



Ciencias de la salud

Artículo Científico

Prevalencia de enfermedad periodontal y valoración de proteína c-reactiva ultrasensible en pacientes con cardiopatía isquémica

Prevalence of periodontal disease and assessment of ultrasensitive c-reactive protein in patients with ischemic heart disease

Prevalência da doença periodontal e avaliação da proteína c-reativa ultrasensível em pacientes com cardiopatia isquêmica

María G. Ruiz-Bautista ^I
magraciarbau@gmail.com

Carlos R. Chacon-Mosquera^{III}
kardia.chacon@gmail.com

Enrique Terán ^{III}
e_teran_uce@hotmail.com

Alicia C. Martinez-Martinez ^{IV}
aliciacomartinez@hotmail.com

Recibido: 10 de noviembre de 2016 * **Corregido:** 20 de diciembre de 2016 * **Aceptado:** 4 de enero 2017

^IOdontóloga, Facultad de Ciencias Médicas de la Salud y la vida, Escuela de Odontología, Universidad Internacional del Ecuador, Quito, Ecuador.

^{II}Docente, Facultad de Ciencias Médicas de la Salud y la vida, Escuela de Odontología, Universidad Internacional del Ecuador, Quito, Ecuador.

^{III}Cardiólogo, Hospital de la Policía Quito No.1. Quito, Ecuador.

^{IV} Docente, Facultad de Ciencias Médicas de la Salud y la vida, Escuela de Odontología, Universidad Internacional del Ecuador y Docente, Colegio de Ciencias de la Salud, Universidad San Francisco de Quito, Quito, Ecuador.

Resumen.

La enfermedad isquémica cardíaca representa la octava causa de muerte en el Ecuador, y se sabe que la periodontitis puede ser un factor de riesgo para el desencadenamiento o progresión de la misma.

Objetivo: Determinar la prevalencia de enfermedad periodontal y el valor de la proteína C reactiva ultrasensible en pacientes con enfermedad cardiovascular. **Materiales y métodos:** El presente estudio analizó la prevalencia de periodontitis en 43 pacientes del Hospital de la Policía Nacional con diagnóstico de cardiopatía isquémica establecida. Adicionalmente, se valoró la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-US) que se utiliza como predictor de riesgo cardiovascular, la cual varios autores han determinado se presenta en niveles más altos en pacientes con enfermedad periodontal. Los datos fueron ingresados en una base electrónica en Microsoft Excel y específicamente diseñada para este estudio. Posteriormente se realizó el análisis inferencial para lo cual se calculó la prueba de Chi cuadrado en las variables cuantitativas y la prueba de t de Student en las variables cuantitativas utilizando el paquete estadístico InStat GraphPad v.3.05 **Resultados:** Mostraron que el 58% de los pacientes con enfermedad cardiovascular tuvieron concomitantemente enfermedad periodontal, mientras que de los pacientes que padecían cardiopatía isquémica y periodontitis, el 48% presentaron niveles de PCR-US más altos que los normales. **Conclusión:** La enfermedad periodontal es un factor de riesgo modificable, susceptible de ser prevenido y tratado con procedimientos de bajo riesgo, por lo tanto, su tratamiento puede ser un componente integral de la cardiología preventiva.

Palabras clave: Periodontitis; PCR-US; cardiopatía isquémica.

Abstract.

Cardiac ischemic disease represents the eighth cause of death in Ecuador, and it is known that periodontitis may be an associated risk factor unleashing or increasing the disease's progression

Objective: Determine the prevalence of periodontal disease and the value of the ultra-sensitive C-reactive protein in patients with cardiovascular disease. **Materials and methods:** Samples consisted in 43 patients from the Police Hospital diagnosed with ischemic heart disease. In addition, we measured the C-reactive ultrasensitive protein (PCR-US) used cardiovascular risk predictor, which, according to several authors, has higher levels in periodontal disease patients. Data was entered into a Microsoft Excel electronic database specifically designed for this study. Chi square test was calculated for quantitative variables and the Student's t test on the quantitative variables using InStat GraphPad statistical package v.3.05 **Results:** 58% of patients with cardiovascular disease had periodontal disease; 48% of patients with ischemic heart disease and periodontitis had high CRP levels. **Conclusion:** Periodontal disease is a preventable risk factor, and may be treated with low risk procedures. Therefore, its treatment may be an integral component of preventive cardiology.

