

Här inleds den tredje och sista delen i den nordiska artikelserien med temat sambanden munhälsa–allmänhälsa, som startade i Tandläkartidningen nummer 1/2020.



Översikt. Del av den nordiska artikelserien Sambanden munhälsa–allmänhälsa. Godkänd för publicering den 28 maj 2019. Artikeln är översatt från engelska av Cecilia Hallström, Köpenhamn, Danmark.

Samband mellan orala infektioner och kardiovaskulära sjukdomar

Sambandet mellan kroniska orala infektioner och kardiovaskulära sjukdomar (CVD) har fastslagits i ett flertal omfattande epidemiologiska studier. Majoriteten av evidensen avser sambandet mellan parodontit och åderförkalkning och parodontit har erkänts som en oberoende riskfaktor för CVD. Det finns också ett antal genetiska faktorer som skulle kunna göra en individ predisponerad för både parodontit och CVD. Interventionsstudier har visat att med lämplig parodontal behandling är det möjligt att påverka riskfaktorer för CVD. Därmed är parodontal behandling även gynnsamt för den allmänna hälsan.

Kroniska orala infektioner omfattar karies, parodontit, apikal parodontit, perikoronit och slemhinneinfektioner. Merparten av forskningsevidensen gäller sambandet mellan parodontit och CVD. Den apikala parodontitens roll som en potentiell riskfaktor för hjärtsjukdom har också undersökts de senaste åren. En separat artikel i detta ämne, Endodontiska infektioner och allmänhälsa av Sebring et al, publicerades i Tandläkartidningen nummer 2/2020.

Vid både parodontit och aterosklerotiska hjärtsjukdomar spelar kronisk inflammation och nedbrytning av extracellulära matrix en nyckelroll i sjukdomsutveckling och progression. Vid aterosklerotisk hjärtsjukdom ackumuleras lipider i kärlväggen och bildar ett aterosklerotiskt plack. Den kroniska



Författare

Aino Salminen* (bild), DDS, PhD, MSc.
E-post: aino.m.salminen@helsinki.fi
Elisa Kopra*, DDS, PhD.
Laura Lahdentausta*, DDS, PhD.
John Liljestrand*, DDS, PhD.
Susanna Paju*, docent, DDS, parodontolog.

*Department of Oral and Maxillofacial Diseases, University of Helsinki och Helsinki University Hospital, Helsingfors, Finland.

inflammationen i placken bidrar till placktillväxt och ruptur. Lokala inflammationer kan också skada kärlendotelet och leda till bildandet av blodproppar. Då det aterosklerotiska placket växer i storlek strävar det efter att aggressivt remodelera sig för att undvika att kärlet minskar signifikant i diameter och för att säkerställa blodflödet. Men, denna process försvagar placket och gör det benäget att ruptera. En lokal blodpropp bildas vid rupturen vilket kan medföra att hela artären blockeras. Aterosklerotiska plackrupturer leder till en CVD-händelse, till exempel en hjärtinfarkt.

Kopplingen mellan orala infektioner och CVD har fastslagits i flera omfattande longitudinella studier och i tvärsnittsstudier. I slutet av 1980-talet publicerades de första studierna av det här ämnet av finska forskargrupper [1, 2]. I studien av Mattila et al observerades att den orala hälsan hos patienter med hjärtinfarkt var klart sämre än den orala hälsan hos en kontrollpopulation. Detta gällde även när analyserna tagit i beaktande individernas ålder, socialgrupp, rökning, blodlipider och diabetes [1]. Studien som genomfördes av Syrjänen et al visade att parodontit, periapikala lesioner och perikoronit var mer vanligt förekommande hos yngre och medelålders strokepatienter än hos friska kontrollindivider [2].

Parodontit har fastslagits som en oberoende riskfaktor för CVD [3]. Men inom medicin kan kausali-

tet endast etableras om strikt definierade kriterier uppfylls [4]. Idén om kausalitet mellan parodontit och hjärtsjukdomar stöds av enhetliga forskningsrön, övertygande teoretiska förklaringar och omfattande experimentell evidens. För att kunna fastslå sann kausalitet mellan de två tillstånden krävs dock robustare vetenskaplig evidens, såsom bevis för i vilken ordning sjukdomshändelserna etableras, det vill säga evidens för att parodontit förekommer före hjärtsjukdomen.

