

Periodontitis y su Relación con el Ictus Isquémico

Artículo de Revisión

Gil Pérez-Vázquez¹, Alejandro González-Aquines¹, Denisse Matínez-Roque¹, Beatriz E. Chávez-Luévanos¹, Myriam Angélica de la Garza-Ramos^{2,3} y Fernando Góngora-Rivera^{1,2}

¹ Servicio de Neurología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

² Centro de Investigación y Desarrollo de Ciencias de la Salud (CIDICS), Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

³ Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

Fecha de recepción del manuscrito: 17/Agosto/2020

Fecha de aceptación del manuscrito: 07/Octubre/2020

Fecha de publicación: 08/Octubre/2020

DOI: 10.5281/zenodo.4074090

Resumen— Periodontitis y su relación con el ictus isquémico

La periodontitis se ha vinculado con el infarto cerebral (IC) y se ha descrito como un factor de riesgo para desarrollar un IC, sin embargo, la evidencia sobre su relación es controversial. El objetivo de la presente revisión es describir el impacto epidemiológico, los mecanismos fisiopatológicos y la relevancia clínica de la relación entre la enfermedad periodontal y el IC. Los estudios epidemiológicos demuestran que la periodontitis incrementa el riesgo para desarrollar un IC; efecto producido a través del estado proinflamatorio sistémico como consecuencia de la periodontitis, favoreciendo la formación de placas ateromatosas en grandes arterias. Además, el ADN bacteriano de patógenos causantes de periodontitis ha sido identificado en placas ateromatosas de pacientes con IC. Estudios recientes sugieren que el Grosor de la Íntima Media (GIM) medido por ultrasonografía está relacionado en gran medida con los factores de riesgo cardiovasculares y recientemente con la periodontitis. Por último, se ha demostrado que el tratamiento de la periodontitis reduce el riesgo de IC. La relación entre la periodontitis y el IC es evidente. No obstante, es necesario desarrollar estudios aleatorizados que permitan medir de manera más precisa su relación y que permitan implementar estrategias efectivas de detección y tratamiento oportuno de periodontitis para disminuir la carga de enfermedad que representa el ictus. **Ictus 2020;1(1):e07102001004**

Palabras clave—Periodontitis, infarto cerebral, aterosclerosis, fisiopatología, salud dental

Abstract— Periodontitis and its relationship with ischemic stroke

Periodontitis has been linked to ischemic stroke (IS) and has been described as a risk factor for developing IS, however, the evidence on its relationship is controversial. The objective of this review is to describe the epidemiological impact, pathophysiological mechanisms, and clinical relevance of the relationship between periodontal disease and IS. Epidemiological studies show that periodontitis increases the risk of developing IS; effect produced through the systemic pro-inflammatory state as a consequence of periodontitis, favoring the formation of atheromatous plaques in large arteries. Furthermore, the bacterial DNA of periodontitis-causing pathogens has been identified in atheromatous plaques of patients with IS. Recent studies suggest that the Intima Media Thickness (IMT) measured by ultrasound is largely related to cardiovascular risk factors and recently to periodontitis. Finally, treatment of periodontitis has been shown to reduce the risk of IS. The relationship between periodontitis and IS is clear. However, it is necessary to develop randomized studies to measure its relationship more precisely and to implement effective strategies for the detection and timely treatment of periodontitis to reduce the burden of disease represented by stroke. **Ictus 2020;1(1):e07102001004**

Keywords—Periodontitis, ischemic stroke, atherosclerosis, pathophysiology, dental health

