

## ¿ES LA ENFERMEDAD PERIODONTAL UN FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR? REVISIÓN DE LA EVIDENCIA EXPERIMENTAL Y CLÍNICA.

*Jorge Hernán Ramírez<sup>1</sup>*

### RESUMEN

Recientes estudios epidemiológicos de riesgo cardiovascular han sugerido una relación entre la enfermedad periodontal con el desarrollo de aterosclerosis. Un mecanismo probable de este vínculo es la alteración de la función endotelial por el estado inflamatorio sistémico de la enfermedad periodontal. La disfunción endotelial en pacientes con enfermedad periodontal ha sido expuesta en varios estudios epidemiológicos de corte transversal y algunos estudios recientes de intervención periodontal.

El impacto del tratamiento periodontal para la prevención de las enfermedades cardiovasculares debe ser aclarado en futuros ensayos clínicos a mayor escala. Sin embargo, la posibilidad de que el tratamiento periodontal disminuye la morbimortalidad cardiovascular puede tener un impacto importante en las políticas de salud pública, donde las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad en Colombia y muchos otros países. El propósito de este artículo es identificar las principales relaciones fisiopatológicas entre la periodontitis y la enfermedad cardiovascular.

**Palabras clave:** Enfermedad cardiovascular, etiología, prevención, enfermedad periodontal, disfunción endotelial.

### SUMMARY

Recent studies addressing cardiovascular risk

factors suggest a relationship between periodontal disease and the development of atherosclerosis. A probable mechanism of this link is the alteration of the endothelial function by the systemic inflammatory state related to periodontal disease. The endothelial dysfunction in patients with periodontal disease has been exposed in several cross-sectional epidemiological studies and some recent studies of periodontal intervention (clinical trials).

The impact of the periodontal treatment in the prevention of cardiovascular diseases has to be clarified in future and bigger clinical trials. Nevertheless, the possibility that the periodontal treatment diminishes cardiovascular morbimortality may have an important impact in public health policies, since cardiovascular diseases are the first cause of mortality in Colombia and many other countries. The aim of this paper is to identify the main physiopathological relationships between periodontitis and cardiovascular disease.

**Keywords:** Cardiovascular disease, aetiology, prevention, periodontal disease, endothelial dysfunction.

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad en la mayoría de los países desarrollados y subdesarrollados del mundo (1, 2). La campaña masiva de programas de promoción y prevención de la salud orienta-

---

1. Medico y Cirujano , Universidad del Valle

dos a disminuir los factores convencionales de riesgo cardiovascular como el tabaquismo, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y la diabetes, no han logrado una reducción significativa en la incidencia de eventos cardiovasculares, y se estima que los factores de riesgo convencionales solo explican aproximadamente un 50% de las enfermedades cardiovasculares en la población general.

En la búsqueda de nuevos factores de riesgo cardiovascular, se han realizado numerosos estudios epidemiológicos que correlacionan el aumento de marcadores inflamatorios como la Proteína C reactiva (CRP) con la incidencia de enfermedades cardiovasculares (3). Otros estudios han encontrado una correlación directa entre la infección por *C. pneumoniae*, una causa frecuente de neumonía adquirida en la comunidad, con enfermedad coronaria (4). Actualmente la búsqueda de factores de riesgo cardiovascular se enfoca en las enfermedades que incluyen un componente infeccioso e inflamatorio.

La periodontitis comprende la pérdida progresiva de la inserción gingival con daño del hueso alveolar. La enfermedad periodontal se acompaña de infección, inflamación local y sistémica motivo por el que puede ser considerada un posible factor de riesgo cardiovascular (5). En este artículo de revisión se describen los principales mecanismos que vinculan la inflamación e infección con enfermedad cardiovascular. Además, se examina la evidencia experimental y clínica que vincula la enfermedad periodontal con aterosclerosis, infarto, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica.

