

# COMPLEX ASSOCIATIONS BETWEEN PERIODONTITIS AND CEREBROVASCULAR DISEASE

## *Asocieri complexe ale parodontitei cu boala cerebrovasculară*

Drd. Dr. Cristina Andrada Costea<sup>1</sup>, Asist. Univ. Drd. Dr. Iulia Cristina Micu<sup>1</sup>,  
Conf. Dr. Andrada Șoancă<sup>1</sup>, Prof. Dr. Ștefan Ioan Stratul<sup>2</sup>, Asist. Univ. Dr. Andreea Ciurea<sup>1</sup>,  
Prof. Dr. Alexandra Roman<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Disciplina de Parodontologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca, România*

<sup>2</sup> *Disciplina de Parodontologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara, România*

### ABSTRACT

**Aim.** All the data from the literature suggests a strong association between periodontitis and stroke, but the conclusions were heterogeneous. Also, longitudinal studies report an increased risk for stroke in patients with periodontitis. This article aimed to investigate through the most recent evidence, the relation of association between periodontitis and stroke and its clinical significance.

**Methods.** A well structured strategy was applied to Pubmed database. The last research was performed in 1st of July 2020.

**Results.** From all 490 articles initially selected only 18 corresponded with the inclusion criteria from this review. Periodontitis was associated with stroke and it also represented an independent risk factor for ischemic stroke. The periodontal treatment may reduce the risk for primary stroke or recurrent stroke.

**Conclusions.** The data presented in this article support the relation of association between periodontitis and stroke. Oral health and the treatment of infectious and inflammatory oral conditions are very important not only for maintaining oral health but also for maintaining systemic health.

**Keywords:** systemic inflammation, periodontitis, ischemic stroke

### REZUMAT

**Scop.** Datele din literatură sugerează existența unei asocieri între parodontită și accidentul vascular cerebral (AVC), dar concluziile sunt heterogene. De asemenea, studiile longitudinale raportează o creștere a riscului de accident vascular la pacienții cu parodontită. Scopul studiului a fost de a investiga, pe baza celor mai recente informații, relația de asociere dintre parodontită și AVC și semnificația clinică a eventualei asocieri.

**Metodă.** O strategie de căutare structurată a fost aplicată bazei de date electronice Pubmed. Ultima căutare a fost realizată în 1 iulie 2020.

**Rezultate.** Dintre cele 490 de articole selectate inițial, doar 18 au corespuns criteriilor de includere în review. Parodontita a fost asociată cu AVC și a reprezentat un factor de risc independent pentru AVC ischemic. Tratatamentul parodontitei poate reduce riscul pentru AVC primar sau AVC recurent.

**Concluzii.** Datele prezentate în acest articol susțin relația de asociere între parodontită și AVC. Sănătatea orală și tratamentul afecțiunilor inflamatorii și infecțioase orale sunt foarte importante, nu doar pentru menținerea sănătății orale, dar și pentru menținerea unui status de sănătate sistemică.

**Cuvinte cheie:** inflamație sistemică, parodontită, accident vascular cerebral ischemic

### INTRODUCERE

Parodontita este o boală infecțioasă, de natură inflamatorie, cronică, care afectează și distruge structurile de susținere ale dintelui, mai precis osul alveolar, ligamentele parodontale, cementul și țesu-

turile gingivale [1]. Parodontita este foarte frecventă în rândul populației și a fost asociată cu un risc crescut de producere a accidentului vascular cerebral prin mecanisme patologice încă insuficient elucidate [2]. Datele epidemiologice sugerează o

Autor de corespondență:  
Prof. Dr. Alexandra Roman  
E-mail: veve\_alexandra@yahoo.com

legătură de asociere între accidentul vascular cerebral și parodontită [3]. Această asociere a fost analizată în diferite tipuri de studii epidemiologice, cum sunt cele de tip cross-sectional, case-control sau studiile de cohortă.

Parodontita face parte din categoria celor mai frecvente boli inflamatorii cronice care aparțin speciei umane [4]. Parodontita are o prevalență estimată în rândul populației între 20% și 50% [5,6], iar aproximativ 10% dintre pacienții bolnavi prezintă forme severe de parodontită, care pot avea un efect negativ asupra sănătății sistemice [6-8].

