

La enfermedad periodontal como factor de riesgo en la cardiopatía isquémica

LILIANA N. NICOLOSI¹, PABLO G. LEWIN², ALEJANDRA DÍAZ CASALE³, ROSA LAZZARI⁴, MÁXIMO J. E. GIGLIO⁵

RESUMEN

Introducción

En diversos estudios clínicos se ha observado una correlación directa entre la cardiopatía isquémica (CI) y los eventos cardiovasculares mayores (EM) con distintas infecciones crónicas, entre ellas la enfermedad periodontal. A partir de estas evidencias se ha sugerido que las enfermedades infecciosas podrían ocasionar una respuesta inflamatoria del endotelio que favorecería la progresión de la enfermedad aterosclerótica y constituir un factor de riesgo cardiovascular.

Objetivo

Confirmar una asociación entre la CI y los EM con la enfermedad periodontal.

Material y métodos

Se estudiaron 341 pacientes de ambos sexos con edad promedio de $70 \pm 9,8$ años que concurrieron entre julio de 1999 y julio de 2001 a la División Cardiología del Hospital Español. En todos los pacientes se identificaron los factores de riesgo aterogénicos (FRA) clásicos y la presencia de CI con evolución o no a EM. Paralelamente se realizó el examen odontológico. Se determinó el *odds ratio* (OR) para cada una de las variables, ajustado a sexo, edad y factores de riesgo compartidos. La prueba de significación se realizó en base a la prueba de chi cuadrado.

Resultados

La edad, el sexo masculino, la hipercolesterolemia y la enfermedad periodontal constituyeron variables asociadas con CI y EM. La enfermedad periodontal presentó un OR de 2,03 y 3,2 para ser asociada con CI y EM, respectivamente. Se observó una diferencia estadísticamente significativa de edéntulos en los pacientes con CI ($p = 0,018$), no así en pacientes con EM ($p = 0,126$).

Conclusiones

La enfermedad periodontal presentó asociación con la CI y los EM con un OR que incluso superó FRA tradicionales.

REV ARGENT CARDIOL 2003; 71: 250-255

Recibido: 3/2002

Aceptado: 6/2003

Dirección para separatas: Dra. Liliana Nicolosi - Belgrano 2975 (1209) Buenos Aires, Argentina - e-mail: lnicolosi@hotmail.com (autor responsable)

Dr. Máximo Giglio. Marcelo T. de Alvear 2142 (1122) Buenos Aires, Argentina - e-mail: drgiglio@pcbd1.odon.uba.ar - mjeg10@hotmail.com

Palabras clave

> Periodontitis - Arteriosclerosis - Enfermedad coronaria

INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal es una patología infecciosa crónica y progresiva que se produce como consecuencia de la respuesta inflamatoria del huésped a la agresión tisular por microorganismos predominantemente gramnegativos y anaerobios de la placa bacteriana depositada en el surco gingivodental. (1) La etiología de las diversas periodontopatías es

multifactorial e involucra la presencia de ciertos patógenos periodontales específicos a los que se suman los factores de riesgo extrínsecos e intrínsecos del paciente; (2) los patógenos periodontales, sus toxinas y la respuesta inmunoinflamatoria que desencadenan tienen consecuencias orgánicas que van más allá de la destrucción tisular local.

La infección periodontal puede considerarse una agresión patógena seguida de una respuesta inmuno-

El presente estudio se realizó con subsidio de la Universidad de Buenos Aires, UBA 0004.

¹ Jefe de la División Cardiología del Hospital Español de Buenos Aires. Profesora Adjunta de la Cátedra de Patología y Clínica Bucodental I, Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires

² Docente de la Cátedra de Patología y Clínica Bucodental I, Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires

³ Médica de la División Cardiología del Hospital Español de Buenos Aires

⁴ Profesora Adjunta de la Cátedra de Patología y Clínica Bucodental I, Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires

⁵ Profesor Titular de la Cátedra de Patología y Clínica Bucodental I, Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires. Miembro de la Carrera del Investigador Científico del CONICET

inflamatoria continua de alcance sistémico. Esto se debe a la gran superficie de epitelio ulcerado en las bolsas periodontales que permite que los microorganismos y sus productos se difundan al resto del organismo y causen daños a diferentes niveles. (3) Algunas especies bacterianas periodontopáticas incluso pueden invadir directamente células y tejidos, como *Porphiromonas gingivalis* y *Actinomyces actinomycetecomitans*. (4)

Distintos autores, por ejemplo Herrera y colaboradores, (5) demostraron que en presencia de bolsas periodontales se producen bacteriemias luego de acontecimientos tan comunes como el cepillado dental y aun con más frecuencia luego de la manipulación de la placa bacteriana (biofilms) subgingival durante los tratamientos dentales.

