



REVISIÓN  
BIBLIOGRÁFICA

# PROANTOCIANIDINAS DEL ARÁNDANO: CÓMO COMBATIR DE FORMA NATURAL LA GINGIVITIS

Mira Otal J, Vivancos Cuadras F

Proantocianidinas del arándano: cómo combatir de forma natural la gingivitis. *Cient. Dent.* 2017; 14; 3; 167-172



## Mira Otal, J.

Licenciado en Medicina y Cirugía,  
Universidad de Barcelona.  
Especialista en Medicina Interna y  
Doctor en Medicina.

Máster o grado en Investigación  
Clínica por la Universidad Mario  
Negro de Milán, Italia.

Máster o grado de Médico  
Especialista de la Industria  
Farmacéutica por la Universidad  
de Barcelona (Hospital San Pablo).  
Director médico, Lacer Personal  
Health.

## Vivancos Cuadras, F.

Licenciado en Medicina y Cirugía,  
Universidad Autónoma de  
Barcelona.  
Lacer Personal Health.

## Indexada en / Indexed in:

- IME
- IBECs
- LATINDEX
- GOOGLE ACADÉMICO

## Correspondencia:

Javier Mira Otal  
Lacer Personal Health  
C/ Sardenya 350  
08025 Barcelona  
Tel. 93 446 53 00  
javier.mira@lacer.es

Fecha de recepción: 19 de julio de 2017.  
Fecha de aceptación para su publicación:  
18 de septiembre de 2017.

Trabajo financiado por Lacer.

## RESUMEN

La periodontitis es una infección polimicrobiana caracterizada por un proceso inflamatorio destructivo que resulta en la pérdida de los tejidos que sostienen los dientes. Uno de sus principales agentes etiológicos, *Porphyromonas gingivalis*, es capaz de adherirse y formar un biofilm o placa, contribuyendo a la colonización de la cavidad bucal. También sintetiza proteasas que pueden degradar proteínas tisulares y plasmáticas, que contribuyen a la invasión de los tejidos periodontales.

Los procedimientos habituales para evitar el progreso de la enfermedad periodontal no siempre consiguen el resultado clínico deseado. Sin embargo, varios estudios indican que los polifenoles del arándano, concretamente las proantocianidinas (PAC), pueden inhibir la formación de placa dental, la producción de ácido y de enzimas proteolíticas derivadas de distintos patógenos periodontales, así como la respuesta inflamatoria del huésped. La combinación de estos efectos puede contribuir al manejo de enfermedades como la caries, la gingivitis y la periodontitis.

## PALABRAS CLAVE

Gingivitis; Proantocianidinas; Periodontitis; Enfermedades periodontales; Arándano; *Vaccinium macrocarpon*.

## cranberry PROANTHOCYANIDINS: HOW TO FIGHT GINGIVITIS NATURALLY

## ABSTRACT

Periodontitis is a polymicrobial infection characterized by a destructive inflammatory process that results in the loss of teeth-supporting tissues. One of its main etiological agents, *Porphyromonas gingivalis*, is able to adhere and form a biofilm, contributing to the colonization of the oral cavity. It also synthesizes proteases that can degrade tissue and plasma proteins and contribute to the invasion of periodontal tissues.

The usual procedures to prevent the progression of periodontal disease do not always achieve the expected clinical outcome. However, several studies indicate that cranberry polyphenols, namely proanthocyanidins (PACs), may inhibit the formation of dental plaque, the production of acid and proteolytic enzymes derived from different periodontal pathogens, as well as the host inflammatory response. The combination of these effects may contribute to the management of diseases such as caries, gingivitis and periodontitis.

## KEY WORDS

Gingivitis; Proanthocyanidins; Periodontitis; Periodontal diseases; Cranberry; *Vaccinium macrocarpon*.

## INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una infección polimicrobiana caracterizada por un proceso inflamatorio destructivo que resulta en la pérdida de los tejidos que sostienen los dientes. Aproximadamente un 5-15% de la población está afectada por formas graves de la enfermedad que, si no se tratan, pueden dar lugar a la pérdida de dientes y a complicaciones sistémicas<sup>1</sup>. La bacteria Gram negativa *Porphyromonas gingivalis* es un agente etiológico clave de la periodontitis. Es capaz de adherirse y formar un biofilm o placa, contribuyendo a la colonización de la cavidad bucal. También libera proteasas que pueden degradar proteínas tisulares y plasmáticas que facilitan a la invasión de los tejidos periodontales<sup>2</sup>.



