

Influencia de la periodontitis sobre enfermedades generales

Christof Dörfer, Prof. Dr. med. dent.

La periodontitis es una de las inflamaciones crónicas más extendidas en todo el mundo. En caso de que desempeñara un papel causal en la aparición de patologías de otras regiones del organismo tendría consecuencias de gran alcance para toda la profesión médica. A pesar de los intensos esfuerzos realizados durante los últimos veinte años, todavía no ha sido posible demostrar de forma inequívoca la existencia de tal vinculación causal de la periodontitis con las patologías cardio y cerebrovasculares, la diabetes mellitus, las complicaciones gestacionales y el riesgo de parto prematuro. Si bien existen indicios suficientes que apuntan hacia una vinculación causal, dada la complejidad y la etiología y patogenia de todas las enfermedades mencionadas, incluida la periodontitis, por el momento se desconocen las condiciones que se han de dar para que dicha vinculación adquiera relevancia patológica. Ante este trasfondo existe la opinión prácticamente unánime de que la periodontitis puede afectar de algún modo al organismo, pero actualmente no se puede predecir cuándo y en qué medida dicha influencia puede desencadenar una patología o puede contribuir a su agravamiento.

(Quintessenz. 2007;58(11):1193-200)

Introducción

Durante los últimos casi veinte años se han multiplicado las publicaciones que establecen una posible relación causal entre la periodontitis y las enfermedades generales. Además de los riesgos conocidos en la aparición de bacteriemias y de las subsiguientes endocarditis, se han planteado con una frecuencia cada vez mayor las inflamaciones crónicas como factores desencadenantes en la etiología y patogenia de otras patologías. Entre dichas patologías se cuentan las enfermedades cardio y cerebrovasculares, la diabetes mellitus, las complicaciones gestacionales y el riesgo de parto prematuro, además de neumonías y EPOC. Durante los últimos años esta lista se ha ampliado (tabla 1). Todas estas enfermedades tienen en común el hecho de presentar una etiología compleja, además de que la combinación de los factores de riesgo más diversos en cada caso particular limita la capacidad de prever su evolución y su aparición. Por otro lado, dichas enfermedades son causa de muerte en un número elevado de casos en Occidente y su tratamiento supone la mayor parte del gasto del sistema sanitario.

La periodontitis es una enfermedad muy extendida que puede ser tratada (fig. 1). Si su tratamiento y prevención llegaran a disminuir el riesgo de aparición de las enfermedades mencionadas, esto tendría unas consecuencias de un alcance enorme. En vista de ello, la discusión acerca del posible papel causal desempeñado por las inflamaciones crónicas del aparato periodontal se lleva en muchas ocasiones al terreno emocional e incluso al político. El objetivo del presente trabajo de revisión es exponer el estado actual del conocimiento científico sobre la influencia de la periodontitis en los cuadros clínicos más estudiados actualmente y revelar las razones por las que la cuestión de la posible relación entre la periodontitis y las enfermedades del organismo sigue siendo un tema de debate tan controvertido.

Correspondencia: Klinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie (Direktor: Prof. Dr. C. Dörfer). Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Arnold-Heller-Strasse 16, 24105 Kiel, Alemania. Correo electrónico: doerfer@konspar.uni-kiel.de

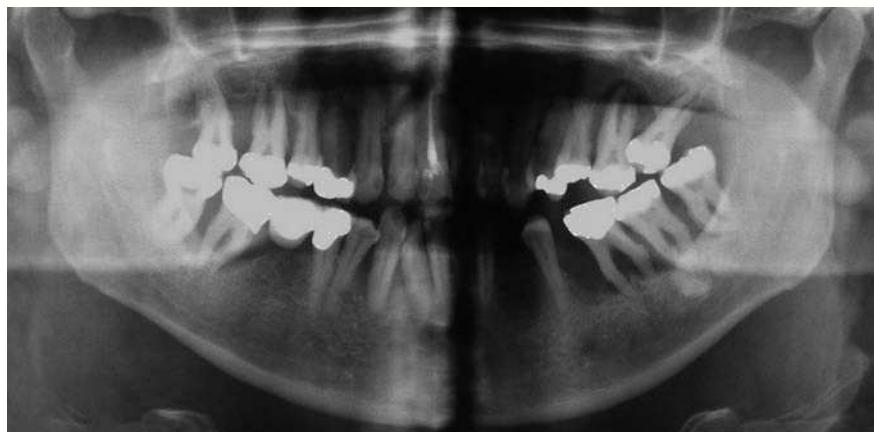


Figura 1. La periodontitis es una patología destructiva y progresiva cuyos efectos se pueden constatar también en la circulación sanguínea periférica.