În studiul realizat asupra populației din Statele Unite între anii 2009 și 2012, autorii au estimat o prevalență a parodontitei de 45,9% (reprezentând aproximativ 141 milioane de persoane) în rândul populației adulte dentate, de peste 30 de ani, din Statele Unite. Dintre acești pacienți, 8,9% au suferit de forme severe de parodontită, iar 37,1% au avut forme mai puțin severe [5]. Datele epidemiologice din Germania arată o prevalență a parodontitei de 95% în rândul adulților și 99% în rândul persoanelor peste 80 de ani [9].

Accidentul vascular cerebral reprezintă a doua cea mai comună cauză de mortalitate din lume [10,11] și este a treia cauză de dizabilitate în rândul adulților [12]. Aproximativ 80% dintre accidentele vasculare cerebrale sunt cauzate de ischemia cerebrală focală datorată ocluziei cerebrale și doar 20% sunt cauzate de hemoragie cerebrală [13,14].

Parodontita și accidentul vascular cerebral prezintă mulți factori de risc comuni, cum sunt vârsta, sexul, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială sau hipercolesterolemia. Parodontita este asociată cu o creștere a markerilor inflamatori sistemici de tipul IL-6, proteinei C reactive și TNF- $\alpha$  [15,16], printr-un mecanism cronic de expunere la bacterii Gram-negative [17,18], implicate în etiologia accidentului vascular cerebral și a aterosclerozei [19].

O serie de review-uri sistematice au investigat relația dintre cele două afecțiuni [20,15], dar doar un review recent a evaluat interacțiunea cu diferitele tipuri de evenimente cerebrovasculare. Datele prezente în literatură sugerează existența unei asocieri complexe între parodontită și boala cerebrovasculară, în special accidentul vascular cerebral, dar concluziile sunt heterogene. De asemenea, este raportată o creștere a riscului de accident vascular la pacienții cu parodontită, în studii

longitudinale. Se consideră că aceste rezultate trebuie privite circumspect și că, pentru obținerea unor rezultate concludente, este nevoie de noi studii prospective, cu un design bine organizat, eventual care să investigheze și relația parodontitei cu accidentul vascular cerebral la supraviețuitori [21]. În acest context, acest studiu și-a propus să investigheze, pe baza celor mai recente informații, relația de asociere dintre parodontită și accidentul vascular cerebral și semnificația clinică a eventualei asocieri.

## MATERIAL ȘI METODĂ

O strategie de căutare structurată a fost aplicată bazei de date electronice Pubmed. Ultima căutare a fost realizată în 1 iulie 2020. Au fost analizate articolele care investigau asocierea dintre boala parodontală și accidentul vascular cerebral. Strategia de căutare a inclus doar publicațiile în limba engleză, au fost folosiți termeni combinați cum sunt: “stroke” OR “ischemic stroke” OR “hemoragic stroke” AND “periodontitis” OR “periodontal disease”. Selecția articolelor a fost făcută pe baza unor criterii de includere și excludere. Astfel, au fost excluse studiile care erau concentrate mai mult pe statusul de sănătate orală (pierderi dentare, status parodontal, leziuni carioase), fără a evalua asocierea cu patologie cerebrală. De asemenea, au fost excluse și articolele care au avut titlul fără nicio conexiune cu asocierea studiată. Studiile cu un conținut irelevant pentru asocierea studiată au fost excluse. Articolele rămase au fost sortate pe baza titlului și a rezumatului.

## REZULTATE

În urma aplicării strategiei de căutare, au fost găsite 490 de articole pentru a fi examinate. Au fost excluse 467 de articole pe baza titlului și a rezumatului, din cauza lipsei conexiunii dintre acestea și asocierea studiată. 23 de articole au rămas relevante pentru studiu. După examinarea conținutului, au fost excluse încă 5 articole, din cauza conținutului irelevant pentru asocierea studiată (Figura 1). Articolele incluse în acest studiu au fost desfășurate în diferite părți ale globului: Europa, Asia, America și Africa.