## **INFLAMACIÓN E INFECCIÓN COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

En 1935, Leary utilizó el término “absceso” para describir las lesiones de la placa ateros-

clerótica, debido a la presencia en ella de un infiltrado leucocitario, que sugiere un proceso inflamatorio (6). En la actualidad, existe una amplia evidencia derivada de estudios experimentales y de observación que vinculan a la inflamación con la fisiopatología de la aterosclerosis y la trombosis (7).

La inflamación es además, una característica común de algunos factores de riesgo clásicos para aterosclerosis como la diabetes, el tabaquismo, la dislipidemia y la hipertensión (8).

El vínculo entre infección y aterosclerosis fue propuesto inicialmente por Frothingham en 1911 quien escribió: “La esclerosclerosis de la vejez puede ser simplemente la sumatoria de lesiones originadas de toxinas metabólicas o infecciosas” (9).

Pasaron más de 90 años para que Saikku y col describieran una correlación entre títulos elevados de anticuerpos, IgG e IgA contra *C. pneumoniae*, en relación con enfermedad coronaria (10). Posteriormente, se detectó la presencia por inmunohistoquímica de *C. pneumoniae* en la placa aterosclerótica (11). La asociación entre anticuerpos contra *C. pneumoniae* con enfermedad coronaria, sumado a la presencia de esta bacteria en la placa aterosclerótica, originó el debate de la infección como factor de riesgo cardiovascular.

Se han propuesto dos mecanismos que vinculan la infección con aterosclerosis: 1. Vía indirecta: la infección cursa con un aumento de mediadores inflamatorios y disfunción endotelial, lo que favorece la migración de leucocitos y el desarrollo de aterosclerosis. 2. Vía directa: Se han descrito microorganismos como *C. pneumoniae*, HSV, *H. pylori* y *P. gingivalis* en la placa aterosclerótica. Sin embargo, la asociación causal de estos microorganismos en la placa con la progresión y ruptura del ateroma continúa siendo causa de controversia (12-15).

## **ENFERMEDAD PERIODONTAL COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

El primer estudio de casos y controles que sugirió una correlación entre periodontitis y enfermedad cardiovascular se publicó en 1989 (16). En los últimos 15 años se han realizado múltiples estudios epidemiológicos de casos y controles, prospectivos, transversales y de intervención, para encontrar la asociación entre enfermedad periodontal y enfermedad cardiovascular. A finales de 1990 el hallazgo de organismos periodontopáticos en la placa aterosclerótica, dio inicio a una serie de estudios en cultivos celulares y modelos animales que fueron encaminados a dilucidar los mecanismos fisiopatológicos de estas bacterias en el desarrollo y ruptura del ateroma.

## **INVASIÓN VASCULAR POR PERIODONTOPÁTICOS**

Los estudios experimentales de asociación causal entre enfermedad periodontal con la aterosclerosis se iniciaron en 1999, cuando Dorn y cols (17) demostraron la invasión de *E. corrodens*, *P. gingivalis* y *P. intermedia* en células endoteliales y de músculo liso. Posteriormente, Chiu y cols (18) describieron por primera vez la presencia de *P. gingivalis* y *S. sanguis* por inmunohistoquímica en especímenes obtenidos de carótidas con aterosclerosis. Uno de los hallazgos más relevantes de este trabajo fue la correlación entre *P. gingivalis* y *S. sanguis* con los sitios de apoptosis, ulceración de la placa aterosclerótica y trombosis. En otro estudio, se utilizó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para buscar la presencia de periodontopáticos en 50 especímenes recolectados por endarterectomía carotídea.

Las bacterias estudiadas incluían *A. actinomycetemcomitans*, *B. forsythus*, *P. gingivalis* y *P. intermedia*. La investigación mostró la pre-

sencia de por lo menos uno de los periodontopáticos en el 44% de las 50 muestras de placa ateromatosa (19).

Recientemente, Fiehn y cols. (20) ensayaron el cultivo de siete diferentes bacterias periodontopáticas (*P. gingivalis*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *C. rectus*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythensis* y estreptococos orales) en 24 muestras de placas de ateromas extraídos de arterias femoral y carótida. Pese a la identificación positiva por PCR de periodontopáticos en la placa aterosclerótica, en ninguna de las muestras se logró cultivar estos microorganismos.

