antigénicos que contienen un aminoácido inusual, la citrulina, formado por modificaciones postraduccionales de residuos de arginina, por la enzima Peptidil Arginina Deaminasa (PAD), dando lugar a péptidos citrulinados.<sup>7</sup> El proceso de citrulinación de proteínas juega un papel fundamental en la fisiología normal del organismo, está implicada en la formación de estructuras rígidas, tales como pelo, piel, y las vainas de mielina. Una citrulinación aberrante se ha observado en enfermedades autoinmunes, como la AR.<sup>7</sup> El interruptor que conduce a la generación de anticuerpos contra péptidos citrulinados y por tanto a la pérdida de tolerancia inmunológica de las proteínas citrulinadas, puede ser un resultado de una compleja interacción de los factores genéticos y ambientales.<sup>7</sup>

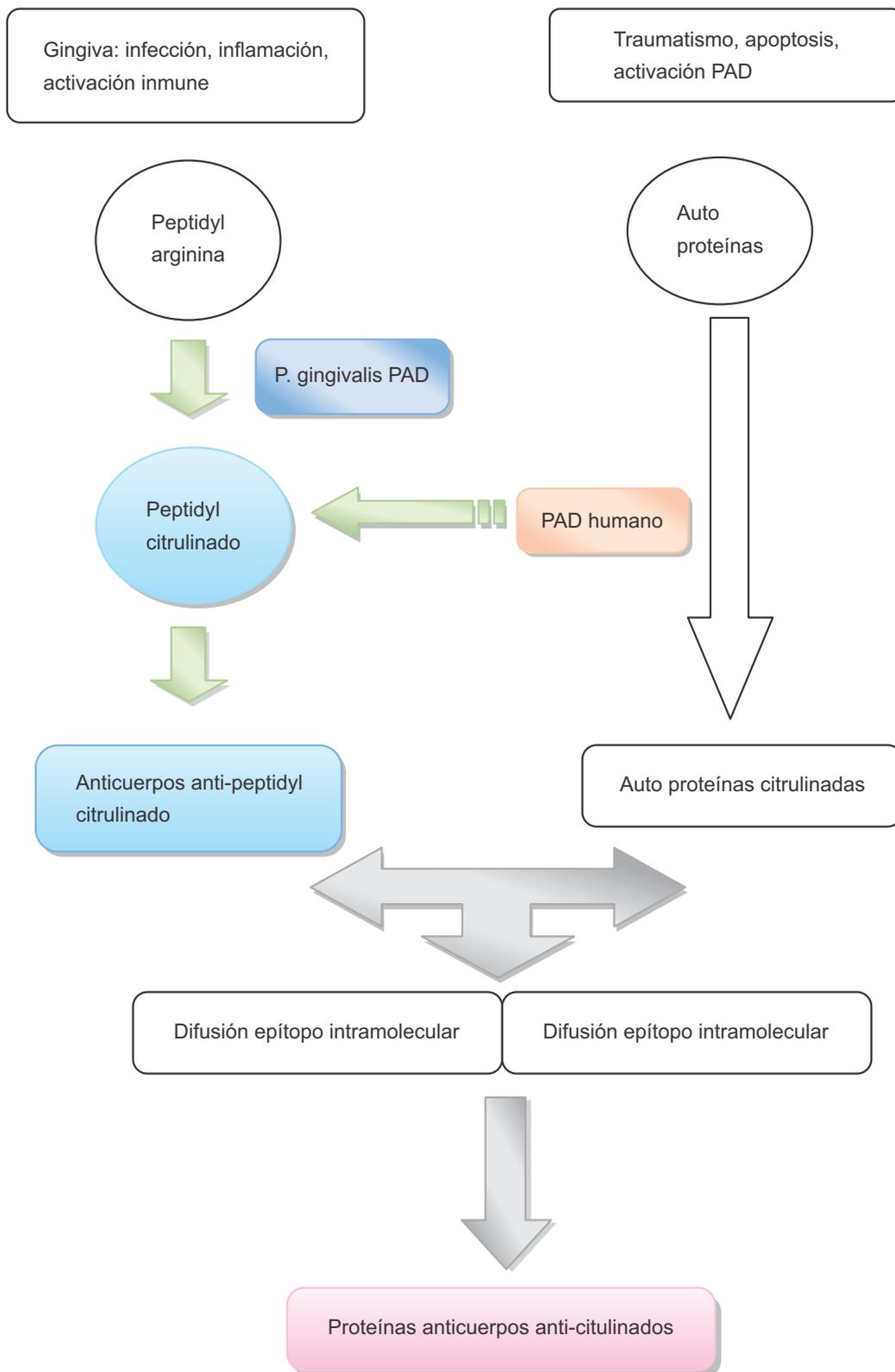
## ENFERMEDAD PERIODONTAL

La periodontitis, es la principal causa de pérdida de dientes en adultos; Es una enfermedad que afecta las estructuras de soporte del diente, las encías, la membrana periodontal y el hueso alveolar. La periodontitis es el resultado de una extensión del proceso inflamatorio iniciado desde la encía hacia el tejido periodontal de soporte. Se caracteriza por la inflamación de las encías, la presencia de placa

subgingival, bacterias patógenas, pérdida de inserción clínica con formación de bolsas debido a la destrucción del ligamento periodontal y la pérdida del hueso adyacente.<sup>10</sup>

La periodontitis es causada por diferentes bacterias como *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *melaninogenica*, *Prevotella intermedia*, y *nodatum Eubacterium*, entre otras.<sup>11</sup> La *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) es una bacteria anaeróbica gram-negativo que se reconoce como un organismo patógeno importante en la enfermedad periodontal, y es la única bacteria conocida por expresar una enzima PAD, que es el equivalente humano de esta enzima y se ha implicado como un factor de susceptibilidad para la AR.<sup>12</sup> Aunque no es completamente homóloga a la enzima PAD de humanos, su contraparte es responsable de la conversión de la arginina en citrulina. La capacidad del microorganismo para expresar la enzima PAD sugiere que la infección con este organismo podría afectar el inicio y la progresión de la AR, facilitando la presentación de un autoantígeno y la expresión de autoanticuerpos dirigidas a péptidos citrulinados.