Key words: Periodontitis; PCR-US; ischemic heart disease

Resumo.

A cardiopatía isquêmica é a oitava principal causa de morte no Equador e sabe-se que a periodontite pode ser um fator de risco para o aparecimento ou progressão da mesma. **Objetivo:** Determinar a prevalência da doença periodontal e o valor do teste da proteína c-reativa ultrasensível em pacientes com doenças cardiovasculares. **Materiais e Métodos:** No presente estudo analisou-se a prevalência de periodontite em 43 pacientes do Hospital da Polícia Nacional (do Equador) que foram diagnosticados previamente com cardiopatía isquêmica. Além disso, foi valorada a proteína c-reativa ultrasensível (PCR-US) que é usada como preditor de risco cardiovascular, mesma que tem sido achada em níveis maiores aos comuns em pacientes com doença periodontal, segundo vários autores. Os dados foram inseridos num banco de dados eletrônico no software Microsoft Excel que foi especificamente desenhado para este estudo. Após realizou-se a análise inferencial para o qual foi calculado o teste de qui-quadrado nas variáveis quantitativas e o teste de t de Student nas variáveis quantitativas utilizando o pacote estatístico Instant GraphPad versão 3.05. **Resultados:** Os resultados mostraram que 58% dos pacientes com doença cardiovascular tiveram doença periodontal concomitante, enquanto que 48% dos pacientes com cardiopatía isquêmica e periodontite apresentaram níveis de PCR-US maiores aos normais. **Conclusões:** A doença periodontal é um fator de risco modificável, capaz de ser prevenida e tratada com procedimentos de baixo risco, por tanto, o tratamento desta patologia pode ser um componente integral da cardiologia preventiva.

Palavras chave: Periodontite; PCR-US; cardiopatía isquêmica.

Introducción.

La influencia de las infecciones en la cavidad oral a distancia, si bien es un tema de actualidad, no es nuevo, pues ya se ha venido desarrollando desde hace mucho tiempo, así, por ejemplo, Aristóteles y Galeno, resaltaron la existencia de una relación entre la cavidad oral y algunas enfermedades, estas conclusiones fueron halladas de manera empírica. (1,2)

William Hunter, determinó que los microorganismos actuaban mediante la producción de toxinas, creando una sub-infección de baja intensidad que producía efectos sistémicos durante periodos prolongados, postulando la teoría de -sepsis oral. (3) Posteriormente, Mattila y cols demostraron una asociación altamente significativa entre mala salud periodontal e infarto agudo de miocardio. (4)

A partir de ello, varias investigaciones han intentado determinar la relación entre la enfermedad periodontal y las enfermedades cardiovasculares. Así, la mayor parte de la evidencia sobre una relación entre enfermedad periodontal y enfermedad cardiovascular proviene de estudios en modelos animales. En estas investigaciones han comprobado que la presencia de patógenos periodontales provoca elevación de mediadores proinflamatorios como proteína C reactiva (PCR), LDL-colesterol, y metaloproteinasas de matriz, los cuales provocan el aumento de tamaño del ateroma y pueden inducir un infarto al miocardio. (5,6,7,8)

Varios reportes han determinado que los pacientes con enfermedad periodontal tienen niveles más altos de PCR, (9,10,11,12) y está bien documentado que la elevación de la proteína C reactiva genera un estado pro-inflamatorio y pro-coagulante, lo cual predispone al paciente a padecer un evento. (13,14,2)

Sin embargo, no se ha podido encontrar información en Ecuador respecto a la presencia de enfermedad periodontal en los pacientes que ya tienen enfermedad cardiovascular establecida, en los cuales, por las razones antes expuestas, debe existir un estado pro-inflamatorio. Por tal motivo, el objetivo del presente estudio fue, determinar la prevalencia de enfermedad periodontal en pacientes que tienen enfermedad cardiovascular.

Materiales y métodos.

El presente fue un estudio clínico observacional, y de cohorte transversal para establecer la prevalencia de enfermedad periodontal en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y relacionarlo con la proteína C-reactiva ultrasensible.

