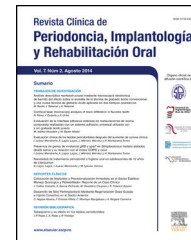




Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral

www.elsevier.es/piro



EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES EN AMÉRICA LATINA

Las enfermedades periodontales como enfermedades crónicas no transmisibles: Cambios en los paradigmas



Alicia Morales^a, Joel Bravo^a, Mauricio Baeza^a, Fabiola Werlinger^b y Jorge Gamonal^{a,c,*}

^a Departamento de Odontología Conservadora, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, Chile, Chile

^b Unidad de Salud Pública, Instituto de Investigación en Ciencias Odontológicas, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, Chile, Chile

^c Centro de Epidemiología y Vigilancia de las Enfermedades Bucales (CEVEB)

Recibido el 14 de junio de 2016; aceptado el 10 de julio de 2016

Disponible en Internet el 30 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

Enfermedad crónica;
Gingivitis;
Periodontitis;
Enfermedades periodontales;
Factores de riesgo

Resumen Las enfermedades periodontales (gingivitis y periodontitis) son un problema de salud pública debido a su alta prevalencia, su impacto en la calidad de vida y los altos costos que implica su tratamiento. Sus principales factores e indicadores de riesgo son compartidos con las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT). Además, la presencia de enfermedad periodontal en un paciente con ECNT puede contribuir a su exacerbación y/o desarrollo, a través de diversos mecanismos patogénicos, y el tratamiento de la condición periodontal genera una reducción de la inflamación sistémica. Debido a lo anterior, las enfermedades periodontales deben considerarse como una ECNT, y se debe trabajar en la creación, desarrollo e implementación de medidas de promoción de la salud y de prevención de ellas y participar activamente de las propuestas ya emanadas desde aquellas ECNT que tienen como objetivo a los mismos indicadores/factores de riesgo de las enfermedades periodontales.

© 2016 Sociedad de Periodoncia de Chile, Sociedad de Implantología Oral de Chile y Sociedad de Prótesis y Rehabilitación Oral de Chile. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Chronic disease;
Gingivitis;
Periodontitis;
Periodontal diseases;
Risk factors

Periodontal disease as a chronic non transmissible diseases: Paradigm shift

Abstract Periodontal diseases (gingivitis and periodontitis) are a public health problem. They are highly prevalent, they affect life quality and their treatment is expensive. Their principal risk factors and indicators are shared with chronic non transmissible diseases (NTCD). Also, the presence of periodontal disease could exacerbate or initiate the development of a NTCD. Furthermore, Periodontal treatment results in systemic inflammation reduction. According to above explained, periodontal diseases should be considered as NTCD. It is highly advisable to

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jgamonal@odontologia.uchile.cl (J. Gamonal).

focus on development, building and its implementation of periodontal prevention practices and communications. Moreover, it is advisable to participate in NTPD prevention programs, which targets same periodontal diseases risk factors and indicators.

© 2016 Sociedad de Periodoncia de Chile, Sociedad de Implantología Oral de Chile y Sociedad de Prótesis y Rehabilitación Oral de Chile. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Epidemiología de la enfermedad periodontal

Las enfermedades bucales son entendidas actualmente como un problema de salud pública a nivel mundial¹⁻³. Es así que se ha reportado que la inflamación gingival se presentaría en el 99% de los adultos⁴ mientras que la prevalencia de periodontitis alcanzaría un 30%⁵, solo superada por la caries dental no tratada con prácticamente el 100% de los adultos afectados⁶.

Tanto la gingivitis como la periodontitis, son enfermedades periodontales de condición inflamatoria asociadas a la formación y persistencia del biofilm subgingival bacteriano en la superficie dentaria. La gingivitis es la primera manifestación patológica de la respuesta inmune-inflamatoria del individuo al biofilm, caracterizada por la presencia de inflamación gingival en ausencia de pérdida de inserción clínica⁷, siendo reversible si se procede a la eliminación del biofilm. Sin embargo, si este persiste, la gingivitis se hace crónica, pudiendo progresar a periodontitis⁸, etapa caracterizada por la presencia de inflamación gingival en sitios donde se ha producido la migración apical del epitelio de unión, acompañado por la destrucción irreversible de los tejidos de inserción del diente⁹ y que constituye una de las principales causas de pérdida dentaria³.