<sup>13</sup> Por lo tanto, se ha propuesto que los individuos que tengan infección periodontal con *P. gingivalis*, están expuestos a los antígenos generados por la PAD.<sup>14</sup> La enzima PAD induce la formación de complejos inmunes que contienen el factor reumatoide, lo que provoca una inflamación local a través de receptores Fc y C5a, tanto en el periodonto como en la articulación de los pacientes con AR.<sup>4,12</sup> (Figura 3)

La presencia de inmunoglobulinas específicas (IgG e IgA) contra estas bacterias encontradas en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide, apuntaría hacia la posibilidad de que estos anticuerpos dirigidos contra las bacterias periodontales podrían ser importantes en la etiopatogenia de la artritis reumatoide.<sup>6</sup>



**Figura 3.** Modelo simplificado que ilustra la hipótesis que la *P. gingivalis* podría desencadenar factores de autoinmunidad contra la citrulina en la artritis reumatoide. Tomado de Mangat P, Wegner N, Venables P, Potempa. Bacterial and human peptidylarginine deiminases: targets for inhibiting the autoimmune response in rheumatoid arthritis? *Arthritis Research & Therapy* 2010; 12: 209.

## ESTUDIOS SOBRE PERIODONTITIS Y ARTRITIS REUMATOIDE

En el 2000 Mercado y cols<sup>1</sup>, realizaron un estudio el cual tenía por objetivo determinar la posible relación entre la enfermedad periodontal y artritis reumatoide. El estudio de tipo transversal llegó a la conclusión que sobre la base de datos de las condiciones de salud autoreportadas y las limitaciones del estudio, existe buena evidencia para sugerir que los individuos con enfermedad periodontal moderada y severa tienen un mayor riesgo de padecer artritis reumatoide y viceversa. En el 2005 Ribeiro y cols<sup>15</sup>, evaluaron en pacientes con periodontitis los efectos clínicos del tratamiento periodontal en marcadores bioquímicos en la artritis reumatoide. El estudio llegó a la conclusión que los datos obtenidos, sugieren que el tratamiento periodontal con raspado y alisado radicular puede tener un efecto en la reducción de la velocidad de sedimentación globular y con una tendencia de mejora en la artritis reumatoide. Para el autor, los resultados preliminares de la investigación sugieren la perspectiva de una relación entre dos enfermedades inflamatorias crónicas comunes que afectan a los seres humanos.