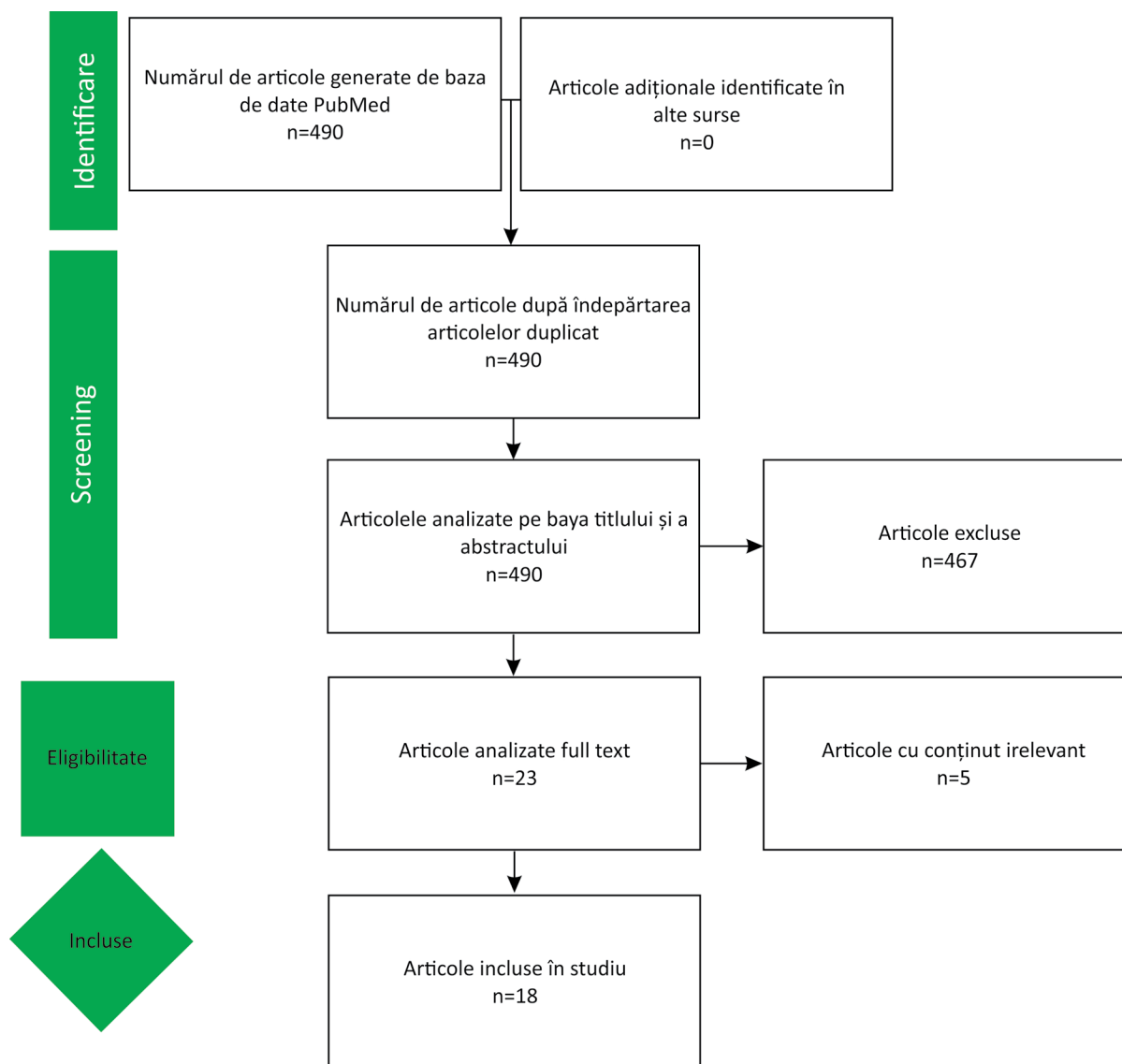


FIGURA 1. Diagrama flow a articolelor studiate

## Relația dintre parodontită și accidentul vascular cerebral

Toate cele 18 de articole analizate au raportat legătura asociativă dintre parodontită și accidentul vascular cerebral. Două dintre cele 18 de articole studiate au analizat legătura dintre parodontită și hemoragiile intracerebrale sau accidentul vascular cerebral hemoragic.

S-a raportat un număr mare de factori de risc comuni atât parodontitei, cât și accidentului vascular. Multe dintre articolele analizate au inclus ca factori comuni vârsta, sexul, hipertensiunea arterială, fumatul, diabetul și indicele de masă corporală pentru a identifica dacă parodontita reprezintă un factor de risc independent pentru accidentul vascular cerebral ischemic sau, mai degrabă, este un factor de

risc asociat. Astfel, literatura arată că parodontita reprezintă un factor de risc independent pentru accidentul vascular cerebral ischemic.

