



**UNIVERSITATEA
LUCIAN BLAGA
— DIN SIBIU —**

Școala doctorală de Medicină

Domeniul de doctorat: MEDICINĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

**CONTRIBUȚII LA STUDIUL CORELAȚIEI DINTRE
INFLAMAȚIE, ATEROGENEZĂ ȘI TROMBOZĂ**

Doctorand:

LĂZUREANU POMPILIA CAMELIA

Conducător Științific:

Profesor Universitar Dr. MIHĂILĂ GABRIEL ROMEO

SIBIU 2022

CUPRINS

| | |
|---|----|
| Motivația alegerii temei | 3 |
| Introducere | 4 |
| Partea I. Stadiul actual al cunoașterii | 4 |
| Capitolul 1. Considerații generale despre boala parodontală | 4 |
| 1.1. Definiție | 4 |
| 1.2. Clasificarea și stadializarea bolii parodontale | 4 |
| 1.3. Date epidemiologice | 6 |
| 1.4. Factori de risc pentru boala parodontală | 8 |
| 1.5. Diagnosticul bolii parodontale | 12 |
| 1.6. Tratamentul bolii parodontale | 15 |
| 1.7. Asocierea bolii parodontale cu alte afecțiuni sistemice | 18 |
| 1.8. Influența bolii parodontale asupra calității vieții pacienților | 19 |
| Capitolul 2. Modificări inflamatorii la nivel local și sistemic în boala parodontală | 24 |
| 2.1. Biofilmul oral | 24 |
| 2.2. Markerii inflamatori identificați în boala parodontală | 25 |
| 2.3. Mecanisme implicate în patogeneză bolii parodontale | 28 |
| 2.4. Proprietățile salivei și markerii salivari în boala parodontală | 34 |
| Capitolul 3. Boala parodontală și riscul cardiovascular | 37 |
| 3.1. Boala parodontală ca factor de risc pentru ateromatoză | 37 |
| 3.2. Modificările arteriale în boala parodontală. Rigiditatea arterială | 38 |
| 3.3. Boala cardiovasculară în asociere cu afectarea parodontală | 40 |
| 3.4. Generarea trombinei și riscul trombotic la pacienți afectare parodontală | 42 |
| Partea II. Contribuția personală | 45 |
| 1. Obiectivele primare și secundare ale tezei de doctorat | 45 |
| 2. Metodologia generală a cercetării. Considerații etice | 46 |
| 3. Analiza statistică | 47 |
| Studiul 1. Analiza salivei la pacienții cu parodontopatie marginală cronică | 48 |
| 1.1. Introducere | 48 |
| 1.2. Materiale și metode | 49 |
| 1.3. Rezultate | 53 |
| 1.4. Discuții | 60 |
| 1.5. Concluzii | 63 |
| Studiul 2. Evaluarea potențialului risc trombotic la pacienții cu parodontopatie marginală cronică și boală cardiovasculară | 65 |
| 2.1. Introducere | 65 |
| 2.2. Materiale și metode | 66 |
| 2.3. Rezultate | 70 |
| 2.4. Discuții | 73 |
| 2.5. Concluzii | 74 |
| Studiul 3. Evaluarea potențialului aterogen la pacienții cu boală parodontală | 76 |
| 3.1. Introducere | 76 |
| 3.2. Materiale și metode | 76 |
| 3.3. Rezultate | 80 |
| 3.4. Discuții | 85 |
| 3.5. Concluzii | 87 |
| Studiul 4. Calitatea vieții la pacienții cu boală parodontală și afectare cardiovasculară | 88 |
| 4.1. Introducere | 88 |
| 4.2. Materiale și metode | 89 |

| | |
|-------------------------------------|-----|
| 4.3. Rezultate | 93 |
| 4.4. Discuții | 101 |
| 4.5. Concluzii | 104 |
| Concluzii generale | 106 |
| Elemente de originalitate ale tezei | 109 |
| Limitele cercetărilor proprii | 109 |
| Referințe | 110 |
| Anexe | 135 |
| 1. Lista abrevierilor | 135 |
| 2. Chestionare | 135 |
| 3. Tabele | 141 |
| 4. Grafice și figuri | 142 |
| 5. Lista de publicații | 143 |
| 6. Aprobarea comisiei de etică | 144 |

Motivația alegerii temei

Boala cardiovasculară se asociază cu rate crescute de morbiditate și mortalitate în întreaga lume, cu o prevalență crescută o dată cu înaintarea în vârstă. În același timp, se poate asocia cu diferite comorbidități care pot contribui la creșterea riscului cardio-vascular. Pacientul pluri-patologic este o provocare pentru medicul internist, necesitând o abordare globală, cu scopul de a evita decompensările și de a asigura o calitate a vieții corectă.

Afecțiunea parodontală, având deseori o importanță secundară pentru medicul curant în contextul co-existenței altor boli cronice, poate determina un răspuns inflamator sistemic, ducând deseori la decompensarea patologiei de fond.

În lucrarea de față, ne-am propus ca scop studiul inflamației cronice generată de boala parodontală la pacienții cu boală cardiovasculară asociată, cu evidențierea efectului asupra procesului de coagulare și asupra procesului de aterogeneză.

Originalitatea studiului constă în evaluarea efectului inflamației cronice asupra mecanismelor de coagulare la pacienții cu boală parodontală, prin măsurarea generării trombinei în plasma săracă în trombocite.

Considerăm că studiul nostru este util în practica medicală, atragând atenția asupra importanței sănătății orale la pacienții cu boală cardiovasculară și, permițând totodată, aprofundarea cunoștințelor în ceea ce privește riscul trombotic evaluat prin generarea trombinei în contextul prezenței unei patologii inflamatorii cronice.

Partea I.

Cadrul general al cercetării. Stadiul actual al cunoașterii

Boala parodontală este o afecțiune a structurilor de suport a dinților (gingia, structura osoasă alveolară și ligamentul periodontal) care, netratată corespunzător, va duce la pierderea dentară (1). Un parodontiu sănătos este definit de absența inflamației (evaluată ca sângerare la contactul cu sonda de examinare pentru până la 10% din siturile examinate), de absența pierderii atașamentului gingival și de absența pierderii de substanță osoasă (2). Vorbim de boală parodontală atunci când afectarea gingivală progresează spre o formă inflamatorie cronică, ireversibilă, care permite acumularea bacteriană în țesuturile profunde, fapt ce va întreține și agrava procesul inflamator (1,3).

Parodontopatia cronică este o afecțiune care poate să apară la orice vârstă, fiind mai frecventă la indivizii de vârstă medie și peste (5). Pentru optimizarea diagnosticării și a tratamentului bolii parodontale, în 2017 în Chicago s-a organizat un workshop la care s-a propus stadializarea parodontopatiei în funcție de severitate, extensie și gradarea bolii după viteza de progresie. S-au adus, de asemenea, noi precizări cu privire la patologia parodontală asociată bolilor sistemice.

I. Boală parodontală necrozantă

1. Gingivită necrozantă
2. Parodontită necrozantă
3. Stomatită necrozantă Necrotizing Gingivitis

II. Parodontopatia cronică

1. Stadializarea parodontopatiei după severitate și complexitate
Stadiul I: inițială/ forma ușoară
Stadiul II: forma moderată
Stadiul III: forma severă cu potențial de pierdere dentară
Stadiul IV: forma severă cu potențial de pierdere a dentiției
2. Stadializarea parodontopatiei după extensie
Locală
Generalizată
Distribuție la nivelul molarilor sau incisivilor
3. Clasificare după gradul de progresie
Grad A: progresie lentă
Grad B: progresie moderată
Grad C: progresie rapidă

III. Parodontopatia ca manifestare a afecțiunilor sistemice

după *World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions*,
Chicago, 2017

Boala parodontală reprezintă o problemă de sănătate publică globală, fiind influențată de comportamente la risc ca o sănătate orală deficitară, consumul de tabac și o dietă nesănătoasă (8). Forma severă de parodontopatie este estimată prezentă la 10% din populația globală (9) iar afectarea parodontală, cu toate formele ei de manifestare, este raportată ca fiind a 11-a cea mai frecventă patologie, cu o prevalență globală de 7.4%, cu aproximativ 538 milioane indivizi afectați (10,11). Prevalența crește cu vârsta, cu un număr mare de cazuri raportate la indivizii între 50-60 de ani (12).

Deși este o patologie frecventă, în multe țări nu există programe dedicate evaluării și tratamentului specifici parodontopatiei (13). În plus, este raportată a fi asociată cu diverse patologii cronice frecvente- ca diabetul zaharat, bolile cardiovasculare, obezitatea și sindromul metabolic, fapt ce susține că este o problemă de sănătate care necesită o atenție specială.

În ceea ce privește țara noastră, conform raportărilor efectuate, preocuparea pentru sănătatea orală este destul de scăzută față de alte țări din Uniunea Europeană, ocupând locul 13 în ceea ce privește cheltuielile individuale pentru sănătatea orală, după Polonia și Lituania.(14)

Nu există studii în ceea ce privește prevalența bolii parodontale la nivel național. Există studii uni-centrice efectuate care raportează un procent mare al bolii parodontale la adolescenți în Timișoara, de 65.8% conform raportărilor lui *Hațegan et al.* (15). Conform unui studiu din Iași, prevalența bolii parodontale în România ar depăși media europeană (16). Studiul internațional Stability trial efectuat în 2014 care evaluează prevalența bolii parodontale în asocierie cu boala cardiovasculară și factorii de risc cardiovasculari, raportează că 49.8% din participanții din România au o pierdere dentară importantă (peste 15 dinți lipsă) și cel mai mare procent de sângerare gingivală raportat dintre țările participante (respectiv 47.9%) (17).

Conferințele de consens au stabilit recomandări de examinare a gingiei și parodontiului, în ideea efectuării unei evaluări corecte și riguroase în cazul indivizilor cu boală parodontală, recomandări care trebuie să fie disponibile și clare pentru stomatologii cu diferite niveluri de experiență, care profesază în diferite medii socio-economice.

Este important să se examineze într-o ordine prestabilită pentru a nu omite structurile dentare. Se vor nota: adâcimea probei, pierderea osoasă evaluată prin examinare radiologică, pierderea dentară cauzată de parodontopatie ,pierderea atașamentului gingival și sângerarea la contactul cu proba. Absența sângerării este un bun indicator al sănătății parodontale (2).

| | Severitatea parodontopatiei | | | |
|--|-----------------------------|------------|---------------------------------------|--|
| | Stadiul I | Stadiul II | Stadiul III | Stadiul IV |
| Adâncime pungă parodontală | 3-5 mm | 5-7 mm | ≥6 mm | ≥6 mm |
| Pierdere osoasă confirmată radiologic | 15% | 15-30% | Extinsă la treimea apicală a dintelui | Extinsă la treimea medie și apicală a dintelui |
| Pierdere dentară din cauza parodontopatiei | Absentă | Absentă | ≤4 dinți | ≥5 dinți |
| Pierdere atașament gingival | 1-2 mm | 3-4 mm | ≥5mm | ≥5mm |

Tabel 1. Stadializarea parodontopatiei. Adaptat după Tonetti et al., 2018

Pe lângă modificările inflamatorii locale generate, boala parodontală pare să aibă și un efect sistemic, fiind raportată ca având un potențial risc în patogeneza și progresia anumitor patologii ca: diabetul zaharat, patologii tumorale, patologii neurologice și bolile cardiovasculare. Totodată, boala parodontală aduce un impact asupra calității vieții pacienților, fiind considerată o afecțiune complexă, care necesită o abordare multidisciplinară.

În ceea ce privește mecanismul etiopatogenetic al bolii parodontale, cercetările arată ca parodontopatia este o afecțiune inflamatorie cronică a țesutului parodontal de etiologie multifactorialăcauzată, printre altele, de perturbarea biofilmului oral (115).

Bacteriile identificate cel mai frecvent în sfera orală fac parte din familiile Firmicutes, Fusobacteria, Proteobacteria, Actinobacteria, Bacteroidetes, Chlamydiae, Spirochaete (119). S-a demonstrat o variabilitate interindividuală a microbiotei orale, fiind influențată de modul de viață și de genotip, conform studiilor efectuate pe subiecți gemeni (118).

La nivel local, modificările biofilmului pot induce un răspuns imun aberant al gazdei, cu o inflamație a parodonțiului care progresează, fiind la rândul ei responsabilă de întreținerea disbiozei. Cercetările efectuate în ceea ce privește răspunsul inflamator în cadrul bolii parodontale au permis identificarea a numeroși markeri prezenți atât la nivelul sturcturilor cavității bucale cât și la nivel sistemic, oferind astfel informații asupra mecanismului implicat în apariția și evoluția afecțiunii gingivale.

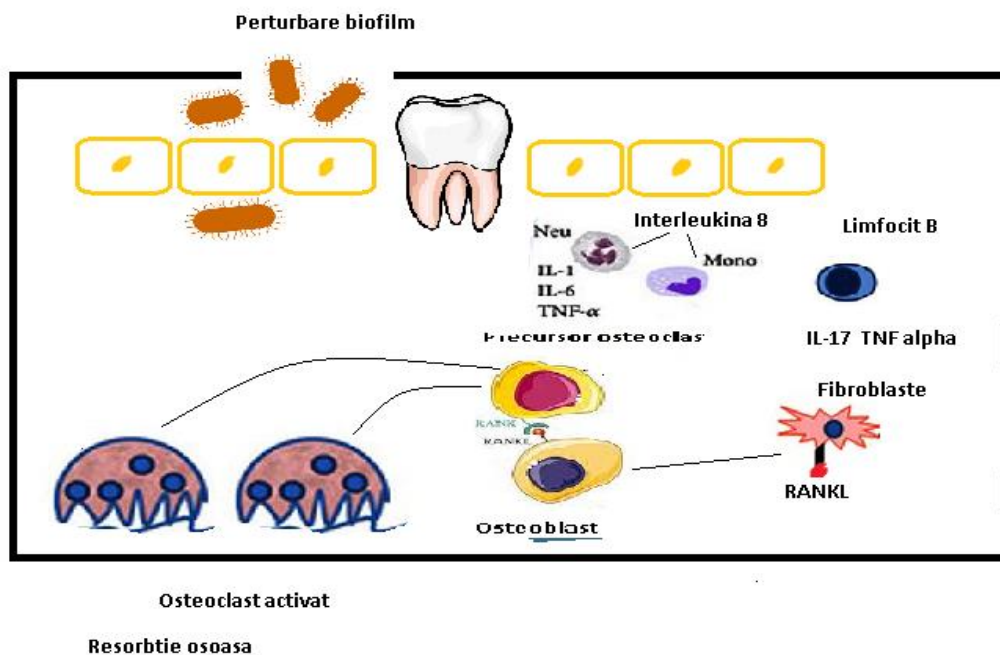


Figura 4. Mecanismul intrinsec al afectării parodontale

Proliferearea speciilor bacteriene patogene (cum ar fi *P. gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) este responsabilă de inițierea și propagarea unui proces inflamator local. Pe măsură ce leziunile locale progresează, dezechilibrul biofilmului oral se accentuează, permițând dezvoltarea ulterioară a bacteriilor anaerobe care vor coloniza pungile parodontale (130).

În contextul leziunii tisulare, cantitatea de lichid crevicular crește, iar în compoziția sa au putut fi identificate diferite substanțe implicate în răspunsul inflamator (resturi celulare, resturi de

colagen, imunoglobuline, citokine, complement, proteine serice) (27). Pe lângă efectul factorilor locali, se consideră că răspunsul imunitar aberant al gazdei este un factor cheie în apariția și progresia parodontopatiei (138). Printre citokinele pro-inflamatorii, sunt eliberate și cele cu efect chemotatic (interleukina 8) care vor stimula migrarea polimorfonuclearelor neutrofile încă din primele momente ale apariției leziunilor. Aceste celule, markeri ai apărării nespecifice, vor elibera la rândul lor enzime și specii reactive de oxigen (139) care vor degrada țesuturile din jur, întreținând procesul inflamator (140).

Macrofagele acumulate, pe lângă rolul lor în fagocitoză, eliberează la rândul lor metaloproteinaze cu efect proteolitic, implicate în distrugerea tisulară.

Citokinele vor determina sinteza de metaloproteinaze de către macrofage, care vor contribui și ele, prin acțiunea proteolitică, la degradarea țesutului conjunctiv. Cantitatea de matrixmetaloproteinaze secretată depășește capacitatea regenerativă a țesutului, explicând astfel progresia leziunilor (141).

În paralel, apare o vasodilatație locală cu creșterea permeabilității capilare, cu apariția unui exudat care conține atât nutrienți cât și resturi celulare și proteine inflamatorii și cu recrutarea altor celule prin efect chemotatic la locul leziunii. De exemplu, neutrofilele recrutează limfocitele T CD 17 implicate în procesul de remaniere osoasă.