Den övergripande början av oral infektion har illustrerats med hjälp av olika index. Några av dessa tar också, förutom marginal och apikal parodontit, hänsyn till tillstånd såsom karies, perikoronit och kvarblivna tandrötter. Tvärsnittsstudier har visat att dessa infektionsindex är associerade med krans-kärlssjukdom [5, 6]. I en uppföljningsstudie över 27 år associerades den orala infektionsbelastningen under barndomen (karies och gingivit) med hals-arterväggens tjocklek och antalet riskfaktorer för CVD i vuxen ålder [7]. Det finns också viss indikation på ett samband mellan sjukdomar i den orala slemhinnan och CVD [8]. Till exempel kan orala svampinfektioner ha potentiella systemiska effekter eftersom behandling av protetisk stomatit har visat sig förbättra artärfunktionen [9]. Andra orala infektioner kan alltså öka risken för CVD genom mekanismer liknande de vid parodontit.

GEMENSAMMA RISKFAKTORER FÖR KRONISKA ORALA INFEKTIONER OCH CVD

Kroniska orala infektioner och CVD har många gemensamma riskfaktorer som modifierar predispositionen för sjukdom. Allmänt accepterade individuella riskfaktorer inkluderar ålder, att vara man, rökning, hög alkoholkonsumtion, låg socioekonomisk status, diabetes, fetma, metabola syndromet, näringsrelaterade faktorer samt stress [10, 11]. Man har dessutom identifierat likheter i de genetiska profilerna för parodontit och CVD, det är också troligt att man i framtiden kommer att finna hitintills okända gemensamma riskfaktorer. Tobak är en signifikant riskfaktor för både parodontit och CVD. Tobak har ett flertal effekter inklusive påverkan på cirkulationen, mikrobiomet, neutrofilfunktionen och cytokinproduktionen samt på potentialen för vävnadsregeneration [12].

Epidemiologiska studier har visat att parodontit är en riskfaktor för många systemiska sjukdomar, till exempel diabetes, CVD och reumatoid artrit [13]. Det observerade sambandet mellan parodontal sjukdom och CVD kan delvis förklaras av den proinflammatoriska effekten vid fetma [13]. Diabetesrelaterade förändringar i till exempel neutrofil- och makrofagfunktion, cytokinsekretion och sårsläkning predisponerar också en individ för parodontit och CVD [14]. Dessa sjukdomar skulle också kunna vara delvis associerade via vissa genetiska riskfaktorer. Till exempel är en särskild variant av

”Andra orala infektioner kan öka risken för CVD genom mekanismer liknande de vid parodontit.”

VAMP8-genen associerad med både parodontit och krans-kärlssjukdom [15]. Genen i fråga påverkar bland annat cytokinsekretion, glukosmetabolism, blodkoagulation och sårsläkning. Dessa processer är viktiga för sjukdomsmekanismerna hos både parodontit och CVD.