## **MECANISMOS ATEROGENICOS DIRECTOS DE LOS ORGANISMOS PERIODONTOPÁTICOS**

Se han propuesto diferentes mecanismos que vinculan la invasión vascular por periodontopáticos con el desarrollo de la placa ateromatosa. La mayoría de los estudios se han realizado con modelos In vivo de animales susceptibles al desarrollo de aterosclerosis, e In vitro con cultivos de células endoteliales sobreinfectadas con *P. gingivalis*. El primer mecanismo fisiopatológico que explica como la enfermedad periodontal puede inducir el desarrollo de aterosclerosis fue descrito por Khlgtian y cols (21) quienes encontraron un aumento en la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, E selectina y P selectina) en cultivos de células endoteliales de cordón umbilical en presencia de *P. gingivalis*. Otros estudios con cultivos de células endoteliales han mostrado que la infección por *P. gingivalis* induce un aumento en la expresión endotelial de la Proteína Quimiotáctica de Monocitos (MCP-1) (22-24), e incrementa la expresión endotelial de la IL-8 (25).

Recientemente, Chou y cols. (26) encontraron que el aumento en la expresión de genes inflamatorios en células endoteliales era producido

por la cepa invasora de *P. gingivalis*, pero no por la cepa mutante no invasora de *P. gingivalis* (fimA) carente de fimbrias. El aumento de la expresión de proteínas inflamatorias en células endoteliales sugiere que la invasión por *P. gingivalis* incrementa la migración vascular de leucocitos y el desarrollo de aterosclerosis.

Conjuntamente con los cambios secundarios a la infección por *P. gingivalis* descritos en las células endoteliales, de la placa aterosclerótica, se han aislado líneas de células T CD4+ y CD8+ específicas para *P. gingivalis* (27). Además, las fimbrias de *P. gingivalis* estimulan receptores de superficie en monocitos como TLR, CD14, y CD11b/CD18 (28, 29). La activación de estos receptores y la presencia de linfocitos T específicos para *P. gingivalis* resulta en una cascada inflamatoria con incremento en la expresión de citoquinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6, y TNF- $\alpha$ ), factores quimiotácticos (IL-8) y migración de leucocitos a la placa.

En la placa aterosclerótica existen células espumosas que se conforman por macrófagos fusionados con depósitos de colesterol en su interior. La *P. gingivalis* induce la captación de LDL y la fusión de macrófagos para formar células espumosas (30-33). Otro mecanismo que vincula la infección por *P. gingivalis* con la aterosclerosis es la expresión bacteriana de la enzima PgPepO, homóloga a la Enzima Convertidora de Endotelinas (ECE-1) (34). La PgPepO tiene la capacidad de producir endotelinas, las cuales son potentes vasoconstrictores vinculados con hipertensión, insuficiencia cardíaca y aterosclerosis (35). La infección por *P. gingivalis* ha sido también sometida a prueba en diferentes modelos animales de aterosclerosis. En estos modelos se ha encontrado que la infección por *P. gingivalis* ocasiona un aumento en la severidad de las lesiones vasculares, en este caso caracterizadas por un mayor infiltrado inflamatorio y depósito de lípidos en la placa ateromatosa (36-41).

## **MEDIADORES INFLAMATORIOS COMO VINCULO ENTRE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y ATEROESCLEROSIS**

La enfermedad periodontal se caracteriza por una marcada respuesta inflamatoria en los tejidos gingivales. Los componentes estructurales de las bacterias periodontopáticas como los lipopolisacáridos (LPS) estimulan la producción local de mediadores inflamatorios como la IL-1, la TNF- $\alpha$ , la IL-6 y la CRP. La inflamación es uno de los principales componentes fisiopatológicos en la enfermedad periodontal, porque aumenta la reabsorción ósea y las células inflamatorias inducen la producción de enzimas que degradan el tejido conectivo como las metaloproteinasas y elastasas.