Tabla 1. Enfermedades en cuya aparición o evolución se atribuye un papel causal a la periodontitis

Enfermedades

Conocido desde hace tiempo	<ul style="list-style-type: none">• Bacteriemia• Endocarditis
Postulado por la American Academy of Periodontology (AAP) 1998	<ul style="list-style-type: none">• Cardiopatías coronarias y aterosclerosis• Accidente cerebrovascular• Necesidad de insulina en diabéticos• EPOC y neumonía crónica recidivante• Complicaciones en el embarazo y el parto• Conducta y estado psicosocial
Otras enfermedades descritas hasta el momento	<ul style="list-style-type: none">• Gastritis/infección por <i>Helicobacter pylori</i>• Osteoporosis• Artritis reumatoide• Enfermedades tumorales

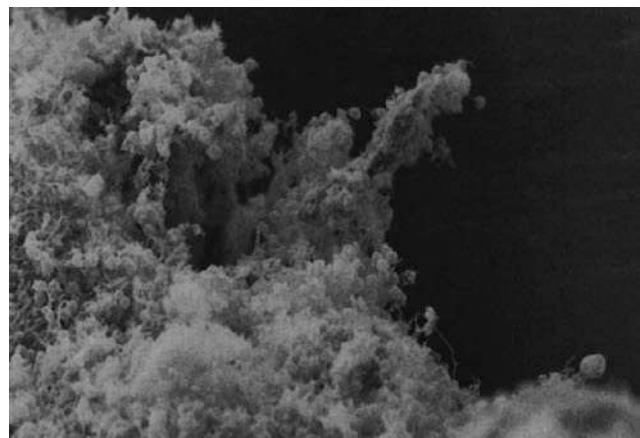


Figura 2. Los microorganismos procedentes de la placa o película biológica desencadenan con actividades habituales como la masticación, en función del estado inflamatorio del tejido periodontal, bacteriemias queinizan reacciones inflamatorias intravasculares.

que pueden acceder a los pulmones a través de las vías respiratorias. En este caso existe un vínculo potencial con enfermedades crónicas o crónicas recidivantes del aparato respiratorio⁵⁵. El esófago constituye otra puerta de entrada de los microorganismos orales, lo que da pie a sospechar una vinculación con las gastritis recidivantes y refractarias al tratamiento⁴⁸.

Las consecuencias parecen tener un alcance mucho mayor cuando se produce una bacteriemia, es decir, las bacterias de la placa pasan a la circulación sanguínea por medio de actividades diarias como ingerir alimentos o el cepillado de dientes, y permanecen en ésta hasta que son eliminadas por el sistema inmunitario. Estas reacciones inmunitarias locales tienen efectos secundarios sobre los tejidos adyacentes y consecuencias como la lesión de las paredes vasculares o contracciones de los músculos lisos. En los ensayos realizados con animales

Fundamentos

Para que una inflamación local como la periodontitis crónica influya en la aparición de procesos patológicos a distancia en otras regiones del cuerpo es necesaria la presencia de indicios de dicha inflamación en el sistema circulatorio. En la periodontitis puede tratarse de los microorganismos presentes en grandes cantidades y con una amplia variedad en la película biológica (fig. 2), y

de experimentación se ha podido demostrar que la presencia de bacterias periodontopatógenas en el sistema circulatorio iba asociada tanto a alteraciones vasculares ateroscleróticas^{34,47} como a un menor crecimiento fetal y a una diseminación placentaria³⁵.

Otro mecanismo que podría vincular la periodontitis con la aparición de procesos patológicos fuera de la cavidad oral lo constituyen niveles séricos elevados de mediadores de la inflamación, como son interleucina 1 e IL 6, el factor de necrosis tumoral alfa, la proteína C reactiva (CRP), la proteína amiloide A sérica (SAA) y la ceruloplasmina^{9,32,45}. Por otro lado, los pacientes afectos de periodontitis presentan niveles altos de colesterol total y de colesterol LDL²⁵, y presentan además una tendencia marcada a la agregación plaquetaria¹⁸ y a sufrir alteraciones de la función endotelial de las paredes arteriales⁴. Por consiguiente, los efectos de una periodontitis se pueden detectar en todo el cuerpo, lo que indica que se dan las condiciones básicas para que aparezcan enfermedades en otros lugares del organismo.

Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares resultan de la compleja interacción de una gran cantidad de factores. En una serie de estudios prospectivos grandes se identificaron como factores de riesgo principales el tabaquismo, la hipertensión, la hiperlipidemia, la diabetes mellitus, el sobrepeso, el sedentarismo, la edad y la historia familiar. A pesar de los grandes esfuerzos realizados por fomentar la prevención en las últimas décadas, la mortalidad por enfermedades cardiovasculares ha permanecido prácticamente invariable. Este hecho ha atraído la atención hacia el papel que posiblemente desempeñan las infecciones⁴⁶. Entre otros, *Porphyromonas gingivalis* se plantea, junto con el citomegalovirus y el virus del herpes simple, como uno de los principales desencadenantes de reacciones inflamatorias intravasculares⁵⁰.