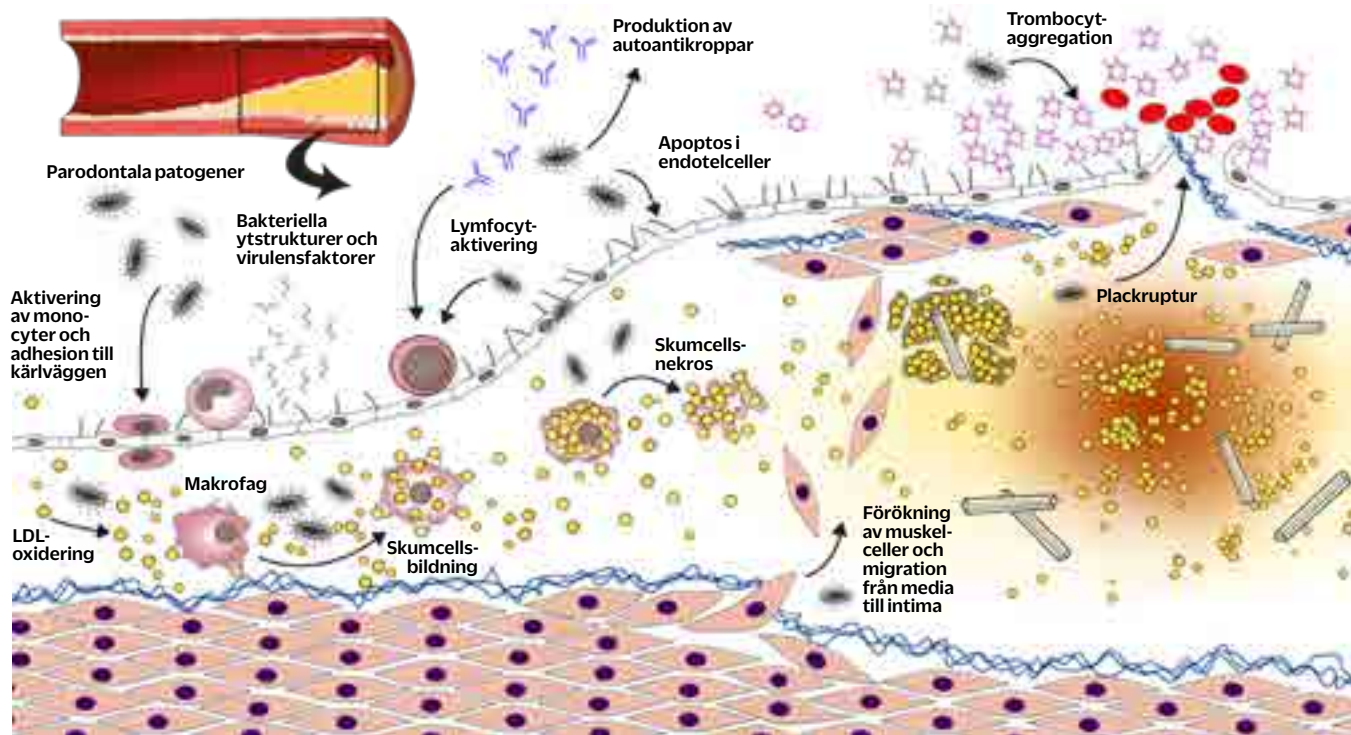
MEKANISMERNA SOM KOPPLAR PARODONTIT TILL CVD

Sambandet mellan parodontit och CVD har förklarats genom ett antal mekanismer som grovt kan klassificeras som direkta och indirekta effekter i förhållande till sjukdomsprocesserna. De direkta mekanismerna inkluderar de parodontala bakterierna och deras virulensfaktorerers effekter på kärlväggarna. De indirekta mekanismerna består av den systemiska inflammationen och de metaboliska förändringar som orsakas av parodontit.

Efter hand som parodontiten progredierar, ökar proportionen av patogener i det orala mikrobiomet. En mångfaldig dysbiotisk bakteriekoloni överaktiverar den lokala inflammationsresponsen och drar till sig proteolytiska enzymer vilket leder till parodontala vävnadsskador. Hos patienter med parodontit ökar produktionen av de proinflammatoriska cytokinerna såsom tumörnekrosfaktor (TNF) α , interleukin (IL) 1 β och IL-6. Som en systemisk effekt av dessa cytokiner ökar produktionen av akutfas-proinflammatoriska mediatorer i levern, till exempel C-reaktivt protein (CRP), ytterligare [16].

Kroniska infektioner såsom parodontit ökar lågradig systemisk inflammation. Det är känt att detta kan bidra till utvecklingen av ateroskleros (åderförkalkning), det vill säga bildandet av aterosklerotiska plack i artärväggarna vilka ökar risken för blodproppar, krans-kärlssjukdom och hjärtinfarkt [17, 18]. Förändringar i hormonnivåerna kan också påverka metabola förändringar. Man har till exempel observerat att leptinnivåer är förhöjda hos både patienter med parodontit och patienter med krans-kärlssjukdom. Detta kan störa immunsvaret, lipidomsättningen och bennybildningen [19].