INTRODUCCIÓN

El ictus o enfermedad vascular cerebral aguda se define como la interrupción súbita del flujo sanguíneo al cerebro por la obstrucción (ictus isquémico) o la ruptura (ictus hemorrágico) de uno o varios vasos sanguíneos, siendo el de tipo isquémico el más común.¹ La etiología del ictus isquémico (ICis) se determina con estudios complementarios y se clasifica en aterosclerosis de grandes arterias, cardioembólico, enfermedad de vasos pequeños (infarto lacunar), entre otras causas menos frecuentes.² Los factores de riesgo del ICis incluyen la edad avanzada, antecedentes familiares de un ICis, hipertensión arterial, enfermedades cardíacas, diabetes mellitus, obesidad, dislipidemia y un estilo de vida sedentario.³ En las últimas décadas, se han identificado factores de riesgos adicionales, entre ellos, la periodontitis, que se ha relacionado con diversas enfermedades, incluyendo las cerebrovasculares.⁴

La periodontitis es una enfermedad infecciosa de los tejidos que sostienen los dientes, en la que las bacterias se unen a lo largo del margen gingival para formar biopelículas, e induciendo una respuesta inmune en los tejidos gingivales adyacentes. Con su progresión, se desarrollan anomalías clínicas, que consisten en hinchazón, eritema y sangrado. Si la biopelícula bacteriana y la reacción inflamatoria que lo acompaña migran apicalmente a lo largo de la superficie de la raíz y afecta a las estructuras de soporte dental, la inflamación gingival se convierte en periodontitis.⁵

El papel de la salud dental en las enfermedades sistémicas es relevante y se ha relacionado con un mayor riesgo de tener un ictus [6]. Sin embargo, hay controversia debido a los resultados entre los estudios *in vitro*, *in vivo* y en estudios epidemiológicos [7]. Por lo tanto, el propósito de la presente revisión es describir la asociación entre el ICis y la periodontitis, abordando la relación epidemiológica, fisiopatológica y clínica entre ambas patologías.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad periodontal es la enfermedad oral más común y afecta a 20-50 % de la población a nivel mundial.⁸ Las estadísticas de prevalencia e incidencia de las enfermedades periodontales varían sustancialmente debido a una diversidad en la definición de casos y a la heterogeneidad de los instrumentos de clasificación. Del mismo modo, la enfermedad vascular cerebral es una de las enfermedades más prevalentes en el mundo y representa una de las principales causas de muerte y discapacidad.¹

El vínculo epidemiológico entre la enfermedad periodontal y el ictus se reveló en 1989, con un estudio de casos y controles en el que participaron 40 pacientes con ICis y 40

controles comunitarios seleccionados aleatoriamente. El estudio reveló una asociación entre la mala salud oral y la ICis, independientemente del método utilizado para evaluar la salud oral.⁹ Además, un metaanálisis publicado por Lafon *et al.*, reveló que el riesgo de ICis se incrementó significativamente por la presencia de periodontitis (riesgo relativo (RR) 1.63, intervalo de confianza del 95 % (IC95 %) 1.25 – 2) y la pérdida de dientes (RR 1.39, IC95 % 1.13 – 1.65).¹⁰ Un estudio de cohorte demostró que la periodontitis aumentó la tasa de riesgo de un ictus isquémico (HR 3.52, IC 95 % 1.59 – 7.81; $p < 0.001$).^{11,12}

Además, la Encuesta Nacional de Salud de los Estados Unidos (NHIS, por sus siglas en inglés) concluyó que los sobrevivientes de un ictus (isquémico o hemorrágico) necesitan educación sobre la importancia de la atención dental, en particular los grupos minoritarios, por ser una afección asociada con el riesgo de desarrollar más eventos cardiovascular-vasculares.¹³

FISIOPATOLOGÍA

La asociación fisiopatológica entre estas dos entidades incluye mecanismos directos e indirectos. Dentro de los mecanismos indirectos, las citocinas proinflamatorias producidas por el tejido gingival se manifiestan principalmente como respuesta del huésped a los microorganismos, y se cree que, debido al mimetismo molecular por las similitudes de secuencia entre péptidos propios y extraños, producen activación cruzada de células T o B autorreactivas que provocan la patología tisular o la autoinmunidad. Por otro lado, los mecanismos directos incluyen bacteriemia e infección de la pared vascular.⁴ Estudios han demostrado la presencia de detritus de patógenos causantes de la periodontitis en placas de aterosclerosis de grandes arterias.¹⁴