Resulta indiscutible el hecho de que en pacientes con periodontitis se registra con mayor frecuencia la presencia de bacteriemias²⁷, que se asocian a un aumento potencial del riesgo de enfermedad vascular. Sin embargo, este mecanismo no parece ser tan dominante, ya que en estudios de gran envergadura de base poblacional no se ha podido establecer una relación clara entre la periodontitis y las enfermedades cardiovasculares. El resultado de los análisis de datos depende mucho más de la elección del modelo estadístico y de cómo y con qué precisión se incluyen los distintos factores de riesgo clásicos en el modelo de cálculo. Dado que determini-

nados factores como el tabaquismo aumentan el riesgo de padecer tanto un infarto de miocardio como una periodontitis, esta variable desempeña un papel decisivo en el resultado del análisis de datos. Pero también otros factores de riesgo comunes, los denominados «factores de confusión», como puede ser un estilo de vida saludable, influyen en el resultado de los grandes estudios en función del grado de validez y minuciosidad con el que estos parámetros han sido calculados e incluidos en el análisis de datos. Sólo así se explica cómo el análisis del mismo conjunto de datos realizado en dos publicaciones distintas ha podido llevar a resultados contradictorios^{10,19}.

La mayoría de los autores de los trabajos de revisión publicados hasta el momento concluyen que la periodontitis contribuye a elevar ligeramente, en aproximadamente un 20%, el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares^{50,56}. Sin embargo, actualmente no existen pruebas que demuestren esta relación. Para ello sería preciso elaborar los denominados estudios de intervención, en los que un grupo de pacientes con periodontitis y enfermedades cardiovasculares recibiría tratamiento periodontal y otro grupo de pacientes permanecería sin tratamiento. Los períodos de seguimiento necesarios para evaluar el efecto sobre la tasa de recidivas de infartos de miocardio, por ejemplo, se extenderían a varios años. No obstante, puesto que la periodontitis es una enfermedad independiente que puede ser tratada, privar al grupo control del tratamiento correspondiente no sería éticamente justificable.

Por todo ello en la actualidad sólo se han publicado estudios que describen cambios en marcadores como la proteína C reactiva⁷ o la función endotelial de los vasos⁶¹ secundarios al tratamiento de la periodontitis en comparación con un grupo control. En ambos casos se pudo demostrar un efecto positivo. En otro estudio de intervención, en cambio, no se registró una disminución de los niveles séricos de proteína C reactiva después de haber tratado la periodontitis²⁰. Se puede encontrar una posible explicación a estos resultados contradictorios en el modelo patogénico de Beck et al⁵, en el que se hace depender la influencia patológicamente relevante de la periodontitis sobre los vasos sanguíneos de una predisposición genética a una reacción inflamatoria exagerada. Por el momento los conocimientos de que se dispone sobre tales predisposiciones genéticas son sólo fragmentarios. Esto hace que no se pueda descartar que diversas etnicidades o determinadas selecciones meramente casuales de los participantes en el estudio influyan considerablemente en el resultado sin que por el momento sea posible reconocer o evitar este hecho.

Enfermedades cerebrovasculares

A diferencia de lo que sucede con las enfermedades cardiovasculares, las causas de las isquemias cerebrales son muy variadas. Se suelen clasificar en cinco grupos:

- Estenosis de la arteria carótida y de otras arterias que irrigan el cerebro
- Embolias de origen cardiaco
- Microangiopatías
- Otras causas
- Causas desconocidas

También en el caso de las enfermedades cerebrovasculares, además de los factores de riesgo clásicos, las infecciones son aceptadas cada vez más como posible factor etiopatológico. Se considera que las infecciones agudas, como la meningitis bacteriana³³, las neuroborreliosis³⁹ o las infecciones por Rickettsia⁵⁹, ejercen una influencia demostrada. El efecto de las infecciones crónicas también ha sido demostrado en diversos estudios¹⁶. La mayoría de los estudios de base poblacional dan como resultado que también la periodontitis duplica o triplica el riesgo de padecer enfermedades cerebrovasculares^{5,13,15,62}. No obstante, los estudios en los que se preguntó a los pacientes sobre la presencia de una periodontitis dieron como resultado un aumento del riesgo mucho menor^{1,24}.