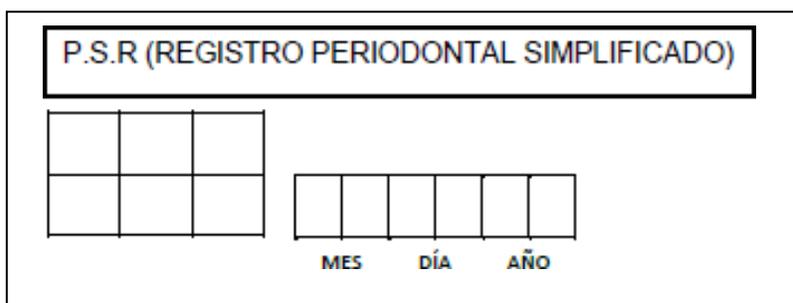
Este estudio fue aprobado por el comité de ética de la Universidad Internacional del Ecuador y del Hospital de la Policía Quito N°1, y se obtuvo previamente la autorización firmada de los pacientes, a través del consentimiento informado.

La población estuvo conformada por los pacientes que acudieron al servicio de cardiología del Hospital de la Policía Nacional Quito N°1 en Ecuador, durante el periodo de enero a junio del 2014, que tenían diagnóstico establecido de cardiopatía isquémica mediante angiografía hace al menos 6 meses. Se excluyeron los pacientes con cuadros de infección o inflamación en los últimos 30 días, así como aquellos que presentaban artritis reumatoide, neoplasias, enfermedades autoinmunes, VIH positivos, con antecedentes de traumatismo en los últimos 30 días o los pacientes que hayan recibido terapia básica periodontal en los últimos dos años.

Para establecer la presencia o ausencia de periodontitis se utilizó el Registro Periodontal Simplificado o P.S.R (*Grafico N° 1*), mediante el uso de una sonda CP-12 (American Eagle®), y el

Prevalencia de enfermedad periodontal y valoración de proteína c-reactiva ultrasensible en pacientes con cardiopatía isquémica

análisis periodontal se realizó por un único examinador (MGRB) previamente entrenado según criterios de la Asociación Americana de Periodoncia.



El diagrama muestra un formulario titulado "P.S.R (REGISTRO PERIODONTAL SIMPLIFICADO)". Debajo del título hay una tabla con 6 columnas y 2 filas. A la derecha de esta tabla hay una línea de 6 cuadros para la fecha, con las etiquetas "MES", "DÍA" y "AÑO" debajo de los cuadros correspondientes.

Grafico N° 1.- el Registro Periodontal Simplificado o P.S.R

Para la medición de la proteína C reactiva ultrasensible, se obtuvo una muestra de sangre por la mañana, luego de ayuno nocturno y el análisis se lo realizó en Laboratorios Netlab de Quito, Ecuador que cuenta con certificado ISO 9001 y control de calidad por parte del Colegio Americano de Patología.

Los datos obtenidos fueron ingresados en una base electrónica en Microsoft Excel con lo cual se realizó el respectivo análisis descriptivo, mientras que para la estadística inferencial se utilizó el paquete estadístico InStat GraphPad v.3.05. Un valor de p igual o menor a 0.05 fue considerado como estadísticamente significativo.

Resultados.

Se incluyeron un total de 43 pacientes con una edad promedio de 63.0 ± 12.7 años (rango 37 a 86 años) con predominio del género masculino (86%). De estos pacientes, la gran mayoría (81.4%) tuvieron diagnóstico de infarto agudo de miocardio y el resto angina de pecho (18.6%).

Prevalencia de enfermedad periodontal y valoración de proteína c-reactiva ultrasensible en pacientes con cardiopatía isquémica

La proteína C reactiva ultrasensible mostro valores –normales o de bajo riesgo (menor a 1 mg/l) en el 48.8% (n=21) de los sujetos y valores definidos como de alto riesgo (>3 mg/l) en 8 pacientes (18.6%). De la totalidad de pacientes con cardiopatía isquémica establecida, el 46.5% (n=20) de ellos tuvo una relación adecuada con niveles normales de proteína C reactiva ultrasensible.

Respecto al Periodontal Screening and Recording (PSR) realizado a cada uno de los pacientes, se encontró que 31 de ellos (72,1%) tuvieron un puntaje igual o mayor a 2, compatible con periodontitis (figura 1).