Orala bakterier tar sig in i blodomloppet under dagliga aktiviteter, till exempel när vi äter eller borstar tänderna. Vissa parodontala patogener, såsom *Porphyromonas gingivalis*, tar sig runt immunförsvaret genom att invadera endotelceller, makrofager och dendritceller. Bakterierna når artärväggarna genom blodomloppet eller genom att vara dolda i vita blodkroppar [16]. När de väl har fäst till artärväggen har bakterierna ett flertal proaterosklerotiska effekter: De ökar monocytaktivering, endotelcellers produktion av adhesionsmolekyler, LDL lipoproteinioxideringen, skumcellsbildningen



Figur 1. Parodontala bakteriers potentiella effekt på utvecklingen av aterosklerotiskt plack. Parodontala patogener och dess ytstrukturer och virulensfaktorer kan äntra den systemiska cirkulationen via inflammierade parodontala fickor. I kärnväggen bidrar de via ett flertal mekanismer till äderförkalkning.

i kärnväggarna, proliferationen av glatt muskel samt endotelcellapoptosen (celldöd) [20]. Levande parodontala patogener har identifierats i aterosklerotiskt plack och deras roll i sjukdomsprocessen stöds av flera djur- och *in vitro*-studier [20]. Parodontala patogeners effekt på kärnväggen illustreras i figur 1.

Patogenernas virulensfaktorer, såsom proteaser, adhesiner och lektiner, ansamlas också i blodomloppet. Ett exempel på detta är gingipain, en proteas utsöndrad av *P. gingivalis* som man vet modulerar immunrespons och ökar trombocytaggregation [16, 20]. Den proinflammatoriska ytstrukturen lipopolysackarid (LPS, endotoxin) hos gramnegativa bakterier är en känd riskfaktor för ateroskleros som till exempel aktiverar det immunologiska svaret genom att binda till toll-like 4 receptor. Orala infektioner kan öka graden av endotoxemi, det vill säga LPS i blodet, vilket ökar risken för hjärtsjukdom [21]. Man har även noterat att parodontit ökar den proaterosklerotiska oxidativa stressen i kroppen, vilket leder till störningar i cellmetabolism, autofagi och apoptos [22].

Vissa patogenstrukturer, såsom värmechockproteiner (heat shock proteins, HSP) och *P. gingivalis*-proteasen gingipain, liknar kroppens eget protein. Ett resultat av detta är att den antikroppsformedlade immunreaktionen som riktar sig mot orala infektioner kan leda till att kroppen producerar autoantikroppar, vilka ökar den aterosklerotiska in-

flammationsresponsen och främjar försämringar av endotelfunktionen [23]. Ökade nivåer av antikroppar mot kardiolipiner, fosforylkolin och oxiderat LDL har också upptäckts hos patienter med parodontit [16, 23]. Detta försämrar blodkoagulationen, ökar den systemiska inflammationen och accelererar bildandet av skumceller i artärväggsplack [16, 23].

Patienter med parodontit har ofta förhöjda halter i blodet av LDL och triglycerid samt sänkta halter av HDLlipoprotein [24]. Överskottet av LDL-kolesterol samlas i kärnväggen vilket accelererar aterosklerosen (figur 1). Hos patienter med parodontit är dessutom HDL-partiklarnas förmåga att avlägsna kolesterol från kärnväggen försämrad [24]. Dyslipidemi, det vill säga blodfetterubbnings, är en välkänd riskfaktor för ateroskleros och är en av de mekanismer som har föreslagits koppla samman orala infektioner och hjärtsjukdom [25]. Det har också noterats att orala infektioner aktiverar blodkoagulering, till exempel genom att öka produktionen av fibrinogen och aggregeringstendensen hos trombocyter [20, 23].

Dessutom har experimentella studier visat att när *P. gingivalis* sväljs med saliv har det förmågan att förändra tarmfloran och modifiera metabolprofilen i serum vilket ökar risken för CVD [26].

Forskare världen över undersöker nu mekanismerna som förklarar associationen mellan orala infektioner och aterosklerotisk hjärtsjukdom och nya kopplingar mellan de båda upptäcks ständigt.



På grund av den inflammatoriska karaktären av båda sjukdomarna är det möjligt att många av de ovan beskrivna metaboliska sjukdomarna är inbegripna i en dubbelriktad process. Aktuell kunskap gör gällande att inflammation är den viktigaste sammankopplande mekanismen mellan orala infektioner och CVD.