Limfocitele T, ca parte din sistemul imun adaptativ, sunt implicate în procesul inflamator local. În urma interacțiunii cu agenții patogeni, celulele prezentatoare de antigeni stimulează recrutarea de limfocite T. (142) Limfocitele T helper 1 sunt implicate în regularea fagocitozei, însă în contextul persistenței inflamației, sunt ulterior recrutate limfocite T helper 2 care vor stimula ulterior un influx de limfocite B policlonale, la rândul lor stimulate de factorul de necroză tumorală și de stimulatorul specific limfocitic B (143), care vor contribui la distrugerea osului alveolar.

Răspunsul inflamator pare să nu se limiteze doar la nivel local, existând dovezi ale unui răspuns inflamator sistemic care ar putea explica asocierea bolii parodontale cu alte afecțiuni.

De exemplu, procesul de aterogeneză are la bază un mecanism inflamator care duce la acumularea de lipoproteine cu densitate mică în pereții arterelor de calibru mare și mijlociu (185). Mecanismul inflamator implicat este complex, mediatorii inflamatori circulanți având un efect chemotatic asupra leucocitelor și favorizează infiltrarea lor în peretele arterial. O dată pătrunse, se vor diferenția în macrofage care vor elibera la rândul lor citokine și specii reactive de oxigen care vor întreține inflamația locală cu progresia leziunilor endoteliale. În plus, macrofagele vor fagocita colesterolul (LDL oxidat mai specific), care se va depune la nivelul endoteliului contribuind la formarea plăcii de aterom.

Răspunsul imun generat de boala parodontală a fost asociat cu boala cardiovasculară, fiind identificați niște markeri inflamatori asociați parodontopatiei care par să fie implicați în evoluția afectării vasculare (194,195).

Creșterea rigidității arteriale este dată fie de degradarea fibrelor elastice sau de proliferarea fibrelor de colagen sau ambele cauze(198). În plus, disfuncția endotelială contribuie de asemenea la rigiditatea arterială, prin perturbarea homeostaziei sintezei de NO (oxid nitric)(199).

Tehnica gold-standard pentru estimarea rigidității arteriale rămâne determinarea PWV (viteza undei de puls. Viteza undei de puls reprezintă viteza cu care unda de presiune generată de contracția cardiacă avansează în artere. Modificările undei de puls nu apar doar în contextul hipertensiunii arteriale, ci au fost descrise în anumite patologii ca bolile de țesut conjunctiv (sindromul Marfan), diabet zaharat și alte patologii inflamatorii cronice (198).Cu înaintarea în vârstă, viteza undei de puls crește, rezultând într-o reflexie mai rapidă a undei care se întoarce către cord în timpul sistolei, crescând astfel valorile tensiunii arteriale sistolice, cu creșterea lucrului mecanic și reducerea perfuziei coronariene (201).

În același timp, răspunsul inflamator sistemic poate să perturbe și coagularea sanguină, aducând cu sine un risc suplimentar pacienților cu afectare cardiovasculară, care prezintă deja modificări endoteliale.

Observând îndeaproape procesul de coagulare în context inflamator, am putea determina factorii care intervin și expun pacientul la un risc trombotic major, putând ulterior interveni din punct de vedere terapeutic (prevenție primară).

Studiul generării trombinei este o metodă de studiu a coagulării care poate evalua riscul trombotic (229) prin potențialul plasmei de a genera trombină în urma activării cascadei coagulării. Se poate urmări cinetica acestui proces și se pot determina diverși parametri ai trombogrammei (230,231):

- *Lag time (phase) (min)*, se măsoară din momentul adăugării reactivilor de generare ai trombinei până la prima generare de trombină (*first burst*);
- *Peak Thrombin (nM)*, este concentrația maximă de trombină generată;
- *Time to peak (min)*, timpul necesar atingerii concentrației maxime de trombină produsă;
- *Velocity index sau slope (nM/min)* (calcul=peak thrombin/peak time - lag time);
- *Area under the curve (AUC) (nM)*, concentrația totală de trombină formată în intervalul de timp; parametru cunoscut și ca potențial trombinic endogen (ETP);

Prin inflamația sistemică generată, boala parodontală ar putea avea efect asupra evoluției bolii cardiovasculare, subiect de interes în domeniul nostru de cercetare, fapt pentru care ne-am propus studiul pacienților cu boală parodontală și boală cardiovasculară asociată.

Partea II.

Contribuții personale

Obiectivele primare și secundare ale tezei

Scopul

Scopul tezei de doctorat constă în studiul inflamației cronice generată de boala parodontală la pacienții cu boală cardiovasculară asociată, cu evidențierea efectului asupra procesului de coagulare și asupra procesului de aterogeneză.

Obiectivele primare propuse sunt:

- 1/ Studiul modificărilor proprietăților salivei (respectiv pH-ul salivar și fluxul salivar) la pacienții cu boală parodontală și patologie cardiovasculară.
- 2/ Identificarea unor factori care ar putea influența parametrii salivari la pacienții cu boală cardiovasculară și boală parodontală asociată.
- 3/ Studiul inflamației la pacienții cu boală parodontală (prin determinarea markerilor inflamatori ca proteina C reactivă, fibrinogen, Il-6 și TNF-alpha), precum și impactul pe care procesul inflamator ar putea să îl aibă la pacienții cu boală cardiovasculară,
- 4/ Studiul potențialului risc trombotic evaluat prin studiul generării trombinei la pacienții cu boală parodontală și boală cardiovasculară.
- 5/ Studiul modificărilor induse la nivel vascular (rigiditatea arterială, depunerea plăcii de aterom) de prezența bolii parodontale
- 6/ Evaluarea calității vieții la pacienții cu boală parodontală cu sau fără boală cardiovasculară asociată

Obiective secundare

Ca obiective secundare, studiul își propune:

- 1/ să evalueze prezența, severitatea parodontopatiei, obiceiurile de îngrijire orală și gradul de igienă orală la pacienții cu boală cardiovasculară;
- 2/ să evalueze modificările parametrilor salivari în urma igienizării orale atât la pacienții cu boală parodontală cât și la cei cu boală cardiovasculară asociată;
- 3/ să evalueze care din patologiile cardiovasculare se asociază mai frecvent cu forme severe ale afectării parodontale la lotul de pacienți luați în studiu;

4/ să evalueze potențialul trombotic în funcție de severitatea parodontopatiei și a sindromului inflamator asociat;

5/ să evalueze parametrii rigidității arteriale în funcție de sindromul inflamator generat de prezența bolii parodontale;

6/ să sensibilizeze personalul medical care are în urmărire pacienți cu boli cronice să pună accent și pe factori care pot destabiliza patologia subiacentă, ca de exemplu, afecțiunile dentare

7/ să studieze impactul pe care boala parodontală o are asupra calității vieții la pacienții cu alte patologii cronice asociate, în cazul de față, în contextul prezenței patologiei cardiovasculare și să identifice ce factori pot influența calitatea vieții la aceste grupuri de pacienți.

8/ să sublinieze importanța tratamentului adecvat al afecțiunilor orale pentru a preveni potențialul efect al acestora la nivel sistemic

Metodologia generală a cercetării. Considerații etice.

Cercetarea s-a desfășurat în perioada Iunie 2018 - Decembrie 2020, fiind aprobată de Comitetul de Etică al Spitalului Județean Sibiu (număr aprobare: 10936/25.05.2018). Studiile clinic derulate în cadrul cercetării personale au fost organizate pe baza unui protocol de cercetare elaborat în conformitate cu cerințele naționale și internaționale în domeniul cercetării medicale pe subiecți umani și cu respectarea principiilor stipulate în Declarația de la Helsinki. Subiecții au fost incluși după ce li s-au explicat termenii de participare la studiu și au semnat un consimțământ informat (anexa).

Fiecare studiu a fost efectuat în conformitate cu standardele de cercetare pe subiecți umani și a fost garantată confidențialitatea datelor personale. S-a constituit un protocol de cercetare și s-au respectat criteriile de includere/excludere ale pacienților prestabilite. Loturile de pacienți luate în studiu au fost constituite din pacienții care au consultat sau au fost spitalizați în serviciile de Cardiologie și de Stomatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu.

Analiza statistică

Bazele de date create în Excel au fost prelucrate și fiecărui pacient inclus i s-a atribuit un cod unic de identificare.

Prelucrarea statistică a datelor obținute a fost efectuată cu programul SPSSv17. Variabilele numerice au fost analizate prin statistică descriptivă, iar comparațiile între valori au fost efectuate cu testul non parametric Kruskal-Wallis pentru mai mult de 2 serii independente și cu testul Mann-Whitney U Test pentru a compara valorile independente fără distribuție gaussiană. Pentru variabilele numerice s-a folosit testul Wilcoxon Signed Ranks, iar pentru corelațiile între variabilele numerice s-a determinat coeficientul Spearman.

O valoare $p < 0.05$ este considerată semnificativă statistic.

Studiul I. Analiza salivei la pacienții cu parodontopatie marginală cronică

1.1. Introducere

Secreția salivei are un rol important în menținerea sănătății cavității orale (169) unul din mecanisme fiind ajustarea permanentă a pH-ului (168). Fluxul și compoziția salivară depind de numeroși factori ca vârsta, genul, masa corporală (211) tratamentul medicamentos urmat (34) și nu în ultimul rând, de gradul de igiena orală. Orice modificare a proprietăților salivei este susceptibilă să ducă la probleme ulterioare de sănătate orală ca tartrul, caria dentară, gingivită sau chiar boală parodontală (242). Saliva este disponibilă în cantitate mare, permite recoltări succesive, fără să provoace inconveniente majore pacientului. (245) În plus, în salivă putem identifica markeri multipli care sunt generați atât de biofilm cât și de gazdă.

Studiul își propune evaluarea parametrilor salivari (pH-ul salivar și fluxul salivar) la pacienții cu boală parodontală cu sau fără boală cardiovasculară pentru a estima modificările apărute la nivel salivar la acest grup de pacienți.

Obiectivele specifice ale studiului sunt următoarele:

- a) să evalueze prezența, severitatea parodontopatiei și obiceiurile de igienă orală la pacienții cu boală cardiovasculară;
- b) să identifice factorii care ar putea influența pH-ul salivar și fluxul salivar la pacienții cu boală cardiovasculară și boală parodontală;
- c) să urmărească efectul igienizării orale asupra parametrilor salivari considerați (pH salivar și flux salivar).

1.2. Materiale și metode

Studiul a fost efectuat în perioada Iunie 2018 - Decembrie 2019, fiind aprobat de Comitetul de Etică al Spitalului Județean Sibiu (număr aprobare: 10936/25.05.2018).

Pacienții au fost incluși în studiu după semnarea consimțământului și au fost selectați după criteriile de includere și excludere prestabilite, obținându-se în final un lot de 155 de pacienți care a respectat cerințele studiului. Informațiile privind patologiiile asociate, tratamentele uzuale, au fost obținute prin studiul foilor de observație și prin efectuarea unei anamneze pacienților. S-au măsurat și notat greutatea, talia, s-a calculat indicii de masă corporală (IMC). Toți pacienții luați în studiu au completat un chestionar referitor la obiceiurile de îngrijire orală (periaj dentar, folosirea apei de gură, a aței dentare, frecvența consultului la dentist și detartrajului dentar), obiceiurile alimentare și activitatea fizică.

Un medic stomatolog experimentat a efectuat o evaluare riguroasă a cavității orale și s-a notat prezența și gradul de severitate al bolii parodontale a fost evaluată conform

recomandărilor publicate în 2018 (2). S-a evaluat și gradul de igienă orală, calculându-se scorul de igienă Oral health index simplified (OHI-S) (251). S-au efectuat recoltări de salivă cu determinarea pH-ului și fluxului salivar. Ulterior, medicul stomatolog a efectuat o igienizare orală și s-au reevaluat parametri salivari după 3 luni.

Analiza statistică

Prelucrarea statistică a datelor obținute a fost efectuată cu programul SPSSv17. Variabilele numerice au fost analizate prin statistică descriptivă, iar comparațiile între valori au fost efectuate cu testul non parametric Kruskal-Wallis pentru mai mult de 2 serii independente și cu testul Mann-Whitney U Test pentru a compara valorile independente fără distribuție gaussiană. Pentru variabilele numerice s-a folosit testul Wilcoxon Signed Ranks, iar pentru corelațiile între variabilele numerice s-a determinat coeficientul Spearman. Rezultatele semnificative au fost notate pentru valoarea $p < 0.05$.

1.3. Rezultate

Din totalul de 155 de pacienți (50.3% bărbați și 49.7 % femei, cu media de vârstă de 64.49 ± 14.72 ani), 102 (65.8%) au fost diagnosticați cu boală parodontală. Am constatat că boala parodontală este mai severă cu înaintarea în vârstă, ($p < 0.001$), la pacienții obezi ($p < 0.001$) și la pacienții cu boală cardiovasculară asociată ($p < 0.001$). De asemenea, severitatea bolii parodontale este asociată semnificativ cu numărul de dinți absenți ($p < 0.001$) și cu un grad scăzut de igienă orală ($p = 0.002$). După cum era de așteptat, sângerarea gingivală este mai frecventă în formele severe de boală parodontală, deși este prezentă și la indivizi fără parodontopatie. O bună igienă orală - însemnând un control anual cu detartraj, folosirea regulată a apei de gură și a aței dentare este asociată cu absența parodontopatiei ($p = 0.003$, $p = 0.002$ și $p = 0.005$, respectiv). Mai mult, prezența plăcii dentare pare să fie un factor de risc semnificativ pentru boala parodontală (Chi² Test, $p = 0.046$, OR=2.01, 95% CI=[1.02, 3.93]). Igienizarea dentară aduce îmbunătățiri semnificative ale valorilor pH-ului salivar și al ratei fluxului salivar la 3 luni de la efectuarea procedurii.

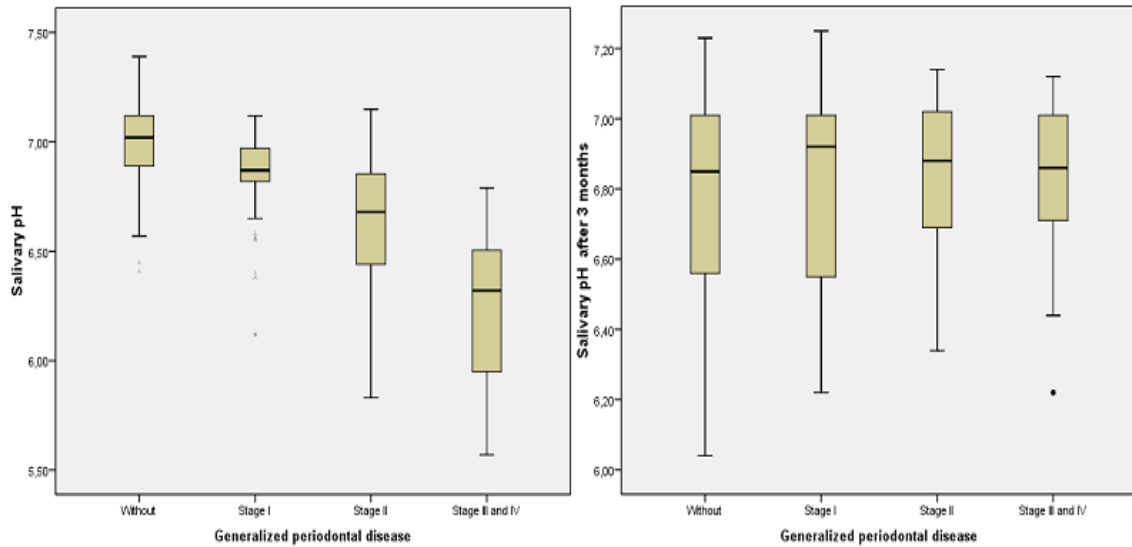


Figura 9: Evoluția pH-ului salivar la 3 luni după detartraj

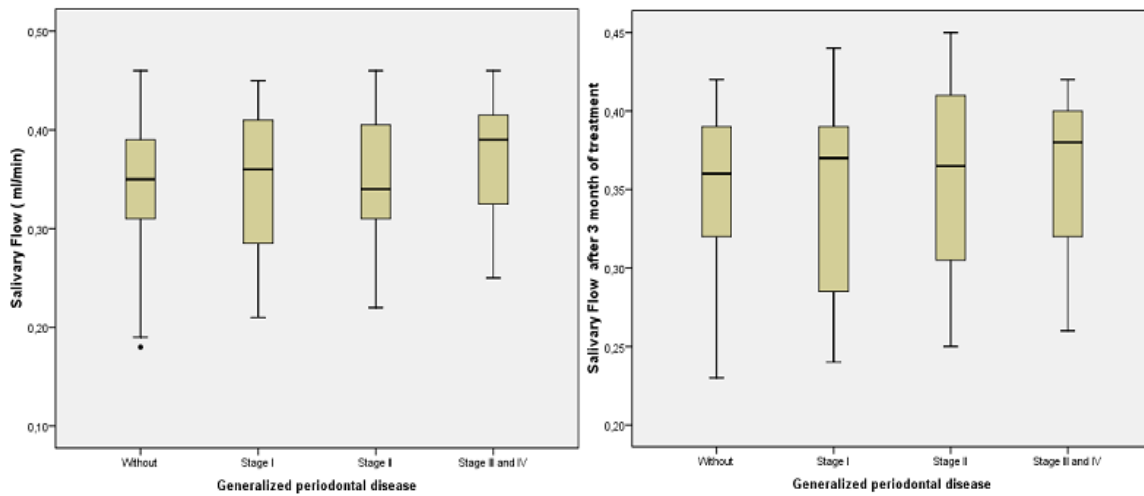


Figura 10: Influența procedurilor de igienizare asupra fluxului salivar

Am observat o corelație strânsă între severitatea parodontopatiei și prezența bolii cardiovasculare comparativ cu pacienții fără boală cardiovasculară identificată ($p=0.001$). Toți pacienții cu forme severe de parodontopatie au și o patologie cardiovasculară asociată. (Figura 11).