En la mayoría de los estudios publicados no se diferencia entre las distintas causas de accidentes cerebrovasculares, dado que no se ha recabado la información necesaria para hacerlo. Tales análisis de subgrupos se llevaron a cabo sólo en el estudio de casos y controles de Heidelberg, en el que la exploración periodontal se realizó pocos días después de que se produjera el accidente cerebrovascular. Se demostró que en el grupo de las estenosis arteriales apenas existía relación con la gravedad de la periodontitis, mientras que en presencia de ictus cardioembólicos e isquemias de etiología poco clara, dicha relación era mucho más evidente^{13,15}. Tampoco se han publicado hasta el momento estudios de intervención sobre la relación entre la periodontitis y las enfermedades cerebrovasculares, dado que la investigación requeriría un período de varios años y, por consiguiente, se plantearía el mismo dilema ético que en el caso de las enfermedades cardiovasculares.

Complicaciones gestacionales y riesgo de parto prematuro

Las complicaciones gestacionales y los partos prematuros también se producen como consecuencia de la compleja interacción de una gran cantidad de factores, entre los que

se encuentran el tabaquismo²⁹, el consumo de drogas y de alcohol², un estatus socioeconómico bajo⁴⁰ y problemas físicos y psíquicos⁵⁴. En partos prematuros antes de las 32 semanas de gestación, se considera que las infecciones agudas desempeñan un papel claro y demostrado³⁸, siendo considerado un posible mecanismo patológico el desencadenamiento de contracciones de los músculos lisos por la reacción inmunitaria inducida por bacterias en el útero¹⁴. Tal y como sucede con las enfermedades cardiovasculares, los estudios epidemiológicos registran resultados contradictorios en cuanto a una posible relación entre las complicaciones gestacionales y la periodontitis. Los resultados de algunos grupos de trabajo muestran una asociación clara²⁶, lo que sin embargo no sucede con otros grupos^{8,44}. Ni el tamaño y la calidad de los estudios ni las características de las mujeres incluidas ofrecen indicios sobre la relación real existente entre la periodontitis y las complicaciones gestacionales⁴¹.

A diferencia de las enfermedades cardio y cerebrovasculares, en los estudios de intervención en mujeres embarazadas que padecen periodontitis los períodos de observación son tan cortos, que un aplazamiento del tratamiento periodontal en el grupo de control resulta justificable desde el punto de vista ético. Hasta el momento se han publicado los resultados de tres estudios de intervención. Uno de los trabajos publicados hacía referencia a un riesgo cuatro veces menor con tratamiento periodontal³⁷, mientras que los otros dos no pudieron demostrar una influencia estadísticamente significativa del tratamiento de la periodontitis^{22,42}. En consecuencia, tampoco en el caso de una posible relación entre la periodontitis y las complicaciones gestacionales o el riesgo de parto prematuro se dispone de la cantidad de información suficiente como para realizar una valoración concluyente.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus se considera desde hace muchos años un factor de riesgo de periodontitis, dado que en presencia de hiperglucemia los procesos inflamatorios cursan con un potencial de destrucción mayor⁵¹. Por otro lado, las inflamaciones influyen sobre el estado diabético, puesto que en presencia de inflamación, disminuye la captación de glucosa mediada por la insulina en los músculos esqueléticos^{30,31,36}. Ante tal situación, parece de nuevo plausible que la periodontitis pueda constituir un factor de riesgo de diabetes. En estudios a largo plazo se constató un empeoramiento de los valores de glucemia en pacientes con periodontitis⁶⁰ y una mortalidad significativamente superior en diabéticos con periodontitis grave⁵³.

A raíz de tales resultados, hasta el momento se han llevado a cabo nueve estudios de intervención para establecer el papel causal de la periodontitis en casos de diabetes mellitus, en especial porque también en este caso los períodos de observación relativamente cortos (de unos pocos meses) hacen éticamente justificable la elaboración de estudios controlados. En seis estudios el tratamiento de la periodontitis consistió exclusivamente en la limpieza mecánica de las superficies radiculares. En cuatro de estos estudios no se detectó efecto alguno del tratamiento de la periodontitis sobre los valores de glucemia^{3,6,57,58}. En un estudio de un año de duración no se encontraron efectos estadísticamente significativos después de cuatro meses, aunque al menos se constató una tendencia a la disminución de los niveles de glucemia en el grupo que recibió tratamiento²³. Sólo en un estudio con intervenciones exclusivamente mecánicas se menciona un efecto claramente positivo sobre el estado diabético de los pacientes pertenecientes al grupo que recibió tratamiento²⁸. En vista de los resultados excepcionales de este estudio, no se puede descartar que éstos hayan sido fruto de un cambio de conducta de los pacientes del grupo sometido a tratamiento por motivos relacionados con el estudio clínico.