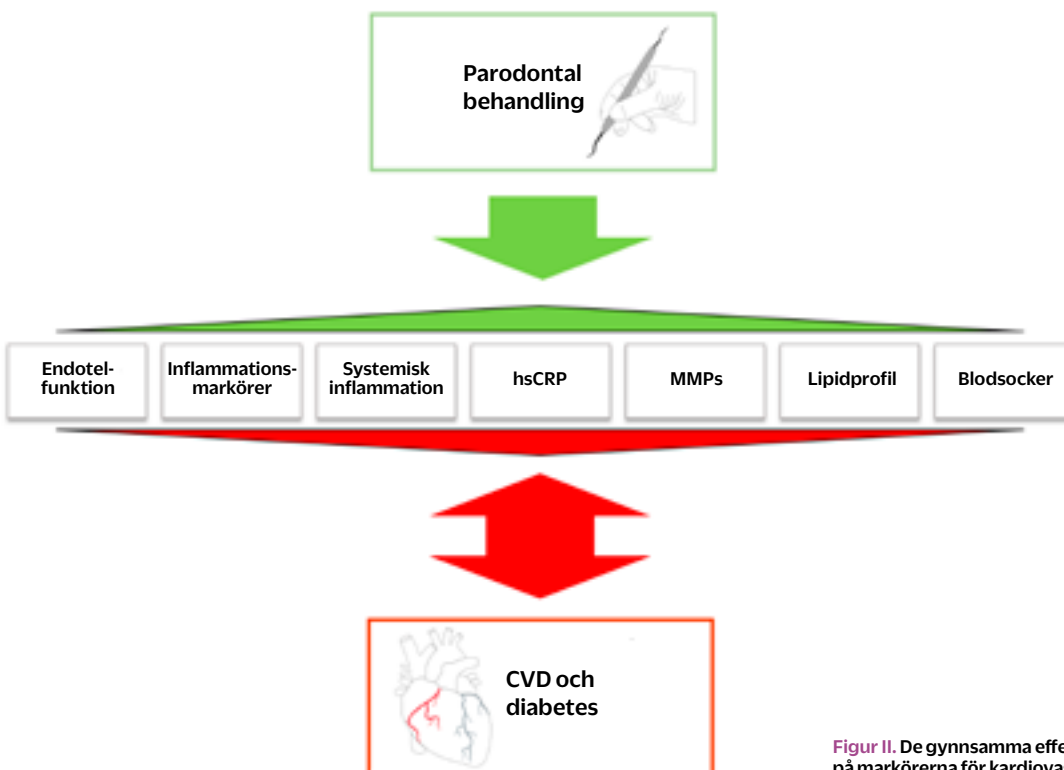
ORALA INFEKTIONER OCH DEN PARODONTALA BEHANDLINGENS EFFEKT PÅ INFLAMMATORISKA MARKÖRER

Förutom dyslipidemi är också den låggradiga inflammation som är vanligt förekommande hos patienter med parodontit associerad med förhöjda nivåer av leukocyter och serumglukos [27]. Systemiska nivåer av CRP, IL-6, TNF- α och fibrinogen är förhöjda hos patienter med parodontit [27]. Ökningen i högkänsligt CRP (hsCRP) hos parodontitpatienter är moderat och likvärdig med hsCRP-nivån som predisponerar individer för CVD: Enligt en studie var genomsnittet av hsCRP hos patienter med parodontit 2,6 mg/l, att jämföras med 1,78 mg/l hos friska kontrollindivider [28]. Studier har visat att den relativa risken för kranskärslsjukdom, hjärtinfarkt och stroke är låg när hsCRP är lägre än 1,0 mg/l, moderat när hsCRP är 1,0–3,0 mg/l och hög när hsCRP överstiger 3,0 mg/l [29]. Det har noterats att blodnivåerna av inflammatoriska och

metabola markörer är korrelerat med antalet parodontala fickor [27].