Recientemente, se reportó que la inflamación crónica aumenta el riesgo de un ICis a través de varios mecanismos proinflamatorios y por la progresión de la aterosclerosis.¹⁴⁻¹⁶ Los primeros cambios en la aterogénesis se producen en el endotelio arterial cuando se vuelve más permeable a las lipoproteínas y a las células del sistema inmunitario, como monocitos, linfocitos T y leucocitos. La migración de estas células inmunitarias a las paredes arteriales está mediada por lipoproteínas de baja densidad (LDL) y citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6).¹⁷ Los monocitos ricos en lípidos y colesterol, los macrófagos y los linfocitos T comienzan a aglomerarse en las arterias; este proceso es estimulado por la adherencia y agregación de plaquetas, factores de crecimiento y citocinas inflamatorias.

La periodontitis puede aumentar los niveles de citocinas inflamatorias en la sangre, por ejemplo, las interleucinas 1 y 6, para luego conducir a la producción de mediadores inflamatorios intrahepáticos como la proteína C-reactiva (PCR), molécula que participa en la respuesta sistémica a la inflamación. La PCR se une a configuraciones moleculares específicas que se encuentran en las superficies de patógenos y que normalmente se exponen durante la muerte celular.¹⁸ Además, la PCR puede combinarse con lipoproteínas de baja densidad y participar en la formación de la placa ateromatosa (Figura 1).¹⁹ Cuando la lesión avanzada se vuelve inestable

Datos de contacto: Fernando Góngora-Rivera, Departamento de Neurología, Universidad Autónoma de Nuevo León. Madero y Gonzalitos S/N. Col Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León. CP 64460. México., Tel: 81 8347 1059, fernando.gongora@hotmail.com

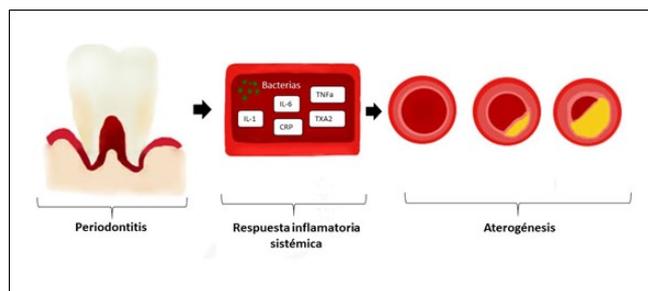


Fig. 1: Representación de la respuesta inflamatoria sistémica causada por la periodontitis y su participación en la aterogénesis.

y la placa se rompe, se produce una trombosis que puede resultar en el infarto de miocardio o en el ICis.¹⁷

El ADN bacteriano de origen oral se ha detectado con frecuencia en lesiones ateroscleróticas, lo que sugiere que las bacterias pueden afectar directamente la aterogénesis.²⁰ Las bacterias patógenas en los tejidos periodontales, especialmente las bacterias Gramnegativas, como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* (microorganismos cultivables) y los microorganismos no cultivables, *Alocis filifactor*, *Desulfobulbus spp* y *Dialister pneumosintes* invaden la circulación sanguínea, lo que resulta en bacteriemia.^{21,22} El lipopolisacárido de bacterias orales se combina con proteínas de unión a lípidos y al receptor CD14, que posteriormente activan al macrófago mononuclear y libera citocinas que pueden dañar a las células endoteliales.^{21,22}

El ADN bacteriano de los patógenos periodontales representa el 47 % del ADN bacteriano total encontrado en muestras ateromatosas de pacientes con periodontitis, por el contrario, sólo el 7 % del ADN bacteriano total detectado en ateromas de sujetos periodontalmente sanos provenía de especies periopatógenas, apoyando la relación de estas bacterias con la formación de placas ateroscleróticas arteriales.²³