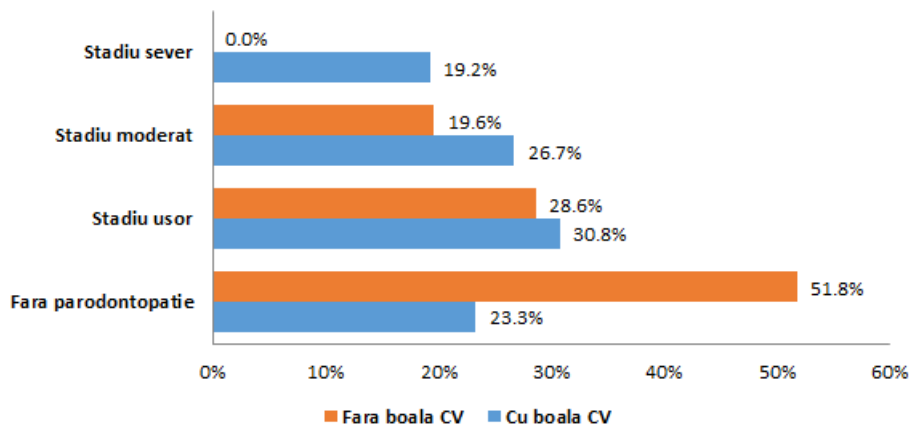


Figura 11 : Relația dintre boala parodontală și patologia cardiovasculară

Am constatat o prevalență mai mare a aritmiei, arteriopatiei cronice obliterante și a cardiopatiei ischemice la pacienții cu parodontopatie ($p=0.01$, respectiv $p=0.032$). Asocierea dintre valvulopatie și boala parodontală (indiferent de severitate) este nesemnificativă ($p=0.23$). Aritmia și infarctul miocardic la vârste tinere (< 60 ani) par să fie mai frecvente la pacienți cu forme severe de boală parodontală (6.4% și 2.4%, respectiv)

1.4. Concluzii

1. Pacienții cu o formă severă de parodontopatie marginală cronică au valori scăzute ale pH-ului salivar și ale fluxului salivar.
2. Un pH salivar scăzut se asociază cu consumul de alcool, suprapondera/obezitatea și cu absența dentară. De asemenea, pH-ul salivar scade cu creșterea severității bolii parodontale.
3. Fluxul salivar scăzut se asociază cu tabagismul activ, suprapondera/obezitatea și cu absența dentară. În același timp, rata fluxului salivar scade cu creșterea severității bolii parodontale.
4. După efectuarea igienizării orale la grupul de pacienți luați în studiu, apar îmbunătățiri semnificative ale valorilor parametrilor salivari la 3 luni de la detartraj.
5. Severitatea parodontopatiei se asociază cu o igienă orală deficitară; măsurile de igienă orală adecvate duc la ameliorarea parametrilor salivari care ar putea avea efect protector în apariția și dezvoltarea bolii parodontale. La 3 luni după detartraj, apar de asemenea îmbunătățiri semnificative ale atașamentului dentar.

6. Formele severe ale afectării parodontale par să fie asociate cu evenimente acute cardiovasculare, ca patologia aritmogenă și infarctul miocardic care tind să apară la vârste mai tinere.

7. Pacienții cu boală cardiovasculară incluși în studiu au tendința la o igienă orală deficitară.

8. Prin sensibilizarea populației în ceea ce privește importanța igienei orale corespunzătoare, am putea obține rezultate mai bune în tratarea și prevenirea bolii parodontale iar acest fapt ar putea contribui la prevenirea evenimentelor acute cardiovasculare. Implementarea de programe de sănătate orală accesibile populației este un deziderat.

7. Considerăm că sunt necesare studii care să privească impactul bolilor cronice asupra sănătății orale. În același timp, medicul stomatolog ar putea deveni un partener important în îngrijirea pacienților cu patologii complexe, cu multiple comorbidități.

8. pH-ul salivar și rata fluxului salivar ar putea fi folosiți ca potențiali markeri în urmărirea pacienților în cabinetul de stomatologie, fiind facil de obținut și de interpretat, implicând un cost redus pentru medicul stomatolog .

Studiul II. Evaluarea potențialului risc trombotic la pacienții cu parodontopatie marginală cronică și boală cardiovasculară

2.1. Introducere

Boala parodontală ar putea avea un efect la nivel sistemic, fiind asociată cu diferite patologii, fără să se fi stabilit o relație cauzală exactă (boală cardiovasculară, accident vascular cerebral ischemic, diabet, unele tipuri de cancer)(278,279). Există studii care susțin un potențial risc trombotic la pacienții cu parodontopatie, în special în cazul formelor severe, existând cazuri raportate de tromboembolism în asocieră cu afectarea parodontală (fie tromboză venoasă profundă, fie embolie pulmonară)(239,280).

Nu se cunoaște mecanismul exact prin care boala parodontală ar putea fi implicată în apariția trombozei, dar se bănuiește că efectul său inflamator sistemic ar putea duce la activare plachetară și genera procesul trombotic (240,281)

Procesul inflamator acut sau cronic poate să inducă o disfuncție endotelială, determinând astfel activarea trombinei cu inițierea coagulării (282). Trombina este un element important în procesul de coagulare(283), cu un rol important și în procesele inflamatorii, cu efect atât pro-inflamator cât și regulator al procesului de inflamație (284).

Generarea trombinei a fost explorată la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare, în scopul de a putea permite stratificarea riscului de evenimente cardiovasculare(285), observând asocieră unora dintre parametri de generare a trombinei cu o mortalitate mai mare de cauză cardiovasculară.

Inflamația joacă și ea un rol important în generarea trombinei, nivelurile markerilor inflamatori luați în vedere în studiul Prosper se corelează cu o creștere a generării trombinei la pacienții prezentând un sindrom inflamator (286). Pentru moment, nu există studii care să contribuie la posibilul efect al parodontopatiei asupra generării trombinei la pacienții cu boală cardiovasculară.

Studiul de față are ca scop explorarea procesului de generare al trombinei și a sindromului inflamator la pacienții cu boală parodontală și boală cardiovasculară, având ca obiectiv principal evaluarea potențialului risc trombotic la acest grup de pacienți.

2.2. Materiale și metode

Studiul a fost realizat în perioada iunie 2018-decembrie 2020 la Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu. Protocolul de studiu a fost evaluat și aprobat de Comisia de Etică a spitalului

(10936/25 Mai 2018). Toți participanții au fost informați de modul de desfășurare al studiului, au acceptat și au semnat un consimțământ informat.

Studiul include 90 de pacienți din secția de Cardiologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu care au fost recrutați respectând criteriile de includere/excludere prestabilite.

Fiecare pacient a fost examinat de un stomatolog experimentat (același medic pentru a minimiza riscul de eroare) pentru a evalua starea de sănătate orală (prezența și severitatea parodontopatiei).

De asemenea, s-au recoltat probe de sânge pentru a studia generarea trombinei cu ajutorul unui aparat automatizat din dotarea Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu (Ceveron® alpha), respectând un protocol strict de recoltare, conservare și analiză a probelor. S-au efectuat și teste de coagulare uzuale (timp de protrombină, timp de cefalină activat și fibrinogen), recoltate în același timp cu probele pentru studiul generării trombinei..

În plus, s-au determinat pentru fiecare pacient nivelul seric de interleukina 6, factorul de necroză tumoral și proteina C reactivă. Din fișa medicală a pacientului s-au recuperat analizele uzuale efectuate în cursul vizitei la spital (hemoleucogramă cu formula leucocitară, bilanțul hepatic, funcția renală, profilul lipidic, glicemia).

2.3. Rezultate

Studiul include un total de 90 de pacienți cu boală cardiovasculară cu vârsta medie de 67.93 ± 10.54 ani și repartiție egală pe genuri (50% bărbați, 50% femei) majoritatea din mediul urban (56.73%).

Obezitatea și supraponderea sunt semnificativ asociate cu prezența bolii parodontale, IMC-ul crescut reprezintă un factor de risc semnificativ pentru boala parodontală (OR=1.15 cu 95% C.I. pentru OR=[1.007, 1.314]).

În plus, valorile colesterolului total și ale LDL-colesterolului sunt semnificativ crescute la pacienții cu parodontopatie (test Mann-Whitney, $p < 0.001$ și respectiv, 0.046).

În ceea ce privește studiul markerilor inflamatori, valorile IL-6 și TNF-alpha sunt semnificativ crescute în cazul pacienților cu parodontopatie (test Mann-Whitney, $p < 0.001$).

Urmărind generarea trombinei, valorile ariei de sub curbă (potențialul trombinic endogen) nu sunt semnificativ crescute în cazul pacienților obezi (Mann-Whitney, $p = 0.099$). În schimb, valorile Peak sunt semnificativ crescute în contextul prezenței obezității (Mann-Whitney, $p = 0.025$).

Valorile Time to lag și Time to peak sunt semnificativ scăzute în cazul prezenței parodontopatiei (Mann-Whitney U Test, $p < 0.001$) arătând o generare mai rapidă a trombinei în contextul prezenței bolii parodontale. De asemenea, valorile potențialului trombinic endogen, Velocity index și Peak sunt semnificativ mai mari la pacienții cu boală parodontală decât la indivizii indemni de parodontopatie.

În ceea ce privește sindromul inflamator, valorile AUC (potențialul trombinic endogen) și Peak se corelează semnificativ, direct și slab cu markerii inflamatori, după cum se observă în tabelul 9.

| | | Peak | AUC |
|-----------|-------------------|---------|---------|
| IL-6 | Corelație Pearson | 0.359** | 0.382** |
| | Sig. (2-tailed) | 0.001 | <0.001 |
| TNF-alpha | Corelație Pearson | 0.297** | 0.283** |
| | Sig. (2-tailed) | 0.004 | 0.007 |

Tabelul 9. Corelații între sindromul inflamator și generarea trombinei

AUC= potențialul trombinic endogen

2.4. Concluzii

1. Obezitatea și supraponderea sunt semnificativ asociate cu prezența bolii parodontale, valorile crescute ale indicelui de masă corporală se asociază semnificativ cu un risc crescut pentru boala parodontală.
2. Valorile colesterolului total și ale LDL-colesterolului sunt semnificativ mai mari la pacienții cu boală cardiovasculară și parodontopatie.
3. Valorile IL-6 și TNF-alpha sunt semnificativ crescute la pacienții cu parodontopatie, rezultatele corelându-se cu severitatea parodontopatiei.
4. Valorile parametrului generării trombinei Peak sunt semnificativ crescute în cazul pacienților obezi, fără ca potențialul trombinic endogen să urmeze acest trend.
5. Valorile parametrilor generării trombinei aria under the curve (potențialului trombinic endogen) și Peak se corelează semnificativ, direct, cu markerii inflamatori (TNF- α și IL-6).

6. Valorile Velocity index, Aria under the curve (potențialului trombinic endogen) și Peak sunt semnificativ mai mari la pacienții cu cardiopatie și boală parodontală față de cei cu cardiopatie dar fără boală parodontală asociată.
7. Valorile parametrilor generării trombinei (Peak, potențialul trombinic endogen) se corelează semnificativ cu prezența sindromului inflamator (evaluat prin dozarea IL-6 și TNF-alpha).
8. Boala parodontală, privită ca o patologie inflamatorie cronică, poate să aibă o influență asupra generării trombinei și să determine un risc trombotic la acest grup de pacienți.
9. Evaluarea adecvată a subiecților cu patologii orale ar putea permite identificarea pacienților cu un risc trombotic, în special în contextul prezenței altor comorbidități.

Studiul III. Evaluarea potențialului aterogen la pacienții cu boală parodontală

3.1. Introducere

Boala parodontală este suspectată de a avea un efect inflamator sistemic, cu studii în favoarea implicării în apariția și evoluția procesului aterosclerotic (290). Studiile observaționale realizate la pacienții cu parodontopatie sugerează o relație liniară între severitatea parodontopatiei și progresia procesului de ateromatoză (evaluat prin măsurarea indicelui intima-medie carotidian) (294,295) indicii de severitate parodontală corelându-se semnificativ cu sindromul inflamator asociat și cu indicele intimă-medie (296). Studiile intervenționale efectuate asupra pacienților cu boală parodontală demonstrează un efect benefic asupra progresiei ateromatozei în cazul unui bun control al afecțiunii (298).

Scopul acestui studiu este să identifice modificările indicelui intimă-medie și să evalueze rigiditatea arterială în asociere cu evaluarea sindromului inflamator sistemic la pacienții cu boală parodontală și boală cardiovasculară.

3.2. Materiale și metode

Studiul a fost condus în perioada iunie 2018-decembrie 2020 la Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu. Protocolul de studiu a fost evaluat și aprobat de Comisa de Etică a spitalului (10936/25 Mai 2018).

După aplicarea criteriilor de includere și excludere, au fost selectați în total 104 pacienți din secția de Cardiologie și Departamentul de Sănătate Orală a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu pentru a studia impactul bolii parodontale asupra rigidității arteriale și modificărilor ecografice la nivel carotidian.

Toți pacienții au beneficiat de:

- o evaluare a cavității orale efectuată de un medic stomatolog;
- efectuarea unor analize de sânge specifice (markeri inflamatori) în plus față de analizele standard efectuate în cadrul prezenței la spital;
- efectuarea unor masuratori non-invazive pentru evaluarea rigidității vasculare (Arteriograph) și a indicelui intimă-medie (ecografie carotidiană).

Am obținut 3 loturi de pacienți, în funcție de prezența bolii parodontale și a bolii cardiovasculare care au fost comparate ulterior:

- * lotul 1 : pacienți cu boală cardiovasculară (N=41);
- * lotul 2 : pacienți cu boală cardiovasculară și cu parodontopatie (N=33);
- * lotul 3 : pacienți care prezintă doar afectare parodontală (N= 30).

3.3. Rezultate

Studiul include un total de 104 pacienți cu vârsta medie de 67.93 ± 10.54 ani și repartiție egală pe genuri (50% bărbați, 50% femei) majoritatea din mediul urban (56.73%). Caracteristicile loturilor (41 pacienți, respectiv 39.4% cu boală cardiovasculară, 33 pacienți-31.7 % cu boală cardiovasculară și boală parodontală asociată, 30 pacienți doar cu boală parodontală, respectiv 28.8%)

Pacienții cu boală cardiovasculară și parodontopatie asociată sunt supraponderali, indicele de masă corporală depășește semnificativ pe al celor fără parodontopatie ($p=0.01$, Kruskalis Wallis). Majoritatea pacienților cu parodontopatie sunt fumători (reprezentând 35.3% din totalul de pacienți). În ceea ce privește severitatea parodontopatiei, pacienții care au și boală cardiovasculară asociată prezintă forme mai severe de boală parodontală.