Det är möjligt att med lämplig parodontal behandling påverka riskfaktorerna för CVD. Antiinfektiv parodontal behandling inkluderar professionell borttagning av biofilm och retentionsfaktorer såsom tandsten och fyllnadsöverskott. Effekterna av parodontal behandling illustreras i figur II. Parodontal behandling har visats förbättra systemiska nivåerna av inflammatoriska (hsCRP, IL-6, TNF- α), trombocytiska (fibrinogen) och metabola (triglycerider, total kolesterol, HDL kolesterol, HbA1c, det vill säga långtidsblodssockret) markörer samt blodkärlens endotelfunktion vid en 6-månadersuppföljning. [30, 31]. Man ska komma ihåg att endotelfunktionen försämras redan i de tidiga stadierna av ateroskleros [30]. Det har också observerats att parodontal behandling främjar artärernas vasodilatationskapacitet [32]. Det förefaller som att särskilt patienter som lider av CVD och/eller diabetes när behandlingen inleds kan dra fördel av parodontal behandling [31]. Dessutom kunde en longitudinell studie visa att parodontal läkning saktar ner förtjockningen av halspulsådersväggen [33]. Patienter som svarade dåligt på den parodontala behandlingen hade en ökad risk för hjärtinfarkt, stroke och allvarlig hjärtsvikt under en genomsnittlig uppföljning av 17 år [34]. Men en Cochrane-översikt visar att evidensen

”Det förefaller som att särskilt patienter som lider av CVD och/eller diabetes när behandlingen inleds kan dra fördel av parodontal behandling.”



Figur II. De gynnsamma effekterna av parodontal behandling på markörerna för kardiovaskulära sjukdomar och diabetes.

”Hittills är evidensen rörande effekten av parodontal behandling av patienter med typ 1-diabetes ofullständig.”

för den preventiva effekten av parodontal behandling gällande primär och sekundär prevention av hjärtincidenter fortfarande är svag och därför behövs ytterligare forskning [35].

Förhöjt blodsocker, metabolt syndrom och diabetes är signifikanta riskfaktorer för CVD. Metaanalyser visar att konservativ parodontal behandling sänker graden av glykosylerat hemoglobin (HbA_{1c}, så kallat långtidsblodsocker) både statistiskt och kliniskt signifikant (med i genomsnitt 0,36 procentenheter hos patienter med typ 2-diabetes) [14, 36]. Det är viktigt att komma ihåg att även en liten minskning av HbA_{1c} kan innebära signifikanta fördelar för folkhälsan, till exempel när det gäller mikrovaskulära komplikationer och dödlighet [37]. Hittills är evidensen rörande effekten av parodontal behandling av patienter med typ 1-diabetes ofullständig [14].

PAROGENESTUDIEN SOM ETT EXEMPEL PÅ KOPPLINGEN MELLAN PARODONTIT OCH CVD

Globalt finns det endast ett fåtal studier som i detalj undersöker både graden av ateroskleros och det orala kliniska, mikrobiologiska och radiologiska statuset. Den finska Parogenestudien inkluderade 506 individer med kranskärslsjukdom. Sjukdomens svårighetsgrad undersöktes med kranskärslsröntgen som genomförts på grund av hjärtsymtom [38]. Individerna genomgick en oral klinisk undersökning och ett ortopantomogram togs. Prover från saliv och parodontala fickor analyserades på innehåll av parodontala patogener. Resultaten visade att alveolär benförlust som bekräftats radiologiskt, antalet saknade tänder och kliniskt detekterad inflammation av parodontiet, speciellt fördjupade parodontala fickor, var associerade med svårighetsgraden av både stabil och instabil kranskärslsjukdom. I mikrobiologiska analyser associerades en av riskpatogenerna för utveckling parodontit, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, särskilt med kranskärslsjukdom. Antalet bakterier i saliven och systemiska antikroppar till den här patogenen [39], subgingivala bakteriefynd [40] samt specifika serotyper av *A. actinomycetemcomitans* i saliven [18] kopplades till en förhöjd risk för kranskärslsjukdom och sjukdomens svårighetsgrad. I Parogenestudien observerades också den roll som spelas av det immunologiska svaret, inducerat av LPS från de parodontala patogenerna, när det gäller att förmedla kopplingen mellan parodontit och hjärtsjukdom [21, 41].

Framtida uppföljningsstudier kommer att visa huruvida långvarig exponering av marginal par-

odontit eller andra orala infektioner har en påverkan på utvecklingen eller utfallet av hjärtsjukdom.