Porphyromonas gingivalis, como una de las bacterias causantes de periodontitis dominantes posee una amplia gama de factores de virulencia involucrados en la destrucción del tejido periodontal. Uno de los factores de virulencia más importantes son las proteinasas de cisteína, que activan los factores de coagulación. Estas enzimas inducen un aumento del calcio intracelular en las plaquetas y aumentan su agregación.²⁴ Además, dado que las proteínas de choque térmico (HSP) de bacterias y seres humanos son muy similares en estructura, la reacción cruzada es fácil de llevar a cabo entre HSP60 de *P. gingivalis* y la de los seres humanos. La sobreexpresión de HSP60 de *P. gingivalis* puede resultar en el daño de las células endoteliales y luego promover la respuesta inmunológica celular de las placas que inducirá su inflamación. Las bacterias patógenas periodontales también pueden promover la oxidación y la agregación de colesterol lipoproteína de baja densidad (LDL-C), y después de la modificación oxidativa, el LDL-C puede ser envuelto por macrófagos; en este proceso, los fagocitos se transforman en células espumosas y luego forman la placa aterosclerótica.¹⁹

Estudios en animales con ratones apo-E mostraron que la infección oral con *P. gingivalis* se asoció con un aumento temprano y pronunciado en la acumulación de lípidos, macrófagos y células T en el tronco arterial braquicefálico. Las lesiones mostraron muchas características de la enfermedad aterosclerótica humana, incluyendo la ruptura de la placa, como un marcador de inestabilidad de la pared vascular.²⁵ La exposición oral crónica (hasta 24 semanas) a *P. gingivalis* en ratones apo-E alimentados con dieta balanceada, condujo a una fuerte respuesta aórtica inflamatoria Th2, a la presencia de lesiones ateroscleróticas, a un aumento significativo de la resorción ósea oral y a la presencia de bacterias viables en el epitelio oral y en la aorta.²⁶

Además de los modelos de ratón, los estudios *in vivo* de primates han demostrado una relación entre la periodontitis o la gingivitis y la aterosclerosis. Además de la translocación sistémica de bacterias y el aumento de los biomarcadores inflamatorios sistémicos, las alteraciones mediadas por la enfermedad periodontal de lípidos séricos y lipoproteínas fueron consistentes con un mayor riesgo aterogénico.²⁷ En monos rhesus, se demostró que los monos con una condición similar al síndrome metabólico humano tenían una prevalencia mucho mayor de periodontitis en comparación con los controles.²⁸

La periodontitis crónica aumenta la producción de ácidos grasos sintetizados de novo en el hígado y de los triglicéridos séricos, contribuyendo al aumento de la hiperlipidemia; otro factor de riesgo de ICis bien conocido.²⁹ Además, los procesos periodontales inflamatorios activan la metaloproteínasa sérica, que posteriormente puede participar en la desestabilización o incluso ruptura de la lesión aterosclerótica.³⁰

RELEVANCIA CLÍNICA

Diversos estudios han demostrado la relevancia de salud bucal en las enfermedades cardiovasculares, éstos se resumen en la Tabla 1. Leira et al, demostraron que la tasa de incidencia (TI) del infarto agudo de miocardio (IAM) en sujetos sin periodontitis fue menor que en sujetos con periodontitis.³¹ Por otro lado, los estudios relacionados al ICis han demostrado que los sujetos sin tratamiento y con enfermedad periodontal tenían una TI de ICis elevada (0.48%/año; $p < 0.001$) en comparación con los sujetos que recibieron tratamiento intensivo o extracción dental (0.39%/año) y aquellos que recibieron profilaxis dental (0.14%/año). El grupo de pacientes con enfermedad periodontal sin tratamiento tuvo un riesgo relativo significativamente mayor para el ictus (RR 1.15; IC95 % 1.07 – 1.24).cite32