La enfermedad periodontal se considera un factor de riesgo potencial para el desarrollo de arteriosclerosis coronaria y eventos coronarios agudos como el infarto de miocardio. (6-14) En los últimos tiempos diferentes autores han estudiado la asociación entre la cardiopatía isquémica (CI) y enfermedades infecciosas crónicas, por ejemplo, la infección pulmonar por *Chlamydia pneumoniae*, cuya diseminación ocasionaría una respuesta inflamatoria del endotelio vascular y la progresión del proceso aterosclerótico. (15-19)

Las caries y la enfermedad periodontal son infecciones crónicas a menudo asintomáticas que pueden ser la fuente de altos niveles de proteína C reactiva, sugerida actualmente como elemento predictor de infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular. (20)

La cardiopatía isquémica y la enfermedad periodontal comparten ciertas características comunes: son más frecuentes en poblaciones añosas, poseen factores de riesgo compartidos como el tabaquismo, la diabetes y el nivel sociocultural y muestran mecanismos patogénicos comunes (niveles elevados de mediadores proinflamatorios, fenotipo monocítico hiperinflamatorio, respuesta activa de fase aguda elevada).

El presente estudio tuvo por objetivo evaluar la existencia de una asociación entre la cardiopatía isquémica y la enfermedad periodontal.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en 341 pacientes de ambos sexos (52,5% hombres y 47,5% mujeres) con edades comprendidas entre los 44 y los 91 años (promedio $70 \pm 9,8$ años) que concurren los días martes y jueves a la División Cardiología del Hospital Español entre julio de 1999 y julio de 2001.

En todos los pacientes se realizó una historia clínica completa y la identificación de los factores de riesgo aterogénicos (FRA) tradicionales: edad, sexo, tabaquismo, ex tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad.

Paralelamente se realizó el examen odontológico en el que se evaluaron variables bucales, como enfermedad periodontal y cantidad de piezas dentales perdidas.

ABREVIATURAS

CI	Cardiopatía isquémica
EM	Eventos cardiovasculares mayores
FRA	Factores de riesgo aterogénicos
OR	Odds ratio
IM	Infarto de miocardio
PTCA	Angioplastia coronaria
CRVM	Cirugía de revascularización miocárdica
HTA	Hipertensión arterial

El diseño del estudio se realizó sobre la base de un modelo de casos y controles.

Criterios de inclusión y exclusión

En el grupo de estudio (casos) se incluyeron pacientes de ambos sexos que concurren al Servicio de Cardiología para control y seguimiento cardiovascular con factores de riesgo aterogénico y diagnóstico comprobado de cardiopatía isquémica con evolución o no a eventos cardiovasculares mayores: infarto de miocardio (IM), angioplastia coronaria (PTCA) y cirugía de revascularización miocárdica (CRVM).

El grupo testigo (controles) se seleccionó entre los pacientes que asistieron al mismo Servicio para control de sus factores de riesgo aterogénico, sin evidencias de enfermedad cardiovascular. Esta muestra testigo se reclutó minuciosamente en base a un registro preestablecido de los enfermos ingresados en el estudio para obtener semejanza de muestras entre casos y controles. Por cada paciente enfermo ingresado al estudio se seleccionó un control de igual sexo y edad similar (diferencia no mayor de $\pm 2,5$ años).

Todos los pacientes incluidos concurrían para su atención al consultorio externo de la División Cardiología del Hospital Español (variable sociocultural).

Se les comunicó a los pacientes el estudio que se realizaría y se excluyeron aquellos que no dieron su consentimiento informado para participar en él.

En la Figura 1 puede observarse un análisis comparativo sobre la distribución de los FRA observados en la muestra estudiada.

Definición y recolección de los datos

Se consideró el diagnóstico de *cardiopatía isquémica* en los pacientes que presentaron antecedentes de angina de pecho o equivalentes anginosos, cambios en el electrocardiograma manifestados por alteraciones del segmento ST-T característicos, trastornos segmentarios de la motilidad parietal observados en el ecocardiograma bidimensional y/o defectos reversibles de la perfusión miocárdica en cámara gamma.