SLUTSATS OM KLINISK RELEVANS

- Evidens visar att parodontal behandling har en gynnsam effekt på allmänhälsan.
- Förebyggande av parodontal sjukdom, identifiering av riskindivider samt diagnostisering och behandling av parodontit, särskilt i de tidiga stadierna av sjukdomen, främjar också hjärthälsan.
- Att hålla munhålan infektionsfri är särskilt viktigt för högriskpatienter. I nuläget finns det ingen rekommendation gällande frekvens för kontrollbesök eller mer frekvent underhåll hos patienter diagnostiserade med hjärtsjukdom såsom kranskärslsjukdom. Det är troligt att ett behov av en sådan rekommendation kommer att uppstå i framtiden.
- Det finns redan solid evidens för kopplingen mellan parodontit och allmänhälsa. För att fastslå effekterna av andra orala infektioner på hjärthälsa krävs ytterligare forskning.

ENGLISH SUMMARY

Association between oral infections and cardiovascular diseases

Aino Salminen, Elisa Kopra, Laura Lahdentausta, John Liljestrand and Susanna Paju

Tandläkartidningen 2020; 112 (3): 58–63

The association between chronic oral infections and cardiovascular diseases (CVD) has been established in several extensive epidemiological studies. Most evidence available is on the association between periodontitis and atherosclerosis, and periodontitis has been recognised as an independent risk factor for CVD. The association between periodontitis and heart disease risk is independent of confounding factors, such as patient's smoking, age, sex, socioeconomic status or obesity. Periodontal pathogens and their virulence factors can access the systemic circulation via inflamed periodontium. In the arterial wall, periodontal pathogens have several proatherosclerotic effects. Periodontitis also causes low-grade systemic inflammation, which contributes to the development of atherosclerosis. In addition, periodontitis patients display unfavorable changes in lipoprotein structure and metabolism. There are also some genetic factors that may predispose to both periodontitis and CVD. Intervention studies have shown that with appropriate periodontal treatment, it is possible to impact CVD risk factors. Periodontal treatment has been shown to improve systemic levels of inflammatory (e.g. C-reactive protein and interleukins), thrombotic (fibrinogen) and metabolic (triglycerides, total cholesterol, HDL cholesterol, HbA_{1c}, i.e. long-term blood glucose) markers and to improve blood vessel endothelial function. Periodontal treatment is thus beneficial for general health in addition to oral health. ●