## Markerii parodontali și inflamația sistemică

Majoritatea articolelor au raportat o conexiune puternică între markerii parodontali, cum sunt indicele de sângerare la sondare, pierderea de atașament clinic, pungile parodontale profunde și patologia cerebrovasculară, în particular accidentul vascular cerebral [22-26]. Inflamația sistemică a fost mecanismul patologic cel mai des folosit pentru a explica legătura dintre parodontită și accidentul vascular cerebral ischemic [15,16,20]. Lafon și colab. au aratat că markerii bolii parodontale – BoP, pierderea osoasă și pungile parodontale profunde

TABEL 1. Principalele concluzii ale articolelor studiate

Primul autor, anul	Principala concluzie a studiului	Cele mai relevante rezultate	Asocierea dintre parodontită și AVC
Ghizoni, 2012	Parodontita este un factor de risc pentru dezvoltarea infarctelor cerebrale sau hemoragice.	Pacienții cu AVC au avut: BoP crescut, niveluri crescute de <i>P. gingivalis</i> în pungile profunde. S-a găsit o corelație pozitivă între prevalența lui <i>P. gingivalis</i> și pierderile de atașament la pacienții cu AVC ischemic.	DA
Lee, 2013	Parodontita crește incidența AVC, în special la tineri.	Tratamentul bolii parodontale scade incidența AVC.	DA
Soder, 2015	A fost sugerată o asociere între AVC și inflamația gingivală	Inflamația gingivală a fost semnificativ crescută la pacienții cu AVC.	DA
Sen, 2013	Există o legătură independentă între evenimentele cerebrale vasculare recurente (AVC recurent) și pungile parodontale profunde.	38% dintre pacienții cu AVC au avut punji parodontale adânci și 26% dintre ei au avut AVC recurent.	DA
Hosomi, 2012	Anticorpii anti <i>P. gingivalis</i> ar putea fi asociați cu fibrilația atrială.	Nivelurile de proteină C-reactivă din ser au fost semnificativ asociate cu AVC ischemic.	DA
Sim, 2008	Parodontita este un factor de risc independent pentru AVC. Legătura dintre AVC și parodontită este foarte puternică la adulții tineri.	AVC a fost puternic asociat cu parodontita.	DA
Pradeep, 2010	S-a sugerat o legătură între parodontită și boala cerebrovasculară.	Parodontita severă a fost puternic asociată cu AVC.	DA
Diouf, 2015	Boala parodontală este asociată cu AVC.	Pungile parodontale profunde și pierderile de atașament au fost asociate cu AVC.	DA
Leira, 2015	Sănătatea orală a fost mai puțin satisfăcătoare la pacienții cu infarct lacunar.	Parodontita cronică este asociată pozitiv cu infarctul lacunar.	DA
Tonomura, 2016	Proteinele lui <i>Streptococcus mutans</i> ar putea fi asociate cu hemoragiile intracerebrale.	Proteina Cnm-pozitivă a lui <i>Streptococcus mutans</i> a fost asociată cu hemoragia intracerebrală hipertensivă.	DA
Del Brutto, 2017	Edentația severă este un factor predispozant major și independent pentru AVC.	Dintre 22 de cazuri cu AVC, 14 au avut edentație severă.	DA
Pillai, 2018	Parodontita și pierderea dinților reprezintă factori independent asociați cu AVC.	Prevenția, intervenția timpurie și tratamentul parodontitei pot reduce incidența AVC.	DA
Aarabi, 2017	Disfuncția endotelială și potențiala implicare a sistemului imunitar sunt presupusele mecanisme de legătură între evenimentele vasculare cerebrale și parodontita.	Parodontita agravează boala cerebrovasculară și demența și crește riscul pt AVC. Parodontita interacționează.	DA
Huang, 2019	Tratamentul parodontal intensiv la pacienții cu parodontită poate reduce semnificativ riscul de hemoragie intracerebrală.	Hemoragiile intracerebrale au fost semnificativ mai scăzute la grupul de pacienți care a primit tratament parodontal față de grupul control.	DA
Sen, 2018	Parodontita reprezintă un factor de risc pentru instalarea AVC ischemic.	Inflamația gingivală crescută, parodontita incipientă, țesuturile cu inflamație severă cresc riscul pentru AVC ischemic.	DA
Palm, 2013	Inflamația sistemică crescută și patogenii parodontali prezenți în salivă au fost asociați cu AVC ischemic.	Pacienții cu AVC au avut frecvent semne de parodontită în antecedente.	DA
Leira, 2017	Parodontita în antecedente poate fi un factor de risc moderat sau sever pentru AVC ischemic.	Inflamația poate fi legătura dintre parodontită și AVC. Riscul de AVC ischemic a fost crescut la pacienții cu parodontită.	DA
Lafon, 2014	Principalii markeri ai bolii parodontale, indicele de sângerare la sondare (BoP) și pierderea osoasă, au fost independent asociați cu AVC ischemic.	S-a raportat o puternică legătură între nivelurile de proteină C reactivă pierderea osoasă, BoP, hipertensiune și AVC ischemic.	DA