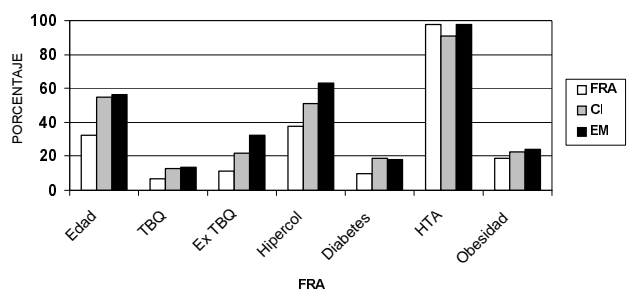


Fig. 1. Distribución de los FRA en la población estudiada.

Se consideró el antecedente de *infarto de miocardio* en los pacientes que presentaron ondas Q patológicas al menos en dos derivaciones contiguas en el electrocardiograma, presencia de acinesia parietal regional observada en el ecocardiograma bidimensional y/o defectos persistentes o fijos de la perfusión miocárdica en cámara gamma. El IM, la CRVM y la PTCA se interpretaron como *eventos cardiovasculares mayores*.

En relación con los FRA se consideró:

Edad: debido a que el promedio de edades se ubica en los 70 años, se consideró paciente de riesgo aquel que superaba esta edad.

Hipercolesterolemia: colesterol total superior a los 200 mg/dl (Lipid Research Clinical de USA).

Hipertensión arterial: mayores de 18 años con tensión arterial superior a 140/90 mm Hg (Joint National Committee VI 1997).

Diabetes mellitus: glucemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl en dos oportunidades, glucemia mayor o igual a 200 mg/dl en cualquier momento del día más síntomas de diabetes, glucemia mayor o igual a 200 mg/dl a las 2 horas de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (American Diabetes Association).

Obesidad: índice de masa corporal mayor de 30.

Tabaquista: paciente que consume regularmente por lo menos un cigarrillo por día, que lo había hecho como mínimo durante un año y que había fumado durante el último año. (21)

Ex tabaquista: paciente que no había fumado durante el último año pero que comunicaba que había consumido cigarrillos entre 1 a 10 años antes de su ingreso en el estudio. (21)

Se realizó el examen completo de la cavidad bucal y se evaluaron las siguientes variables:

Enfermedad periodontal: se diagnosticó enfermedad periodontal en aquellos pacientes en los cuales se detectó hemorragia al sondaje gingival más aumento de la profundidad de la bolsa gingival (mayor de 3 mm en caras libres y mayor de 4 mm en caras proximales) independientemente de la pérdida de inserción clínica observada, en al menos un sitio periodontal.

Cantidad de dientes presentes: se realizó el recuento de las piezas dentarias presentes en la cavidad bucal; se consideró edéntulo al individuo que no poseía ninguna de sus piezas dentales. En este recuento de las piezas dentarias no se consideraron los terceros molares por ser piezas inconstantes o que han sido extraídas prematuramente por patologías que les son propias.

Diseño experimental

El estudio se basó en un modelo observacional del tipo casos y controles.

Los participantes se clasificaron en uno de tres grupos para el análisis posterior de los datos:

Grupo FRA (control): pacientes con FRA controlados sin evidencias de cardiopatía isquémica (n = 133).

Grupo CI: pacientes con FRA y evidencias de cardiopatía isquémica (n = 208).

Grupo EM: pacientes con FRA y cardiopatía isquémica con evolución a eventos mayores (n = 87).

Análisis estadístico

Se determinó el riesgo relativo estimado (*odds ratio*) para cada una de las variables en estudio en base a un intervalo de confianza del 95% (IC 95), ajustado a sexo, edad y factores de riesgo compartidos entre las patologías en estudio. La prueba de significación se realizó en base a la prueba de chi cuadrado y se consideró un nivel de significación de 0,05.

Los datos se volcaron en una base de datos tipo Excel y luego se analizaron mediante un cálculo estadístico de regresión logística multivariada para lo cual se utilizó el paquete estadístico Epi-Info versión 2000.

Se realizó un análisis de regresión logística en el que se confeccionó un estudio comparativo entre el grupo CI (pacientes con FRA más cardiopatía isquémica) *versus* el grupo FRA (pacientes con FRA sin cardiopatía isquémica) y luego entre el grupo EM (pacientes con eventos mayores) *versus* grupo FRA.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestra el análisis de la relación de riesgo que tuvieron cada una de las variables en estudio con la cardiopatía isquémica en el grupo CI.