Referenser

- Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989; 298: 779–81.
- Syrjänen J, Peltola J, Valtonen V, Livanainen M, Kaste M, Hutunnen JK. Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. *J Intern Med* 1989; 225: 179–84.
- Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowa O, Trevisan M et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology. 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.
- Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58: 295–300.
- Janket SJ, Qvarnstrom M, Meurman JH, Baird AE, Nuutinen P, Jones JA. Asymptomatic dental score and prevalent coronary heart disease. *Circulation* 2004; 109: 1095–100.
- Montebugnoli L, Servidio D, Miaton RA, Prati C, Tricoci P, Melloni C. Poor oral health is associated with coronary heart disease and elevated systemic inflammatory and haemostatic factors. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 25–9.
- Pussinen PJ, Paju S, Koponen J, Viikari JSA, Taittonen L et al. Association of childhood oral infections with cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis in adulthood. *JAMA Netw Open* 2019; 2 (4): e192523.
- Fedele S, Sabbah W, Donos N, Porter S, D'Aiuto F. Common oral mucosal diseases, systemic inflammation, and cardiovascular diseases in a large cross-sectional US survey. *Am Heart J* 2011; 161: 344–50.
- Osmenda G, Maciag J, Wilk G, Maciag A, Nowakowski D et al. Treatment of denture-related stomatitis improves endothelial function assessed by flow-mediated vascular dilation. *Arch Med Sci* 2017; 13: 66–74.
- Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407: 233–41.
- Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000 2013; 62 (1): 59–94.
- Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA. Mechanisms of action of environmental factors – tobacco smoking. *J Clin Periodontol* 2005; 32 Suppl 6: 180–95.
- Aarabi G, Zeller T, Seedorf H, Reissmann DR, Heydecke G, Schaefer AS, Seedorf U. Genetic susceptibility contributing to periodontal and cardiovascular disease. *J Dent Res* 2017; 96: 610–7.
- Sanz M, Cieriello A, Buyschaert M, Chapple I, Demmer RT et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Clin Periodontol* 2018; 45: 138–49.
- Munz M, Richter GM, Loos BG, Jepsen S, Divaris K et al. Genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease and periodontitis reveals a novel shared risk locus. *Sci Rep* 2018; 8: 13678.
- Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 30–44.
- Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, Farkouh ME, Hsue PY et al. Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 2071–81.
- Pietiäinen M, Kopra KAE, Vuorenkoski J, Salminen A, Paju S et al. *A. actinomycetemcomitans* serotypes associate with periodontal and coronary artery disease status. *J Clin Periodontol* 2018; 45: 413–21.
- Purwar P, Khan MA, Mahdi AA, Pandey S, Singh B, Dixit J, Sareen S. Salivary and serum leptin concentrations in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2015; 86: 588–94.
- Kebschull M, Demmer RT, Papapanou PN. "Gum bug, leave my heart alone!" – epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. *J Dent Res* 2010; 89: 879–902.
- Liljestrand JM, Paju S, Buhlin K, Persson GR, Sarna S et al. Lipopolysaccharide, a possible molecular mediator between periodontal and coronary artery disease. *J Clin Periodontol* 2017; 44: 784–92.
- Kumar J, Teoh SL, Das S, Mahaknaukrauh P. Oxidative stress in oral diseases: understanding its relation with other systemic diseases. *Front Physiol* 2017; 8: 693.
- Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol* 2013; 40: S51–69.
- Pussinen PJ, Jauhiainen M, Vilkkuna-Rautiainen T, Sundvall J, Vesanen M et al. Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein. *J Lipid Res* 2004; 45: 139–47.
- Nepomuceno R, Pigossi SC, Finoti LS, Orrico SRP, Cirelli JA et al. Serum lipid levels in patients with periodontal disease: A meta-analysis and meta-regression. *J Clin Periodontol* 2017; 44: 1192–207.
- Kato T, Yamazaki K, Nakajima M, Date Y, Kikuchi J et al. Oral administration of *Porphyromonas gingivalis* alters the gut microbiome and serum metabolome. *mSphere* 2018; 3: e00460–18.
- Nibali L, D'Aiuto F, Griffiths G, Patel K, Suvan J, Tonetti MS. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 931–7.
- Gomes-Filho IS, Freitas Coelho JM, da Cruz SS, Passos JS, Teixeira de Freitas CO et al. Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. *J Periodontol* 2011; 82: 969–78.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347 (20): 1557–65.
- Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007; 356: 911–20.
- Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H, Gerdes VE, Abbas F et al. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2014; 41: 70–9.
- Orlandi M, Suvan J, Petrie A, Donos N, Masi S et al. Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2014; 236: 39–46.
- Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR, Papapanou PN, Sacco RL, Rundek T. Changes in clinical and microbiological periodontal profiles relate to progression of carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology study. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000254.
- Holmlund A, Lampa E, Lind L. Poor Response to Periodontal Treatment May Predict Future Cardiovascular Disease. *J Dent Res*. 2017; 96: 768–73.
- Li C, Lv Z, Shi Z, Zhu Y, Wu Y, Li L, Iheozor Ejirofor Z. Periodontal therapy for the management of cardiovascular disease in patients with chronic periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11: CD009197.
- D'Aiuto F, Gkraniaris N, Bhowruth D, Khan T, Orlandi M et al; TASTE Group. Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 954–65.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
- Buhlin K, Mäntylä P, Paju S, Peltola JS, Nieminen MS, Sinisalo J, Pussinen PJ. Periodontitis is associated with angiographically verified coronary artery disease. *J Clin Periodontol* 2011; 38: 1007–14.
- Hyvärinen K, Mäntylä P, Buhlin K, Paju S, Nieminen MS, Sinisalo J, Pussinen PJ. A common periodontal pathogen has an adverse association with both acute and stable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2012; 223: 878–84.
- Mäntylä P, Buhlin K, Paju S, Persson R, Nieminen MS, Sinisalo J, Pussinen PJ. Subgingival *A. actinomycetemcomitans* associates with the risk of coronary artery disease. *J Clin Periodontol* 2013; 40: 583–90.
- Liljestrand JM, Paju S, Pietiäinen M, Buhlin K, Persson GR et al. Immunologic burden links periodontitis to acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2018; 268: 177–84.