Autor (año)	Diseño de estudio
Asociación entre periodontitis e ictus isquémico	
<i>Syrjänen J, et al. (1989)</i>	Casos y Controles
<i>Jimenez M, et al. (2009)</i>	Cohorte prospectiva
<i>Lafon A, et al. (2014)</i>	Metaanálisis
<i>Hashemipour MA, et al. (2013)</i>	Casos y Controles
<i>Sanossian N, et al. (2011)</i>	Cohorte prospectiva
<i>Dörfer CE, et al. (2004)</i>	Casos y Controles
<i>Leira Y, et al. (2017)</i>	Metaanálisis
<i>Lee YL, et al. (2013)</i>	Casos y Controles
<i>Leira Y, et al. (2019)</i>	Casos y Controles
<i>Sen S, et al. (2018)</i>	Cohorte prospectiva
<i>Dai R, et al. (2015)</i>	Metaanálisis
Patógenos periodontales	
<i>Lockhart B, et al. (2008)</i>	Experimental doble ciego
<i>Marcelino SI, et al. (2010)</i>	Casos y Controles
<i>Gaetti-Jardim E, et al. (2009)</i>	Transversal
Infecciones periodontales e inflamación sistémica	
<i>Hayashi C, et al. (2011)</i>	<i>In vivo</i>
<i>Velsko IM, et al. (2014)</i>	<i>In vitro</i>
<i>Lourbakos A, et al. (2001)</i>	<i>In vivo</i>
<i>Ebersole JL, et al (1999)</i>	<i>In vivo</i>
<i>Sun HT, et al. (2014)</i>	Casos y Controles
<i>Söder PO, et al. (2009)</i>	Transversal

TABLA 1: AGRUPACIÓN DE ARTÍCULOS RELACIONADOS CON LA ASOCIACIÓN ENTRE ENFERMEDAD PERIODONTAL, EL ICTUS Y LA INFLAMACION SISTÉMICA.

El ultrasonido carotídeo es un método muy seguro para la evaluación de las arterias carótidas que proporciona información sobre el grosor de la íntima-media (GIM) en la carótida común e interna, la presencia de placa, el volumen de la placa, el estrechamiento del lumen y la velocidad de flujo del vaso. Se utiliza para detectar la enfermedad de las arterias carótidas internas en sus primeras etapas y predecir el riesgo de un ictus futuro o cualquier evento cardiovascular.^{33,34} El GIM carotídeo está relacionada con la mayoría de los principales factores de riesgo cardiovascular, y un metaanálisis demostró que el diagnóstico de periodontitis se asoció con un aumento medio del GIM de 0.08 mm (IC95 % 0.07 – 0.09) y una diferencia media en la dilatación mediada por flujo del 5 % en comparación con los controles (IC95 % 2.08 – 8.11 %).³⁷ Asimismo, se demostró que los efectos del tratamiento periodontal se correlacionan con una mejora media del 6.6 % ($p < 0.0001$, IC95 % 2.83 – 10.44 %).³⁵

Un metaanálisis realizado por Leyra *et al.* reportó una asociación significativa entre la periodontitis y el ICis en los estudios de cohorte (RR 2.52, IC95 % 1.77 – 3.58) y en estudios de casos y controles (RR 3.04, IC95 % 1.10 – 8.43).³¹ Otro estudio de casos y controles investigó la asociación entre periodontitis e infarto lacunar (IL) también conocido como de pequeño vaso, mostrando que había una asociación entre ambos (OR 3.3, $p < 0.001$). Además, se encontró un mal estado funcional en 31 pacientes con infarto lacunar (25,8 %), de los cuales el 90 % tenían periodontitis.³⁶ Otros autores han in-

formado de que existe una asociación independiente entre la enfermedad periodontal y el riesgo de ictus, particularmente el subtipo aterotrombótico.³⁷