Chile no es ajeno a esta realidad. La prevalencia de pérdida de inserción ≥ 5 mm se encuentra en más del 58% de la población adulta¹⁰, posicionándola como la segunda causa de pérdida dental¹¹, lo que agrega otros elementos de relevancia en su concepción más global, como el consecuente impacto negativo en la calidad de vida de la personas¹² y la generación de altos costos para su intervención¹¹. Esta realidad nos ha llevado a revisar la forma en la que actualmente debemos comprender las enfermedades bucales dentro el contexto de salud general, entendiéndola como un componente indispensable que no solo influye en el bienestar físico^{13,14} y que exige cambios profundos en la forma de ejercer la odontología en nuestro país¹⁴.

Factores e indicadores de riesgo de enfermedad periodontal

El factor causal de la gingivitis es la presencia de placa supragingival. Sin embargo, esta no generará necesariamente la destrucción de los tejidos de soporte periodontal. Es necesaria una serie de otras condiciones involucradas en la modificación de la respuesta inmune-inflamatoria del hospedero para que esta progrese a periodontitis, condiciones que pueden corresponder a factores locales, sistémicos

y/o medioambientales¹⁵ comunes a una serie de otras morbilidades¹⁶.

Se ha establecido, por ejemplo, la participación directa del hábito tabáquico y la diabetes mellitus en la progresión de la pérdida de los tejidos de soporte dental. Es decir que fumadores y diabéticos no controlados presentarían una mayor prevalencia, severidad y extensión de la destrucción de los tejidos periodontales^{16,17}.

De la misma manera, el consumo de alcohol^{16,18}, dietas ricas en ácidos grasos saturados y azúcares, y baja en grasas poliinsaturadas, fibra y vitamina A, C y E¹⁹, generan un aumento en la severidad de las enfermedades periodontales. La obesidad también contribuiría en ese sentido a través de la inflamación sistémica producida por la producción de adipocinas sumado a los hábitos de una dieta nociva²⁰.

Otro indicador de riesgo involucrado sería el estrés, el cual además de los mecanismos fisiopatológicos por los cuales puede generar una alteración directa de la respuesta inmune, puede intervenir a través de las conductas no saludables, que aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad periodontal²¹.

Finalmente, además de estos factores de riesgo, se ha descrito la participación de determinantes sociales como el nivel socioeconómico bajo, que también aumentaría la probabilidad de desarrollar destrucción periodontal²².

Relación entre enfermedad periodontal y enfermedades crónicas no transmisibles

Las denominadas enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), tales como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la diabetes y las enfermedades respiratorias crónicas, son las responsables de 2 tercios de las muertes en el mundo²³⁻²⁵, afectando además no solo el nivel de salud de los individuos sino también involucrando un elevado costo socioeconómico en su tratamiento^{23,24}.

Entendidas como aquellas enfermedades de larga duración y por lo general de progresión lenta¹⁶, involucran dentro de sus factores de riesgo, así como varios de sus determinantes, los mismos que afectan a la enfermedad periodontal, como el exceso en el consumo de azúcar y de alcohol, hábito tabáquico, dieta rica en grasa y sal, obesidad, estrés y depresión, factores genéticos y determinantes socioeconómicos^{23,26-29}.

Se ha descrito además una significativa asociación entre periodontitis y otras condiciones sistémicas, como el parto prematuro y bajo peso del niño al nacer, la artritis reumatoide y el síndrome metabólico³⁰. Es así que es posible

considerar que la presencia de periodontitis en un paciente con ECNT puede contribuir a su exacerbación y/o desarrollo, a través de diversos mecanismos patogénicos, ya sea por infección directa por patógenos periodontales, ya sea por mecanismos indirectos producto de la patogenia de la periodontitis^{29,30}. Estudios clínicos reportan interesantes resultados respecto al efecto del tratamiento periodontal sobre la reducción de la inflamación sistémica y mejoría en biomarcadores de enfermedad cardiovascular y función endotelial, así como en la disminución de la glucemia de pacientes con diabetes mellitus tipo 2³⁰⁻³³.