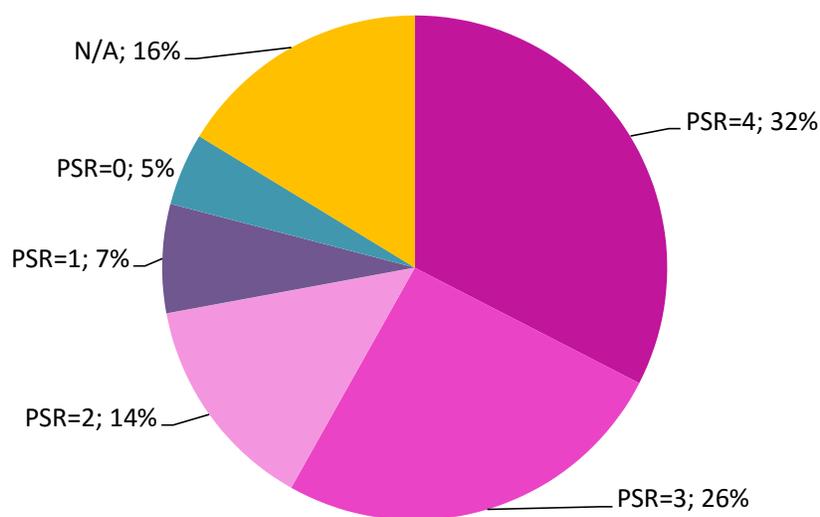


Figura N° 1.- Distribución del puntaje Periodontal Screening and Recording (PSR) en los pacientes con cardiopatía isquémica establecida en el Hospital de la Policía Quito No. 1.

Aquellos casos identificados con un puntaje no aplicable (N/A) en el Periodontal Screening and Recording correspondieron a los pacientes edéntulos (6 hombres y 1 mujer), de los cuales solamente un paciente tuvo el nivel de la PCR-US mayor de 1 mg/l (Figura 2).

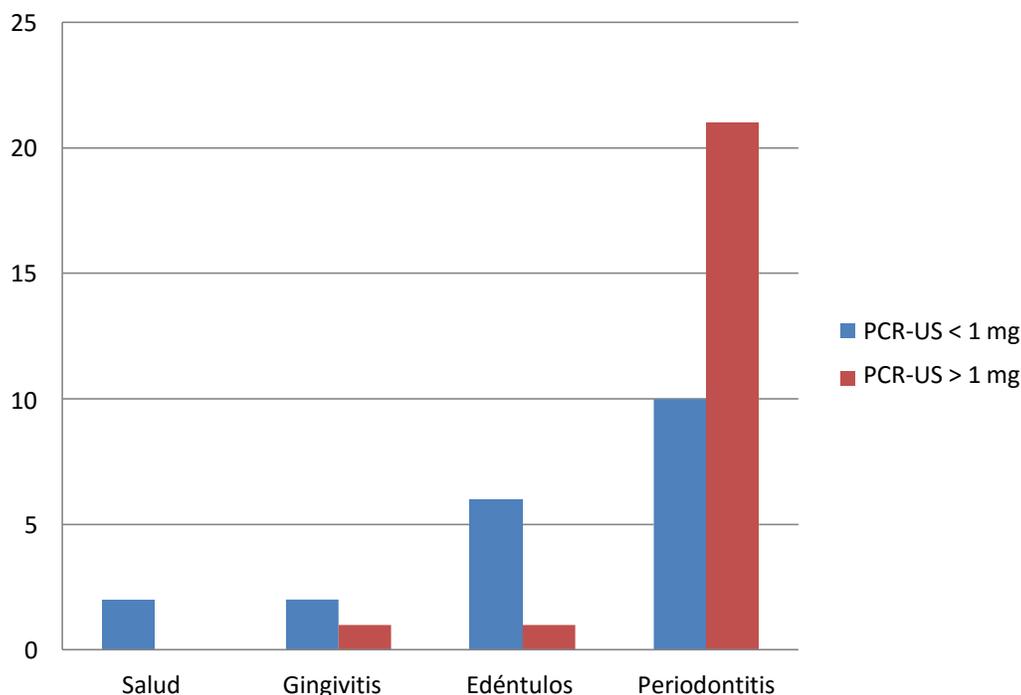


Figura N° 2.- Distribución del nivel de proteína C reactiva ultrasensible (PCR-US) en relación con el estado de salud dental en los pacientes con cardiopatía isquémica establecida en el Hospital de la Policía Quito No.1.