Ese mismo año, Ogrendik y cols<sup>10</sup> (2005), realizaron un estudio para determinar el posible elemento causante de la artritis reumatoide (AR). Los niveles de inmunoglobulina G específica mediante ensayos de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) fueron investigados. Los resultados de la investigación fueron que los niveles de inmunoglobulina G específica para *P. gingivalis*, y *P. intermedia*, resultaron ser significativamente mayor en pacientes con artritis reumatoide. El estudio llegó a la conclusión que los anticuerpos formados contra estas bacterias podrían ser importantes para la etiopatogenia de la AR. Al-Katma y cols<sup>16</sup> (2007), determinaron si la eliminación de la enfermedad periodontal y la inflamación gingival afecta a la severidad de la artritis reumatoide (AR). El estudio llegó a la conclusión que el control de la infección periodontal y la inflamación gingival por alisado radicular y control de placa en sujetos con enfermedad periodontal puede reducir la gravedad de la AR. De Paula Ishi y cols<sup>7</sup> (2008), realizaron un estudio para determinar la asociación entre enfermedad periodontal y artritis reumatoide (AR). Los resultados del estudio indicaron que los pacientes con artritis reumatoide tuvieron menos dientes, mayor prevalencia de lugares que presentan placa dental y una mayor frecuencia de sitios con pérdida de soporte

avanzado. Por lo tanto, se concluyó que había una asociación entre estas dos enfermedades. En otro estudio, De Pablo y cols<sup>18</sup> (2008), determinaron la asociación entre enfermedad periodontal y artritis reumatoide (AR), llegando a la conclusión que por los resultados obtenidos podría haber una asociación entre enfermedad periodontal y AR. Por otro lado, Pischon y cols<sup>19</sup> (2008) realizaron un estudio sobre la asociación entre artritis reumatoide, higiene oral y periodontitis, debido a que un número limitado de estudios sugieren una mayor prevalencia de enfermedad periodontal entre los individuos con (AR). El estudio llegó a la conclusión que los pacientes con AR habían incrementado significativamente la pérdida de inserción en comparación con los controles y que la higiene oral dice poco de esta asociación. Nilsson y cols<sup>20</sup> (2008), investigaron la asociación entre Periodontitis y los altos niveles de los mediadores proinflamatorios circulantes, factor de necrosis tumoral (TNF-alfa), interleucina 1, la prostaglandina E2, serotonina y factor reumatoide, en los pacientes con artritis reumatoide. El estudio llegó a la conclusión que la gingivitis y la periodontitis están relacionados con altos niveles circulantes de TNF-alfa en pacientes con AR. En el 2009 Mayer y cols<sup>21</sup>, evaluaron la influencia de la terapia anti TNF-alfa en los parámetros clínicos e inmunológicos del periodonto en pacientes con artritis reumatoide (AR), y llegaron a la conclusión que los pacientes con AR que reciben medicamentos anti-TNF-alfa tenían menores índices periodontales y fluido crevicular. Por lo tanto, la supresión de las citocinas proinflamatorias podría resultar beneficiosa en la supresión de las enfermedades periodontales. En otro estudio similar al de Mayer, Ortiz y cols<sup>22</sup> (2009), evaluaron los efectos del tratamiento periodontal y la terapia anti TNF-alfa en pacientes con artritis reumatoide (AR), El estudio llegó a la conclusión que el tratamiento periodontal no quirúrgico tuvo un efecto beneficioso sobre los signos y síntomas de la AR, independientemente de los medicamentos utilizados para tratar esta afección, así mismo, la terapia anti-TNF- $\alpha$ , sin necesidad de tratamiento periodontal, no tiene ningún efecto significativo en la condición periodontal. Mikuls y cols<sup>13</sup> (2009), buscaron confirmar las investigaciones que muestran una mayor concentración de anticuerpos contra *P. gingivalis* en la artritis reumatoide además de examinar la asociación de anticuerpos contra *P. gingivalis* con la expresión de autoanticuerpos específicos de la AR. La investigación llegó a la conclusión que los anticuerpos contra *P. gingivalis* son más comunes en sujetos con AR. Las asociaciones de *P. gingivalis* con los autoanticuerpos

relacionados con la AR sugieren que la infección con este organismo desempeña un papel fundamental en el riesgo y progresión de la AR. Martínez y cols<sup>23</sup> (2009), realizaron una investigación el cual tuvo por objetivo detectar ADN bacteriano en la placa subgingival, suero y líquido sinovial de pacientes afectados con AR y Periodontitis. Las conclusiones del estudio fueron que la *P. Intermedia*, *P. Gingivalis* y *T. denticola* fueron las bacterias más frecuentes detectadas en el líquido sinovial de pacientes con AR y periodontitis, por lo tanto, éstas podrían desempeñar un papel importante en la patogénesis de la AR. Pinho y cols<sup>24</sup> (2009) determinaron la asociación entre enfermedad periodontal y artritis reumatoide, concluyendo que la asociación entre enfermedad periodontal y artritis reumatoide no estaba clara, pero la importancia del tratamiento periodontal en el control de la inflamación era evidente.