La edad, el sexo masculino, la hipercolesterolemia y la enfermedad periodontal muestran asociación significativa con la CI. La Tabla 1 también muestra en forma ajustada el nivel de riesgo de las variables significativas y permite observar que la enfermedad periodontal constituye un factor de riesgo de importancia luego del género masculino y la edad y supera a la hipercolesterolemia.

En la Tabla 2 se muestra la relación de riesgo que tuvo cada una de las variables en estudio con los eventos cardiovasculares mayores en el grupo EM. De las

Tabla 1
Factores de riesgo para cardiopatía isquémica.
Análisis de regresión logística multivariado. Modelo inicial y ajustado

Variables	Odds ratio IC 95%	Nivel de p	Odds ratio ajustado IC 95%	Nivel de p
Edad	3,15 (1,89-5,25)	0,0000 *	3,1 (1,85-5,04)	0,0000
Sexo masculino	3,23 (1,86-5,63)	0,0000 *	3,73 (2,3-6,1)	0,0000
Enfermedad periodontal	1,89 (1,13-3,17)	0,0161 *	2,04 (1,23-3,38)	0,0064
Tabaquismo	1,76 (0,71-4,32)	0,2158		
Ex tabaquismo	1,27 (0,60-2,70)	0,5269		
Hipercolesterolemia	1,82 (1,1-3,03)	0,0204 *	1,8 (1,1-2,94)	0,0194
Diabetes	1,45 (0,66-3,17)	0,3553		
HTA	1,58 (0,14-17,41)	0,7075		
Obesidad	1,53 (0,83-2,80)	0,1714		

* Resultados estadísticamente significativos.

variables estudiadas, la edad, el sexo masculino, la hipercolesterolemia y la enfermedad periodontal muestran asociación significativa para EM. La Tabla 2 también muestra en forma ajustada el nivel de riesgo de estas variables. Los resultados indican que la enfermedad periodontal constituye un factor de riesgo de importancia luego del género masculino y la hipercolesterolemia.

En el análisis de los resultados obtenidos se observa que la edad, el género masculino, la hipercolesterolemia y la enfermedad periodontal constituyen factores de riesgo factibles de asociarse con CI y EM. Los tres primeros son FRA ampliamente estudiados y los resultados hallados coinciden con la literatura difundida en esta área. La edad avanzada y el sexo masculino son factores de riesgo inmodificables que junto con la hipercolesterolemia mostraron una clara relación de causalidad con la cardiopatía isquémica y los eventos mayores. La enfermedad periodontal demostró resultados estadísticamente significativos que en el análisis multivariado superaron a FRA clásicos como el tabaquismo, el ex tabaquismo, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la obesidad. Con respecto a estos últimos, se observa un porcentaje mayor de estos factores en los grupos CI y EM en relación con el grupo FRA; sin embargo, los resultados no son estadísticamente significativos.

En el análisis de la Figura 2 (que resume las Tablas 1 y 2) se confrontan entre sí las variables que se comportaron como factores de riesgo factibles de asociarse con cardiopatía isquémica y eventos mayores

(edad, sexo masculino, hipercolesterolemia y enfermedad periodontal) para observar el grado de riesgo que involucró la presencia de cada una de ellas. Se observa que la enfermedad periodontal presentó un OR de 2,03 para asociarse con CI y un OR de 3,2 para asociarse con EM; esto último se interpretó como una duplicación y una triplicación, respectivamente, del riesgo de presentar enfermedad. Estos resultados confirman la hipótesis de relación de riesgo entre la enfermedad periodontal y la cardiopatía isquémica.

En la Figura 3, que muestra el análisis de la variable edentulismo, se observa una diferencia estadísticamente significativa de edéntulos en la CI respecto del grupo FRA con OR = 1,998, IC = 1,155-3,455 y $p = 0,018$. El grupo EM no evidenció significación estadística respecto de FRA, OR = 1,772 IC = 0,912-3,443 y $p = 0,1$.

DISCUSIÓN

Los factores de riesgo tabaquismo, ex tabaquismo, diabetes, HTA y obesidad no constituyeron elementos de relevancia en este estudio. Probablemente esto obedece a que los participantes del protocolo, debido a su edad avanzada, estaban recibiendo tratamiento médico higiénico-dietético y farmacológico activo para la prevención primaria y secundaria de los factores de riesgo asociados con cardiopatía arteriosclerótica.