La enfermedad periodontal se puede prevenir y tratar. Al mejorar la higiene bucal y asistir a revisiones dentales regulares y ofreciendo profilaxis, es posible aliviar la inflamación del tejido y así reducir el riesgo de ICis.³² Los pacientes con ictus tienen un estado de salud oral clínicamente más pobre, determinado por los siguientes factores: la pérdida de dientes, el historial de caries, y un mal estado periodontal. Junto con esto, su asistencia a revisiones dentales es menos frecuente.³⁸ Los estudios afirman que la terapia periodontal debe ser establecida por un profesional de la salud dental para determinar por cuánto tiempo será necesario, sin importar las comorbilidades del paciente. Por otro lado, diversos autores recomiendan visitas regulares de atención dental para reducir el riesgo de un ictus o un infarto cerebral.³⁹

Los estudios sobre el efecto del tratamiento periodontal para la prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares en pacientes con periodontitis crónica son limitados. Una revisión de Cochrane encontró evidencia de muy baja calidad e insuficiente para apoyar o refutar si la terapia periodontal puede prevenir la recurrencia de eventos cardiovasculares a largo plazo en pacientes con periodontitis crónica.⁴⁰ Por lo contrario, un metaanálisis de Teeuw *et al.* demostró que el tratamiento periodontal mejora la función endotelial y reduce los biomarcadores de la enfermedad aterosclerótica, como IL-1, IL-6, colesterol, entre otros, especialmente en aquellos ya sufrieron alguna enfermedad cardiovascular.⁴¹ Un estudio sobre la respuesta del tratamiento periodontal como predictor de enfermedades cardiovasculares reportó que las personas que no respondieron bien al tratamiento periodontal tenían un mayor riesgo de sufrir un nuevo evento cardiovascular, lo que indica que el éxito en el tratamiento periodontal podría influir en la progresión subclínica del ictus.⁴²

DIRECCIONES FUTURAS

La relación entre periodontitis y las enfermedades cardiovasculares se ha establecido desde las últimas décadas y hay un número significativo de estudios que demuestran la asociación entre periodontitis e ictus, sin embargo, no hay estudios con la metodología apropiada en donde estén empleados criterios de evaluación estandarizados del estado de salud oral y apoyados de resultados microbiológicos para establecer una relación causal entre ambas enfermedades.

Las infecciones periodontales deben ser oportunamente detectadas y tratadas, el personal de salud tiene que identificar su presencia como un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares por lo que la educación sobre la relación de la periodontitis y las enfermedades cardiovasculares es fundamental. Impulsar medidas preventivas como la educación y promoción de la salud oral, las revisiones dentales periódicas y el tratamiento de la periodontitis pueden ayudar a prevenir enfermedades cardiovasculares, incluyendo el ICis.

Es necesario desarrollar estudios que permitan establecer un veredicto sobre la eficacia del tratamiento de la enfermedad periodontal en el pronóstico de los pacientes con IC.