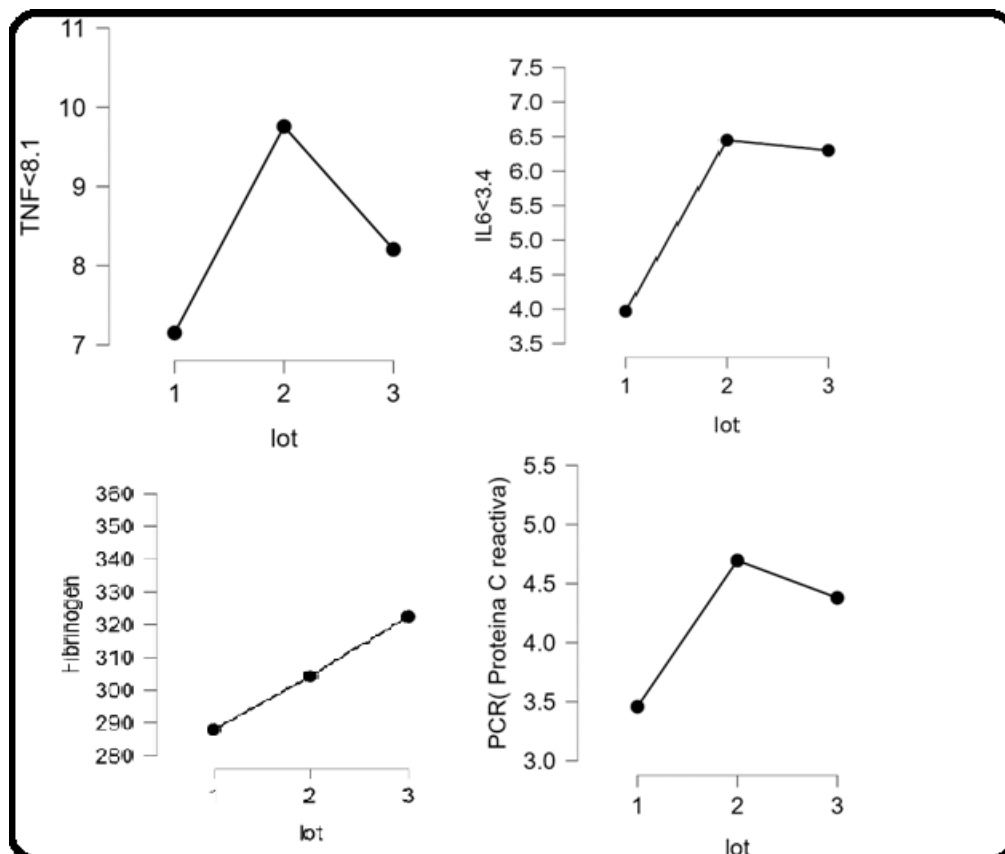


Figura 16. Comparație între valorile markerilor inflamatori la cele 3 loturi de pacienți (TNF alpha, IL6, Fibrinogen, proteina C reactivă)

PCR, IL-6 și TNF-alpha sunt crescute semnificativ în parodontopatie (test Mann-Whitney U, $p < 0.001$), nu există diferențe semnificative între grupuri în ceea ce privește valoarea fibrinogenului.

Valorile parametrilor rigidității arteriale sunt semnificativ crescute la pacienții cu boală parodontală și boală cardiovasculară asociată. Pacienții care prezintă doar boală parodontală au de asemenea valori mai crescute ale acestor parametri decât cei care prezintă doar boală cardiovasculară.

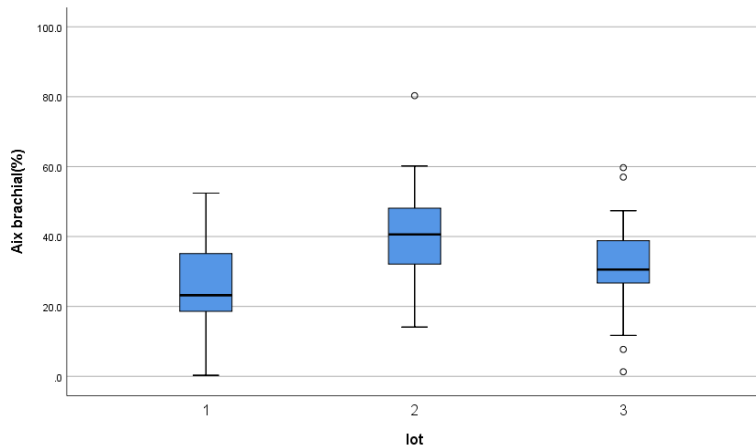


Figura 17. Comparații ale valorilor rigidității arteriale (Aix brachial) între loturile de pacienți

Valorile vitezei pulsului (PWW Ao), Aix Ao și Aix brachial sunt crescute semnificativ în parodontopatie (test Mann-Whitney U, $p < 0.001$). Procentajul pacienților cu parodontopatie este semnificativ crescut în mediul urban (Chi² test, $p < 0.001$).

În ceea ce privește rezultatele obținute la ecografia carotidiană, valoarea medie a indicelui intimă-medie a fost de $0,695 \pm 0,24$ mm. În urma analizei rezultatelor am observat corelații puternice și semnificative între valorile indicelui intimă-medie și ale colesterolului total ($p = 0,01$, Kruskal Wallis) și cu LDL colesterol ($p = 0,02$, Kruskal Wallis). Corelațiile dintre indicele intimă-medie și valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice au fost slabe, dar semnificative ($p = 0,05$).

Indicele intimă-medie prezintă de asemenea valori semnificativ mai mari la pacienții cu boală parodontală și boală cardiovasculară asociată ($p = 0,01$, Kruskal Wallis). În același timp, prezența bolii parodontale se asociază cu prezența plăcii de aterom ($p = 0,019$, Kruskal Wallis).

4.4. Concluzii

1. La pacienții cu boală paradontală indicele de augmentare (indicator al disfuncției endoteliale) și viteza pulsului (indicator al rigidității arteriale) sunt semnificativ mai mari față de cei cu boală cardiovasculară fără paradontopatie.
2. Valorile proteinei C reactive, IL-6 și TNF- α sunt crescute semnificativ la pacienții cu paradontopatie, existând o corelație directă cu severitatea afectării paradontale.
3. Există o legătură între boala paradontală, inflamația cronică sistemică generată și apariția rigidității arteriale, marker de ateroscleroză subclinică, la acest grup de pacienți.
4. Indicele intimă-medie are valori semnificativ mai mari la pacienții cu boală paradontală și boală cardiovasculară asociată. În același timp, boala paradontală se asociază cu prezența plăcii ateromatoase.
5. Prezența bolii paradontale constituie o indicație pentru studiul rigidității arteriale, care poate contribui la îmbunătățirea aprecierii riscului cardiovascular global. Dacă ea este crescută, pacientul are indicație de măsuri pentru profilaxia aterosclerozei.
6. Boala paradontală este un factor de risc potențial modificabil. Prin tratarea eficientă și prevenția agravării leziunilor gingivale, s-ar putea contribui la un control mai eficient al inflamației și a consecințelor ei la nivel sistemic (inclusiv dezvoltarea plăcilor ateromatoase).
7. Prezența bolii paradontale (în special a formelor severe) la pacienții cu boală cardiovasculară ar putea fi un risc suplimentar privind apariția evenimentelor cardiovasculare.

Studiul IV. Calitatea vieții la pacienții cu boală parodontală și afectare cardiovasculară

4.1. Introducere

Boala parodontală determină afectarea gingiilor și a structurilor de susținere a dinților, având totodată un potențial efect sistemic (27), cu generarea unui răspuns inflamator carear putea influența apariția și progresia altor patologii (137). Pacienții cu boală parodontală tind să aibă o calitate a vieții scăzută (310), iar în contextul asocierii altor comorbidități, sănătatea orală nu pare să mai fie o preocupare a acestor pacienți (311). Chiar dacă tratamentul afecțiunilor parodontale este sigur când este efectuat corect de către specialist (313), pacienții pot să aibă tendința să omită importanța unui tratament adecvat(314), ducând astfel la scăderea calității vieții legate de sănătatea orală.

Scopul acestui studiu este să evalueze factorii care influențează calitatea vieții pacienților cu boală parodontală și/sau cu boală cardiovasculară asociată prin aplicarea chestionarului OHIP-14.

4.2. Materiale și metode

Studiul asupra calității vieții pacienților cu parodontopatie marginală cronică cu sau fără boală cardiovasculară asociată a fost realizat în perioada iunie 2018-decembrie 2019 la Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu. Protocolul de studiu a fost evaluat și aprobat de Comisia de Etică a spitalului (10936/25 Mai 2018).

Am selectat pacienți care au îndeplinit criteriile de includere și de excludere din secția de Cardiologie și Departamentul de Sănătate Orală a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu pentru a studia impactul sănătății orale asupra calității vieții la pacienții cu boală parodontală și boală cardiovasculară, obținându-se un total de 221 participanți.

Toți pacienții au beneficiat de o evaluare a cavității orale care a permis evaluarea prezenței și a severității bolii parodontale, a nivelului de igienă orală iar apoi participanții au completat chestionarul OHIP-14 (Oral Health Impact Profile, versiunea validată pentru utilizare în România).S-a calculat scorul OHIP-14 general și scorul pe subdomenii apoi s-au făcut corelații pentru a stabili raportul cu celelalte variabile.

4.3. Rezultate

Grupul de studiu a inclus un total de 221 de pacienți (cu vârste între 25 și 92 ani, media de vârstă 61.86 ± 15.03 ani, 51.14% femei, 48.86% bărbați), din care 66.5% (n=147) au boală

cardiovasculară Examinarea orală a arătat că 131 (59.3%) din subiecți au avut boală parodontală (27.6% stadiul I, 21.3% stadiul II și 10.4% stadiile III și IV). Scorul OHIP-14 variază între 2 și 36 puncte, cu o valoare medie de 12.5 ± 9.1 .

În analiza univariată, vârsta, IMC-ul, igiena orală și numărul de dinți lipsă sunt factori care influențează semnificativ calitatea vieții pacienților precum putem vedea în tabelul 1. Mai mult, au fost obținute diferențe semnificative între grupurile de vârstă, pacienții de peste 70 de ani au avut un scor OHIP-14 peste medie, de 17.17, ($p < 0.001$).

Nu s-au găsit diferențe semnificative ale scorului general OHIP – 14 la pacienții din mediul urban față de cei din mediul rural ($p = 0.339$), nici între bărbați și femei ($p = 0.63$). Consumul de alcool și tabac nu pare să aibă o influență asupra calității vieții.

Boala parodontală are un impact asupra percepției calității vieții legate de sănătatea orală, după cum se observă din rezultatele analizei varianței [$F(3,216) = 1071.9, p = 0.000$]. Impactul severității diagnosticului de boală parodontală asupra calității vieții este foarte crescut (eta square partial este 0.937).

De asemenea se observă o diferență semnificativă între scorul calității vieții la pacienții cu stadii diferite ale bolii parodontale, cu un efect al intensității mare ($d > 1$), după cum sugerează datele prezentate în tabelul 14. Pacienții cu o formă severă a parodontopatiei au o calitate a vieții scăzută față de pacienții cu o formă incipientă a bolii

Pacienții cu boală cardiovasculară au o calitate a vieții inferioară celor fără boală cardiovasculară ($p < 0.001$ cu un nivel de asociere de 22%, ANOVA). Prezența atât a bolii cardiovasculare și a bolii parodontale este asociată cu o scădere semnificativă a calității vieții ($p < 0.001$, ANOVA), conform rezultatelor prezentate în **Figura 20**

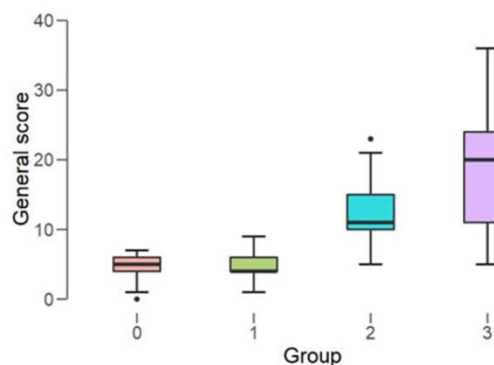


Figura 20. Boala parodontală și boala cardiovasculară în asociere cu scorul general OHIP -14; Grupul 0: fără boală cardiovasculară/parodontală (N=); Grupul 1: doar boală

cardiovasculară (N=147); Grupul 2: doar boală parodontală (N=131); Grupul 3: Boală cardiovasculară și parodontală (N=114). Punctele din grupul 0 și grupul 2 reprezintă valorile extreme ale scorului general OHIP-14: 0 și respectiv 23.

Analizând fiecare domeniu OHIP – 14, pacienții din grupul de studiu au avut un scor mai mare pentru durere, limitare funcțională și dizabilitate funcțională, cu un impact aparent mai mic al dizabilității psihologice asupra calității vieții (**Tabelul 17**).

| Domeniu OHIP-14 | Media ± SD |
|--------------------------|-------------------|
| Limitarea funcțională | 2.15 ± 1.55 |
| Durere | 3.09 ± 1.81 |
| Discomfort psihologic | 1.69 ± 1.56 |
| Dizabilitate fizică | 2.09 ± 1.98 |
| Dizabilitate psihologică | 0.82 ± 1.3 |
| Handicap social | 1.13 ± 1.28 |
| Handicap fizic | 1.45 ± 1.23 |

Tabel 17. Scorurile medii OHIP-14 pe domenii la toți pacienții luați în studiu

4.4. Concluzii

1. Severitatea parodontopatiei se corelează cu un nivel mai scăzut al calității vieții la pacienții afectați.
2. Prezența bolii cardiovasculare ca și comorbiditate pare să inducă o calitate a vieții mai scăzută la pacienții cu boală parodontală. Deși scorul general OHIP-14 este mai mic comparativ cu media europeană raportată, boala parodontală și boala cardiovasculară au un impact semnificativ asupra calității vieții grupului de pacienți luat în studiu.
3. Pacienții cu boală cardiovasculară și boală parodontală asociată au un nivel mai scăzut al calității vieții orale cu scoruri ridicate în special în subdomeniile durere și limitare funcțională.
4. În model univariat de analiză statistică, variabilele vârstă, indice de masă corporală, fumatul, igiena orală insuficientă și pierderea dentară au fost asociate cu un nivel mai scăzut al calității vieții orale. Analiza statistică multivariată arată un impact important al vârstei, indicelui de masă corporală și al igienei orale (folosirea aței dentare) asupra calității vieții indivizilor.

5. Pacienții par să aiba un nivel insuficient de cunoștințe în ceea ce privește îngrijirea cavității orale și a igienei orale. Chestionarul OHIP-14 este util în a ajuta pacientul și medicul stomatolog să identifice probleme specifice care ar putea avea impact asupra calității vieții.

6. Considerăm necesar să atragem atenția asupra necesității aplicării unor măsuri de igienă orală riguroase la pacienții cu afecțiuni cronice și asupra necesității colaborării interdisciplinare (medic referent și medic stomatolog) pentru a ameliora starea de sănătate și calitatea vieții acestor pacienți.

Concluzii generale

1. Formele severe de boală parodontală induc modificări ale parametrilor salivari, cu valori scăzute ale pH-ului salivar și ale ratei fluxului salivar
2. pH-ul salivar scăzut se asociază cu consumul de alcool, supraponderea și obezitatea, factori de risc în boala cardiovasculară; valorile pH-ului sunt invers corelate cu severitatea parodontopatiei.
3. Fluxul salivar scăzut se asociază cu tabagismul activ, supraponderea/obezitatea și cu absența dentară. În același timp, rata fluxului salivar scade cu creșterea severității bolii parodontale.
4. Igienizarea dentară în patologia parodontală aduce beneficii semnificative în ameliorarea parametrilor salivari.
5. pH-ul salivar și fluxul salivar sunt relativ ușor de determinat, putând fi utilizați în urmărirea pacienților în cabinetul dentar.
6. Igiena dentară necorespunzătoare (evaluată prin scorul OHI-S) se asociază cu forme severe de boală parodontală, fiind de asemenea un factor de risc semnificativ și pentru boala cardiovasculară. Prin sensibilizarea populației în ceea ce privește importanța igienei orale corespunzătoare, am putea obține rezultate mai bune în tratarea și prevenirea bolii parodontale iar acest fapt ar putea contribui la prevenirea evenimentelor acute cardiovasculare. Implementarea de programe de sănătate orală accesibile populației este un deziderat.
7. Patologiile aritmogene și infarctul miocardic acut sunt mai frecvente la pacienții cu forme severe de parodontopatie.
8. Valorile IL-6 și TNF-alpha sunt semnificativ crescute la pacienții cu parodontopatie, rezultatele corelându-se cu severitatea parodontopatiei.
9. Boala parodontală, privită ca o patologie inflamatorie cronică, poate să determine un risc trombotic prin influența generării trombinei. Evaluarea adecvată a indivizilor cu patologii orale ar putea permite identificarea pacienților cu un risc trombotic, în special în contextul prezenței altor comorbidități.

10. Valorile parametrilor generării trombinei aria under the curve (potențialului trombinic endogen) și Peak se corelează semnificativ, direct, cu markerii inflamatori (TNF- α și IL-6).
11. Valorile Velocity index, Aria under the curve (potențialului trombinic endogen), și Peak sunt semnificativ mai mari la pacienții cu cardiopatie și boală parodontală față de cei cu cardiopatie dar fără boală parodontală asociată.
12. Valorile parametrilor generării trombinei (Peak, potențialul trombinic endogen) se corelează semnificativ cu prezența sindromului inflamator (evaluat prin dozarea IL-6 și TNF-alpha).
13. Valorile colesterolului total și alte LDL-colesterolului sunt semnificativ mai mari la pacienții cu boală parodontală. Obezitatea și suprapondera sunt de asemenea semnificativ asociate cu prezența bolii parodontale, IMC-ul crescut fiind un factor de risc pentru boala parodontală.
14. Boala parodontală poate să crească riscul de patologie cardiovasculară prin inducerea unei rigidități arteriale ca marker de ateroscleroză subclinică, cu creșterea valorilor presiunilor sistolice și a presiunii pulsului în aortă.
15. În contextul afectării gingivale apar modificări ale parametrilor de rigiditate arterială, cu creșterea valorilor indicelui de augmentare și al vitezei pulsului, determinate cu ajutorul arteriografului.
16. Prezența bolii parodontale constituie o indicație pentru studiul rigidității arteriale pentru a evalua riscul cardiovascular global la acești pacienți care ar putea beneficia de o profilaxie primară a aterosclerozei.
17. Formele severe de parodontopatie se asociază cu modificări semnificative ale indicelui intimă-medie de la nivel carotidian.
18. S-ar putea implementa măsuri profilactice pentru a preveni instalarea sau apariția formelor severe de patologie parodontală și a obține astfel un control eficient al inflamației și al consecințelor ei la nivel sistemic (inclusiv dezvoltarea plăcilor de aterom).
19. Prezența parodontopatiei induce un nivel scăzut al calității vieții relatat la sănătatea orală; cu cât este mai severă afectarea parodontală cu atât este mai scăzută percepția asupra calității vieții.