De los 25 pacientes con diagnóstico de periodontitis moderado o severa (PSR de 3 o 4), el 80% (n=20) tuvieron como enfermedad cardiovascular establecida el diagnóstico de infarto de miocardio y el 80% de ellos (n=20) tuvieron niveles de PCR-US igual o mayor a 1 mg/l (pNS).

Discusión.

En el presente estudio, predominó el género masculino y el diagnóstico de infarto agudo de miocardio, lo cual coincide con otros estudios. (15,16,17) Además, más de la mitad de los pacientes con enfermedad cardíaca isquémica tenían entre 60 y 80 años de edad (n=24), en contraste a lo reportado por Go y cols, (17) quienes encontraron mayor prevalencia en pacientes por encima de 80 años, sin embargo debemos tomar en cuenta que ese estudio fue realizado en países desarrollados cuya expectativa de vida es mayor.

En el presente reporte, no se encontró diferencia significativa entre la distribución de enfermedad cardíaca isquémica y la edad, mientras que otros investigadores mencionan que a mayor edad mayor prevalencia de infarto agudo de miocardio. (17,18)

Se reporta que el 72 % de los pacientes presentó periodontitis y el 7 % gingivitis, lo cual es importante ya que más de la mitad de los pacientes ya tiene enfermedad definida y aproximadamente una cuarta parte de ellos se encuentran en estadios iniciales de la misma. La información al respecto es controversial, así varias investigaciones confirman una relación entre enfermedad periodontal con la cardiopatía isquémica, (13,19,20) otros únicamente una relación relativa (21,22,23), o ninguna asociación entre ambas patologías. (24,25)

De los pacientes edéntulos, solo un paciente tuvo la proteína C reactiva alta. Cabe resaltar que se ha reportado que el paciente edéntulo tiene un mecanismo de protección que hipotéticamente reduce el riesgo de padecer un evento cardíaco isquémico, de acuerdo a esto es lógico encontrar un grupo pequeño de pacientes edéntulos. (26) Esto hace contraste con el criterio de otros investigadores quienes postularon que las personas con elevada pérdida de dientes tienen una

probabilidad alta de prevalencia de enfermedad cardiovascular en comparación a las personas con escasa pérdida de dientes. (27,28)

Los pacientes con periodontitis presentaron valores más altos de proteína C reactiva en relación a los que no la tenían; al igual que Minal y cols, (10) en pacientes con gingivitis y con periodontitis, y que por lo tanto mayor riesgo de desarrollar otro evento cardiaco. (29) Sin embargo, otros investigadores mencionan que en individuos con enfermedad cardiaca preexistente, la presencia de periodontitis y gingivitis no aumenta el riesgo de presentar un segundo evento de enfermedad cardiaca isquémica. (30)

En este estudio, no todos los pacientes con periodontitis presentaron niveles elevados de proteína C reactiva ultrasensible, lo que coincide con lo propuesto por otros autores quienes determinan que solo las personas "susceptibles" reaccionan a periodontitis con un aumento excesivo de la proteína C reactiva y estas no son necesariamente las que tienen la enfermedad más grave. (31,32,33) Además, se planteó la posibilidad que la presencia de *porphyromonas gingivalis* está asociada con la respuesta inflamatoria exagerada expresada con niveles de proteína C reactiva elevada. (34)

Analizando todos los resultados podemos mencionar que la periodontitis tiene una prevalencia elevada en la población estudiada y al provocar la elevación de los niveles de proteína C reactiva en la sangre imparte mayor riesgo de presentar cardiopatía isquémica, en congruencia con lo reportado por Tonetti & Van Dyke. (35) No obstante, otros investigadores plantean que dicho incremento en el riesgo no se puede aplicar a todas las poblaciones. (36)

Conclusiones.