REFERENCIAS

- [1] Johnson W, Onuma O, Owolabi M, Sachdev S. Stroke: A global response is needed. *B World Health Organ.* 2016; 94(9): 634-634A. doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.181636>
- [2] Mohr JP, Albers GW, Amarenco P, et al. American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Etiology of stroke. *Stroke.* 1997;28(7):1501-1506. doi: 10.1161/01.str.28.7.1501
- [3] Bongers TN, de Maat MP, van Goor ML, et al. High von Willebrand factor levels increase the risk of first ischemic stroke: influence of ADAMTS13, inflammation, and genetic variability. *Stroke.* 2006;37(11):2672-2677. doi: 10.1161/01.STR.0000244767.39962.f7
- [4] Straka M., Trapezanlidis M. Periodontitis and stroke. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013;34 (3):200-206
- [5] Aarabi G, Eberhard J, Reissmann DR, Heydecke G, Seedorf U. Interaction between periodontal disease and atherosclerotic vascular disease—Fact or fiction?. *Atherosclerosis.* 2015;241(2):555-560. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.819
- [6] Nagpal R, Yamashiro Y, Izumi Y. The Two-Way Association of Periodontal Infection with Systemic Disorders: An Overview. *Mediators Inflamm.* 2015;2015: 793898.
- [7] Hasturk H, Kantarci A. Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontol 2000.* 2015;69(1):255-273. doi: 10.1111/prd.12105
- [8] Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci.* 2017;11(2):72-80.
- [9] Syrjänen J, Peltola J, Valtonen V, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen JK. Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. *J Intern Med.* 1989;225(3):179-184. doi: 10.1111/j.1365-2796.1989.tb00060.x
- [10] Lafon A, Pereira B, Dufour T, et al. Periodontal disease and stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Neurol.* 2014;21(9):1155-e67. doi: 10.1111/ene.12415
- [11] Jimenez M, Krall EA, Garcia RI, Vokonas PS, Dietrich T. Periodontitis and incidence of cerebrovascular disease in men. *Ann Neurol.* 2009;66(4):505-512. doi: 10.1002/ana.21742
- [12] Hashemipour MA, Afshar AJ, Borna R, Seddighi B, Motamedi A. Gingivitis and periodontitis as a risk factor for stroke: A case-control study in the Iranian population. *Dent Res J.* 2013;10(5):613-619.
- [13] Sanossian N, Gatto NM, Ovbiagele B. Subpar utilization of dental care among Americans with a history of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011;20(3):255-259. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.12.007
- [14] Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation.* 2008;117(24):3118-3125. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.758524
- [15] McNicol A, Israels SJ. Mechanisms of oral bacteria-induced platelet activation. *Can J Physiol Pharmacol.* 2010;88(5):510-524. doi: 10.1139/y10-029
- [16] Dörfer CE1, Becher H, Ziegler CM, et al. The association of gingivitis and periodontitis with ischemic stroke. *J Clin Periodontol.* 2004;31(5):396-401
- [17] Tuttolomondo A1, Di Raimondo D, Pecoraro R, Arnao V, Pinto A, Licata G. Atherosclerosis as an inflammatory disease. *Curr Pharm Des.* 2012;18(28):4266-4288.
- [18] Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem.* 2004;279(47):48487-90
- [19] Zeng XT, Li N, Zhang LJ, Rong R, Liu MY. Periodontal disease and cardiovascular disease: A native review. *Heart and Mind,* 2017;1(3):97-101
- [20] Marcelino SL, Gaetti-Jardim E Jr, Nakano V, et al. Presence of periodontopathic bacteria in coronary arteries from patients with chronic periodontitis. *Anaerobe.* 2010;16(6):629-632. doi: 10.1016/j.anaerobe.2010.08.007
- [21] Palm F, Urbanek C, Grau A. Infection, its treatment and the risk for stroke. *Curr Vasc Pharmacol.* 2009;7(2):146-152. doi: 10.2174/157016109787455707.
- [22] Cavrini F, Sambri V, Moter A, et al. Molecular detection of *Treponema denticola* and *Porphyromonas gingivalis* in carotid and aortic atheromatous plaques by FISH: report of two cases. *J Med Microbiol.* 2005;54(Pt 1):93-96. doi: 10.1099/jmm.0.45845-0
- [23] Gaetti-Jardim E, Marcelino SL, Feitosa ACR, Romito GA, Avila-Campos MJ. Quantitative detection of periodontopathic bacteria in atherosclerotic plaques from coronary arteries. *J Med Microbiol.* 2009;58(Pt 12):1568-1575. doi: 10.1099/jmm.0.013383-0
- [24] Lourbakos A, Yuan YP, Jenkins AL, et al. Activation of protease-activated receptors by gingipains from *Porphyromonas gingivalis* leads to platelet aggregation: a new trait in microbial pathogenicity. *Blood.* 2001;97(12):3790-3797. doi: 10.1182/blood.v97.12.3790
- [25] Hayashi C, Viereck J, Hua N, et al. *Porphyromonas gingivalis* accelerates inflammatory atherosclerosis in the innominate artery of ApoE deficient mice. *Atherosclerosis.* 2011;215(1):52-59. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.009
- [26] Velsko IM, Chukkapalli SS, Rivera MF, et al. Active invasion of oral and aortic tissues by *Porphyromonas gingivalis* in mice causally links periodontitis and atherosclerosis. *PLoS One.* 2014;9(5):e97811. doi: 10.1371/journal.pone.0097811
- [27] Ebersole JL, Cappelli D, Mott G, Kesavalu L, Holt SC, Singer RE. Systemic manifestations of periodontitis in the non-human primate. *J Periodontal Res.* 1999;34(7):358-362. doi: 10.1111/j.1600-0765.1999.tb02266.x
- [28] Sun HT, Zhang J, Hou N, Zhang X, Wang J, Bai Y. Spontaneous periodontitis is associated with metabolic syndrome in rhesus monkeys. *Arch Oral Biol.* 2014;59(4):386-392. doi: 10.1016/j.archoralbio.2014.01.004
- [29] Jeon SB, Chun S, Choi-Kwon S, et al. Biomarkers and location of atherosclerosis: matrix metalloproteinase-2 may be related to intracranial atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2012;223(2):442-447. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.04.013