20. Vârsta, igiena orală și indicele de masă corporală au un impact crescut asupra calității vieții pacienților.

21. Pacienții cu boală cardiovasculară și boală parodontală asociată au un nivel mai scăzut al calității vieții orale cu scoruri ridicate în special în subdomeniile durere și limitare funcțională.

22. Pacienții par să aibă un nivel insuficient de cunoștințe în ceea ce privește îngrijirea cavității orale și a igienei orale. Chestionarul OHIP-14 este util în a ajuta pacientul și medicul stomatolog să identifice probleme specifice care ar putea avea impact asupra calității vieții.

23. Considerăm necesar să atragem atenția asupra necesității aplicării unor măsuri de igienă orală riguroase la pacienții cu afecțiuni cronice și asupra necesității colaborării interdisciplinare (medic referent și medic stomatolog) pentru a ameliora starea de sănătate și calitatea vieții acestor pacienți.

24. Sunt necesare studii care să privească impactul bolilor cronice asupra sănătății orale. În același timp, medicul stomatolog ar putea deveni un partener important în îngrijirea pacienților cu patologii complexe, cu multiple comorbidități.

Elemente de originalitate ale tezei

Este primul studiu din țară prin care, abordând studiul parametrilor generării trombinei, s-a evaluat potențialul risc trombotic la pacienții cu boală parodontală și boală cardiovasculară asociată.

De asemenea, am evaluat efectul sindromului inflamator generat de prezența bolii parodontale asupra parametrilor generării trombinei și ai rigidității arteriale.

Este primul studiu din țară care a încercat identificarea și caracterizarea factorilor de risc implicați în apariția și progresia bolii parodontale la pacienții cu boală cardiovasculară luați în evidență.

Ne-am propus o abordare multidisciplinară a bolii parodontale, cu implicarea medicului stomatolog, a specialistului cardiolog, a internistului și a medicului de laborator.

Referințe

323. Abbate A, Toldo S, Marchetti C, Kron J, Van Tassell BW, Dinarello CA. Interleukin-1 and the Inflammasome as Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2020 Apr 24;126(9):1260–80.
143. Abe T, AlSarhan M, Benakanakere MR, Maekawa T, Kinane DF, Cancro MP, et al. The B-cell stimulatory cytokines BlyS and APRIL are elevated in human periodontitis and are required for B-cell-dependent bone loss in experimental murine periodontitis. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2015 Aug 15;195(4):1427–35.
124. Abe T, Hajishengallis G. Optimization of the ligature-induced periodontitis model in mice. *J Immunol Methods.* 2013 Aug 30;394(1–2):49–54.
7. Adler CJ, Dobney K, Weyrich LS, Kaidonis J, Walker AW, Haak W, et al. Sequencing ancient calcified dental plaque shows changes in oral microbiota with dietary shifts of the Neolithic and Industrial revolutions. *Nat Genet.* 2013 Apr;45(4):450–5, 455e1.
166. Aframian DJ, Davidowitz T, Benoliel R. The distribution of oral mucosal pH values in healthy saliva secretors. *Oral Dis.* 2006 Jul;12(4):420–3.
39. Aghaloo T, Kim JJ, Gordon T, Behrsing HP. In Vitro Models, Standards, and Experimental Methods for Tobacco Products. *Adv Dent Res.* 2019 Oct;30(1):16–21.
112. Aguirre-Bustamante J, Barón-López FJ, Carmona-González FJ, Pérez-Farinós N, Wärnberg J. Validation of a modified version of the Spanish Geriatric Oral Health Assessment Index (GOHAI-SP) for adults and elder people. *BMC Oral Health.* 2020 Feb 19;20:61.
125. Akkaoui J, Yamada C, Duarte C, Ho A, Vardar-Sengul S, Kawai T, et al. Contribution of Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide to experimental periodontitis in relation to aging. *GeroScience.* 2021 Feb;43(1):367–76.
318. Alqefari J, Albelaihi R, Elmoazen R, Bilal R. Three-Dimensional Assessment of the Oral Health-Related Quality of Life Undergoing Fixed Orthodontic Therapy. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2019;9(1):72–6.
152. Andreu R, Santos-Del-Riego S, Payri F. Serum Inflammatory and Prooxidant Marker Levels in Different Periodontal Disease Stages. *Healthc Basel Switz.* 2021 Aug 20;9(8):1070.
302. Arsiwala LT, Mok Y, Yang C, Ishigami J, Selvin E, Beck JD, et al. Periodontal disease measures and risk of incident peripheral artery disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Periodontol.* 2021 Sep 29;
74. Artas G, Gul M, Acikan I, Kirtay M, Bozoglan A, Simsek S, et al. A comparison of different bone graft materials in peri-implant guided bone regeneration. *Braz Oral Res.* 2018 Jul 10;32:e59.

111. Atchison KA, Dolan TA. Development of the Geriatric Oral Health Assessment Index. *J Dent Educ.* 1990 Nov;54(11):680–7.
71. Azad MAK, Sarker M, Wan D. Immunomodulatory Effects of Probiotics on Cytokine Profiles. *BioMed Res Int.* 2018;2018:8063647.
260. Badran M, Laher I. Waterpipe (shisha, hookah) smoking, oxidative stress and hidden disease potential. *Redox Biol.* 2020 Jul;34:101455.
61. Baeza M, Morales A, Cisterna C, Cavalla F, Jara G, Isamitt Y, et al. Effect of periodontal treatment in patients with periodontitis and diabetes: systematic review and meta-analysis. *J Appl Oral Sci Rev FOB.* 2020;28:e20190248.
199. Bai B, Yang Y, Wang Q, Li M, Tian C, Liu Y, et al. NLRP3 inflammasome in endothelial dysfunction. *Cell Death Dis.* 2020 Sep 18;11(9):776.
142. Balaji S, Cholan PK, Victor DJ. An emphasis of T-cell subsets as regulators of periodontal health and disease. *J Clin Transl Res.* 2021 Sep 20;7(5):648–56.
175. Baliga S, Muglikar S, Kale R. Salivary pH: A diagnostic biomarker. *J Indian Soc Periodontol.* 2013 Jul;17(4):461–5.
145. Baltacıoğlu E, Yuva P, Aydın G, Alver A, Kahraman C, Karabulut E, et al. Lipid peroxidation levels and total oxidant/antioxidant status in serum and saliva from patients with chronic and aggressive periodontitis. Oxidative stress index: a new biomarker for periodontal disease? *J Periodontol.* 2014 Oct;85(10):1432–41.
127. Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T. Gingival Crevicular as a Source of Biomarkers for Periodontitis. *Periodontol 2000.* 2016 Feb;70(1):53–64.
138. Bartold PM, Van Dyke TE. Host modulation: controlling the inflammation to control the infection. *Periodontol 2000.* 2017 Oct;75(1):317–29.
207. Bays HA, Kulkarni A, German C. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors *Am J Prev Cardiol.* 2022 Jun; 10: 100342.
204. Beck JD, Moss KL, Morelli T, Offenbacher S. Periodontal profile class is associated with prevalent diabetes, coronary heart disease, stroke, and systemic markers of C-reactive protein and interleukin-6. *J Periodontol.* 2018 Feb;89(2):157–65.
268. Bel'skaya LV, Sarf EA, Kosenok VK. Age and gender characteristics of the biochemical composition of saliva: Correlations with the composition of blood plasma. *J Oral Biol Craniofacial Res.* 2020 Jun;10(2):59–65.

52. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S286–91.
56. Bernhardt O, Krey KF, Daboul A, Völzke H, Kindler S, Kocher T, et al. New insights in the link between malocclusion and periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2019 Feb;46(2):144–59.
57. Bernhardt O, Krey KF, Daboul A, Völzke H, Splieth C, Kocher T, et al. Association between coronal caries and malocclusion in an adult population. *J Orofac Orthop Fortschritte Kieferorthopadie Organ Official J Dtsch Ges Kieferorthopadie*. 2021 Sep;82(5):295–312.
36. Billings M, Dye BA, Iafolla T, Baer AN, Grisius M, Alevizos I. Significance and Implications of Patient-reported Xerostomia in Sjögren's Syndrome: Findings From the National Institutes of Health Cohort. *EBioMedicine*. 2016 Sep 9;12:270–9.
12. Billings M, Holtfreter B, Papapanou PN, Mitnik GL, Kocher T, Dye BA. Age-dependent distribution of periodontitis in two countries: Findings from NHANES 2009 to 2014 and SHIP-TREND 2008 to 2012. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S130–48.
54. Blaya-Tárraga JA, Cervera-Ballester J, Peñarrocha-Oltra D, Peñarrocha-Diago M. Periapical implant lesion: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 2017 Nov 1;22(6):e737–49.
246. Blomlöf J, Jansson L, Blomlöf L, Lindskog S. Root surface etching at neutral pH promotes periodontal healing. *J Clin Periodontol*. 1996 Jan;23(1):50–5.
31. Bochenek G, Häsler R, El Mokhtari NE, König IR, Loos BG, Jepsen S, et al. The large non-coding RNA ANRIL, which is associated with atherosclerosis, periodontitis and several forms of cancer, regulates ADIPOR1, VAMP3 and C11ORF10. *Hum Mol Genet*. 2013 Nov 15;22(22):4516–27.
197. Boehncke WH. Systemic Inflammation and Cardiovascular Comorbidity in Psoriasis Patients: Causes and Consequences. *Front Immunol*. 2018;9:579.
264. Boillot A, El Halabi B, Batty GD, Rangé H, Czernichow S, Bouchard P. Education as a predictor of chronic periodontitis: a systematic review with meta-analysis population-based studies. *PloS One*. 2011;6(7):e21508.
319. Bortoluzzi MC, de Camargo Smolarek P, Claudino M, Campagnoli EB, Manfro R. Impact of Dentofacial Deformity on Quality of Life: Age and Gender Differences Evaluated Through OQLQ, OHIP and SF36. *J Oral Maxillofac Res*. 2015 Sep;6(3):e3.
191. Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, Mitchell GF. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circ Res*. 2021 Apr 2;128(7):864–86.
180. Buduneli E, Mäntylä P, Emingil G, Tervahartiala T, Pussinen P, Barış N, et al. Acute myocardial infarction is reflected in salivary matrix metalloproteinase-8 activation level. *J Periodontol*. 2011 May;82(5):716–25.

278. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J*. 2019 Feb;42(1):27–35.
65. Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P, Onakpoya I, Chambers JB, Dayer M, et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart Br Card Soc*. 2017 Jun;103(12):937–44.
314. Carausu EM, Dascalu CG, Zegan G, Burlea C. The General and Oral Health Status in Older Adults from Rural Environment of Iasi County, Romania. *Rev Cercet Şi Interv Socială*. 2017;(59):187–208.
146. Castro Dos Santos NC, Andere NMRB, Araujo CF, de Marco AC, Kantarci A, Van Dyke TE, et al. Omega-3 PUFA and aspirin as adjuncts to periodontal debridement in patients with periodontitis and type 2 diabetes mellitus: Randomized clinical trial. *J Periodontol*. 2020 Oct;91(10):1318–27.
2. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S1–8.
135. Chandy S, Joseph K, Sankaranarayanan A, Issac A, Babu G, Wilson B, et al. Evaluation of C-Reactive Protein and Fibrinogen in Patients with Chronic and Aggressive Periodontitis: A Clinico-Biochemical Study. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2017 Mar;11(3):ZC41–5.
301. Chansawang K, Lertpimonchai A, Siripaiboonpong N, Thienpramuk L, Vathesatogkit P, Limpijankit T, et al. The severity and extent of periodontitis is associated with cardio-ankle vascular index, a novel arterial stiffness parameter. *Clin Oral Investig*. 2021 Jun;25(6):3487–95.
23. Chehab O, Doughan M, Z. Morsi R, Kanj A, Abdallah A, Pahuja M, et al. Abstract 16174: Age, Race, and Gender Related Cardiovascular Morbidity of Patients Hospitalized With Periodontal Disease. *Circulation*. 2020 Nov 17;142(Suppl_3):A16174–A16174.
160. Chen WA, Fletcher HM, Payne KJ, Aka S, Thornburg MB, Gheorghe JD, et al. Platelet and neutrophil responses to *Porphyromonas gingivalis* in human whole blood. *Mol Oral Microbiol*. 2021 Jun;36(3):202–13.
79. Chen YT, Wang HL, Lopatin DE, O’Neal R, MacNeil RL. Bacterial adherence to guided tissue regeneration barrier membranes exposed to the oral environment. *J Periodontol*. 1997 Feb;68(2):172–9.
292. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep 3;74(9):1237–63.
233. Chuang YY, Huang YC. Enteroviral infection in neonates. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. 2019 Dec;52(6):851–7.
50. Cicalău GIP, Babes PA, Calniceanu H, Popa A, Ciavoi G, Iova GM, et al. Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of Carvacrol and Magnolol, in Periodontal Disease and Diabetes Mellitus. *Molecules*. 2021 Nov 16;26(22):6899.

102. Cohen LK, Jago JD. Toward the formulation of sociodental indicators. *Int J Health Serv Plan Adm Eval*. 1976;6(4):681–98.
41. Costa FO, Cortelli JR, Costa AM, Lima RPE, Corteli SC, Cota OM. Periodontal condition and recurrence of periodontitis associated with alcohol consumption in periodontal maintenance therapy. *J Clin Exp Dent*. 2020 Feb;12(2):e139–47.
122. Costalonga M, Herzberg MC. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunol Lett*. 2014 Dec;162(2 0 0):22–38.
239. Cowan LT, Lakshminarayan K, Lutsey PL, Folsom AR, Beck J, Offenbacher S, et al. Periodontal disease and incident venous thromboembolism: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Clin Periodontol*. 2019 Jan;46(1):12–9.
163. Cushing K, Higgins PDR. Management of Crohn Disease: A Review. *JAMA*. 2021 Jan 5;325(1):69–80.
222. Czesnikiewicz-Guzik M, Nosalski R, Mikolajczyk TP, Vidler F, Dohnal T, Dembowska E, et al. Th1-type immune responses to *Porphyromonas gingivalis* antigens exacerbate angiotensin II-dependent hypertension and vascular dysfunction. *Br J Pharmacol*. 2019 Jun;176(12):1922–31.
224. Czesnikiewicz-Guzik M, Osmenda G, Siedlinski M, Nosalski R, Pelka P, Nowakowski D, et al. Causal association between periodontitis and hypertension: evidence from Mendelian randomization and a randomized controlled trial of non-surgical periodontal therapy. *Eur Heart J*. 2019 Nov 1;40(42):3459–70.
192. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109:III-27–III-32.
249. Dawes C, Pedersen AML, Villa A, Ekström J, Proctor GB, Vissink A, et al. The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Arch Oral Biol*. 2015 Jun;60(6):863–74.
109. de Melo NB, de Sousa VM, Bernardino ÍM, de Melo DP, Gomes DQC, Bento PM. Oral health related quality of life and determinant factors in patients with head and neck cancer. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal*. 2019 May 1;24(3):e281–9.
304. de Molon RS, Park CH, Jin Q, Sugai J, Cirelli JA. Characterization of ligature-induced experimental periodontitis. *Microsc Res Tech*. 2018 Dec;81(12):1412–21.
118. Demmitt BA, Corley RP, Huibregtse BM, Keller MC, Hewitt JK, McQueen MB, et al. Genetic influences on the human oral microbiome. *BMC Genomics*. 2017 Aug 24;18:659.
62. Dental Scaling and Root Planing for Periodontal Health: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016 Available from:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK401538/>

116. Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol JOMFP*. 2019;23(1):122–8.
231. Depasse F, Binder N, Mueller J, Wissel T, Schwerts S, Germer M, et al. Thrombin generation assays are versatile tools in blood coagulation analysis: A review of technical features, and applications from research to laboratory routine. *J Thromb Haemost*. 2021 Sep 1;19.
298. 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 Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 2013 Dec 19;2(6):e000254.
35. Deutsch A, Jay E. Optimising oral health in frail older people. *Aust Prescr*. 2021 Oct;44(5):153–60.
162. Di Paola R, Mazzon E, Muià C, Crisafulli C, Terrana D, Greco S, et al. Effects of etanercept, a tumour necrosis factor- α antagonist, in an experimental model of periodontitis in rats. *Br J Pharmacol*. 2007 Feb;150(3):286–97.
219. Dikalov SI, Dikalova AE. Crosstalk Between Mitochondrial Hyperacetylation and Oxidative Stress in Vascular Dysfunction and Hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2019 Oct 1;31(10):710–21.
32. Dowsett SA, Archila L, Foroud T, Koller D, Eckert GJ, Kowolik MJ. The effect of shared genetic and environmental factors on periodontal disease parameters in untreated adult siblings in Guatemala. *J Periodontol*. 2002 Oct;73(10):1160–8.
223. Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol*. 2019 Aug;19(8):517–32.
258. Dursun E, Akalin FA, Genc T, Cinar N, Erel O, Yildiz BO. Oxidative Stress and Periodontal Disease in Obesity. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(12):e3136.
277. Eaton K, Carlile M. Tooth brushing behaviour in Europe: opportunities for dental public health. *Int Dent J*. 2008 Oct;58:287–93.
113. El Osta N, Tubert-Jeannin S, Hennequin M, Bou Abboud Naaman N, El Osta L, Geahchan N. Comparison of the OHIP-14 and GOHAI as measures of oral health among elderly in Lebanon. *Health Qual Life Outcomes*. 2012 Oct 30;10:131.
76. Elabdeen HRZ, Mustafa M, Szklenar M, Rühl R, Ali R, Bolstad AI. Ratio of pro-resolving and pro-inflammatory lipid mediator precursors as potential markers for aggressive periodontitis. *PloS One*. 2013;8(8):e70838.
230. Elad B, Avraham G, Schwartz N, Elias A, Elias M. Role of a thrombin generation assay in the prediction of infection severity. *Sci Rep*. 2021 Apr 9;11(1):7814.