BoP – Indicele de sângerare la sondare, AVC – accident vascular cerebral, *P. gingivalis* – *Porphyromonas gingivalis*

– au fost independent asociați cu accidentul vascular cerebral ischemic. De asemenea s-a relatat o

asociere între nivelurile proteinei C reactive, pierderea osoasă, BoP, hipertensiune și AVC is-

chemic [27]. Del Brutto și colab. sugerează că edentația severă este un factor independent major care precedă evenimentele vasculare cerebrale [28]. Chiar după controlul celorlalți factori de risc, nivelurile de proteină C reactivă înalt sensibilă s-au asociat cu accidentul vascular cerebral ischemic [29].

Parodontita a fost independent asociată cu niveluri crescute de IL-6, ceea ce indică un puternic răspuns inflamator. Alte date din literatură sugerează o legătură între parodontită, răspuns inflamator sistemic și disfuncția endoteliului vascular, la pacienții cu infarcte lacunare [30].

Huang și colab. raportează că accidentele vasculare cerebrale hemoragice au fost semnificativ scăzute la pacienții care au fost tratați de parodontită față de pacienții din grupul control, cu parodontită netratată [31].

### **Patogenii parodontali și accidentul vascular cerebral**

Soder și colab. au arătat o corelație clară între inflamația gingivală și accidentul vascular cerebral. Articolele au sugerat că parodontitele agresive, pozitive pentru *Actinobacillus (Aggregatibacter) actinomycetemcomitans*, care se dezvoltă de obicei la tineri, și parodontita cronică a adultului s-au asociat cu un risc crescut de accident vascular cerebral [32]. S-a găsit o corelație pozitivă între prevalența lui *Porphyromonas gingivalis* și pierderile de atașament la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic [22].

## **DISCUȚII**

Parodontita este o problemă importantă de sănătate publică din cauza prevalenței crescute pe care o are în rândul populației adulte din întreaga lume. Parodontita nu are doar repercusiuni dramatice asupra statusului oral, ci este considerată și un factor de risc pentru multe boli sistemice de natură inflamatorie și pentru complicațiile acestora cum sunt: diabetul zaharat [33], boala cardiovasculară aterosclerotică și accidentele acute – accidentul vascular cerebral [23,29] și infarctul miocardic [18,34], artrita reumatoidă [35], neurodegenerescență patologică [36], nașterea prematură [37].

Articolele cuprinse în studiu, inclusiv prezentul articol, susțin că parodontita reprezintă un factor de

risc independent pentru accidentul vascular cerebral, dar nu și pentru infarctul lacunar [25,38]. Țesuturile parodontale foarte inflamate, inflamația gingivală și parodontita în stadiu incipient cresc riscul pentru accident vascular cerebral [29], în special în rândul pacienților tineri [23,39].

Datele din literatură sugerează o asociere între accidentul vascular cerebral, parodontită și sex. A fost observată o prevalență crescută a formelor moderate și severe de parodontită la pacienții de sex masculin din grupul pacienților cu accident vascular cerebral, față de pacienții de sex feminin [40].