Los pacientes con enfermedad periodontal presentan un incremento de los niveles séricos de marcadores inflamatorios como la CRP, la IL-1, la IL-6 y la TNF- $\alpha$  (42-44). Estos marcadores se han correlacionado en varios estudios epidemiológicos con un aumento del riesgo cardiovascular (45, 46). Se ha descrito que la inflamación ocasiona una disminución en la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y ciclo-oxigenasa tipo I (COX-1) (47, 48) lo cual incrementa la apoptosis de células endoteliales (49), aumenta la expresión de moléculas de adhesión (50), e incrementa la actividad de la NADPH oxidasa con aumento en la producción radicales libres como el superóxido (O $_2^{\cdot-}$ ) y peroxinitrito (ONOO $^{\cdot-}$ ) (51). Por estos mecanismos la inflamación ocasiona disfunción endotelial, caracterizada por un incremento en la migración de leucocitos y agregación plaquetaria, favoreciendo el desarrollo de la placa aterosclerótica y trombosis.

Amar y col. en un estudio de corte transversal investigaron la vasodilatación mediada por flujo (una medida de la función endotelial) en 26 pacientes con enfermedad periodontal y 29 su-

jetos control. En esta investigación los autores encontraron una menor vasodilatación dependiente del endotelio en pacientes con enfermedad periodontal severa en comparación con el grupo control (52). Recientemente, Seinost y cols. realizaron un estudio de intervención en pacientes con enfermedad periodontal severa. El tratamiento consistió en raspaje y alisado radicular combinado con antibióticos, lo cual mejoró la función endotelial y disminuyó los niveles de marcadores inflamatorios como la CRP (53).

### **ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS DE ENFERMEDAD PERIODONTAL COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

Se han realizado estudios de casos y controles, corte trasversal y longitudinales para buscar la asociación entre la enfermedad periodontal y el riesgo cardiovascular. Debido a la naturaleza multifactorial tanto de la enfermedad periodontal como de la enfermedad cardiovascular, es difícil confirmar una asociación causal por medio de estudios epidemiológicos. Adicionalmente, ambas enfermedades comparten factores de riesgo común como el tabaquismo, lo cual da lugar a factores de confusión que son difíciles de analizar en los modelos multivariados. Los estudios publicados tienen en común los errores metodológicos, siendo la principal deficiencia el control inadecuado de numerosos factores de confusión, lo que puede dar lugar a resultados contradictorios en el análisis multivariado. Otro problema de los estudios son los diferentes criterios para clasificar la severidad de la enfermedad periodontal, así como también la definición de enfermedad cardiovascular (54).

Los meta-análisis de los estudios prospectivos y retrospectivos muestran que la enfermedad periodontal puede incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular en aproximadamente un 20% (95% intervalo de confianza [CI]

1.08-1.32). El riesgo relativo para accidente cerebrovascular parece ser mayor que el de enfermedad coronaria, con una variación de 1.74 (CI 1.08-2.81) y 2.85 (CI 1.78-4.56). Para buscar el riesgo relativo de la asociación entre enfermedad vascular periférica y la enfermedad periodontal sólo se han reportado dos investigaciones, cuyos resultados fueron de 1,41 (CI 1.12-1.77) y 2,27 (CI 1.32-3.90). De estos estudios se puede inferir que existe una relación positiva entre la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, el riesgo relativo es cuantitativamente bajo, lo que puede explicarse por los factores de confusión descritos en la mayoría de los estudios publicados o un efecto real de la enfermedad periodontal en la etiopatogenia de la aterosclerosis (55, 56).