310. Eltas A, Uslu MÖ. Evaluation of oral health-related quality-of-life in patients with generalized aggressive periodontitis. *Acta Odontol Scand*. 2013 Jul;71(3–4):547–52.
153. Escobar Arregocés FM, Del Hierro Rada M, Sáenz Martínez MJ, Hernández Meza FJ, Roa NS, Velosa-Porras J, et al. Systemic inflammatory response to non-surgical treatment in hypertensive patients with periodontal infection. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Apr 2;100(13):e24951.
90. Farhat Z, Cadeau C, Eliassen AH, Freudenheim JL. Periodontal Disease and Breast Cancer Risk: Results from the Nurses' Health Study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2021 Sep;30(9):1757–60.
168. Farnaud SJC, Kosti O, Getting SJ, Renshaw D. Saliva: physiology and diagnostic potential in health and disease. *ScientificWorldJournal*. 2010 Mar 16;10:434–56.
297. Feingold KR, Grunfeld C. The Effect of Inflammation and Infection on Lipids and Lipoproteins. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2022 Jun 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326741/>
182. Feng Y, Chen Z, Tu SQ, Wei JM, Hou YL, Kuang ZL, et al. Role of Interleukin-17A in the Pathomechanisms of Periodontitis and Related Systemic Chronic Inflammatory Diseases. *Front Immunol*. 2022 Mar 17;13:862415.
151. Fernández E, Reyes C, Benavides C, Irrarázaval T, Padilla P. Antimicrobial prophylaxis for transient bacteremia during dental procedures]. *Rev Med Chil*. 2018 Jul;146(7):899–906.
254. Ferreira R de O, Corrêa MG, Magno MB, Almeida APCPSC, Fagundes NCF, Rosing CK, et al. Physical Activity Reduces the Prevalence of Periodontal Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2019;10:234.
322. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018 Sep;15(9):505–22.
147. Fredman G, Oh SF, Ayilavarapu S, Hasturk H, Serhan CN, Van Dyke TE. Impaired phagocytosis in localized aggressive periodontitis: rescue by Resolvin E1. *PLoS One*. 2011;6(9):e24422.
11. Frencken JE, Sharma P, Stenhouse L, Green D, Laverty D, Dietrich T. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis - a comprehensive review. *J Clin Periodontol*. 2017 Mar;44 Suppl 18:S94–105.
171. Fuentes L, Yakob M, Wong DTW. Emerging horizons of salivary diagnostics for periodontal disease. *Br Dent J*. 2014 Nov;217(10):567–73.
185. Galkina E, Ley K. Immune and Inflammatory Mechanisms of Atherosclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:165–97.

22. Gao SS, Chu CH, Young FYF. Oral Health and Care for Elderly People with Alzheimer's Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Aug 7;17(16):E5713.
4. Gasner NS, Schure RS. Necrotizing Periodontal Diseases. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 May 30]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557417/>
95. Gaur S, Agnihotri R. Alzheimer's disease and chronic periodontitis: is there an association? *Geriatr Gerontol Int*. 2015 Apr;15(4):391–404.
10. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Lond Engl*. 2017 Sep 16;390(10100):1211–59.
134. Gedikli O, Orem C, Baykan M, Karahan C, Kucukosmanoglu M, Sahin S, et al. Association between serum C-reactive protein elevation and atrial fibrillation after first anterior myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2008 Oct;31(10):482–7.
66. Golub LM, Ciancio S, Ramamamurthy NS, Leung M, McNamara TF. Low-dose doxycycline therapy: effect on gingival and crevicular fluid collagenase activity in humans. *J Periodontal Res*. 1990 Nov;25(6):321–30.
320. Gorman A, Kaye EK, Apovian C, Fung TT, Nunn M, Garcia RI. Overweight and obesity predict time to periodontal disease progression in men. *J Clin Periodontol*. 2012 Feb;39(2):107–14.
265. Govindaraj. Changes in salivary flow rate, pH, and viscosity among working men and women [Internet]. [cited 2022 Jul 19]. Available from: <https://www.dmrjournal.org/article.asp?issn=2348-1471;year=2019;volume=7;issue=2;spage=56;epage=59;aulast=Govindaraj>
276. Graça SR, Albuquerque TS, Luis HS, Assunção VA, Malmqvist S, Cuculescu M, et al. Oral Health Knowledge, Perceptions, and Habits of Adolescents from Portugal, Romania, and Sweden: A Comparative Study. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2019 Oct;9(5):470–80.
299. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*. 2003 Nov;229(2):340–6.
251. Greene JC. Oral Hygiene and Periodontal Disease. *Am J Public Health Nations Health*. 1963 Jun;53(6):913–22.
144. Gualtierotti R, Marzano AV, Spadari F, Cugno M. Main Oral Manifestations in Immune-Mediated and Inflammatory Rheumatic Diseases. *J Clin Med*. 2018 Dec 25;8(1):21.

179. Gursoy UK, Könönen E, Pradhan-Palikhe P, Tervahartiala T, Pussinen PJ, Suominen-Taipale L, et al. Salivary MMP-8, TIMP-1, and ICTP as markers of advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2010 Jun;37(6):487–93.
184. Gursoy UK, Könönen E. Editorial: Use of Saliva in Diagnosis of Periodontitis: Cumulative Use of Bacterial and Host-Derived Biomarkers. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016 Dec 22;6:196.
140. Hajishengallis G. The inflammophilic character of the periodontitis-associated microbiota. *Mol Oral Microbiol*. 2014 Dec;29(6):248–57.
209. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity induced hypertension: interaction of neurohormonal and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015 Mar 13;116(6):991–1006.
75. Han J, Menicanin D, Gronthos S, Bartold PM. Stem cells, tissue engineering and periodontal regeneration. *Aust Dent J*. 2014 Jun;59 Suppl 1:117–30.
241. Hara AT, Zero DT. The potential of saliva in protecting against dental erosion. *Monogr Oral Sci*. 2014;25:197–205.
100. Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, Andersen JR, Andersen MH, Beisland E, et al. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res*. 2019;28(10):2641–50.
15. Hategan SI, Kamer AR, Sinescu C, Craig RG, Jivanescu A, Gavrilovici AM, et al. Periodontal disease in a young Romanian convenience sample: radiographic assessment. *BMC Oral Health*. 2019 29;19(1):94.
295. Hayashida H, Saito T, Kawasaki K, Kitamura M, Furugen R, Iwasaki T, et al. Association of periodontitis with carotid artery intima-media thickness and arterial stiffness in community-dwelling people in Japan: the Nagasaki Islands study. *Atherosclerosis*. 2013 Jul;229(1):186–91.
287. Hemker HC, Giesen P, AlDieri R, Regnault V, de Smed E, Wagenvoort R, et al. The calibrated automated thrombogram (CAT): a universal routine test for hyper- and hypocoagulability. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002 Dec;32(5–6):249–53.
159. Henry LG, McKenzie RM, Robles A, Fletcher HM. Oxidative stress resistance in *Porphyromonas gingivalis*. *Future Microbiol*. 2012 Apr;7(4):497–512.
84. Herrera D, Molina A, Buhlin K, Klinge B. Periodontal diseases and association with atherosclerotic disease. *Periodontol 2000*. 2020;83(1):66–89.
214. Herzberg MC, Meyer MW. Effects of Oral Flora on Platelets: Possible Consequences in Cardiovascular Disease. *J Periodontol*. 1996 Oct;67 Suppl 10S:1138–42.

303. Houcken W, Teeuw WJ, Bizzarro S, Alvarez Rodriguez E, Mulders TA, van den Born BJ, et al. Arterial stiffness in periodontitis patients and controls. A case–control and pilot intervention study. *J Hum Hypertens*. 2016 Jan;30(1):24–9.
99. HRQOL Concepts | CDC [Internet]. 2018 [cited 2022 May 26]. Available from: <https://www.cdc.gov/hrqol/concept.htm>
91. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, Weiss NS. An exploration of the periodontitis–cancer association. *Ann Epidemiol*. 2003 May;13(5):312–6.
235. Imamura T, Banbula A, Pereira PJ, Travis J, Potempa J. Activation of human prothrombin by arginine-specific cysteine proteinases (Gingipains R) from porphyromonas gingivalis. *J Biol Chem*. 2001 Jun 1;276(22):18984–91.
194. Isola G, Polizzi A, Alibrandi A, Williams RC, Lo Giudice A. Analysis of galectin-3 levels as a source of coronary heart disease risk during periodontitis. *J Periodontal Res*. 2021 Jun;56(3):597–605.
236. Iwai T, Matsui Y, Homma K, Takemura T, Fujiwara M, Aoyama N, et al. Pathological and immunological differences of arterial thrombi and wall caused by three different periodontal bacterial injections in rat models and proposals on the pathogenesis of vascular diseases. *Clin Exp Dent Res*. 2021 Oct;7(5):637–46.
70. Jaffar N, Okinaga T, Nishihara T, Maeda T. Enhanced phagocytosis of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* cells by macrophages activated by a probiotic *Lactobacillus* strain. *J Dairy Sci*. 2018 Jul;101(7):5789–98.
46. Jagelavičienė E, Vaitkevičienė I, Šilingaitė D, Šinkūnaitė E, Daugėlaitė G. The Relationship between Vitamin D and Periodontal Pathology. *Med Kaunas Lith*. 2018 Jun 12;54(3):E45.
245. Javaid MA, Ahmed AS, Durand R, Tran SD. Saliva as a diagnostic tool for oral and systemic diseases. *J Oral Biol Craniofacial Res*. 2016 Apr;6(1):66–75.
309. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S219–29.
188. Jha SB, Rivera AP, Flores Monar GV, Islam H, Puttagunta SM, Islam R, et al. Systemic Lupus Erythematosus and Cardiovascular Disease. *Cureus*. 14(2):e22027.
121. Jiao Y, Darzi Y, Tawaratsumida K, Marchesan JT, Hasegawa M, Moon H, et al. Induction of Bone Loss by Pathobiont-Mediated Nod1 Signaling in the Oral Cavity. *Cell Host Microbe*. 2013 May 15;13(5):595–601.

300. Jockel-Schneider Y, Harks I, Haubitz I, Fickl S, Eigenthaler M, Schlagenhaut U, et al. Arterial Stiffness and Pulse Wave Reflection Are Increased in Patients Suffering from Severe Periodontitis. *PLoS ONE*. 2014 Aug 1;9(8):e103449.
114. John MT, Hujoel P, Miglioretti DL, LeResche L, Koepsell TD, Micheelis W. Dimensions of oral-health-related quality of life. *J Dent Res*. 2004 Dec;83(12):956–60.
110. John MT, Reissmann DR, Čelebić A, Baba K, Kende D, Larsson P, et al. Integration of oral health-related quality of life instruments. *J Dent*. 2016 Oct;53:38–43.
308. Jönsson D, Orho-Melander M, Demmer RT, Engström G, Melander O, Klinge B, et al. Periodontal disease is associated with carotid plaque area: the Malmö Offspring Dental Study (MODS). *J Intern Med*. 2020 Mar;287(3):301–9.
288. Jordan KR, Parra-Izquierdo I, Gruber A, Shatzel JJ, Pham P, Sherman LS, et al. Thrombin Generation and Activity In Multiple Sclerosis. *Metab Brain Dis*. 2021 Mar;36(3):407–20.
313. Jowett NI, Cabot LB. Patients with cardiac disease: considerations for the dental practitioner. *Br Dent J*. 2000 Sep 23;189(6):297–302.
248. Kabashima H, Maeda K, Iwamoto Y, Hirofujii T, Yoneda M, Yamashita K, et al. Partial characterization of an interleukin-1-like factor in human gingival crevicular fluid from patients with chronic inflammatory periodontal disease. *Infect Immun*. 1990 Aug;58(8):2621–7.
250. Kaczor-Urbanowicz KE, Martin Carreras-Presas C, Aro K, Tu M, Garcia-Godoy F, Wong DT. Saliva diagnostics - Current views and directions. *Exp Biol Med Maywood NJ*. 2017 Mar;242(5):459–72.
181. Kang L, Li N, Wang L. The Expression of miR-23a and miR-146a in the Saliva of Patients with Periodontitis and Its Clinical Significance. *BioMed Res Int*. 2021;2021:5135278.
141. Kardeşler L, Biyikoğlu B, Cetinkalp S, Pitkala M, Sorsa T, Buduneli N. Crevicular fluid matrix metalloproteinase-8, -13, and TIMP-1 levels in type 2 diabetics. *Oral Dis*. 2010 Jul;16(5):476–81.
18. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010. *J Dent Res*. 2014 Nov;93(11):1045–53.
255. Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabé E, Fleming TD, Reynolds AE, Vos T, et al. Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. *J Dent Res*. 2017 Apr;96(4):380–7.
234. Katneni UK, Alexaki A, Hunt RC, Schiller T, DiCuccio M, Buehler PW, et al. Coagulopathy and Thrombosis as a Result of Severe COVID-19 Infection: A Microvascular Focus. *Thromb Haemost*. 2020 Dec;120(12):1668–79.

243. Kaufman E, Lamster IB. Analysis of saliva for periodontal diagnosis--a review. *J Clin Periodontol*. 2000 Jul;27(7):453–65.
96. Kelly N, Winning L, Irwin C, Lundy FT, Linden D, McGarvey L, et al. Periodontal status and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations: a systematic review. *BMC Oral Health*. 2021 Sep 3;21(1):425.
72. Khan F, Chopra R, Sharma N, Agrawal E, Achom M, Sharma P. Comparative evaluation of the efficacy of diode laser as an adjunct to modified Widman flap surgery for the treatment of chronic periodontitis: A randomized split-mouth clinical trial. *J Indian Soc Periodontol*. 2021 Jun;25(3):213–9.
210. Khosravi R, Ka K, Huang T, Khalili S, Nguyen BH, Nicolau B, et al. Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-6: Potential Interorgan Inflammatory Mediators Contributing to Destructive Periodontal Disease in Obesity or Metabolic Syndrome. *Mediators Inflamm* 2013. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2013/728987/>
38. Khouja T, Miller RG, Moore PA, Orchard TJ, Costacou T. Periodontal disease, smoking, cardiovascular complications and mortality in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2019 Sep;33(9):603–9.
183. Kim HN. Changes in salivary matrix metalloproteinase-3, -8, and -9 concentrations after 6 weeks of non-surgical periodontal therapy. *BMC Oral Health*. 2022 May 13;22:175.
312. Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontol Soc Nippon Dent Univ*. 2006 Sep;94(1):10–21.
1. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primer*. 2017 Jun 22;3:17038.
167. Kluknavská J, Krajčiková K, Bolerázská B, Mašlanková J, Ohlasová J, Timková S, et al. Possible prognostic biomarkers of periodontitis in saliva. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Apr;25(8):3154–61.
228. Ko LC. Periodontitis Associated With Septic Lateral Sinus Thrombosis and Pulmonary Embolism *Journal of Medical Cases* 2016; 7(1): 4-6.
174. Koss MA, Castro CE, Salúm KM, López ME. Changes in saliva protein composition in patients with periodontal disease. *Acta Odontol Latinoam AOL*. 2009;22(2):105–12.
217. Kozarov E, Sweier D, Shelburne C, Progulske-Fox A, Lopatin D. Detection of bacterial DNA in atheromatous plaques by quantitative PCR. *Microbes Infect*. 2006 Mar;8(3):687–93.
272. Kubala E, Strzelecka P, Grzegocka M, Lietz-Kijak D, Gronwald H, Skomro P, et al. A Review of Selected Studies That Determine the Physical and Chemical Properties of Saliva in the Field of Dental Treatment. *BioMed Res Int*. 2018;2018:6572381.