Figura 1. *Vaccinium macrocarpon*.

El arándano (*Vaccinium macrocarpon* Ait.) (Figura 1) es un fruto procedente de Norteamérica que está siendo objeto de considerable investigación, particularmente en el campo de las enfermedades infecciosas. Varios estudios indican que sus polifenoles<sup>3</sup> pueden favorecer la salud bucal al inhibir la formación de la placa dental, la producción de ácido por *Streptococcus mutans* y de enzimas proteolíticas derivadas de patógenos periodontales, así como la respuesta inflamatoria del huésped<sup>2</sup>.

## COMPOSICIÓN FITOQUÍMICA DEL ARÁNDANO

Los flavonoides son los principales compuestos fitoquímicos del arándano, en el que se han identificado tres clases fundamentales: las antocianinas, los flavonoles y los flavan-3-oles<sup>3</sup>.

El material no dializable (*nondialyzable material*, NDM) es la fracción del jugo de arándano mejor caracterizada. Contiene aproximadamente un 65% de proantocianidinas, junto con una cantidad mucho menor de antocianinas<sup>4</sup>. En concreto, las proantocianidinas oligoméricas (polímeros de flavan-3-ol, denominadas PAC) aisladas del arándano son únicas porque presentan un doble enlace (de tipo A) entre las unidades de epicatequina, mientras que en otros frutos suelen tener un enlace sencillo (de tipo B)<sup>5,6</sup>.

Las propiedades estructurales de las PAC determinan su bioactividad. Las estructuras polifenólicas son responsables de sus

efectos antioxidantes, mientras que los grupos hidroxilo están involucrados en la unión a metales. Una propiedad importante de las PAC es su capacidad de precipitar polipéptidos y proteínas, especialmente aquellos con un alto contenido en prolina<sup>7</sup>.

## BENEFICIOS PARA LA SALUD DE LOS POLIFENOLES

Las aplicaciones terapéuticas del arándano datan del siglo XVII, cuando se usaba para aliviar el escorbuto y distintas alteraciones del estómago e hígado. Hoy en día, el jugo de arándano es comúnmente reconocido por su efecto preventivo de las infecciones urinarias en la mujer<sup>8</sup> gracias a la capacidad que presentan sus polifenoles de inhibir la adhesión de *Escherichia coli* a la mucosa del tracto urinario<sup>5</sup>. Estos mismos compuestos también pueden prevenir la adhesión de *Helicobacter pylori* a la mucosa gástrica, interrumpiendo así una etapa crítica en el desarrollo de la úlcera<sup>9</sup>. Igualmente, se ha demostrado un efecto inhibitorio sobre la adhesión del virus responsable de la gripe estacional<sup>10</sup>. Además, las fracciones polifenólicas del arándano inhiben *in vitro* la proliferación de líneas celulares neoplásicas orales, de colon y de próstata<sup>11</sup>, y existe evidencia científica significativa que apunta posibles beneficios del arándano frente a enfermedades cardiovasculares<sup>12</sup>.

Las propiedades anticancerígenas del arándano podrían basarse en su capacidad de inhibir el crecimiento de células tumorales *in vitro*. Entre los posibles mecanismos de acción se incluyen la eliminación de radicales libres<sup>13</sup>, la inducción de apoptosis en células cancerosas<sup>14</sup>, la reducción de metástasis por inhibición de las metaloproteinasas de la matriz (MMP), así como la inhibición de la angiogénesis y de procesos inflamatorios<sup>11</sup>.

En línea con estos datos, las PAC del arándano han demostrado ser un tratamiento prometedor de infecciones orales, especialmente la caries dental y la periodontitis, al inhibir la producción de ácidos orgánicos y la formación de placa por parte de bacterias patógenas<sup>6,15</sup>.

## CARIES Y ENFERMEDAD PERIODONTAL

La placa dental que se desarrolla en los tejidos bucales se compone de bacterias, células epiteliales, proteínas, enzimas y residuos de alimentos, todos ellos integrados en una matriz extracelular de polisacáridos. Las bacterias albergadas en dicha placa son los principales factores que contribuyen a enfermedades como la caries, la gingivitis y la periodontitis<sup>6</sup>.