Los datos obtenidos nos brindan una idea general basada en este tipo de población, pero se debe considerar que los pacientes ya tenían enfermedad cardiovascular establecida. Para poder obtener conclusiones definitivas se necesita el complemento de estudios prospectivos longitudinales para así poder obtener datos más certeros y extrapolables. De todas maneras, se considera que los resultados obtenidos proporcionan datos que ayudan a darse cuenta de que los pacientes con patología cardíaca isquémica no están recibiendo control periodontal como parte de su tratamiento, ni recomendaciones para acudir a un odontólogo. La falta de trabajo conjunto cardiólogo odontólogo es una falla, ya que si se considera a la periodontitis como factor de riesgo se podría prevenir eventos futuros con el manejo interdisciplinario de los pacientes.

Se concluye que la enfermedad periodontal es un factor de riesgo modificable, susceptible de ser prevenido y tratado con procedimientos de bajo riesgo, por lo tanto, su tratamiento puede ser un componente integral de la cardiología preventiva. (12)

Bibliografía.

1. Ferro M, Gómez M. Fundamentos de la Odontología. 2nd ed. Bogotá: Javegraf; 2007.
2. Genco R, Williams R. Periodontal Disease and Overall Health: A Clinician's Guide Colgate-Palmolive, editor. Pennsylvania: Professional Audience Communications, Inc.; 2010.
3. Hunter W. Oral sepsis as a cause of disease. British Medical Journal. 1900; 2(2065).
4. Mattila K, Nieminen M, Valtonen V, Rasi V, Kesaniemi Y, Syrjala S, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. British Medical Journal. 1989; 298(6676): p. 779-782.
5. Paquette D, Deepti G, Rohit M. The periodontal-cardiovascular link. Compendium of Continuing Education in Dentistry. 2004 sep; 25(3): p. 681-692.
6. Tuomainen A, Jauhiainen M, Kovanen P, Metso J, Paju S, Pussinen P. Aggregatibacter actinomycetemcomitans induces MMP-9 expression and proatherogenic lipoprotein profile in apoE-

- deficient mice. *Microbial Pathogenesis*. 2008 feb; 44(2): p. 111–117.
7. Zhang T, Kurita-Ochiai T, Hashizume T, Du Y, Oguchi S, Yamamoto M. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* accelerates atherosclerosis with an increase in atherogenic factors in spontaneously hyperlipidemic mice. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 2010 jul; 59(2): p. 143–151.
 8. Akamatsu Y, Yamamoto T, Yamamoto K, Oseko F, Kanamura N, Imanishi J, et al. *Porphyromonas gingivalis* induces myocarditis and/or myocardial infarction in mice and IL-17A is involved in pathogenesis of these diseases. *Archives of Oral Biology*. 2011 nov; 56(11): p. 1290–1298.
 9. Gupta S, Gupta V, Gupta R, Arora S, Gupta V. Relationship of high-sensitive C-reactive protein with cardiovascular risk factors, clinical presentation and angiographic profile in patients with acute coronary syndrome. *Indian Heart Journal*. 2013; 65(3): p. 359-365.
 10. Minal K, Pradeep A, Priyanka N, Nitish K, Savitha B. Crevicular and serum levels of monocyte chemoattractant protein-4 and high-sensitivity C-reactive protein in periodontal health and disease. *Archives of Oral Biology*. 2014; 59(6): p. 645-646.
 11. Kumar K, Ranganath V, Naik R, Banu S, Nichani A. Assessment of high-sensitivity C-reactive protein and lipid levels in healthy adults and patients with coronary artery disease, with and without periodontitis - a cross-sectional study. *Journal of Periodontal Research*. 2014;: p. 12.
 12. Colonia García A, Duque Duque A. Eficacia del tratamiento de la enfermedad periodontal sobre marcadores de riesgo cardiovascular. *CES Medicina*. 2011; 25(2): p. 181-192.
 13. Flores M, Montenegro M, Furtado M, Polanczyk C, Rösing C, Haas A. Periodontal Status Affects C-Reactive Protein and Lipids in Patients With Stable Heart Disease From a Tertiary Care Cardiovascular Clinic. *Journal of Periodontology*. 2014 april; 85(4).
 14. Jialal I, Devaraj S, Venugopal S. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis?. *Hypertension*. 2004; 44(6).
 15. Rohlf I, García M, Gavalda L, Medranod M, Juvinyà D, Baltasara A, et al. Género y cardiopatía isquémica. *Gaceta Sanitaria*. 2004; 18(2): p. 55-64.
 16. Medrano M, Boix R, Cerrato E, Ramírez M. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Revista Española de Salud Pública*. 2006; 80(1).
 17. Go A, Mozaffarian D, Roger V, Benjamin E, Berry J, Borden W, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 127(1): p. 143-152.
 18. Ferreira-González I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. *Revista Española de Cardiología*. 2014; 67(2): p. 139-144.