Otros tres estudios de intervención arrojaron resultados coincidentes que determinaron un efecto positivo. No obstante, el tratamiento incluía la administración adicional sistémica del antibiótico doxiciclina^{17,43,52}, de modo que, de nuevo, no queda claro si el efecto terapéutico se debió a la remisión de la inflamación o a un efecto directo del antibiótico sobre el páncreas. Por esa razón no sor-

prende que un trabajo de revisión sistemática publicado recientemente haya constatado una ligera disminución (aunque estadísticamente no significativa) del nivel de glucemia debida al tratamiento de la periodontitis²¹. Por los motivos mencionados, y a pesar de contar con un mayor número de estudios de intervención en comparación con los cuadros clínicos restantes, no es posible demostrar el papel causal de la periodontitis en la aparición ni en la evolución de la diabetes mellitus.

Evaluación

Llama la atención que a pesar de los esfuerzos realizados durante prácticamente veinte años por mostrar una relación causal entre la periodontitis y las enfermedades generales, todavía no se disponga de pruebas que demuestren tal hipótesis, aunque existan diversos mecanismos patológicos y ensayos realizados con animales de experimentación que denotan la plausibilidad de la misma. El motivo de ello es que tanto la periodontitis como las enfermedades mencionadas aparecen como consecuencia de una compleja interacción de diversos factores. Pero desde la Ilustración somos presos del pensamiento lineal basado en el principio de causa-efecto e intentamos explicar la aparición y la evolución de las enfermedades con ayuda de modelos patogénicos cofactoriales⁴⁹. Sin embargo, esta estrategia se ve muy limitada, puesto que los distintos factores no sólo influyen directamente en la enfermedad, sino que también influyen unos sobre otros.

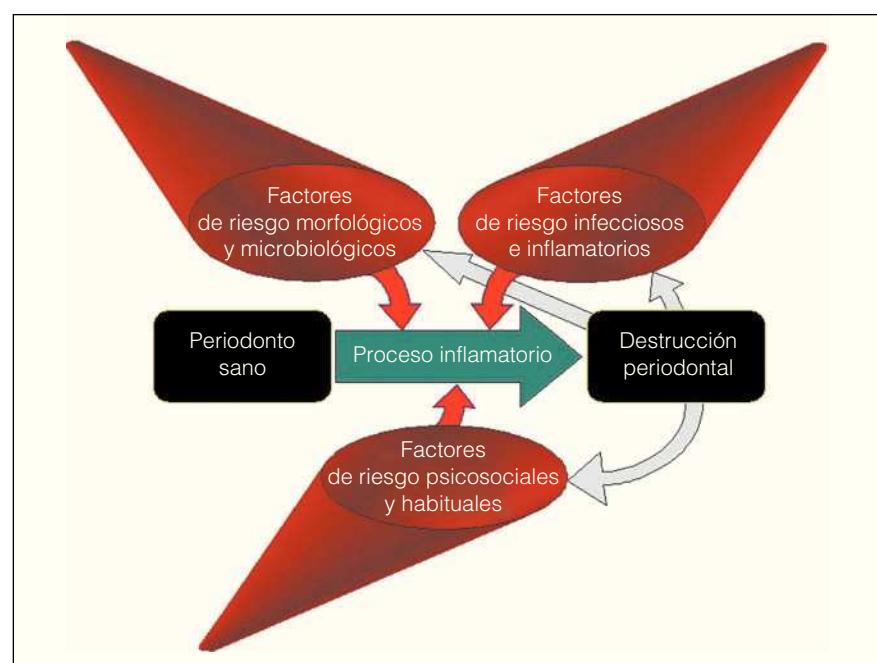


Figura 3. Modelo patogénico estocástico de la periodontitis¹².