En este contexto, el estudio HOT de Hansson y colaboradores (22) demostró la importancia del tratamiento médico eficaz de la HTA en lo que respecta a

Tabla 2
Factores de riesgo para eventos mayores.
Análisis de regresión logística multivariado. Modelo inicial y ajustado

Variables	Odds ratio IC 95%	Nivel de p	Odds ratio ajustado IC 95%	Nivel de p
Edad	2,7 (1,19-5,98)	0,0176 *	2,5 (1,15-5,3)	0,02
Sexo	6,3 (2,65-15)	0,0000 *	8,1 (3,7-18)	0,0000
Enfermedad periodontal	3,26 (1,51-7)	0,0026 *	3,2 (1,5-6,7)	0,0022
Tabaquismo	2,58 (0,75-8,93)	0,1328		
Ex tabaquismo	1,96 (0,74-5,19)	0,1731		
Hipercolesterolemia	3,3 (1,52-7,3)	0,0026 *	3,45 (1,6-7,34)	0,0014
Diabetes	1,72 (0,48-6,1)	0,4037		
HTA	1,58 (0,14-17,4)	0,7075		
Obesidad	1,53 (0,62-3,8)	0,3586		

* Resultados estadísticamente significativos.

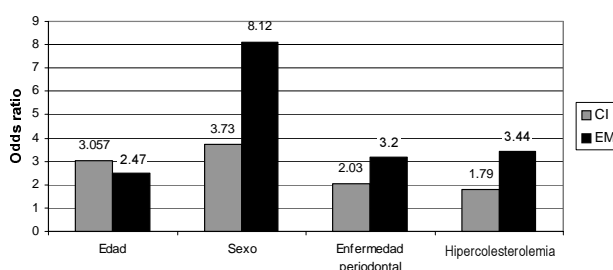


Fig. 2. Análisis multivariado ajustado.

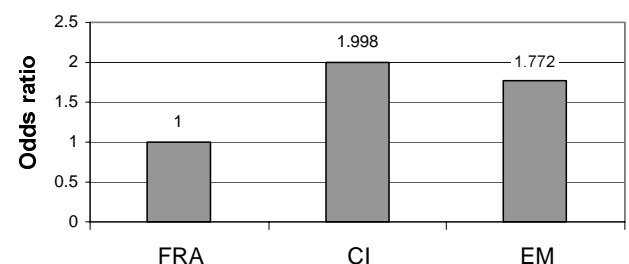


Fig. 3. Distribución de pacientes edéntulos.

la disminución de eventos cardiovasculares y mortalidad global. Numerosos estudios han demostrado que el control intensivo de la glucemia, tanto en diabetes tipo 1 (23) como en la de tipo 2 (24) reducen la morbimortalidad cardiovascular.

Asimismo, distintos trabajos científicos (25, 26) demostraron que el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia reduce en forma significativa la mortalidad cardiovascular y los eventos vasculares. El análisis de los resultados que muestra la Figura 2 avala la hipótesis de relación de riesgo entre la enfermedad periodontal y la cardiopatía isquémica, en especial cuando se comparan los resultados obtenidos respecto de otros estudios que tratan el mismo tema.

En la Figura 3 se muestra el análisis de la variable edentulismo. La enfermedad periodontal es una patología inflamatoria crónica que afecta los tejidos de soporte del diente y cuya consecuencia local más grave es la destrucción de estos tejidos de sostén de la pieza dental (aparato periodontal) entre los que se incluye el hueso alveolar. La periodontitis en sus estadios más graves y avanzados produce una destrucción tisular tan severa que la pieza dentaria afectada pierde su soporte óseo; esto conduce irremediablemente a su pérdida, ya sea por avulsión traumática o quirúrgica. Esto explica que la pérdida de piezas dentarias y el edentulismo se consideren variables asociadas con la enfermedad periodontal.

Si bien la ausencia de piezas dentarias puede deberse a diversas causas, en la clínica odontológica se interpreta que la pérdida masiva de dientes en las poblaciones añosas obedece a la enfermedad periodontal, (27-29) que como enfermedad crónica y progresiva en los estadios de edad avanzada completa su larga obra de destrucción tisular. Como aporte para considerar surge el análisis de los individuos edéntulos, ya que constituyen una población numerosa de pacientes que, si bien no padecen periodontitis, puede inferirse que la padecieron en sus formas más graves.