Si se parte la hipótesis de que la infección es un factor de riesgo cardiovascular, la presencia de otros microorganismos diferentes a las bacterias periodontopáticas puede ser un factor de confusión. La sumatoria de las infecciones a las cuales un individuo ha sido expuesto (infectious burden) como factor de riesgo cardiovascular fue descrito por Rupprecht y cols. (57) Estos autores en un estudio prospectivo determinaron la presencia de IgG e IgA para virus herpes simplex tipos 1 y 2, de citomegalovirus, de Epstein-Barr, de Haemophilus influenzae, de Chlamydia pneumoniae, de Mycoplasma pneumoniae y de Helicobacter pylori. La mortalidad por enfermedad cardiovascular se correlacionó de forma directa con el número de microorganismos seropositivos. Desafortunadamente, en este estudio no se tomaron en cuenta los microorganismos periodontopáticos. Los futuros estudios epidemiológicos de observación deberían incluir el análisis serológico para otros microorganismos como la C. pneumoniae, lo que no se ha realizado en ninguno de los estudios de riesgo cardiovascular con enfermedad periodontal.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Los experimentos en cultivos celulares y aterosclerosis experimental en modelos animales han revelado que es biológicamente posible una conexión entre la periodontitis con la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, la enfermedad cardiovascular es de origen multifactorial y comparte varias posibles causas de riesgo con la enfermedad periodontal. En los estudios epidemiológicos el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad periodontal es bajo y puede atribuirse a varios factores de confusión no tenidos en cuenta en el diseño de los estudios o ajustados incorrectamente en el análisis estadístico.

Se requiere continuar los estudios en cultivos celulares y modelos animales para ampliar el conocimiento de los mecanismos que vinculan la cavidad oral con la enfermedad cardiovascular.

Las futuras investigaciones en humanos deben tener en cuenta los errores cometidos por los estudios previos y tomar en cuenta todos los factores de confusión, incluyendo infecciones por otros patógenos diferentes a los periodontopáticos.

Finalmente, se requieren estudios prospectivos de intervención que evalúen el efecto del tratamiento de la enfermedad periodontal en el riesgo cardiovascular. Estudios como el PAVE (Periodontal intervention in cArديوVascular diseasesE) ya están reclutando pacientes con enfermedad periodontal para evaluar el efecto de la intervención en el riesgo cardiovascular.

## REFERENCIAS

1. Lopez PJ. Las enfermedades cardiovasculares en los países subdesarrollados. Bioquímica del endotelio vascular: implicaciones fisiológicas y clínicas. 5 ed. Horizonte impresores; 2001. p. 21-34.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365(9455): 217-23.
3. De Maat MP, Trion A. C-reactive protein as a risk factor versus risk marker. *Curr. Opin. Lipidol.* 2004 December;15(6): 651-7.
4. Arcari CM, Gaydos CA, Nieto FJ, Krauss M, Nelson KE. Association between Chlamydia pneumoniae and acute myocardial infarction in young men in the United States military: the importance of timing of exposure measurement. *Clin. Infect. Dis.* 2005 April 15; 40(8): 1123-30.
5. Scannapieco FA. Periodontal inflammation: from gingivitis to systemic disease? *Compend. Contin. Educ. Dent.* 2004 July; 25(Suppl 1): 16-25.
6. Leary T. Pathology of coronary stenoses. *Am. Heart. J.* 1935; 10: 423-6.
7. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005 April 21; 352(16): 1685-95.
8. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002 March 5; 105(9): 1135-43.
9. Frothingham C. The relationship between acute infectious diseases and arterial lesions. *Arch. Intern. Med.* 1911; 8: 153-62.
10. Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L. Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann. Intern. Med.* 1992 February 15; 116(4): 273-8.
11. Kuo CC, Gown AM, Benditt EP, Grayston JT. Detection of Chlamydia pneumoniae in aortic lesions of atherosclerosis by immunocytochemical stain. *Arterioscler. Thromb.* 1993 October; 13(10): 1501-4.
12. Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am. Heart. J.* 1999 November; 138(5 Pt 2): S534-S536.
13. Dorn BR, Dunn WA Jr., Progulsk-Fox A. Invasion of human coronary artery cells by