177. Kumar CN, Rao SM, Jethlia A, Linganna CS, Bhargava M, Palve DH. Assessment of salivary thiocyanate levels and pH in the saliva of smokers and nonsmokers with chronic periodontitis - A comparative study. *Indian J Dent Res Off Publ Indian Soc Dent Res.* 2021 Feb;32(1):74–8.
158. Kurita-Ochiai T, Jia R, Cai Y, Yamaguchi Y, Yamamoto M. Periodontal Disease-Induced Atherosclerosis and Oxidative Stress. *Antioxid Basel Switz.* 2015 Sep 2;4(3):577–90.
273. Kwon SC, Wyatt LC, Li S, Islam NS, Yi SS, Trinh-Shevrin C. Obesity and Modifiable Cardiovascular Disease Risk Factors Among Chinese Americans in New York City, 2009-2012. *Prev Chronic Dis.* 2017 May 11;14:E38.
149. Kylmäoja E, Nakamura M, Turunen S, Patlaka C, Andersson G, Lehenkari P, et al. Peripheral blood monocytes show increased osteoclast differentiation potential compared to bone marrow monocytes. *Heliyon.* 2018 Sep 12;4(9):e00780.
25. Laine ML, Crielaard W, Loos BG. Genetic susceptibility to periodontitis. *Periodontol 2000.* 2012 Feb;58(1):37–68.
88. Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2011 Jun 28;7(12):738–48.
193. Lartaud I, Gaillard V, Dauca M, Atkinson J. [Pioglitazone protects against elastocalcinosis and improves aortic wall elasticity]. *Ann Pharm Fr.* 2007 May;65(3):189–94.
190. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2001 May;37(5):1236–41.
227. Lebreton A, Sinigre T, Lecompte T, Talon L, Abergel A, Lisman T. Thrombin Generation and Cirrhosis: State of the Art and Perspectives. *Semin Thromb Hemost.* 2020 Sep;46(6):693–703.
78. Leng SX, Elias JA. Interleukin-11 inhibits macrophage interleukin-12 production. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1997 Sep 1;159(5):2161–8.
324. Libby P. Targeting Inflammatory Pathways in Cardiovascular Disease: The Inflammasome, Interleukin-1, Interleukin-6 and Beyond. *Cells.* 2021 Apr 20;10(4):951.
129. Lin P, Niimi H, Ohsugi Y, Tsuchiya Y, Shimohira T, Komatsu K, et al. Application of Ligature-Induced Periodontitis in Mice to Explore the Molecular Mechanism of Periodontal Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 18;22(16):8900.
270. Lobo MG, Schmidt MM, Lopes RD, Dipp T, Feijó IP, Schmidt KES, et al. Treating periodontal disease in patients with myocardial infarction: A randomized clinical trial. *Eur J Intern Med.* 2020 Jan;71:76–80.

315. Locker D. Measuring oral health: a conceptual framework. *Community Dent Health*. 1988 Mar;5(1):3–18.
307. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012 May 22;125(20):2520–44.
286. Loeffen R, Winckers K, Ford I, Jukema JW, Robertson M, Stott DJ, et al. Associations Between Thrombin Generation and the Risk of Cardiovascular Disease in Elderly Patients: Results From the PROSPER Study. *J Gerontol Ser A*. 2015 Aug 1;70(8):982–8.
271. Loesche WJ. Periodontal disease as a risk factor for heart disease. *Compend Newtown Pa*. 1994 Aug;15(8):976, 978–82, 985-986 passim; quiz 992.
27. Loos BG, Van Dyke TE. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2020 Jun;83(1):26–39.
208. Lopez-Candales A, Hernández Burgos PM, Hernandez-Suarez DF, Harris D. Linking Chronic Inflammation with Cardiovascular Disease: From Normal Aging to the Metabolic Syndrome. *J Nat Sci*. 2017 Apr;3(4):e341.
97. Lopez-de-Andrés A, Vazquez-Vazquez L, Martinez-Huedo MA, Hernández-Barrera V, Jimenez-Trujillo I, Tapias-Ledesma MA, et al. Is COPD associated with periodontal disease? A population-based study in Spain. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3435–45.
24. López-Marcos JF, García-Valle S, García-Iglesias AA. Periodontal aspects in menopausal women undergoing hormone replacement therapy. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 2005 Apr;10(2):132–41.
216. Louhelainen AM, Aho J, Tuomisto S, Aittoniemi J, Vuento R, Karhunen PJ, et al. Oral bacterial DNA findings in pericardial fluid. *J Oral Microbiol*. 2014 Nov 19;6:10.3402/jom.v6.25835.
281. Maas C, Renné T. Coagulation factor XII in thrombosis and inflammation. *Blood*. 2018 Apr 26;131(17):1903–9.
205. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019 Nov 1;290:140–205.
306. Mäki-Petäjä KM, Hall FC, Booth AD, Wallace SML, Yasmin null, Bearcroft PWP, et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation*. 2006 Sep 12;114(11):1185–92.
242. Mandel ID, The Functions of Saliva, *Journal of Dental Research* 1987; 66(1):505–510.
9. Marcenes W, Kassebaum NJ, Bernabé E, Flaxman A, Naghavi M, Lopez A, et al. Global burden of oral conditions in 1990-2010: a systematic analysis. *J Dent Res*. 2013 Jul;92(7):592–7.

212. Martinez-Herrera M, Silvestre-Rangil J, Silvestre FJ. Association between obesity and periodontal disease. A systematic review of epidemiological studies and controlled clinical trials. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017 Nov;22(6):e708–15.
86. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2007;44:127–53.
321. Meusel DRDZ, Ramacciato JC, Motta RHL, Brito Júnior RB, Flório FM. Impact of the severity of chronic periodontal disease on quality of life. *J Oral Sci*. 2015 Jun;57(2):87–94.
26. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE, et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol*. 2000 Nov;71(11):1699–707.
89. Michaud DS, Liu Y, Meyer M, Giovannucci E, Joshipura K. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2008 Jun;9(6):550–8.
200. Milan A, Zocaro G, Leone D, Tosello F, Buraioli I, Schiavone D, et al. Current assessment of pulse wave velocity: comprehensive review of validation studies. *J Hypertens*. 2019 Aug;37(8):1547–57.
187. Mirjafari H, Welsh P, Verstappen SMM, Wilson P, Marshall T, Edlin H, et al. N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and mortality risk in early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Registry (NOAR). *Ann Rheum Dis*. 2014 Apr;73(4):684–90.
244. Mohamed R, Campbell JL, Cooper-White J, Dimeski G, Punyadeera C. The impact of saliva collection and processing methods on CRP, IgE, and Myoglobin immunoassays. *Clin Transl Med*. 2012;1(1):19.
64. Mombelli A, Walter C. Antibiotics in Periodontics. *Swiss Dent J*. 2019 Oct 14;129(10):835–8.
21. Montero E, Herrera D, Sanz M, Dhir S, Van Dyke T, Sima C. Development and validation of a predictive model for periodontitis using NHANES 2011–2012 data. *J Clin Periodontol*. 2019 Apr;46(4):420–9.
107. Montero-Martín J, Bravo-Pérez M, Albaladejo-Martínez A, Hernández-Martín LA, Rosel-Gallardo EM. Validation the Oral Health Impact Profile (OHIP-14sp) for adults in Spain. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal*. 2009 Jan 1;14(1):E44-50.
104. Moons P, Van Deyk K, Budts W, De Geest S. Caliber of quality-of-life assessments in congenital heart disease: a plea for more conceptual and methodological rigor. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004 Nov;158(11):1062–9.
103. Moons P. The importance of methodological rigour in quality-of-life studies. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2010 Jan;37(1):246–7; author reply 247-248.
43. Morio KA, Marshall TA, Qian F, Morgan TA. Comparing diet, oral hygiene and caries status of adult methamphetamine users and nonusers: a pilot study. *J Am Dent Assoc* 1939. 2008 Feb;139(2):171–6.

131. Moutsopoulos NM, Zerbe CS, Wild T, Dutzan N, Brenchley L, DiPasquale G, et al. Interleukin-12 and Interleukin-23 Blockade in Leukocyte Adhesion Deficiency Type 1. *N Engl J Med*. 2017 Mar 23;376(12):1141–6.
305. Mozos I, Malainer C, Horbańczuk J, Gug C, Stoian D, Luca CT, et al. Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases. *Front Immunol* [Internet]. 2017 Aug 31 [cited 2018 May 19];8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5583158/>
215. Nakano K, Inaba H, Nomura R, Nemoto H, Takeda M, Yoshioka H, et al. Detection of Cariogenic *Streptococcus mutans* in Extirpated Heart Valve and Atheromatous Plaque Specimens. *J Clin Microbiol*. 2006 Sep;44(9):3313–7.
253. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *ScientificWorldJournal*. 2020;2020:2146160.
69. Nedzi-Gora M, Wroblewska M, Gorska R. The Effect of *Lactobacillus salivarius* SGL03 on Clinical and Microbiological Parameters in Periodontal Patients. *Pol J Microbiol*. 2020 Dec;69(4):441–51.
67. Nguyen T, Brody H, Radaic A, Kapila Y. Probiotics for periodontal health-Current molecular findings. *Periodontol 2000*. 2021 Oct;87(1):254–67.
33. Nibali L, Bayliss-Chapman J, Almofareh SA, Zhou Y, Divaris K, Vieira AR. What Is the Heritability of Periodontitis? A Systematic Review. *J Dent Res*. 2019 Jun;98(6):632–41.
92. Nicolae FM, Didilescu AC, Şurlin P, Ungureanu BS, Şurlin VM, Pătraşcu Ştefan, et al. Subgingival Periopathogens Assessment and Clinical Periodontal Evaluation of Gastric Cancer Patients-A Cross Sectional Pilot Study. *Pathog Basel Switz*. 2022 Mar 16;11(3):360.
291. Nicolosi LN, Lewin PG, Rudzinski JJ, Pompeo M, Guanica F, Rodríguez P, et al. Relation between periodontal disease and arterial stiffness. *J Periodontal Res*. 2017 Feb;52(1):122–6.
85. Nocini R, Favaloro EJ, Sanchis-Gomar F, Lippi G. Periodontitis, coronary heart disease and myocardial infarction: treat one, benefit all. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2020 Sep;31(6):339–45.
80. Nyman S, Lindhe J, Karring T, Rylander H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1982 Jul;9(4):290–6.
136. Ock CY, Kim EH, Choi DJ, Lee HJ, Hahm KB, Chung MH. 8-Hydroxydeoxyguanosine: Not mere biomarker for oxidative stress, but remedy for oxidative stress-implicated gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol WJG*. 2012 Jan 28;18(4):302–8.
55. Okada A, Murata T, Matin K, Ariyoshi M, Otsuka R, Yamashita M, et al. Effect of advanced periodontal self-care in patients with early-stage periodontal diseases on endothelial function: An open-label, randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2021 Sep 23;16(9):e0257247.

49. Olteanu AL, Mihăilă RG, Mihalache M. Evaluation of thrombin generation in classical Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms / Evaluarea generării trombinei în neoplazmele mieloproliferative Philadelphia-negative. *Rev Romana Med Lab*. 2016 Sep 1;24(3):279–89.
211. Ormenisan A, Balmos A, Golu MV, Temistocle DB, Baldean A, Tegla E, et al. Is There a Relationship Between Obesity and Periodontal Diseases? *Rev Chim*. 2018 Nov 15;69(10):2652–4.
289. Owczarek D, Cibor D, Głowacki MK, Rodacki T, Mach T. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathology and risk factors for hypercoagulability. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 7;20(1):53–63.
155. Ożańska A, Szymczak D, Rybka J. Pattern of human monocyte subpopulations in health and disease. *Scand J Immunol*. 2020 Jul;92(1):e12883.
8. Pardo Romero FF, Hernández LJ. [Periodontal disease: epidemiological approaches for its analysis as a public health concern]. *Rev Salud Publica Bogota Colomb*. 2018 Apr;20(2):258–64.
178. Paredes-Sánchez E, Montiel-Company JM, Iranzo-Cortés JE, Almerich-Torres T, Bellot-Arcís C, Almerich-Silla JM. Meta-Analysis of the Use of 8-OHdG in Saliva as a Marker of Periodontal Disease. *Dis Markers*. 2018 May 2;2018:7916578.
37. Parisi D, Chivasso C, Perret J, Soyfoo MS, Delporte C. Current State of Knowledge on Primary Sjögren's Syndrome, an Autoimmune Exocrinopathy. *J Clin Med*. 2020 Jul 20;9(7):2299.
257. Park SY, Kim SH, Kang SH, Yoon CH, Lee HJ, Yun PY, et al. Improved oral hygiene care attenuates the cardiovascular risk of oral health disease: a population-based study from Korea. *Eur Heart J*. 2019 Apr 7;40(14):1138–45.
83. Parvaneh M, Witting PK, Ku J, Moradi T, Eroglu E, Freedman B, et al. Periodontitis induces endothelial dysfunction in mice. *Sci Rep*. 2021 Jul 22;11(1):14993.
195. Paul O, Arora P, Mayer M, Chatterjee S. Inflammation in Periodontal Disease: Possible Link to Vascular Disease. *Front Physiol*. 2021 Jan 14;11:609614.
94. Pazos P, Leira Y, Domínguez C, Pías-Peleteiro JM, Blanco J, Aldrey JM. Association between periodontal disease and dementia: A literature review. *Neurol Barc Spain*. 2018 Dec;33(9):602–13.
16. Păduraru A, Vataman R, Sălceanu M, Topoliceanu C, Lăcătușu S. [Epidemiological study regarding prevalence, distribution and severity of periodontal disorders in a study group aged between 15-65 years]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2010 Dec;114(4):1178–83.
262. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström J. Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil*. 2018 Sep;45(9):730–46.

60. Penarrocha-Diago M, Penarrocha-Diago M, Zaragoza-Alonso R, Soto-Penalzoza D, On Behalf Of The Ticare Consensus M. Consensus statements and clinical recommendations on treatment indications, surgical procedures, prosthetic protocols and complications following All-On-4 standard treatment. 9th Mozo-Grau Ticare Conference in Quintanilla, Spain. *J Clin Exp Dent*. 2017 May;9(5):e712–5.
317. Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, Daly B, Venturelli R, Mathur MR, et al. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet Lond Engl*. 2019 Jul 20;394(10194):249–60.
93. Perry VH, Teeling J. Microglia and macrophages of the central nervous system: the contribution of microglia priming and systemic inflammation to chronic neurodegeneration. *Semin Immunopathol*. 2013 Sep;35(5):601–12.
256. Persson GR, Persson RE, Hollender LG, Kiyak HA. The impact of ethnicity, gender, and marital status on periodontal and systemic health of older subjects in the Trials to Enhance Elders' Teeth and Oral Health (TEETH). *J Periodontol*. 2004 Jun;75(6):817–23.
262. Petersen PE, Ogawa H. Strengthening the prevention of periodontal disease: the WHO approach. *J Periodontol*. 2005 Dec;76(12):2187–93.
13. Petersen PE, Ogawa H. The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontol 2000*. 2012 Oct;60(1):15–39.
5. Petersen PE. World Health Organization global policy for improvement of oral health - World Health Assembly 2007. *Int Dent J*. 2008 Jun 1;58(3):115–21.
115. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet Lond Engl*. 2005 Nov 19;366(9499):1809–20.
232. Pontarollo G, Acquasaliente L, Peterle D, Frasson R, Artusi I, De Filippis V. Non-canonical proteolytic activation of human prothrombin by subtilisin from *Bacillus subtilis* may shift the procoagulant-anticoagulant equilibrium toward thrombosis. *J Biol Chem*. 2017 Sep 15;292(37):15161–79.
282. Popović M, Smiljanić K, Dobutović B, Syrovets T, Simmet T, Isenović ER. Thrombin and vascular inflammation. *Mol Cell Biochem*. 2012 Jan;359(1–2):301–13.
284. Posma JJN, Posthuma JJ, Spronk HMH. Coagulation and non-coagulation effects of thrombin. *J Thromb Haemost JTH*. 2016 Oct;14(10):1908–16.
87. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2012 Jan;55(1):21–31.
53. Preshaw PM. Detection and diagnosis of periodontal conditions amenable to prevention. *BMC Oral Health*. 2015 Sep 15;15(Suppl 1):S5.