Prevalencia de enfermedad periodontal y valoración de proteína c-reactiva ultrasensible en pacientes con cardiopatía isquémica

19. Monteiro A, Jardini M, Alves S, Giampaoli V, Aubin E, Figueiredo A, et al. Cardiovascular disease parameters in periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2009; 80 : p. 378–388.
20. Elter J, Hinderliter A, Offenbacher S, Beck J, Caughey M, Brodala N, et al. The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: a pilot trial. *American Heart Journal*. 2006; 151: p. 47.
21. De Freitas C, Luz de Aquino A, Costa de Lima K, Fonte. Proteína C-reactiva ultrasensible en pacientes con y sin periodontitis crónica severa generalizada. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*. 2009; 21(3): p. 145-155.
22. Pinho M, Faria-Almeida R, Azevedo E, Conceição M, Martins L. Periodontitis and atherosclerosis: an observational study. *Journal of Periodontal Research*. 2013 Agosto; 48(4).
23. Kotsikoris I, Tsiantula P, Andrikopoulos V, Madianos P, Bobetsis Y, Kakisis J, et al. Association of periodontal disease with the instability carotid plaque. *Hellenic Journal of Surgery*. 2014 July; 86(4).
24. Beck J, Eke P, Lin D, Madianos P, Cooper D, Moss K, et al. Periodontal disease and coronary heart disease: a reappraisal of the exposure. *Circulation*. 2005 jul; 112(1): p. 19-24.
25. Roriz V, Barbosa R. Possibilidades de inter-relação entre as doenças periodontais e as cardiovasculares. *Revista Odontológica Brasil Central*. 2011; 20(55).
26. Nicolosi L, Lewin P, Díaz A, Lazzari R, Giglio M. La enfermedad periodontal como factor de riesgo en la cardiopatía isquémica. *Revista Argentina de Cardiología*. 2003 agos; 71(4): p. 250-255.
27. Elter J, Champagne C, Offenbacher S, Beck J. Relationship of periodontal disease and tooth loss to prevalence of coronary heart disease. *Journal of Periodontology*. 2004 jun; 75(6): p. 782-790.
28. Zanella S, Pereira S, Barbisan J, Vieira L, Saba-Chujfi E, Haas A, et al. Periodontal disease, tooth loss and coronary heart disease assessed by coronary angiography: a cross-sectional observational study. *Journal of Periodontal Research*. abr 2016; 51(2).
29. Van Dyke T, Van Winkelhoff A. Infection and inflammatory mechanisms. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013 apr; 40(14).
30. Hujoel P, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen T. Pre-existing cardiovascular disease and periodontitis: a follow-up study. *Journal of Dental Research*. 2002; 81(3): p. 186-191.
31. Matilla K,VMYVV,NM,PT,RVYAS. Effect of treating periodontitis on C-reactive protein levels: a pilot study. *BMC Infectious Disease*. 2002 dec; 2(30): p. 30-36.
32. Engebretson S, Lamster I, J E, Rundek T, Serman N, Demmer R, et al. Radiographic measures of Chronic Periodontitis and Carotid artery plaque. *Stroke*. 2005 feb; 36(3): p. 561-566.
33. Thakare K, Deo V, Bhongade M. Evaluation of the C-reactive protein serum levels in periodontitis patients with or without atherosclerosis. *Indian Journal of Dental Research*. 2010 sep; 21(3): p. 326-329.

Prevalencia de enfermedad periodontal y valoración de proteína c-reactiva ultrasensible en pacientes con cardiopatía isquémica

34. Pejcic A, Kesic L, Milasin J. C-reactive protein as a systemic marker of inflammation in periodontitis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease*. 2011 mar; 30(3): p. 407–414.
35. Tonetti M, Van Dyke T. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Periodontology*. 2013 apr; 84(4): p. 24-29.
36. Dietrich T, Sharma P, Walter C, Weston P, Beck J. The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013 apr; 84(4): p. 70-84.