En el año 2010 Dissick y cols<sup>25</sup>, realizaron un estudio el cual tenía por objetivo evaluar la prevalencia y severidad de la periodontitis, en militares veteranos de guerra, con artritis reumatoide (AR). Este estudio de cohorte llevó a la conclusión que la periodontitis es más grave y frecuente en pacientes con AR en comparación con pacientes sin artritis reumatoide. Además, la presencia de periodontitis en los pacientes con AR se asocia con la seropositividad para el factor reumatoide (FR) y anticuerpos anti-CCP (péptido anti-cíclico citrulinado), que es muy importante teniendo en cuenta las asociaciones de estos autoanticuerpos con la patogénesis de la AR.

Wegner y cols<sup>26</sup> (2010), realizaron un estudio en el cual se evaluaba la citrulinación de las proteínas originadas por la PAD de la *P. gingivalis*. El estudio llevó a la conclusión que la *P. gingivalis*, es la única bacteria con capacidad de generar péptidos citrulinados, Estos resultados sugieren un nuevo modelo donde la citrulinación de *P. gingivalis* ofrece un mecanismo molecular para la generación de antígenos que impulsan la respuesta autoinmune de la artritis reumatoide.

Kobayashi y cols<sup>27</sup> (2010), examinaron si la actividad de la artritis reumatoide (AR) afecta los niveles de citocinas y los perfiles periodontales. Los resultados del estudio sugieren que la actividad de la AR se correlaciona con los niveles séricos de IL-6, TNF-alfa, y pueden influir en el sangrado al sondaje, en pacientes con moderada y alta actividad de la enfermedad. En un estudio reciente, Ziebolz y cols<sup>28</sup> (2011), investigaron los parámetros clínicos periodontales y microbiológicos en pacientes con artritis reumatoide (AR). Las conclusiones del estudio

fueron que la mayoría de pacientes con artritis reumatoide mostró una periodontitis de moderada a severa, así como la presencia de patógenos periodontales. Además, no se encontró una asociación entre el factor reumatoide en la situación periodontal y los parámetros microbiológicos.

Estos antecedentes nos hacen suponer sobre la posible relación entre estas dos enfermedades. Los diversos roles que podrían desencadenar ambas enfermedades siguen aún poco claras, esto se podría deber al poco aporte de bases teóricas y científicas existentes.

## CONCLUSIONES

En los últimos años se ha venido dando un aumento de la evidencia científica acerca de la relación entre periodontitis y artritis reumatoide. Estos estudios científicos dan cuenta que la posible relación entre estas dos enfermedades está dada por el aumento significativo y constante de los mediadores inflamatorios, así como, los productos microbianos (endotoxinas). La inhibición de los mediadores de la inflamación y el control bacteriano ayudaría a reducir la gravedad de estas dos enfermedades. Aunque la mayoría de los estudios que investigan la posible relación etiológica de la AR y la periodontitis se han centrado en los mecanismos inflamatorios, se ha prestado poca atención a las infecciones bacterianas que actúan no sólo como un iniciador principal de la periodontitis, sino también, pueden desempeñar un papel en la citrulinación de péptidos (traducción de los residuos de arginina a residuos de citrulina por la enzima peptidyl arginina deaminasa [PAD]). Esto es extremadamente importante, dada la especificidad de los autoanticuerpos a péptidos cíclicos citrulinados (anticuerpos anti-CCP) en la AR que se asocian con la gravedad de la enfermedad. Es por esto que los individuos que tengan infección periodontal con *P. gingivalis*, están expuestos a los antígenos generados por la PAD (Peptidil Arginina Deaminasa). La presente investigación buscó resumir de manera superficial las diversas investigaciones relacionadas al tema, sin embargo es necesario realizar revisiones más profundas y detalladas de los nuevos y posible hallazgos que aclaren aún más el panorama de esta posible asociación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mercado F, Marshall R, Klestov A, Bartold P. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? J Clin Periodontol 2000;