La caries dental es una enfermedad multifactorial causada por bacterias productoras de ácido que fermentan carbohidratos de la dieta como la sacarosa<sup>16</sup>. Los estreptococos del tipo de *Streptococcus mutans* se consideran los principales agentes etiológicos de la caries debido a sus propiedades acidogénicas y adhesivas<sup>16</sup>. La propiedad de las PAC del arándano de prevenir la formación de placa dependiente de sacarosa se atribuye a su capacidad de inhibir la actividad y la síntesis de fructosiltransferasa (FTF) y glucosiltransferasa (GTF), implicadas en la producción de exopolisacáridos por *S. Mutans*<sup>17</sup>.

## Tabla. Beneficios Para La Salud De Las Proantocianidinas Del Arándano (PAC)

ENFERMEDAD	MECANISMO DE ACCIÓN
Infecciones urinarias	Inhibición de la adhesión de <i>Escherichia coli</i> a la mucosa del tracto urinario
Úlcera de estómago	Inhibición de la adhesión de <i>Helicobacter pylori</i> a la mucosa gástrica
Gripe	Inhibición de la adhesión y de la capacidad infecciosa del virus
Cáncer	Inhibición de la proliferación de las células cancerosas Actividad anti-radicales libres Apoptosis de las células cancerosas Inhibición de la expresión de metaloproteinasas de la matriz (MMP) Inhibición de la angiogénesis y de la inflamación
Enfermedad cardiovascular	Aumento de la resistencia de las proteínas de baja densidad (LDL) a la oxidación Inhibición de la agregación plaquetaria Reducción de la tensión arterial Inhibición de la trombosis y la inflamación Aumento de la concentración plasmática del HDL-colesterol
Caries dental	Reducción en la síntesis de polisacáridos extracelulares Inhibición de la producción de ácido por parte de las bacterias cariogénicas Inhibición de las proteínas que se unen a glucanos Reducción de la formación de placa dental
Enfermedad periodontal	Inhibición de la formación de placa dental y de la adhesión de patógenos periodontales Inhibición de la actividad proteolítica de origen bacteriano y tisular Inhibición de la síntesis de citocinas por las células inmunitarias y de la mucosa Inhibición de la síntesis de metaloproteinasas de la matriz por las células inmunitarias y de la mucosa

Las enfermedades periodontales, que incluyen la gingivitis y la periodontitis, son infecciones crónicas relacionadas con un grupo de bacterias anaerobias Gram-negativas que interactúan con las células inmunitarias del huésped. La gingivitis es la forma más leve y común de la enfermedad periodontal, que se manifiesta como encías rojas, inflamadas y que sangran con facilidad. El tabaquismo, la diabetes, la herencia, altera-

ciones de los neutrófilos o la falta de higiene bucal son importantes factores de riesgo<sup>18</sup>.

La gingivitis puede revertirse mediante tratamientos dentales y una higiene bucal adecuada para eliminar la placa y los cálculos. Si no se trata, puede progresar a periodontitis, que se caracteriza por la formación de bolsas periodontales y la destrucción de los tejidos que sostienen los dientes, incluido el tejido conjuntivo y el hueso alveolar. A medida que la enfermedad progresa, las bolsas se van profundizando y se destruye más tejido, conduciendo con el tiempo a la pérdida de dientes<sup>15,18</sup>.

Existen dos factores etiológicos importantes que intervienen en la patogénesis de la periodontitis. El primero es microbiano, en particular la acumulación de bacterias en áreas subgingivales, donde las toxinas y proteasas dañan los tejidos periodontales<sup>19</sup>. El segundo es la respuesta del huésped a los periodontopatógenos, especialmente la sobreproducción por parte de las células locales e inmunitarias de mediadores inflamatorios (citocinas y prostanoïdes) y MMPs, que pueden modular la progresión y la gravedad de la periodontitis<sup>20</sup>.