- periodontal pathogens. *Infect. Immun.* 1999 November; 67(11): 5792-8.
14. Kuo CC, Gown AM, Benditt EP, Grayston JT. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in aortic lesions of atherosclerosis by immunocytochemical stain. *Arterioscler. Thromb.* 1993 October; 13(10): 1501-4.
  15. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005 April 21; 352(16): 1685-95.
  16. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ.* 1989 March 25; 298(6676): 779-81.
  17. Dorn BR, Dunn WA Jr., Progulske-Fox A. Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. *Infect Immun* 1999. November; 67(11): 5792-8.
  18. Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am. Heart. J.* 1999 November; 138(5 Pt 2): S534-S536.
  19. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J. Periodontol.* 2000 October; 71(10): 1554-60.
  20. Fiehn NE, Larsen T, Christiansen N, Holmstrup P, Schroeder TV. Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. *J. Periodontol.* 2005 May; 76(5): 731-6.
  21. Khlgatian M, Nassar H, Chou HH, Gibson FC, III, Genco CA. Fimbria-dependent activation of cell adhesion molecule expression in *Porphyromonas gingivalis*-infected endothelial cells. *Infect. Immun.* 2002 January; 70(1): 257-67.
  22. Kang IC, Kuramitsu HK. Induction of monocyte chemoattractant protein-1 by *Porphyromonas gingivalis* in human endothelial cells. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2002 December 13; 34(4): 311-7.
  23. Kuramitsu HK, Kang IC, Qi M. Interactions of *Porphyromonas gingivalis* with host cells: implications for cardiovascular diseases. *J. Periodontol.* 2003 January; 74(1): 85-9.
  24. Khlgatian M, Nassar H, Chou HH, Gibson FC, III, Genco CA. Fimbria-dependent activation of cell adhesion molecule expression in *Porphyromonas gingivalis*-infected endothelial cells. *Infect. Immun.* 2002 January; 70(1): 257-67.
  25. Nassar H, Chou HH, Khlgatian M, Gibson FC, III, Van Dyke TE, Genco CA. Role for fimbriae and lysine-specific cysteine proteinase gingipain K in expression of interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein in *Porphyromonas gingivalis*-infected endothelial cells. *Infect. Immun.* 2002 January; 70(1): 268-76.
  26. Chou HH, Yumoto H, Davey M et al. *Porphyromonas gingivalis* fimbria-dependent activation of inflammatory genes in human aortic endothelial cells. *Infect. Immun.* 2005 September; 73(9): 5367-78.
  26. Choi J, Chung SW, Kim SJ, Kim SJ. Establishment of *Porphyromonas gingivalis*-specific T-cell lines from atherosclerosis patients. *Oral Microbiol. Immunol.* 2001 October; 16(5): 316-8.
  28. Hajishengallis G, Sharma A, Russell MW, Genco RJ. Interactions of oral pathogens with toll-like receptors: possible role in atherosclerosis. *Ann Periodontol* 2002 December; 7(1): 72-8.
  29. Harokopakis E, Hajishengallis G. Integrin activation by bacterial fimbriae through a pathway involving CD14, Toll-like receptor 2, and phosphatidylinositol-3-kinase. *Eur. J. Immunol.* 2005 April; 35(4): 1201-10.
  30. Giacona MB, Papananou PN, Lamster IB et al. *Porphyromonas gingivalis* induces its uptake by human macrophages and promotes foam cell formation in vitro. *FEMS Microbiol. Lett* 2004 December 1; 241(1): 95-101.
  31. Kuramitsu HK, Kang IC, Qi M. Interactions of *Porphyromonas gingivalis* with host cells: implications for cardiovascular diseases. *J. Periodontol.* 2003 January; 74(1): 85-9.
  32. Miyakawa H, Honma K, Qi M, Kuramitsu HK. Interaction of *Porphyromonas gingivalis* with low-density lipoproteins: implications for a role for periodontitis in atherosclerosis. *J.*