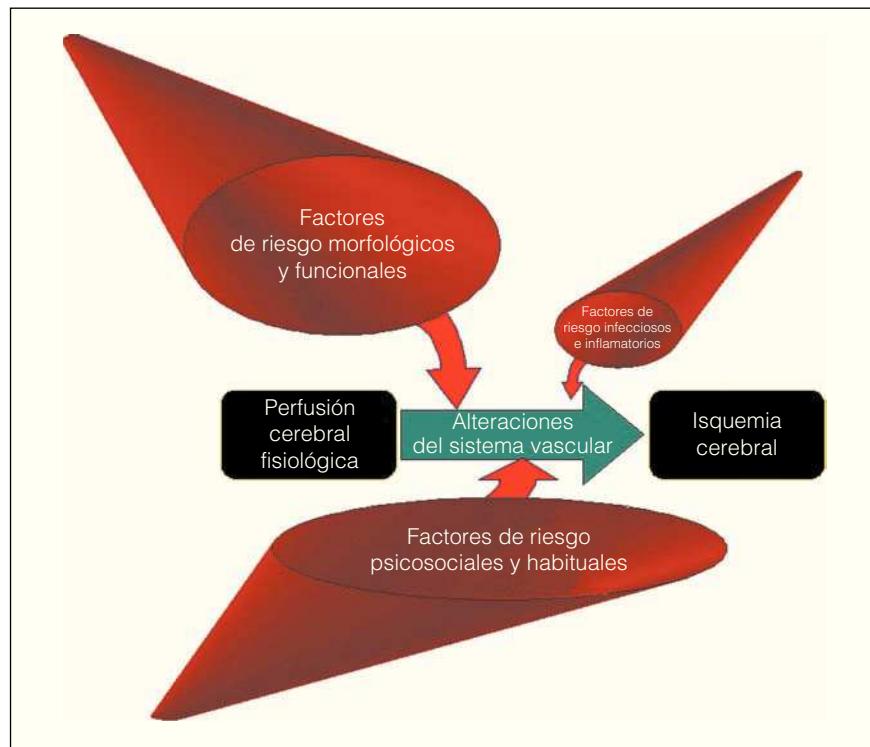


Figura 4. Modelo patogénico estocástico de las isquemias cerebrales¹².

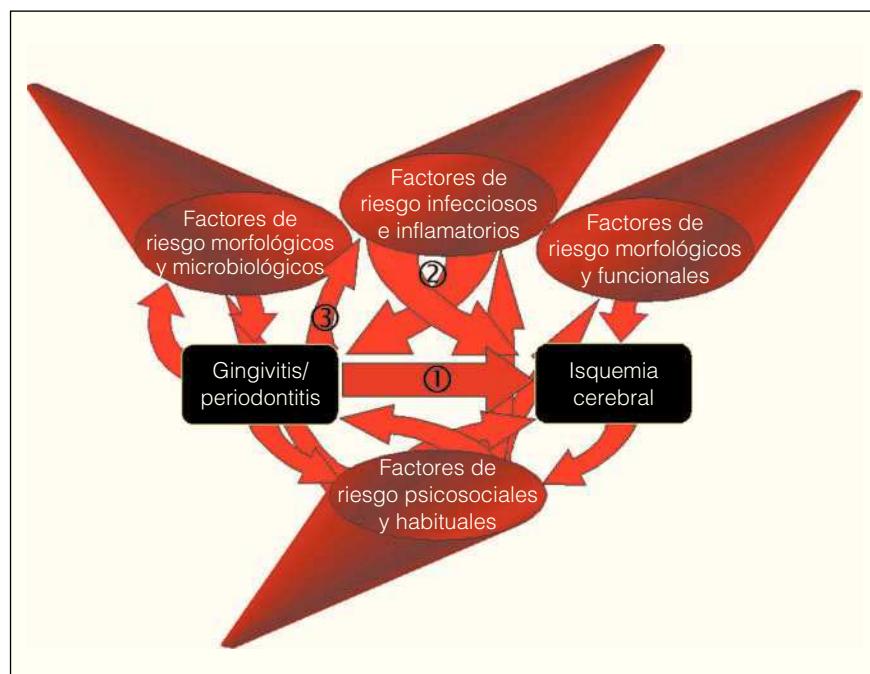


Figura 5. Modelo patogénico de las interacciones entre periodontitis e isquemia cerebral incluidos sus factores de riesgo¹².

Por consiguiente, para entender los problemas en la argumentación de un papel causal de la periodontitis en la etiología y patogenia de otras enfermedades complejas, se debe aceptar en primer lugar que los distintos factores de riesgo influyen en la aparición de la enfermedad en distinta medida y en dependencia de otros factores de

riesgo. En tal modelo de riesgo (fig. 3) no se conoce una causa real de la enfermedad, sino que sólo la combinación individual de factores decide sobre la aparición o no de una periodontitis y sobre su evolución¹². También se pueden elaborar modelos similares para las enfermedades cerebrovasculares (fig. 4). Si se relacionan los modelos de

riesgo (fig. 5), se evidencian diversas formas en las que los distintos factores, como el tabaquismo, influyen directamente sobre las dos enfermedades, cómo determinados factores subyacentes, como las variantes genéticas en el control de la reacción inmunitaria, refuerzan la capacidad lesiva sistémica de inflamaciones locales, o bien cómo la periodontitis se convierte directamente en un factor de riesgo independiente a causa de la aparición frecuente de bacteriemias.

En estos momentos, los conocimientos disponibles sobre tales condiciones marco son, sin embargo, fragmentarios. Esto hace que los resultados de todos los estudios cuyo diseño se basa en una perspectiva lineal sean difíciles de interpretar y que estudios con el mismo diseño puedan arrojar resultados divergentes, puesto que no se conocen las condiciones marco relevantes. Por todo ello no sorprende que algunos autores exijan incluso reconsiderar la estructura jerárquica de los diferentes diseños de estudio que se aplica habitualmente en la era de la medicina basada en la evidencia¹¹.