Se ha demostrado una asociación entre las enfermedades periodontales y distintas complicaciones sistémicas. Una revisión sistemática con un metaanálisis de siete estudios de cohortes concluyó que las enfermedades periodontales son factores de riesgo o marcadores de enfermedad coronaria<sup>21</sup>. Asimismo, el control de estas enfermedades puede ayudar a controlar la glucemia en pacientes con diabetes de tipo 2<sup>22</sup>. Las bacterias que colonizan la cavidad oral también pueden influir en el desarrollo de infecciones pulmonares como la neumonía y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, especialmente en pacientes hospitalizados o institucionalizados<sup>23</sup>.

## PROANTOCIANIDINAS FRENTE A LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

Los polifenoles del arándano pueden actuar simultáneamente sobre diversos objetivos terapéuticos, lo que sugiere posibles mecanismos de control y prevención de la periodontitis (Figura 2).

### a. Destrucción tisular mediada por bacterias

La capacidad de las bacterias periodontopatógenas de formar una placa y adherirse a los tejidos del huésped desempeña un papel clave en la periodontitis. La fracción NDM del arándano inhibe la formación de placa por *Porphyromonas gingivalis* y *Fusobacterium nucleatum*<sup>24,25</sup>, dos especies de bacterias asociadas a la periodontitis crónica. También pueden inhibir la ad-



Figura 2. Beneficios de las proantocianidinas del arándano (PAC) frente a los procesos de la enfermedad periodontal.

hesión de *P. gingivalis* al colágeno de tipo I<sup>24</sup> y reducir la coagregación entre bacterias periodontopatógenas<sup>26</sup>.

La potente actividad proteolítica de *P. gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia* es importante en la destrucción del tejido periodontal. Bodet y colaboradores<sup>27</sup> publicaron que la fracción NDM del arándano inhibe la actividad proteolítica de estas especies. Estas observaciones indican que podría limitar la multiplicación en las bolsas periodontales de estas bacterias, al limitar la disponibilidad de los aminoácidos y péptidos de los que depende su crecimiento; también puede reducir la destrucción tisular mediada por proteasas bacterianas<sup>5</sup>.

Un estudio demostró que una fracción de arándano rica en polifenoles, integrada en un enjuague bucal, redujo de forma significativa la concentración de *S. Mutans*<sup>26</sup>. Tras 6 semanas de uso diario, tanto el recuento de estreptococos salivares como el recuento bacteriano total se redujeron significativamente en comparación con el control. *In vitro*, se inhibió la adhesión de *Streptococcus sobrinus* a hidroxiapatita recubierta de saliva. Estos datos sugieren que la capacidad de reducir *in vivo* el recuento de *S. mutans* se debe a la actividad antiadhesiva del componente del arándano.

De forma importante, la reducción del grosor de la placa y la menor adhesión bacteriana halladas en estos estudios no se debieron a un efecto antibacteriano, ya que, en las concentraciones utilizadas, no se afectó de forma significativa la viabilidad bacteriana<sup>28</sup>. Esto es de interés, ya que el objetivo de las terapias antiadherentes frente a la caries dental es inhibir la formación de placa sin afectar la viabilidad bacteriana, con el fin de minimizar la aparición de cepas resistentes. La capacidad de desplazar poblaciones bacterianas hacia especies menos patógenas es distintiva del arándano<sup>29</sup>.

#### b. Destrucción tisular mediada por el hospedador

Varios estudios resaltan la importancia de las MMP secretadas por las células del huésped en la periodontitis. De hecho, ésta se caracteriza por una alta concentración de MMP en el fluido gingival crevicular<sup>15</sup>, lo que provoca pérdida de colágeno, la degradación del ligamento periodontal y la reabsorción del hueso alveolar<sup>30</sup>. Las MMP son enzimas proteolíticas liberadas por los principales tipos celulares encontrados en el periodoncio, incluyendo fibroblastos, neutrófilos y macrófagos. En circunstancias normales, intervienen en la cicatrización de heridas, la angiogénesis y la remodelación del tejido gingival<sup>31</sup>.

Por tanto, la inhibición de la síntesis y actividad de las MMP puede ser un enfoque eficaz para tratar la periodontitis. En este sentido, se ha demostrado que las PAC del arándano inhiben la producción de MMP-1, -3, -7, -8, -9 y -13 por los macrófagos estimulados con liposacáridos (LPS)<sup>32</sup>. También reducen la degradación de colágeno y gelatina de MMP-1 y MMP-9 recombinantes, respectivamente<sup>32</sup>, e inhiben la unión al ADN del factor nuclear-kB (NF-kB) a través de la vía p65, implicada en la producción de MMP<sup>2,32</sup>.