269. Rad M, Kakoie S, Niliye Brojeni F, Pourdanghan N. Effect of Long-term Smoking on Whole-mouth Salivary Flow Rate and Oral Health. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2010;4(4):110–4.
220. Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Nov;50(5):397–404.
29. Rajesh N, Arun KV, Kumar TSS, Reddy KKM, Alamelu S, Reddy BR. Evaluation of mRNA expression of the transcription factors of Th1 and Th2 subsets (T-bet and GATA-3) in periodontal health and disease - A pilot study in south Indian population. *J Indian Soc Periodontol*. 2015;19(6):624–7.
3. Ramseier CA, Anerud A, Dulac M, Lulic M, Cullinan MP, Seymour GJ, et al. Natural history of periodontitis: Disease progression and tooth loss over 40 years. *J Clin Periodontol*. 2017 Dec;44(12):1182–91.
59. Ramseier CA, Woelber JP, Kitzmann J, Detzen L, Carra MC, Bouchard P. Impact of risk factor control interventions for smoking cessation and promotion of healthy lifestyles in patients with periodontitis: A systematic review. *J Clin Periodontol*. 2020 Jul;47 Suppl 22:90–106.
157. Rehman K, Akash MSH. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked? *J Biomed Sci*. 2016 Dec 3;23:87.
228. Ren W, Zhang J, Chen Y, Wen M, Su Y, Zhao Y, et al. Evaluation of Coagulation, Fibrinolysis and Endothelial Biomarkers in Cirrhotic Patients With or Without Portal Venous Thrombosis. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2020 Dec;26:1076029620982666.
172. Ribadeau-Dumas F, Dacheux L, Bourhy H. [Rabies]. *Med Sci MS*. 2013 Jan;29(1):47–55.
77. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 May;31(5):986–1000.
218. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005 Jan 6;352(1):20–8.
189. Risk of Atrial Fibrillation or Flutter Associated with Periodontitis: A Nationwide, Population-Based, Cohort Study - PMC [Internet]. [cited 2022 Jun 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5087888/>
165. Rizzo G, Pugliese D, Armuzzi A, Coco C. Anti-TNF alpha in the treatment of ulcerative colitis: a valid approach for organ-sparing or an expensive option to delay surgery? *World J Gastroenterol*. 2014 May 7;20(17):4839–45.
311. Rodakowska E, Wilczyńska-Borawska M, Fryc J, Baginska J, Naumnik B. Oral health-related quality of life in patients undergoing chronic hemodialysis. *Patient Prefer Adherence*. 2018 Jun 1;12:955–61.
164. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul 4;70(1):1–25.

164. Ru Y, Ding X, Luo Y, Li H, Sun X, Zhou M, et al. Adverse Events Associated With Anti-IL-23 Agents: Clinical Evidence and Possible Mechanisms. *Front Immunol*. 2021;12:670398.
117. Ruiz L, Bacigalupe R, García-Carral C, Boix-Amoros A, Argüello H, Silva CB, et al. Microbiota of human precolostrum and its potential role as a source of bacteria to the infant mouth. *Sci Rep*. 2019 Jun 10;9:8435.
44. Russel AL, Consolazio CF, White CL. Periodontal Disease and Nutrition in Eskimo Scouts of the Alaska National Guard, 1961;40(1):604-613
40. Ryder MI, Couch ET, Chaffee BW. Personalized periodontal treatment for the tobacco- and alcohol-using patient. *Periodontol 2000*. 2018 Oct;78(1):30–46.
259. Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Curr Cardiol Rep*. 2020 Jan 18;22(2):6.
237. Sanchez-Siles M, Rosa-Salazar V, Camacho-Alonso F. Association between periodontal disease and venous thromboembolic disease. *Quintessence Int* 2013;44(8):567-73. doi: 10.3290/j.qi.a29749.
226. Sanz M, Marco del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D’Aiuto F, Boucharad P, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol*. 2020 Mar;47(3):268–88.
28. Schaefer AS, Richter GM, Nothnagel M, Manke T, Dommisch H, Jacobs G, et al. A genome-wide association study identifies GLT6D1 as a susceptibility locus for periodontitis. *Hum Mol Genet*. 2010 Feb 1;19(3):553–62.
82. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory Mechanisms Linking Periodontal Diseases to Cardiovascular Diseases. *J Clin Periodontol*. 2013 Apr;40(0 14):S51–69.
132. Schöffner C, Oliveira LM, Santi SS, Antoniazzi RP, Zanatta FB. C-reactive protein levels are associated with periodontitis and periodontal inflamed surface area in adults with end-stage renal disease. *J Periodontol*. 2021 Jun;92(6):793–802.
247. Schultze LB, Maldonado A, Lussi A, Sculean A, Eick S. The Impact of the pH Value on Biofilm Formation. *Monogr Oral Sci*. 2021;29:19–29.
263. Schwahn C, Polzer I, Haring R, Dörr M, Wallaschofski H, Kocher T, et al. Missing, unreplaced teeth and risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Int J Cardiol*. 2013 Aug 20;167(4):1430–7.
47. Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res*. 2011 Jan;55(1):96–108.
30. Schwartz RJ, Schneider MD. CAMTA in Cardiac Hypertrophy. *Cell*. 2006 May 5;125(3):427–9.
156. Sczepanik FSC, Grossi ML, Casati M, Goldberg M, Glogauer M, Fine N, et al. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontol 2000*. 2020 Oct;84(1):45–68.

19. Sedghi LM, Bacino M, Kapila YL. Periodontal Disease: The Good, The Bad, and The Unknown. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Dec 7;11:766944.
68. Seminario-Amez M, López-López J, Estrugo-Devesa A, Ayuso-Montero R, Jané-Salas E. Probiotics and oral health: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 2017 May 1;22(3):e282–8.
279. Sen S, Giamberardino LD, Moss K, Morelli T, Rosamond WD, Gottesman RF, et al. Periodontal Disease, Regular Dental Care Use, and Incident Ischemic Stroke. *Stroke.* 2018 Feb;49(2):355–62.
240. Senini V, Amara U, Paul M, Kim H. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide activates platelet Cdc42 and promotes platelet spreading and thrombosis. *J Periodontol.* 2019 Nov;90(11):1336–45.
130. Seymour GJ, Gemmell E, Reinhardt RA, Eastcott J, Taubman MA. Immunopathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: cellular and molecular mechanisms. *J Periodontal Res.* 1993;28(7):478–86.
45. Shetty V, Harrell L, Clague J, Murphy DA, Dye BA, Belin TR. Methamphetamine Users Have Increased Dental Disease: A Propensity Score Analysis. *J Dent Res.* 2016 Jul;95(7):814–21.
58. Sierwald I, John MT, Schierz O, Jost-Brinkmann PG, Reissmann DR. Association of overjet and overbite with esthetic impairments of oral health-related quality of life. *J Orofac Orthop Fortschritte Kieferorthopadie OrganOfficial J Dtsch Ges Kieferorthopadie.* 2015 Sep;76(5):405–20.
137. Silva N, Abuselme L, Bravo D. et al. Host response mechanisms in periodontal diseases. *J Appl Oral Sci.* 2015;23(3):329–55.
101. Sischo L, Broder HL. Oral Health-related Quality of Life. *J Dent Res.* 2011 Nov;90(11):1264–70.
106. Slade GD, Spencer AJ, Locker D, Hunt RJ, Strauss RP, Beck JD. Variations in the social impact of oral conditions among older adults in South Australia, Ontario, and North Carolina. *J Dent Res.* 1996 Jul;75(7):1439–50.
105. Slade GD, Spencer AJ. Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. *Community Dent Health.* 1994 Mar;11(1):3–11.
108. Slusanschi O, Moraru R, Garneata L, Mircescu G, Cuculescu M, Preoteasa E. Validation of a Romanian version of the short form of the oral health impact profile (OHIP-14) for use in an urban adult population. *Oral Health Prev Dent.* 2013;11(3):235–42.
120. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998 Feb;25(2):134–44.
150. Stelzel M, Conrads G, Pankuweit S, Maisch B, Vogt S, Moosdorf R, et al. Detection of Porphyromonas gingivalis DNA in aortic tissue by PCR. *J Periodontol.* 2002 Aug;73(8):868–70.

128. Subbarao KC, Nattuthurai GS, Sundararajan SK, Sujith I, Joseph J, Syedshah YP. Gingival Crevicular Fluid: An Overview. *J Pharm Bioallied Sci*. 2019 May;11(Suppl 2):S135–9.
206. Sun L, Pennells L, Kaptoge S, Nelson CP, Ritchie SC, Abraham G, et al. Polygenic risk scores in cardiovascular risk prediction: A cohort study and modelling analyses. *PLoS Med*. 2021 Jan 14;18(1):e1003498.
45. Tada A, Miura H. The Relationship between Vitamin C and Periodontal Diseases: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Jul 11;16(14):E2472.
5. Tadjoeidin FM, Fitri AH, Kuswandani SO, Sulijaya B, Soeroso Y. The correlation between age and periodontal diseases. *J Int Dent Med Res*. 2017;10(2):327–32.
176. Takahashi N, Schachtele CF. Effect of pH on the growth and proteolytic activity of *Porphyromonas gingivalis* and *Bacteroides intermedius*. *J Dent Res*. 1990 Jun;69(6):1266–9.
196. Taniyama Y, Griendling KK. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2003 Dec;42(6):1075–81.
296. Tapashetti RP, Guvva S, Patil SR, Sharma S, Pushpalatha HM. C-reactive Protein as Predict of Increased Carotid Intima Media Thickness in Patients with Chronic Periodontitis. *J Int Oral Health JIOH*. 2014 Jul;6(4):47–52.
252. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):12–85.
173. Toida M, Nanya Y, Takeda-Kawaguchi T, Baba S, Iida K, Kato K, et al. Oral complaints and stimulated salivary flow rate in 1188 adults. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. 2010 May;39(5):407–19.
275. Tonetti MS, Dyke TEV. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAPWorkshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*. 2013 Apr 1;84:S24–9.
14. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol*. 2017 May;44(5):456–62.
6. Tonetti MS, Sanz M. Implementation of the new classification of periodontal diseases: Decision-making algorithms for clinical practice and education. *J Clin Periodontol*. 2019 Apr;46(4):398–405.
126. Trackman PC, Kantarci A. Molecular and clinical aspects of drug-induced gingival overgrowth. *J Dent Res*. 2015 Apr;94(4):540–6.
229. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Dell’Era A, Fabris F, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatol Baltim Md*. 2006 Aug;44(2):440–5.

283. Tripodi A. Thrombin generation: a global coagulation procedure to investigate hypo- and hyper-coagulability. *Haematologica*. 2020 Aug 24;105(9):2196–9.
203. Tsioufis C, Dimitriadis K, Selima M, Thomopoulos C, Mihas C, Skiadas I, et al. Low-grade inflammation and hypoadiponectinaemia have an additive detrimental effect on aortic stiffness in essential hypertensive patients. *Eur Heart J*. 2007 May;28(9):1162–9.
133. Uriza CL, Arregoces FE, Porras JV, Camargo MBF, Morales AR. Ultra-Sensitive C-Reactive Protein (US-CRP) in Patients With Periodontal Disease and Risk of Acute Myocardial Infarction. *Cardiol Res*. 2011 Feb;2(1):27–35.
20. Van Dyke TE, Sheilesh D. Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol*. 2005 Jan;7(1):3–7.
285. van Paridon PCS, Panova-Noeva M, van Oerle R, Schulz A, Hermanns IM, Prochaska JH, et al. Thrombin generation in cardiovascular disease and mortality – results from the Gutenberg Health Study. *Haematologica*. 2019 Dec 5;105(9):2327–34.
17. Vedin O, Hagström E, Gallup D, Neely M, Stewart R, Koenig W, et al. Periodontal disease in patients with chronic coronary heart disease: Prevalence and association with cardiovascular risk factors. *Eur J Prev Cardiol*. 2014 Apr 10;22.
201. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015 Aug;241(2):507–32.
266. Voelker MA, Simmer-Beck M, Cole M, Keeven E, Tira D. Preliminary findings on the correlation of saliva pH, buffering capacity, flow, Consistency and *Streptococcus mutans* in relation to cigarette smoking. *J Dent Hyg JDH*. 2013 Feb;87(1):30–7.
139. Wang Y, Andrukhov O, Rausch-Fan X. Oxidative Stress and Antioxidant System in Periodontitis. *Front Physiol*. 2017;8:910.
161. Watanabe N, Yokoe S, Ogata Y, Sato S, Imai K. Exposure to *Porphyromonas gingivalis* Induces Production of Proinflammatory Cytokine via TLR2 from Human Respiratory Epithelial Cells. *J Clin Med*. 2020 Oct 26;9(11):E3433.
98. WHOQOL - Measuring Quality of Life| The World Health Organization [Internet]. [cited 2022 May 26]. Available from: <https://www.who.int/toolkits/whoqol>
123. Widziolek M, Prajsnar TK, Tazzyman S, Stafford GP, Potempa J, Murdoch C. Zebrafish as a new model to study effects of periodontal pathogens on cardiovascular diseases. *Sci Rep*. 2016 Oct 25;6:36023.

34. Wolff A, Joshi RK, Ekström J, Aframian D, Pedersen AML, Proctor G, et al. A Guide to Medications Inducing Salivary Gland Dysfunction, Xerostomia, and Subjective Sialorrhea: A Systematic Review Sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Drugs RD*. 2017 Mar;17(1):1–28.
48. Wu M, Chen SW, Jiang SY. Relationship between gingival inflammation and pregnancy. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:623427.
274. Yamashita JM, de Moura-Grec PG, de Freitas AR, Sales-Peres A, Groppo FC, Ceneviva R, et al. Correction: Assessment of Oral Conditions and Quality of Life in Morbid Obese and Normal Weight Individuals: A Cross-Sectional Study. *PloS One*. 2015;10(9):e0137707.
316. Yan R, Li W, Yin L, Wang Y, Bo J, PURE-China Investigators. Cardiovascular Diseases and Risk-Factor Burden in Urban and Rural Communities in High-, Middle-, and Low-Income Regions of China: A Large Community-Based Epidemiological Study. *J Am Heart Assoc*. 2017 Feb 6;6(2):e004445.
63. Yan Y, Zhan Y, Wang X, Hou J. Clinical evaluation of ultrasonic subgingival debridement versus ultrasonic subgingival scaling combined with manual root planing in the treatment of periodontitis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020 Jan 28;21(1):113.
261. Ye D, Gajendra S, Lawyer G, Jadeja N, Pishey D, Pathagunti S, et al. Inflammatory biomarkers and growth factors in saliva and gingival crevicular fluid of e-cigarette users, cigarette smokers, and dual smokers: A pilot study. *J Periodontol*. 2020 Oct;91(10):1274–83.
231. Yip KHK, Smales RJ. Implications of oral biofilms in medically at risk persons. *J Biomed Res*. 2012 Jan;26(1):1–7.
154. Yoshida K, Yoshida K, Fujiwara N, Seyama M, Ono K, Kawai H, et al. Extracellular vesicles of *P. gingivalis*-infected macrophages induce lung injury. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021 Nov 1;1867(11):166236.
294. Yu H, Qi LT, Liu LS, Wang XY, Zhang Y, Huo Y, et al. Association of Carotid Intima-media Thickness and Atherosclerotic Plaque with Periodontal Status. *J Dent Res*. 2014 Aug;93(8):744–51.
293. Zanolli L, Lentini P, Briet M, Castellino P, House AA, London GM, et al. Arterial Stiffness in the Heart Disease of CKD. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2019 Jun;30(6):918–28.
290. Zardawi F, Gul S, Abdulkareem A, Sha A, Yates J. Association Between Periodontal Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: Revisited. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2021 Jan 15 [cited 2021 Jun 27];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7843501/>
119. Zaura E, Nicu EA, Krom BP, Keijser BJJ. Acquiring and maintaining a normal oral microbiome: current perspective. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014 Jun 26;4:85.

148. Zhang L, Li X, Yan H, Huang L. Salivary matrix metalloproteinase (MMP)-8 as a biomarker for periodontitis: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jan;97(3):e9642.
170. Zhang Y, Kang N, Xue F, Qiao J, Duan J, Chen F, et al. Evaluation of salivary biomarkers for the diagnosis of periodontitis. *BMC Oral Health*. 2021 May 17;21(1):266.
186. Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X, et al. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules*. 2018 Aug 23;8(3):E80.
225. Ziebolz D, Friedrich S, Binner C, Rast J, Eisner M, Wagner J, et al. Lack in Periodontal Care of Patients Suffering from Severe Heart Diseases—Results after 12 Months Follow-Up. *J Clin Med*. 2020 Jan 27;9(2):352.
73. Zucchelli G, Tavelli L, McGuire MK, Rasperini G, Feinberg SE, Wang HL, et al. Autogenous soft tissue grafting for periodontal and peri-implant plastic surgical reconstruction. *J Periodontol*. 2020 Jan;91(1):9–16.