Mecanismos patogénicos comunes de las enfermedades periodontales y las enfermedades crónicas no transmisibles

Tanto la gingivitis como la periodontitis se producen debido a la interacción de factores etiológicos heterogéneos, incluyendo la formación de biofilm subgingival, factores sociales y de comportamiento, variaciones genéticas y epigenéticas, cada una de las cuales modula la respuesta inmune-inflamatoria. Aunque las bacterias son necesarias, su sola presencia no es suficiente para explicar el inicio y progresión de la enfermedad³⁴.

La destrucción de los tejidos periodontales blandos y duros asociados a la periodontitis se produce por la activación de la respuesta inmune-inflamatoria frente al desafío bacteriano y por lo tanto el carácter destructivo de la respuesta es determinado principalmente por la naturaleza de la respuesta inmune que se genera.

La estrecha relación de la periodontitis con las ECNT se produce entonces debido a una exacerbada respuesta inflamatoria presentando una alterada respuesta inmune³⁵. Este concepto involucra efectos pleiotrópicos de la respuesta inmune con diferentes manifestaciones, dependiendo de la compleja interacción que se produce entre genes, medio ambiente, estilos de vida y cambios epigenéticos³⁵. Se sabe que son cerca de 57 las condiciones sistémicas que se presuponen asociadas con la enfermedad periodontal, confirmando que la asociación se establece por un mecanismo patogénico común³⁶. La relación con las 4 más relevantes se describe a continuación.

Relación con la diabetes mellitus

Tanto la diabetes mellitus como la periodontitis son enfermedades crónicas. Múltiples estudios han reportado que la diabetes mellitus (tipo 1 y 2) es un factor de riesgo de periodontitis. La diabetes mellitus produce una respuesta hiperinflamatoria a la microbiota periodontal y altera la resolución de la inflamación y la reparación de los tejidos, produciendo un aumento en la severidad y una acelerada destrucción periodontal. En el periodonto de pacientes diabéticos con periodontitis se expresan múltiples receptores celulares de superficie para productos finales de glucación avanzada y sus ligandos, lo que produce una alteración en el metabolismo normal de los tejidos. La asociación es bidireccional, la periodontitis afecta en forma negativa el control glucémico y contribuye al desarrollo de sus complicaciones. El efecto de las infecciones periodontales en el paciente diabético

produce una elevación en los mediadores proinflamatorios, produciendo una exacerbada respuesta a la insulina³².

Relación con la obesidad

La obesidad aumenta significativamente el riesgo de enfermedades metabólicas (diabetes mellitus tipo 2, hígado graso y dislipidemias), desórdenes cardiovasculares (hipertensión, enfermedades coronarias y accidentes vasculares), enfermedades del sistema nervioso central (demencia), apneas obstructivas y diferentes tipos de cáncer. Los adipocitos, las células inmunes y endoteliales, así como los fibroblastos, contribuyen a la liberación de metabolitos, lípidos y péptidos bioactivos, también llamados adipocinas. Estas adipocinas contribuyen a la regulación del apetito, distribución de grasas en el organismo, gasto energético, función endotelial, inflamación, presión sanguínea y hemostasia. Dentro del tejido adiposo regulan la adipogénesis, la migración de células inmunes y la función y metabolismo del adipocito. A nivel sistémico, las adipocinas modifican diferentes procesos biológicos en distintos órganos blancos, como el cerebro, hígado, músculo, vasculatura, corazón, páncreas, sistema inmune y otros. Pueden ejercer efectos específicos sobre una variedad de procesos biológicos incluyendo la respuesta inmune, la inflamación, el metabolismo de la glucosa, la sensibilidad insulínica, la secreción de insulina, la presión sanguínea, la contracción del miocardio, la adhesión celular, la función y crecimiento vascular, la adipogénesis y morfogénesis ósea, el crecimiento, el metabolismo de lípidos, la acumulación de lípidos en el hígado, la regulación del apetito, y otros procesos biológicos. Por lo tanto, las alteraciones en la secreción de adipocinas pueden relacionarse con la obesidad, la inflamación, los desórdenes metabólicos y las comorbilidades cardiovasculares³⁷.