Los macrófagos y monocitos desempeñan un papel crucial en la respuesta inflamatoria del huésped a los patógenos

periodontales. Tras el ataque de bacterias periodontopatógenas, la síntesis continua e incontrolada de citoquinas proinflamatorias, incluyendo la interleucina-1 $\beta$  y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), contribuye significativamente a la destrucción de los tejidos que sostienen los dientes<sup>33</sup>. Bodet y colaboradores<sup>4,27</sup> encontraron que la fracción NDM del arándano inhibió la producción de estas citoquinas proinflamatorias por los macrófagos del huésped tras su estimulación por LPS de patógenos periodontales. Las PAC del arándano inhiben potentemente la secreción de IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  por los macrófagos y neutralizan las propiedades virulentas de *P. gingivalis* de una manera dependiente de dosis. También inhibieron la secreción de interleucina-8 (IL-8) y del ligando 5 de la quimiocina (motivo C-C) (CCL5)<sup>2</sup>. Los constituyentes del arándano parecen actuar inhibiendo las proteínas de señalización celular, lo que provoca una menor regulación de la proteína activadora 1 (AP-1), importante factor de transcripción para los genes que codifican mediadores proinflamatorios<sup>6</sup>.

La principal población celular del tejido conjuntivo bucal está constituida por fibroblastos. Además de su función principal como células productoras de colágeno, modulan activamente la respuesta inflamatoria. Las PAC del arándano reducen significativamente la secreción de IL-6, IL-8 y prostaglandina E2 (PGE2) por fibroblastos gingivales humanos en respuesta al LPS de *A. actinomycetemcomitans*. La expresión de ciclooxigenasa-2 por los fibroblastos también disminuye significativamente<sup>4,27</sup>.

#### c. Destrucción del hueso alveolar

La pérdida del hueso alveolar es un signo típico de la periodontitis. La producción y liberación de mediadores proinflamatorios (citoquinas y quimiocinas) propagan la inflamación a través de los tejidos gingivales y posteriormente al hueso alveolar adyacente.

El reconocimiento de que la periodontitis presenta un componente inflamatorio además de una alteración en el metabolismo óseo ha proporcionado una nueva perspectiva sobre el manejo de esta enfermedad. Las PAC del arándano, además de disminuir la secreción de MMP y la producción de quimiocinas, son capaces de inhibir la diferenciación a osteoclastos y la resorción ósea<sup>34</sup>. Los polifenoles pueden interactuar con varios factores de transcripción relacionados con osteoblastos y osteoclastos, y posiblemente con todas las vías de señalización activadas por proteínas morfogénicas óseas<sup>35</sup>. También se ha demostrado que la ingesta de flavonoides en la dieta (subgrupo de polifenoles que incluye las PAC) mejora la salud ósea<sup>36</sup>. Estas observaciones apoyan la idea de su potencial terapéutico para controlar el proceso de resorción ósea<sup>34</sup>.

## NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

Para evitar la iniciación y el progreso de la enfermedad periodontal se utilizan medidas de higiene bucal, desbridamiento mecánico, cirugía y antibióticos con el fin reducir la acumula-

ción subgingival de placa. Si bien estos procedimientos son eficaces para controlar la mayoría de los casos de periodontitis, la terapia convencional no siempre consigue el resultado clínico deseado.

La naturaleza crónica de la periodontitis implica un seguimiento continuo de los pacientes y el uso de tratamientos preventivos. En individuos de alto riesgo (fumadores, diabéticos, sujetos con predisposición genética), el manejo o la prevención de la enfermedad periodontal requieren de un control bacteriano estricto, o bien combinarlo con tratamientos adyuvantes como moduladores de la respuesta del hospedador. Se han descrito posibles dianas como la modulación de MMP, prostanoïdes, citocinas o de la actividad de la óxido nítrico sintetasa (NOS), así como la inhibición de proteasas periodontopatógenas<sup>37,38</sup>. Una estrategia complementaria en individuos con mayor riesgo podría ser la aplicación local de NDM. En tales situaciones, los polifenoles del arándano podrían limitar el uso de antibióticos, reduciendo así la aparición de resistencias<sup>29</sup>.