En este sentido, si la enfermedad periodontal fuese un factor de riesgo para la CI a través de la liberación de mediadores inmunoinflamatorios y reactantes de fase aguda a la circulación sistémica, sería lógico observar una diferencia estadísticamente significativa de edéntulos entre el grupo CI y el grupo FRA.

Por otro lado, el edéntulo, sospechado de etiología periodontal, no padece en la actualidad periodontitis (recuérdese que la enfermedad periodontal es una patología del diente, por ende, sin dientes no hay enfermedad periodontal), por lo cual ya no existen mediadores inmunoinflamatorios ni reactantes de fase aguda de origen periodóntico. Si se tiene en cuenta que los reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva, son marcadores de pronóstico agudo y sospechado de factor de riesgo de eventos agudos, se podría inferir que el desdentado total tiene un "mecanismo de protección" que hipotéticamente disminuye el riesgo de padecer un evento. En base a este análisis resulta lógico encontrar una cantidad menor de

edéntulos en el grupo EM respecto del FRA cuando se compara con el grupo CI. El interrogante que se genera en el análisis de esta variable, por tratarse de un estudio retrospectivo, radica en que desconocemos realmente si la pérdida total de piezas precedió a la CI-EM o si la CI-EM precedió a la pérdida de dientes.

Diferentes estudios experimentales sugieren la existencia de correlación entre ciertos cuadros infecciosos con la aterosclerosis coronaria y en particular la relación entre la enfermedad periodontal y la cardiopatía isquémica y el infarto de miocardio. (30-39)

Si se acepta que existe una asociación de causalidad entre procesos inflamatorios crónicos y enfermedad cardiovascular, que las inflamaciones crónicas actuarían como uno de los múltiples factores etiopatogénicos de la enfermedad vascular arteriosclerótica, cabe presumir entonces que la enfermedad periodontal puede ser uno de los factores responsables de esta respuesta inflamatoria. La confirmación de esta hipótesis establecería que una actitud más "antiinflamatoria" disminuiría el riesgo de presentar enfermedad cardiovascular. Si la enfermedad periodontal constituye un factor desencadenante de la respuesta inflamatoria, las estrategias de intervención deberían estar dirigidas a su control. No obstante, conviene ser cautelosos en el análisis de las conclusiones debido a la naturaleza retrospectiva de este estudio. Se necesita el complemento de un estudio prospectivo de largo plazo para obtener resultados más confiables y deducciones causales de alto grado de certeza. El protocolo de investigación del modelo experimental prospectivo se encuentra en curso.

CONCLUSIONES

De la interpretación de los resultados de este estudio retrospectivo se concluye que en esta población *la enfermedad periodontal presentó asociación con la CI y EM con un riesgo relativo estimado que incluso superó FRA clásicos.*

SUMMARY

Periodontal disease as risk factor in ischemic heart disease

Background

Previous studies have indicated that ischemic heart disease (CI) and major cardiovascular events (EM) may be directly related to chronic infections, such as periodontal disease. It has also been suggested that infectious diseases could lead to an inflammatory endothelial response and atherosclerotic progression, thus representing a cardiovascular risk factor.

Study objective

To assess the relationship between periodontal disease, CI and EM.

Research design and methods

This clinical trial was performed on a group of 341 patients (mean age 70 ± 9.8 years) admitted at the Cardiology Division, Hospital Español of Buenos Aires, between July 1999 and July 2001. Common atherogenic risk factors (FRA) were

investigated in all patients, accounting for the presence of CI with or without EM. Dental examination was performed separately. We determined the odds ratio (OR) for sex, age and common risk factors. Statistical significance was assessed by means of the chi square test.

Results

Age, male sex, a high plasma cholesterol level and periodontal disease were significantly related to CI and EM. Periodontal disease showed a patent association with CI (OR: 2.03) and EM (OR: 3.2). We found a statistically significant relationship between edentation and CI ($p = 0.018$) but not with EM ($p = 0.126$).

Conclusions

Periodontal disease showed an even higher relationship with CI and EM than classic FRA.