Mecanismul fiziopatologic de conexiune între parodontită și accidentul vascular cerebral îl constituie cantitatea mare de mediatori inflamatori produși local parodontal și care sunt deversați în circulația generală sau produși sistemic, ca reacție la bacteriemia cu bacterii parodontopatogene [20]. Parodontita este caracterizată de pierderea atașamentului clinic și resorbția osoasă,acompaniate de transformarea șanțului gingival în punga parodontală [41]. Ca urmare a acestor transformări, biofilmul subgingival proliferază spre apical. Proliferarea biofilmului și lipsa atașamentului deschid poarta de intrare a bacteriilor și a produșilor lor în circulație [42], ceea ce declanșează o fază acută de inflamație sistemică, demonstrată de nivelurile crescute serice de proteină C reactivă [43]. Cantități crescute de proteină C reactivă sunt secretate și local parodontal, în locusurile afectate [44]. Proteina C reactivă este un marker de inflamație sistemică considerat predictor al infarctului cerebral ulterior [45].

Prezența salivară a unor patogeni parodontali ca *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [2] și *Porphyromonas gingivalis* [15], dar și inflamația sistemică crescută au fost asociate cu accidentul vascular cerebral. Pacienții cu accident vascular cerebral au avut un număr și o prevalență crescută de locusuri afectate de parodontită față de pacienții fără accident vascular cerebral [15], ceea ce susține faptul că creșterea afectării parodontale crește încărcătura inflamatorie sistemică.

Nivelurile crescute de anticorpi IgA față de *Porphyromonas gingivalis* au precedat recidiva accidentului vascular cerebral, la pacienții cu antecedente de boală cerebro- sau cardiovasculară [45].

Deși parodontita dezvoltă un răspuns inflamator local, acesta poate predispuce la un status proin-

flamator sistemic, ceea ce are efecte negative la distanță, asupra altor sisteme și organe [30,46-48].

Această interconexiune parodontită – accident vascular cerebral este foarte importantă, având în vedere beneficiile pe care tratamentul parodontal l-ar putea avea asupra scăderii inflamației sistemice și, deci, asupra reducerii riscului și incidenței accidentului vascular cerebral. S-a raportat că incidența accidentului vascular cerebral hemoragic a fost semnificativ mai scăzută la pacienții cu parodontită care au beneficiat de tratament pentru parodontită, față de pacienții cu parodontită netratați parodontal [31].

## CONCLUZII

Datele prezentate în acest prezent articol susțin relația de asociere între parodontită și accidentul

vascular cerebral. Parodontita a fost un factor de risc independent pentru boala cerebrovasculară.

Tratamentul parodontitei poate reduce riscul pentru accident vascular cerebral primar sau recurent.

Sănătatea orală și tratamentul afecțiunilor inflamatorii și infecțioase orale sunt foarte importante, nu doar pentru menținerea sănătății orale, dar și pentru menținerea unui status de sănătate sistemică.

## Mulțumiri

Această lucrare a fost realizată în cadrul Proiectului de Cercetare Doctorală susținut de Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România, Nr. contract 1529/15 din 18 ianuarie 2019 și 2462/14 din 17 ianuarie 2020.