## CONCLUSIONES

Los compuestos biológicamente activos con potencial para modular la virulencia bacteriana y las respuestas del huésped pueden representar nuevos agentes terapéuticos para el manejo de infecciones periodontales. Las PAC del arándano son

candidatas para el desarrollo de tales terapias, debido a su capacidad de inhibir los factores de virulencia de periodontopatógenos y MMPs, además de modular la actividad de las células periodontales del hospedador.

Aunque teóricamente los componentes aislados del jugo de arándano podrían ayudar a combatir las enfermedades bucales, su alto contenido en dextrosa y fructosa y la elevada acidez de los zumos comercialmente disponibles no los hacen adecuados para su uso como higiene bucal. Sin embargo, la fracción NDM podría incorporarse a enjuagues o pastas dentales, así como a geles o tiras para prevenir o tratar enfermedades bucales. En el único estudio clínico realizado con un enjuague bucal suplementado con NDM, éste redujo la concentración de *S. mutans* salival en adultos sanos, lo cual apunta a la acción antiadherente y anti-placa de estos componentes como un método de elección natural para mejorar la salud bucal. Existen nuevos estudios clínicos en marcha que se espera corroboren estos prometedores resultados.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a María de Miguel Gallo la asistencia editorial.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Burt B. Epidemiology of periodontal diseases. *J Periodontol* 2005; 76: 1406–1419.
2. La VD, Howell AB, Grenier D. Anti-Porphyrromonas gingivalis and anti-inflammatory activities of A-type cranberry proanthocyanidins. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(5): 1778-1784.
3. Pappas E, Schaich KM. Phytochemicals of cranberries and cranberry products: characterization, potential health effects, and processing stability. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2009; 49: 741–781.
4. Bodet C, Chandad F, Grenier D. Anti-inflammatory activity of a highmolecular-weight cranberry fraction on macrophages stimulated by lipopolysaccharides from periodontopathogens. *J Dent Res* 2006; 85(3): 235-239.
5. Howell AB, Reed JD, Krueger CG, Winterbottom R, Cunningham DG, Leahy M. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry* 2005; 66(18): 2281-2291.
6. Bonifait L, Grenier D. Cranberry polyphenols: potential benefits for dental caries and periodontal disease. *J Can Dent Assoc* 2010; 76: a130.
7. Bennick A. Interaction of plant polyphenols with salivary proteins. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 184–196.
8. Lavigne JP, Bourg G, Botto H, Sotto A. [Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) and urinary tract infections: study model and review of literature]. *Pathol Biol (Paris)* 2007; 55(8-9): 460-464.
9. Shmueli H, Burger O, Neeman I, Yahav J, Samra Z, Niv Y y cols. Susceptibility of *Helicobacter pylori* isolates to the antiadhesion activity of a high-molecular-weight constituent of cranberry. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 50(4): 231-235.
10. Weiss EI, Hourri-Haddad Y, Greenbaum E, Hochman N, Ofek I, Zakay-Rones Z. Cranberry juice constituents affect influenza virus adhesion and infectivity. *Antiviral Res* 2005; 66(1): 9-12.
11. Seeram NP, Adams LS, Hardy ML, Heber D. Total cranberry extract versus its phytochemical constituents: antiproliferative and synergistic effects against human tumor cell lines. *J Agric Food Chem* 2004; 52(9): 2512-2517.
12. McKay DL, Blumberg JB. Cranberries (*Vaccinium macrocarpon*) and cardiovascular disease risk factors. *Nutr Rev* 2007; 65: 490–502.
13. Yan X, Murphy BT, Hammond GB, Vinson JA, Neto CC. Antioxidant activities and antitumor screening of extracts from cranberry fruit (*Vaccinium macrocarpon*). *J Agric Food Chem* 2002; 50: 5844–5849.
14. MacLean MA, Scott BE, Deziel BA, Nunnelley MC, Liberty AM, Gottschall-Pass KT y cols. North American cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) stimulates apoptotic pathways in DU145 human prostate cancer cells in vitro. *Nutr Cancer* 2011; 63: 109–120.