Relación con enfermedad cardiovascular

La enfermedad vascular aterosclerótica o aterosclerosis es la principal causa de muerte en el mundo. Aproximadamente el 30% de las muertes son atribuidas a esta causa³³. La enfermedad vascular aterosclerótica puede causar eventos clínicos agudos y progresar por muchos años, incluyéndose síndromes coronarios agudos, infarto al miocardio y accidente vascular encefálico.

La aterosclerosis es iniciada por una infiltración del endotelio con sustancias grasas la cual puede progresar por décadas. La inflamación sistémica puede ser medida con diversos marcadores inflamatorios, siendo uno de los más estudiados la proteína C reactiva (PCR). Más de una docena de estudios epidemiológicos en individuos sin historia anterior de enfermedad vascular aterosclerótica han reportado que los niveles séricos de PCR son un buen predictor de futuros eventos vasculares, incluyendo infarto al miocardio, accidente vascular encefálico, enfermedad arterial periférica y muerte cardíaca súbita³³.

Entre los marcadores inflamatorios adicionales asociados con la enfermedad cardiovascular se incluye la fosfolipasa-A2 asociada con lipoproteína³⁸, las metaloproteinasas de la matriz y sus inhibidores, las mieloperoxidasas y el fibrinógeno. Otros marcadores inflamatorios, por ejemplo, la IL-6, la molécula-1 de adhesión intercelular soluble, la citocina-1

inhibidora de macrófagos, y el ligando soluble CD-40, se mantienen elevados en aquellos pacientes con un alto riesgo vascular, aunque en menor magnitud que la PCR³³.

La inflamación periodontal es habitualmente asociada con marcadores inflamatorios sistémicos, incluyendo PCR, factor de necrosis tumoral- α , IL-1, IL-6 e IL-8. La inflamación sistémica está asociada con la activación celular involucrando moléculas de adhesión celular, receptores tipo Toll, metaloproteinasas de la matriz y la activación del factor nuclear- $\kappa\beta$. El resultado de esta interacción de factores entre el endotelio, monocitos y plaquetas puede ser proaterogénico, contribuyendo indirectamente a la aterogénesis o a resultados cardiovasculares adversos relacionados con la rotura de la placa ateromatosa en sujetos con periodontitis. Existen también datos que muestran que la inflamación del periodonto produce localmente PCR³³.

Relación con infecciones respiratorias

Se ha postulado que es posible la generación de infecciones respiratorias como consecuencia de bacteriemias, debido a una ruta anatómica directa. La propagación hematógena oral se ve normalmente intensificada cuando existe el compromiso de más de un pulmón, la multiplicidad de lesiones y según la naturaleza de los organismos. Los episodios de bacteriemia serían el resultado de la propagación desde un nicho patógeno oral favorecido por una pobre higiene oral o una reciente manipulación orofaríngea. *Selenomonas* spp., *Streptococos* del grupo *viridans*, *Streptococos intermedius* y *Actinomyces odontolyticus* han sido implicados en el síndrome de estrés respiratorio agudo, infecciones posneumectomía, embolismo pulmonar séptico y abscesos de pulmón, respectivamente. Cabe destacar que la mayoría de los sujetos con tales infecciones respiratorias presentan un compromiso del estado inmune debido a presencia de tumores malignos³⁹.

Las enfermedades periodontales como enfermedades crónicas no transmisibles: Perspectiva

No es desconocido que la periodontitis, al igual que la mayoría de las enfermedades bucodentales, requiere de atención odontológica profesional que no siempre se encuentra disponible para la totalidad de la población. Esto sumado a la alta carga económica que una intervención de esta categoría supone del 5-10% del gasto sanitario total, imponen la implementación de medidas eficaces dirigidas a la prevención y promoción de la salud oral sobre medidas de carácter curativo³.