- [30] Söder PO, Meurman JH, Jogestrand T, Nowak J, Söder B. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in blood as markers for early atherosclerosis in subjects with chronic periodontitis. *J Periodontol Res.* 2009;44(4):452-458. doi: 10.1111/j.1600-0765.2008.01145.x
- [31] Leira Y, Seoane J, Blanco M, et al. Association between periodontitis and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2017;32(1):43-53. doi: 10.1007/s10654-016-0170-6
- [32] Lee YL, Hu HY, Huang N, Hwang DK, Chou P, Chu D. Dental prophylaxis and periodontal treatment are protective factors to ischemic stroke. *Stroke.* 2013;44(4):1026-1030. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000076
- [33] Darabian S, Hormuz M, Latif MA, Pahlevan S, Budoff MJ. The role of carotid intimal thickness testing and risk prediction in the development of coronary atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2013;15(3):306. doi: 10.1007/s11883-012-0306-4
- [34] Devine PJ, Carlson DW, Taylor AJ. Clinical value of carotid intima-media thickness testing. *J Nucl Cardiol.* 2006;13(5):710-718. doi: 10.1016/j.nuclcard.2006.07.007
- [35] Orlandi M, Suvan J, Petrie A, et al. Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2014;236(1):39-46. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.002
- [36] Leira Y, Rodríguez-Yáñez M, Arias S, et al. Periodontitis as a risk indicator and predictor of poor outcome for lacunar infarct. *J Clin Periodontol.* 2019;46(1):20-30. doi: 10.1111/jcpe.13032
- [37] Lee YL, Hu HY, Chou P, Chu D. Dental prophylaxis decreases the risk of acute myocardial infarction: a nationwide population-based study in Taiwan. *Clin Interv Aging.* 2015;10:175-182. doi: 10.2147/CIA.S67854
- [38] Dai R, Lam OL, Lo EC, Li LS, Wen Y, McGrath C. A systematic review and meta-analysis of clinical, microbiological, and behavioural aspects of oral health among patients with stroke. *J Dent.* 2015;43(2):171-180. doi: 10.1016/j.jdent.2014.06.005
- [39] Sen S, Giamberardino LD, Moss K, et al. Periodontal Disease, Regular Dental Care Use, and Incident Ischemic Stroke. *Stroke.* 2018;49(2):355-362. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018990
- [40] Li C, Lv Z, Shi Z, et al. Periodontal therapy for the management of cardiovascular disease in patients with chronic periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(8):CD009197. Published 2014 Aug 15. doi: 10.1002/14651858.CD009197.pub2
- [41] Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H, et al. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2014;41(1):70-79. doi: 10.1111/jcpe.12171
- [42] Holmlund A, Lampa E, Lind L. Poor Response to Periodontal Treatment May Predict Future Cardiovascular Disease. *J Dent Res.* 2017;96(7):768-773. doi:10.1177/0022034517701901