Keywords: Periodontal disease - Atherosclerosis - Coronary heart disease

BIBLIOGRAFÍA

- Page RC, Schroeder HE. Periodontitis in Man and Other Animals. Basel, Switzerland: S Karger Publishers; 1982.
- Page RC, Kommans KS. The pathogenesis of human periodontitis an introduction. *Periodontology* 2000;1997;14:9-11.
- Page RC. The pathobiology of periodontal disease may affect systemic disease: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol* 1998;3:108-20.
- van Winkelhoff AJ, Slots J. *Actinobacillus actinomycetencomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in non-oral infections. *Periodontol* 2000;1999; 20:122-35.
- Herrera D, Roldán S, Sanz M. The periodontal abscess. A review. *J Clin Periodontol* 2000;27:377-86.
- Scannapieco FA, Genco RJ. Association for periodontal infections with atherosclerotics and pulmonary disease. *Periodontol Res* 1999;34:340-5.
- Offenbacher S, Madianos PN, Champagne CM, Southerlands JH, Paquette DW, Williams RC, et al. Periodontitis - atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. *J Periodontol Res* 1999;34:346-52.
- Meyer DH, Fives - Taylor PM. Oral pathogens: from dental plaque to cardiac disease. *Curr Opin Microbiol* 1998;1:88-95.
- Mattila KJ. Dental infections as a risk factor for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993;14(Suppl K):51-3.
- Armitage GC. Periodontal infections and cardiovascular disease—How strong is the association? *Oral Dis* 2000;6:335-50.
- Kinane DF, Lowe GD. How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease. *Periodontol* 2000 2000;23:121-6.
- Emingil G, Buduneli E, Aliyev A, Akilli A, Atilla G. Association between periodontal disease and acute myocardial infarction. *J Periodontol* 2000;71:1882-6.
- Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000;71:1554-60.
- Beck JD, Pankow J, Tyroler HA, Offenbacher S. Dental infections and atherosclerosis. *Am Heart J* 1999;138:S528-33.
- Patel P, Mendall MA, Carrington D, Strachan DP, Leatham E, Molineaux N, et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ* 1995;311:711-4. Erratum 1995;311:985.
- Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF, Radicke E, Thomson MJ, Karagounis LA, et al. Increased incidence of *Chlamydia* species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1555-61.
- Valtonen VV. Role of infections in atherosclerosis. *Am Heart J* 1999;138:S431-3.
- Valtonen VV. Infections as a risk factor for infarction and atherosclerosis. *Ann Med* 1991;23:539-43.
- Fong IW. Emerging relations between infectious diseases and coronary artery disease and atherosclerosis. *CMAJ* 2000;163:49-56.
- Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin or leukocyte count: meta-analysis of prospective studies of coronary heart disease. *JAMA* 1998;279:1477-82.
- Ciruzzi M, Rozlosnik J, Pramparo P, Delmonte H, Paterno C, Soifer S, et al. Coronary risk factors of acute myocardial infarction in Argentina. *Rev Argent Cardiol* 1996;Vol 64 Supl II.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- UKPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Prospective Study Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
- Scandinavian Simvastatin Survival Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- Collins R. HPS-simvastatin and antioxidants. Program and Abstract of the American Heart Association Scientific Session. November 11-14, 2001; Anaheim, California, Plenary Session VII: Late-Beaking Clinical Trials.
- Joshi KJ, Douglass CW, Willet WC. Possible explanations for the tooth loss and cardiovascular disease relationship. *Ann Periodontol* 1998; 3:175-83.
- Bailit HL, Braun R, Maryniuk GA, Camp P. Is periodontal disease the primary cause of tooth extraction in adults? *J Am Dent Assoc* 1987; 114: 40-5.
- Kay EJ, Blinkhorn AS. Some factors related to dentists decisions to extract teeth. *Community Dent Health* 1987;4:3-9.
- Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996;67:1123-37.
- Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989;298:799-81.
- Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen MS, Huttunen JK. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis* 1995;20:588-92.
- Mattila KJ. Dental infection as a risk factor for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993;14(Suppl k):51-3.
- Joshi KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Ascherio A, Willett WC. Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res* 1996;75:1631-6.
- Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, De Rouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA* 2000;284:1406-10.
- Arbes SJ Jr, Slade GD, Beck JD. Association between extent of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack. An analysis of NHANES III data. *J Dent Res* 1999;78:1777-82.
- De Stefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993;306:688-91.
- Genco RJ, Garcia RG, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease is a predictor of cardiovascular disease in a native american population. *J Dent Res* 1997;76:408.
- Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL, Sempos CT. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow up study. *Arch Intern Med* 2000;160:2749-55.