En Chile esta iniciativa se ha llevado a cabo a partir de distintos programas y prestaciones de servicios asistenciales garantizados, sin embargo, es necesario incorporar además en esta perspectiva su articulación con el resto de las propuestas para ECNT con sus respectivos programas, para maximizar su eficacia en el mediano y largo plazo³ con el compromiso combinado de los profesionales de la salud y de las políticas públicas⁴⁰.

Los antecedentes anteriormente descritos son reconocidos por la Organización Mundial de la Salud, que

actualmente promueve diversas estrategias dirigidas a esta integración enfatizando la instauración de políticas y de promoción de enfoques basados en los factores de riesgo compartidos con las ECNT, de manera que se prevenga en forma simultánea las afecciones bucodentales y las enfermedades crónicas³.

Dentro de esta perspectiva, la invitación es a incorporar las enfermedades periodontales dentro del catastro que conforman las ECNT, participando activamente y de manera conjunta de las propuestas ya establecidas para ellas.

Esto requerirá necesariamente la participación activa de los odontólogos desde una «mirada bidireccional», esto es, no solo contar con profesionales odontólogos capaces de insertarse de manera colaborativa en equipos de salud multidisciplinarios, requisito fundamental del esfuerzo intersectorial en salud, sino que también se involucren en la participación con la comunidad, con un cambio desde las propuestas centradas en el individuo, hacia modelos de intervención de carácter comunitario que promuevan la salud gingival²⁸ y que involucren la participación de otros profesionales de la salud, su equipo y conjuntamente a los actores políticos involucrados en la toma de decisiones.

Financiación

Este estudio fue financiado por FONDECYT 1130570 Y CONICYT-PCHA/ Magíster Nacional/2013-22130172.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Petersen PE, Ogawa H. The global burden of periodontal disease: Towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontol* 2000. 2012;60:15-39.
- Beaglehole R, Benzian H, Crail J, Mackay J. The Oral Health Atlas: Mapping a neglected global health issue. Brighton, U.K: FDI World Dental Education Ltd & Myriad Editions; 2009.
- Fact sheet n. 318. [consultado 7 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/en/>
- Farina R, Scapoli C, Carrieri A, Guarnelli ME, Trombelli L. Prevalence of bleeding on probing: A cohort study in a specialist periodontal clinic. *Quintessence Int* (Berlin, Germany: 1985). 2011;42:57-68.
- Dye BA. Global periodontal disease epidemiology. *Periodontol* 2000. 2012;58:10-25.
- Marcenes W, Kassebaum NJ, Bernabé E, Flaxman A, Naghavi M, Lopez A, et al. Global burden of oral conditions in 1990-2010: A systematic analysis. *J Dent Res*. 2013;92:592-7.
- Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Ann Periodontol*. 1999;4:7-19.
- Schatzle M, Loe H, Burgin W, Anerud A, Boysen H, Lang NP. Clinical course of chronic periodontitis. I. Role of gingivitis. *J Clin Periodontol*. 2003;30:887-901.
- Flemmig TF. Periodontitis. *Ann Periodontol*. 1999;4:32-8.
- Gamonal J, Mendoza C, Espinoza I, Muñoz A, Urzúa I, Aranda W, et al. Clinical attachment loss in Chilean adult population: First Chilean National Dental Examination Survey. *J Periodontol*. 2010;81:1403-10.