- Periodontal Res. 2004 February; 39(1): 1-9.
33. Qi M, Miyakawa H, Kuramitsu HK. Porphyromonas gingivalis induces murine macrophage foam cell formation. *Microb. Pathog.* 2003 December; 35(6): 259-67.
  34. Carson JA, Ansai T, Awano S, Yu W, Takehara T, Turner AJ. Characterization of PgPepO, a bacterial homologue of endothelin-converting enzyme-1. *Clin Sci (Lond)* 2002 August;103 Suppl 48:90S-3S.
  35. Lerman A, Holmes DR, Jr., Bell MR, Garratt KN, Nishimura RA, Burnett JC, Jr. Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans. *Circulation* 1995 November 1;92(9):2426-31.
  36. Carson JA, Ansai T, Awano S, Yu W, Takehara T, Turner AJ. Characterization of PgPepO, a bacterial homologue of endothelin-converting enzyme-1. *Clin Sci (Lond)* 2002 August;103 Suppl 48:90S-3S.
  37. Chi H, Messas E, Levine RA, Graves DT, Amar S. Interleukin-1 receptor signaling mediates atherosclerosis associated with bacterial exposure and/or a high-fat diet in a murine apolipoprotein E heterozygote model: pharmacotherapeutic implications. *Circulation* 2004 September 21;110(12):1678-85.
  38. Gibson FC, III, Hong C, Chou HH et al. Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2004 June 8;109(22):2801-6.
  39. Jain A, Batista EL, Jr., Serhan C, Stahl GL, Van Dyke TE. Role for periodontitis in the progression of lipid deposition in an animal model. *Infect Immun* 2003 October;71(10):6012-8.
  40. Lalla E, Lamster IB, Hofmann MA et al. Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 August 1;23(8):1405-11.
  41. Mori Y, Kitamura H, Song QH, Kobayashi T, Umemura S, Cyong JC. A new murine model for atherosclerosis with inflammation in the periodontal tissue induced by immunization with heat shock protein 60. *Hypertens Res* 2000 September;23(5):475-81.
  42. Dye BA, Choudhary K, Shea S, Papapanou PN. Serum antibodies to periodontal pathogens and markers of systemic inflammation. *J Clin Periodontol* 2005 December;32(12):1189-99.
  43. Bretz WA, Weyant RJ, Corby PM et al. Systemic inflammatory markers, periodontal diseases, and periodontal infections in an elderly population. *J Am Geriatr Soc* 2005 September;53(9):1532-7.
  44. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res* 2005 March;84(3):269-73.
  45. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002 March 5;105(9):1135-43.
  46. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med* 2004 March 22;116 Suppl 6A:9S-16S.
  47. Smith CJ, Sun D, Hoegler C et al. Reduced gene expression of vascular endothelial NO synthase and cyclooxygenase-1 in heart failure. *Circ Res* 1996 January;78(1):58-64.
  48. Yoshizumi M, Perrella MA, Burnett JC, Jr., Lee ME. Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life. *Circ Res* 1993 July;73(1):205-9.
  49. Agnoletti L, Curello S, Bachetti T et al. Serum from patients with severe heart failure downregulates eNOS and is proapoptotic: role of tumor necrosis factor-alpha. *Circulation* 1999 November 9;100(19):1983-91.
  50. Takahashi M, Ikeda U, Masuyama J et al. Monocyte-endothelial cell interaction induces expression of adhesion molecules on human umbilical cord endothelial cells. *Cardiovasc Res* 1996 August;32(2):422-9.
  51. Frey RS, Rahman A, Kefer JC, Minshall RD, Malik AB. PKCzeta regulates TNF-

- alpha-induced activation of NADPH oxidase in endothelial cells. *Circ Res* 2002 May 17;90(9):1012-9.
52. 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 July 1;23(7):1245-9.
  53. Seinost G, Wimmer G, Skerget M et al. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am Heart J* 2005 June;149(6):1050-4.
  54. Meurman JH, Sanz M, Janket SJ. Oral health, atherosclerosis, and cardiovascular disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15(6):403-13.
  55. Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003 May;95(5):559-69.
  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 December;8(1):38-53.
  57. Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C et al. Impact of viral and bacterial infectious burden on long-term prognosis in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104:25-31.