En resumen se puede afirmar que la comunidad científica coincide ampliamente en que las inflamaciones crónicas, incluida la periodontitis, influyen sobre otras patologías, como las enfermedades cardio y cerebrovasculares, las complicaciones gestacionales y la diabetes mellitus. Sin embargo, existe una gran discrepancia sobre hasta qué punto y en qué condiciones dicha influencia adquiere relevancia para la enfermedad, es decir, contribuye realmente como causa a la aparición o al agravamiento de las enfermedades mencionadas. Se puede afirmar con seguridad que la profilaxis y el tratamiento de la periodontitis no perjudican el estado general de salud. Sin embargo, todavía no es posible cuantificar su efecto positivo.

Bibliografía

- Abnet CC, Qiao YL, Dawsey SM, Song ZW, Taylor PR, Mark SD. Tooth loss is associated with increased risk of total death and death from upper gastrointestinal cancer, heart disease, and stroke in a Chinese population-based cohort. *Int J Epidemiol* 2005;34:467-474.
- Albertsen K, Andersen AM, Olsen J, Gronbaek M. Alcohol consumption during pregnancy and the risk of preterm delivery. *Am J Epidemiol* 2004;159:155-161.
- Aldridge JP, Lester V, Watts TL, Collins A, Viberti G, Wilson RF. Single-blind studies of the effects of improved periodontal health on metabolic control in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1995;22:271-275.
- Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, van Dyke TE, Vita JA. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1245-1249.
- Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67:1123-1137.
- Christgau M, Palitzsch KD, Schmalz G, Kreiner U, Frenzel S. Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological, and immunological results. *J Clin Periodontol* 1998;25:112-124.
- D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodontal Res* 2004;39: 236-241.
- Davenport ES, Williams CE, Sterne JA, Murad S, Sivapathasundram V, Curtis MA. Maternal periodontal disease and preterm low birthweight: case-control study. *J Dent Res* 2002;81:313-318.
- De Nardin E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Ann Periodontol* 2001;6:30-40.
- DeStefano R, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russel CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Br Med J* 1993;306:688-691.
- Dietrich T, Garcia RI. Associations between periodontal disease and systemic disease: evaluating the strength of the evidence. *J Periodontol* 2005;76:2175-2184.
- Dörfer CE. Oral inflammation and systemic health: is the association only an artefact? *Int J Dent Hyg* 2006;4:26-33.
- Dörfer CE, Becher H, Ziegler CM et al. The association of gingivitis and periodontitis with cerebral ischemia. *J Clin Periodontol* 2004;31:396-401.
- Goldenberg RL, Andrews WW, Hauth JC. Choriodecidua infection and preterm birth. *Nutr Rev* 2002;60:S19-S25.
- Grau AJ, Becher H, Ziegler CM et al. Periodontitis as a risk factor for cerebral ischemia. *Stroke* 2004;35:496-501.
- Grau AJ, Buggle F, Heindl S et al. Recent infection and cerebrovascular ischemia. *Stroke* 1995;26:373-379.
- Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T et al. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol* 1997;68:713-719.
- Herzberg MC, Myer MW. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67:1138-1142.
- Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, Derouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *J Am Med Assoc* 2000; 284:1406-1410.
- Ide M, Jagdev D, Coward PY, Crook M, Barclay GR, Wilson RF. The short-term effects of treatment of chronic periodontitis on circulating levels of endotoxin, C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6. *J Periodontol* 2004;75:420-428.
- Janket SJ, Wightman A, Baird AE, van Dyke TE, Jones JA. Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. *J Dent Res* 2005;84: 1154-1159.
- Jeffcoat MK, Hauth JC, Geurs NC et al. Periodontal disease and preterm birth: results of a pilot intervention study. *J Periodontol* 2003;74:1214-1218.
- Jones JA, Miller DR, Wehler CJ et al. Does periodontal care improve glycemic control? The Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Clin Periodontol* 2007;34:46-52.
- Joshiwara KJ, Hung HC, Rimm EB, Willett WC, Ascherio A. Periodontal disease, tooth loss, and incidence of ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:47-52.
- Katz J, Flugelman MY, Goldberg A, Heft M. Association between periodontal pockets and elevated cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Periodontol* 2002;73:494-500.
- Khader YS, Ta'ani Q. Periodontal disease and the risk of preterm birth and low birth weight: a meta-analysis. *J Periodontol* 2005; 76:161-165.
- Kinane DF, Riggio MP, Walker KF, MacKenzie D, Shearer B. Bacteremia following periodontal procedures. *J Clin Periodontol* 2005;32:708-713.

28. Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdogan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2005;32:266-272.
29. Kyrklund-Blomberg NB, Granath F, Cnattingius S. Maternal smoking and causes of very preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:572-577.
30. Lang CH. Rates and tissue sites of noninsulin- and insulin-mediated glucose uptake in diabetic rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;199:81-87.
31. Lang CH, Dobrescu C, Bagby GJ. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology* 1992;130:43-52.
32. Lappin DF, McGregor AM, Kinane DF. The systemic immune response is more prominent than the mucosal immune response in the pathogenesis of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2003;30:778-786.
33. Leiguarda R, Berthier M, Starkstein S, Nogués M, Lylyk P. Ischemic infarction in 25 children with tuberculous meningitis. *Stroke* 1988;19:200-204.
34. Li L, Messas E, Batista EL Jr, Levine RA, Amar S. *Porphyromonas gingivalis* infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation* 2002;105:861-867.
35. Lin D, Smith MA, Elter J et al. *Porphyromonas gingivalis* infection in pregnant mice is associated with placental dissemination, an increase in the placental Th1/Th2 cytokine ratio, and fetal growth restriction. *Infect Immun* 2003;71:5163-5168.
36. Ling PR, Bistrian BR, Mendez B, Istfan NW. Effects of systemic infusions of endotoxin, tumor necrosis factor, and interleukin-1 on glucose metabolism in the rat: relationship to endogenous glucose production and peripheral tissue glucose uptake. *Metabolism* 1994;43:279-84.
37. Lopez NJ, Da Silva I, Ipinza J, Gutierrez J. Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth weight in women with pregnancy-associated gingivitis. *J Periodontol* 2005;76:2144-2153.
38. Martius JA, Steck T, Oehler MK, Wulf KH. Risk factors associated with preterm (<37+0 weeks) and early preterm birth (<32+0 weeks): univariate and multivariate analysis of 106 345 singleton births from the 1994 statewide perinatal survey of Bavaria. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;80: 183-189.
39. May EF, Jabbari B. Stroke in neuroborreliosis. *Stroke* 1990;21: 1232-1235.
40. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A et al. The preterm prediction study: a clinical risk assessment system. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1885-1893.
41. Michalowicz BS, Durand R. Maternal periodontal disease and spontaneous preterm birth. *Periodontol* 2000 2007; 44:103-112.
42. Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AI et al. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med* 2006;355: 1885-1894.
43. Miller LS, Manwell MA, Newbold D et al. The relationship between reduction in periodontal inflammation and diabetes control: a report of 9 cases. *J Periodontol* 1992;63: 843-848.
44. Moore S, Ide M, Randhawa M, Walker JJ, Reid JG, Simpson NA. An investigation into the association among preterm birth, cytokine gene polymorphisms and periodontal disease. *BJOG* 2004;111:125-132.
45. 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; 72:1221-1227.
46. O'Connor S, Taylor C, Campbell LA, Epstein S, Libby P. Potential infectious etiologies of atherosclerosis: a multifactorial perspective. *Emerg Infect Dis* 2001;7:780-787.
47. Offenbacher S, Madianos PN, Champagne CM et al. Periodontitis-atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. *J Periodontal Res* 1999;34:346-352.
48. Oshowo A, Gillam D, Botha A et al. *Helicobacter pylori*: The mouth, stomach, and gut axis. *Ann Periodontol* 1998;3:276-280.
49. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Konman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol* 2000 1997;14: 216-248.
50. Paquette DW, Brodala N, Nichols TC. Cardiovascular disease, inflammation and periodontal infection. *Periodontol* 2000 2007;44:133-126.
51. Pickup JC, Crook MA. Is type 2 diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998;41:1241-1248.
52. Promsudthi A, Pimapansri S, Deerchanawong C, Kanchanavasita W. The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects. *Oral Dis* 2005;11:293-298.
53. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:27-32.
54. Saurel-Cubizolles MJ, Zeitlin J, Lelong N et al. Employment, working conditions and preterm birth: results from the Europop case-control survey. *J Epidemiol Community Health* 2004;58:395-401.
55. Scannapieco FA. Role of oral bacteria in respiratory infection. *J Periodontol* 1999;70: 793-802.
56. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:38-53.
57. Seppälä B, Seppälä M, Ainamo J. A longitudinal study on insulin-dependent diabetes mellitus and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1993;20:161-165.
58. Smith GT, Greenbaum CJ, Johnson BD, Persson GR. Short-term responses to periodontal therapy in insulin-dependent diabetic patients. *J Periodontol* 1996;67:794-802.
59. Swain RH. Rickettsial infections. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (eds). *Handbook of neurology* Vol 34. Infections of the nervous system. Part II. Amsterdam: North Holland, 1978:641-649.
60. Taylor GW, Burt BA, Becker MP et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1996;67: 1085-1093.
61. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007; 356:911-920.
62. Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Falkner KL, Dorn JP, Sempos CT. An examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors. Serum total and HDL cholesterol, C-reactive protein and plasma fibrinogen. *Am J Epidemiol* 2000; 85:180-189.