## BIBLIOGRAFIE

- Laudenbach JM, Simon Z. Common dental and periodontal diseases: Evaluation and management. *Med Clin North Am.* 2014;98(6):1239-60.
- Palm F, Lahdentausta L, Sorsa T, Tervahartiala T, Gokel P, Buggle F, Safer A, Becher H, Grau AJ, Pussinen P. Biomarkers of periodontitis and inflammation in ischemic stroke: A case-control study. *Innate Immun.* 2014;20(5):511-8.
- Campanella V, Obertii L, Gabrione F, González-Valero V, Hernández-Martínez V, Silvestre-Rangil J. Periodontitis and cerebrovascular disease: A new novel in medicine. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* 2019;33(3 Suppl. 1):135-144.
- Chapple IL, Genco R; working group 2 of the joint EFP/AAP workshop. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol.* 2013;84(4 Suppl):S106-12.
- Albandar JM, Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases: An overview. *Periodontol* 2000. 2002;29(1):7-10.
- Eke PI, Dye BA, Wei L, et al. Update on prevalence of periodontitis in adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol.* 2015;86:611-622.
- 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;44(Suppl 18):S94-S105.
- Hugoson A, Sjodin B, Norderyd O. Trends over 30 years, 1973-2003, in the prevalence and severity of periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2008;35:405-414.
- Holtfreter B, Kocher T, Hoffmann T, Desvarieux M, Micheelis W. Prevalence of periodontal disease and treatment demands based on a German dental survey (DMSIV). *J Clin Periodontol.* 2010;37:211-219.
- Thom T, Haase N, Rosamond W et al. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2006;113:85-151.
- Vila-Córcoles A, Forcadell MJ, de Diego C et al. Incidence and mortality of ischaemic stroke among people 60 years or older in the region of Tarragona, Spain [article in Spanish]. *Rev Esp Salud Publica.* 2015;89:597-605.
- López-Espuela F, Pedrera-Zamorano JD, Jiménez-Caballero PE, et al. Functional status and disability in patients after acute stroke: A longitudinal study. *Am J Crit Care.* 2016;25(2):144-51.
- Díaz Guzmán J. Cardioembolic stroke: Epidemiology. *Neurologia.* 2012;27(Suppl 1):4-9.
- Van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010;9(2):167-76.
- Pillai RS, Iyer K, Spin-Neto R, Kothari SF, Nielsen JF, Kothari M. Oral Health and Brain Injury: Causal or Casual Relation? *Cerebrovasc Dis Extra.* 2018;8(1):1-15.
- Aarabi G, Thomalla G, Heydecke G, Seedorf U. Chronic Oral Infection: An Emerging Risk Factor for Cerebral Small Vessel Disease? *Oral Dis.* 2019;25(3):710-719.
- Mustapha IZ, Debrey S, Oladubu M, Ugarte R. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2007;78(12):2289-2302.
- Romagna C, Dufour L, Troisgros O, Lorgis L, Richard C, Buffet P, Soulat G, Casillas JM, Rioufol G, Touzery C, Zeller M, Laurent Y, Cottin Y. Periodontal disease: A new factor associated with the presence of multiple complex coronary lesions. *Journal of Clinical Periodontology* 2012;39(1):38-44.
- You Z, Cushman M, Jenny NS, Howard G. REGARDS. Tooth loss, systemic inflammation, and prevalent stroke among participants in the reasons for geographic and racial difference in stroke (REGARDS) study. *Atherosclerosis.* 2009;203:615-9.
- Leira Y, Seoane J, Blanco M, Rodríguez-Yáñez M, Takkouche B, Blanco J, Castillo J. Association between periodontitis and ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2017;32(1):43-53.
- Fagundes NCF, Almeida APCPSC, Vilhena KFB, Magno MB, Maia LC, Lima RR. Periodontitis As A Risk Factor For Stroke: A Systematic