- 27:267-72.
2. Mercado F, Marshall R, Klestov A, Bartold P. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72: 779-87.
  3. Mercado F, Marshall R, Bartold P: Interrelationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 761-72.
  4. Mena S. Periodontal Diseases and Rheumatoid Arthritis: A Coincident Model for Therapeutic Intervention? *Current Drug Metabolism* 2007; 8: 750-7.
  5. Havemose-Poulsen A, Korsbæk Sørensen L, Bendtzen K, Holmstrup P. Polymorphisms Within the IL-1 Gene Cluster: Effects on Cytokine Profiles in Peripheral Blood and Whole Blood Cell Cultures of Patients With Aggressive Periodontitis, Juvenile Idiopathic Arthritis, and Rheumatoid Arthritis. *J Periodontol* 2007: 475-92.
  6. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Abu-Elkheir H. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: is there a link? *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 408-13.
  7. Mangat P, Wegner N, Venables P, Potempa. Bacterial and human peptidylarginine deiminases: targets for inhibiting the autoimmune response in rheumatoid arthritis? *Arthritis Research & Therapy* 2010; 12: 209.
  8. Biyikoglu B, Buduneli N, Kardes-ler L, Aksu K, Oder G, Kutukculer N. Evaluation of t-PA, PAI-2, IL-1b and PGE<sub>2</sub> in gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 605-11.
  9. Arnett F, Edworthy S, Bloch D. Et al. The ARA 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
  10. Ogrendik M, Kokino S, Ozdemir F, Bird P, Hamlet S. Serum antibodies to oral anaerobic bacteria in patients with rheumatoid arthritis. *MedGenMed* 2005; 7: 2-10.
  11. Slots J. Systemic antibiotics in periodontics. *J Periodontol* 1996; 67: 831-8.
  12. Rosenstein E, Greenwald R, Kushner L, Weissmann G. Hypothesis: The humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation* 2004; 28: 311-8.
  13. Ted R, Mikuls M, Payne J, Reinhardt R. et al. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol* 2009; 9(1): 38-42.
  14. Liao F, Li Z, Wang Y, Shi B, Gong Z, Cheng X. *Porphyromonas gingivalis* may play an important role in the pathogenesis of periodontitis-associated rheumatoid arthritis. *Med Hypotheses* 2009; 72(6): 732-5.
  15. Ribeiro J, Lea A, Novaes A. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 412-6.
  16. Al-Katma M, Bissada N, Bordeaux J, Sue J, Askari A. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2007; 13(3): 134-7.
  17. De Paula Ishi E, Bertolo M, Rossa C, Kirkwood K, Onofre M. Periodontal condition in patients with rheumatoid arthritis. *Braz Oral Res* 2008; 22(1): 72-7.
  18. De Pablo P, Dietrich T, McAlindon T. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol* 2008; 35(1): 70-6.
  19. Pischon N, Pischon T, Kröger J. et al. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol* 2008; 79(6): 979-86.
  20. Nilsson M, Kopp S. Gingivitis and periodontitis are related to repeated high levels of circulating tumor necrosis factor-alpha in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2008; 79(9): 1689-96.
  21. Mayer Y, Balbir-Gurman A, Machtei EE. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2009; 80(9): 1414-20.
  22. Ortiz P, Bissada N, Palomo L, Han Y, Al-Zahrani M, Panneerselvam A, Askari A. Periodontal Therapy Reduces the Severity of Active Rheumatoid Arthritis in Patients Treated With or Without Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *J Periodontol* 2009; 80(4): 535-540.
  23. Martinez R, Abud C, Patiño N, Rizo J, Little J, Loyola J. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 1004-10.
  24. De Noronha Pinho M, Ribeiro R, Novaes A, Voltar J. Relationship Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis and the Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment. *Braz Dent J* 2009; 20(5): 355-64.
  25. Dissick A, Redman R, Jones M. Et al. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Periodontol* 2010; 81(2): 223-30.
  26. Wegner N, Wait R, Sroka A. et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis*

- citrullinates human fibrinogen and  $\alpha$ -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62(9): 2662-72.
27. Kobayashi T, Murasawa A, Komatsu Y. Et al. Serum cytokine and periodontal profiles in relation to disease activity of rheumatoid arthritis in Japanese adults. *J Periodontol* 2010; 81(5): 650-7.
28. Ziebolz D, Pabel S, Lange K, Krohn-Grimberghe B, Hornecker E, Mausberg R. Clinical Periodontal and Microbiologic Parameters in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Periodontol* 2011 Mar 15.