15. Feghali K, Feldman M, La VD, Santos J, Grenier D. Cranberry proanthocyanidins: natural weapons against periodontal diseases. *J Agric Food Chem* 2012; 60 (23): 5728-5735.
16. Islam B, Khan SN, Khan AU. Dental caries: from infection to prevention. *Med Sci Monit* 2007; 13: RA196–RA203.
17. Steinberg D, Feldman M, Ofek I, Weiss EI. Effect of a high-molecular-weight component of cranberry on constituents of dental biofilm. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 86–89.
18. Stabholz A, Soskolne WA, Shapira L. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000 2010; 53: 138–153.
19. O'Brien-Simpson NM, Veith PD, Dashper SG, Reynolds EC. Antigens of bacteria associated with periodontitis. *Periodontol* 2000 2004; 35: 101–134.
20. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9: 248–266.
21. Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 2079–86.
22. Bascones-Martinez A, Matesanz-Perez P, Escribano-Bermejo M, Gonzalez-Moles MA, Bascones-Ilundain J, Meurman JH. Periodontal disease and diabetes: review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011; 16 (6), e722–e729.
23. Scannapieco FA, Rethman MP. The relationship between periodontal diseases and respiratory diseases. *Dent Today* 2003; 22: 79–83.
24. Polak D, Naddaf R, Shapira L, Weiss EI, Hourri-Haddad Y. Protective potential of non-dialyzable material fraction of cranberry juice on the virulence of *P. gingivalis* and *F. nucleatum* mixed infection. *J Periodontol* 2013; 84 (7): 1019-25.
25. Yamanaka A, Kouchi T, Kasai K, Kato T, Ishihara K, Okuda K. Inhibitory effect of cranberry polyphenol on biofilm formation and cysteine proteases of *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontal Res* 2007; 42 (6): 589-592.
26. Weiss EI, Kozlovsky A, Steinberg D, Lev-Dor R, Bar Ness Greenstein R, Feldman M y cols. A high molecular mass cranberry constituent reduces mutans streptococci level in saliva and inhibits in vitro adhesion to hydroxyapatite. *FEMS Microbiol Lett* 2004; 232 (1): 89-92.
27. Bodet C, Piché M, Chandad F, Grenier D. Inhibition of periodontopathogen- derived proteolytic enzymes by a high-molecular-weight fraction isolated from cranberry. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57 (4): 685-690.
28. Duarte S, Gregoire S, Singh AP, Vorsa N, Schaich K, Bowen WH y cols. Inhibitory effects of cranberry polyphenols on formation 590 and acidogenicity of *Streptococcus mutans* biofilms. *FEMS Microbiol Lett* 2006; 257: 50–56.
29. Bodet C, Grenier D, Chandad F, Ofek I, Steinberg D, Weiss EI. Potential oral health benefits of cranberry. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2008; 48 (7): 672-680.
30. Sorsa T, Tjäderhane L, Kontinen YT, Lauhio A, Salo T, Lee HM y cols. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Ann Med* 2006; 38 (5): 306-321.
31. Hannas AR, Pereira JC, Granjeiro JM, Tjäderhane L. The role of matrix metalloproteinases in the oral environment. *Acta Odontol Scand* 2007; 65: 1–13.
32. La VD, Howell AB, Grenier D. Cranberry proanthocyanidins inhibit MMP production and activity. *J Dent Res* 2009; 88: 627–632.
33. Paquette DW, Williams RC. Modulation of host inflammatory mediators as a treatment strategy for periodontal diseases. *Periodontol* 2000 2000; 24: 239-252.
34. Tanabe S, Santos J, La VD, Howell, AB, Grenier, DA. Type cranberry proanthocyanidins inhibit the RANKL-dependent differentiation and function of human osteoclasts. *Molecules* 2011; 16: 2365–2374.
35. Trzeciakiewicz A, Habauzit V, Horcajada MN. When nutrition interacts with osteoblast function: molecular mechanisms of polyphenols. *Nutr Res Rev* 2009; 22: 68–81.
36. Hardcastle AC, Aucott L, Reid DM, Macdonald HM. Associations between dietary flavonoid intakes and bone health in a Scottish population. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 941–947.
37. Kadowaki T, Baba A, Abe N, Takii R, Hashimoto M, Tsukuba T y cols. Suppression of pathogenicity of *Porphyromonas gingivalis* by newly developed gingipain inhibitors. *Mol Pharmacol* 2004; 66: 1599–1506.
38. Salvi GE and Lang NP. Host response modulation in the management of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 108–129.