- Review And Meta-Analysis. *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:519-532.
22. Ghizoni JS, Taveira LA, Garlet GP, Ghizoni MF, Pereira JR, Dionísio TJ, Brozoski DT, Santos CF, Sant'Ana AC. Increased levels of *Porphyromonas gingivalis* are associated with ischemic and hemorrhagic cerebrovascular disease in humans: An *in vivo* study. *J Appl Oral Sci.* 2012;20(1):104-12.
  23. Lee YL, Hu HY, Huang N, Hwang DK, Chou P, Chu D. Dental prophylaxis and periodontal treatment are protective factors to ischemic stroke. *Stroke.* 2013;44(4):1026-1030.
  24. Sen S, Sumner R, Hardin J, Barros S, Moss K, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease and recurrent vascular events in stroke/transient ischemic attack patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22(8):1420-7.
  25. Leira Y, Blanco M, Blanco J, Castillo J. Association between periodontal disease and cerebrovascular disease. A review of the literature. *Rev Neurol.* 2015;60:29-38.
  26. Diouf M, Basse A, Ndiaye M, Cisse D, Lo CM, Faye D. Stroke and periodontal disease in Senegal: Case-control study. *Public Health.* 2015;129(12):1669-1673.
  27. Lafon A, Tala S, Ahossi V, Perrin D, Giroud M, Béjot Y. Association between periodontal disease and non-fatal ischemic stroke: A case-control study. *Acta Odontol Scand.* 2014;72:687-93.
  28. Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M, Del Brutto VJ. Severe edentulism is a major risk factor influencing stroke incidence in rural Ecuador (The Atahualpa Project). *Int J Stroke.* 2017;12(2):201-204.
  29. Sen S, Giamberardino LD, Moss K, Morelli T, Rosamond WD, Gottesman RF, Beck J, Offenbacher S. Periodontal Disease, Regular Dental Care Use, and Incident Ischemic Stroke. *Stroke.* 2018;49(2):355-362.
  30. Leira Y, Rodríguez-Yáñez M, Arias S et al. Periodontitis is associated with systemic inflammation and vascular endothelial dysfunction in patients with lacunar infarct [published correction appears in *J Periodontol.* 2019;90(8):932]. *J Periodontol.* 2019;90(5):465-474.
  31. Huang JL, Chen WK, Lin CL, Lai CY, Kao CH, Chiang HH, Yang TY, Shih HM. Association between intensive periodontal treatment and spontaneous intracerebral hemorrhage—a nationwide, population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(10):e14814.
  32. Söder B, Meurman JH, Söder PÖ. Gingival Inflammation Associates with Stroke – A Role for Oral Health Personnel in Prevention: A Database Study. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137142.
  33. Liccardo D, Cannavo A, Spagnuolo G, Ferrara N, Cittadini A, Rengo C, Rengo G. Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1414.
  34. Lam YY et al. Periodontal disease and carotid atherosclerosis: A meta-analysis of 17,330 participants. *Int J Cardiol.* 2016;203:1044-1051.
  35. Kaur S, Bright R, Proudman SM, Bartold PM. Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(2):113-122.
  36. Ilievski V, Zuchowska PK, Green SJ, Toth PT, Ragazzino ME, Le K et al. Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. *PLoS ONE* 2018;13(10):e0204941.
  37. Micu IC, Roman A, Ticala F, Soanca A, Ciurea A, Objelean A, Iancu M, Muresan D, Caracostea GV. Relationship between preterm birth and post-partum periodontal maternal status: A hospital-based Romanian study. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(5):1189-1198.
  38. Taguchi A, Miki M, Muto A, Kubokawa K, Migita K, Higashi Y, Yoshinari N. Association between oral health and the risk of lacunar infarction in Japanese adults. *Gerontology* 2013;59(6):499-506.
  39. Sim SJ, Kim HD, Moon JY, Zavras AI, Zdanowicz J, Jang SJ, Jin BH, Bae KH, Paik DI, Douglass CW. Periodontitis and the risk for non-fatal stroke in Korean adults. *J Periodontol.* 2008;79(9):1652-8.
  40. Stănescu Ioana, Bulboacă Adriana Elena, Micu Iulia Cristina, Bolboacă Sorana D, Feștilă Dana Gabriela, Bulboacă Angelo C, Bodizs Gyorgy, Dogaru Gabriela, Boarescu Paul Mihai, Popa-Wagner Aurel, Roman Alexandra. Gender Differences in the Levels of Periodontal Destruction, Behavioral Risk Factors and Systemic Oxidative Stress in Ischemic Stroke Patients: A Cohort Pilot Study. *J Clin Med.* 2020;9:1744.
  41. Curtis MA. Periodontal microbiology – the lid's off the box again. *J Dent Res.* 2014;93(9):840-842.
  42. Ebersole JL, Taubman MA. The protective nature of host responses in periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 1994;5:112-141.
  43. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003;107(3):363-369.
  44. Hosomi N, Aoki S, Matsuo K, Deguchi K, Masugata H, Muraio K, Ichihara N et al. Association of serum anti-periodontal pathogen antibody with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(5-6):385-92.
  45. Pussinen PJ, Alfthan G, Rissanen H, Reunanen A, Asikainen S, Knekt P. Antibodies to periodontal pathogens and stroke risk. *Stroke.* 2004;35(9):2020-3.
  46. Leira Y, Iglesias-Rey R, Gómez-Lado N, Aguiar P, Sobrino T, D'Aiuto F, Castillo J, Blanco J. Periodontitis and vascular inflammatory biomarkers: An experimental *in vivo* study in rats. *Odontology.* 2020;108(2):202-212.
  47. Pradeep AR, Hadge P, Arjun Raju P, Shetty SR, Shareef K, Guruprasad CN. Periodontitis as a risk factor for cerebrovascular accident: A case-control study in the Indian population. *J Periodontol Res.* 2010;45(2):223-8.
  48. Tonomura S, Ihara M, Kawano T et al. Intracerebral hemorrhage and deep microbleeds associated with cnm-positive *Streptococcus mutans*; A hospital cohort study. *Sci Rep.* 2016;6:20074.