11. Gamonal JA, Lopez NJ, Aranda W. Periodontal conditions and treatment needs, by CPITN, in the 35-44 and 65-74 year-old population in Santiago, Chile. *Int Dent J*. 1998;48:96-103.
12. Chile MdSGd. II Encuesta de Calidad de Vida y Salud Chile, 2006. Informe de Resultados. N.º, 2006.
13. Fundamentos de Salud Bucal [acceso 7 Jul 2016]. Disponible en: <http://saludbucal.minsal.cl/fundamentos-de-salud-bucal/>
14. Promoción y Prevención en Salud Bucal [acceso 7 Jul 2016]. Disponible en: <http://saludbucal.minsal.cl/fundamentos-de-salud-bucal/salud-bucal-y-calidad-de-vida/>
15. Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2002;29:177-206.
16. Enfermedades crónicas. Temas de salud [acceso 7 Jul 2016]. Disponible en: http://www.who.int/topics/chronic_diseases/es/
17. Stabholz A, Soskolne WA, Shapira L. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000. 2010;53:138-53.
18. Tezal M, Grossi SG, Ho AW, Genco RJ. The effect of alcohol consumption on periodontal disease. *J Periodontol*. 2001;72:183-9.
19. Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ. Dietary vitamin C and the risk for periodontal disease. *J Periodontol*. 2000;71:1215-23.
20. Jagannathachary S, Kamaraj D. Obesity and periodontal disease. *J Indian Soc Periodontol*. 2010;14:96-100.
21. Bansal J, Bansal A, Shahi M, Kedige S, Narula R. Periodontal emotional stress syndrome: Review of basic concepts, mechanism and management. *Open J Med Psychol*. 2014;3:250-61.
22. Norderyd O, Hugoson A. Risk of severe periodontal disease in a Swedish adult population. A cross-sectional study. *J Clin Periodontol*. 1998;25:1022-8.
23. Beaglehole R, Bonita R, Horton R, Adams C, Alleyne G, Asaria P, et al. Priority actions for the non-communicable disease crisis. *Lancet*. 2011;377:1438-47.
24. Ezzati M, Riboli E. Can noncommunicable diseases be prevented? Lessons from studies of populations and individuals. *Science*. 2012;337:1482-7.
25. Enfermedad que causa más muertes en el mundo [acceso 7 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/features/qa/18/es/>
26. Jin LJ, Armitage GC, Klinge B, Lang NP, Tonetti M, Williams RC. Global oral health inequalities: Task group-periodontal disease. *Adv Dent Res*. 2011;23:221-6.
27. Lim S, Vos T, Flaxman A, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* (London, England). 2012;380:2224-60.
28. Watt RG, Petersen PE. Periodontal health through public health-the case for oral health promotion. *Periodontol* 2000. 2012;60:147-55.
29. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet*. 2005;366:1809-20.
30. Tonetti M, Kornman KS, eds. Periodontitis and systemic diseases: Proceedings of a workshop jointly held by the European Federation of Periodontology and American Academy of Periodontology. *J Periodontol*. 2013; 84 (4 Suppl): S1-S7.
31. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*. 2007;356:911-20.
32. Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: A tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7:738-48.
33. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: Does the evidence support an independent association?: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:2520-44.
34. Offenbacher S, Barros SP, Beck JD. Rethinking periodontal inflammation. *J Periodontol*. 2008;79:1577-84.
35. Loos BG. Periodontal medicine: Work in progress! *J Clin Periodontol*. 2016;43:470-1.
36. Monsarrat P, Blaizot A, Kémoun P, Ravaut P, Nabet C, Sixou M, et al. Clinical research activity in periodontal medicine: A systematic mapping of trial registers. *J Clin Periodontol*. 2016;43:390-400.
37. Fasshauer M, Bluher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36:461-70.
38. Lerman A, McConnell JP. Lipoprotein-associated phospholipase A2: A risk marker or a risk factor? *Am J Cardiol*. 2008;101:11F-22F.
39. Parahitiyawa NB, Jin LJ, Leung WK, Yam WC, Samaranyake LP. Microbiology of odontogenic bacteremia: Beyond endocarditis. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:46-64.
40. Tonetti MS, Eickholz P, Loos BG, Papapanou P, van der Velden U, Armitage G, et al. Principles in prevention of periodontal diseases: Consensus report of group 1 of the 11th European Workshop on Periodontology on effective prevention of periodontal and peri-implant diseases. *J Clin Periodontol*. 2015;42 Suppl 16:S5-11.