

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Relación entre la disbiosis de la microbiota oral y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Relationship between oral microbiota dysbiosis and the atherosclerotic cardiovascular disease

Paulina Hernández-Ruiz^{1,2}, Héctor González-Pacheco³, Luis M. Amezcuá-Guerra⁴ y Ma. Magdalena Aguirre-García^{1,2*}

¹Unidad de Investigación UNAM-INC, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez; ²División de Investigación, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; ³Unidad de Cuidados Coronarios. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio; ⁴Departamento de Inmunología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Ciudad de México, México

Resumen

Considerando la alta incidencia de las enfermedades cardiovasculares (ECV) en México y el mundo, la presente revisión proporciona un panorama general sobre la relación entre el desarrollo de periodontitis y la patogenia de estas enfermedades, describiendo aspectos sobre la alteración de la microbiota oral y los mecanismos asociados con el establecimiento de la respuesta inmunitaria local y sistémica en los pacientes con ECV. Además, proporciona las bases para considerar el análisis de la microbiota de la cavidad oral como un blanco terapéutico potencialmente útil en la regulación de la respuesta inmunitaria, lo que permitiría conseguir mejores pronósticos en pacientes con ECV.

Palabras clave: Microbiota oral. Enfermedades cardiovasculares. Periodontitis. Disbiosis. Inflamación.

Abstract

Considering the high incidence of cardiovascular disease (CVD) worldwide, the present review provides a general panorama of the relation between the pathogenesis of these diseases and the development of periodontitis. Specific associations are described between an altered oral microbiota (and associated mechanisms) and the local and systemic immune response in patients with CVD. Additionally, the basis is established for considering an imbalance in the microbiota of the oral cavity as a potentially useful therapeutic target for the regulation of the immune response, which could possibly allow for better therapeutic outcomes in the case of patients with CVD.

Keywords: Oral microbiota. Cardiovascular disease. Periodontitis. Dysbiosis. Inflammation.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa mundial de mortalidad, por lo que la

adecuada caracterización de los factores relacionados con su patogénesis es urgente. La periodontitis crónica es una condición altamente prevalente, particularmente

Correspondencia:

*Ma. Magdalena Aguirre-García
E-mail: maguirre@unam.mx

Fecha de recepción: 13-06-2021

Fecha de aceptación: 21-10-2021
DOI: 10.24875/ACM.21000198

Disponible en internet: 17-06-2022

Arch Cardiol Mex. 2022;92(3):371-376
www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2021 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

en pacientes con ECV. Estudios emergentes han determinado los cambios en la microbiota oral (disbiosis) como un promotor importante de inflamación sistémica, la cual está estrechamente relacionada con la producción de metabolitos implicados en la patogenia de las ECV.

Microbiota, periodontitis y enfermedad cardiovascular

Las ECV y la periodontitis crónica son consideradas enfermedades de alta morbilidad; además, se estima que la tasa mundial de mortalidad relacionada con ECV es de alrededor del 31%¹. En México, las enfermedades cardíacas isquémicas representan la primera causa de mortalidad en hombres y la segunda causa en mujeres². En su caso, la periodontitis representa la quinta causa de morbilidad en el país, siendo más frecuente en el grupo de edad de 25 a 44 años³. Las ECV se definen como un grupo de desórdenes del tejido cardíaco y vasos sanguíneos, entre ellos el síndrome coronario agudo (SICA); mientras que la periodontitis es una inflamación crónica causada por microorganismos patógenos de la cavidad oral, misma que se encuentra asociada al daño del tejido conjuntivo de soporte de los órganos dentarios, provocando la pérdida de estos^{4,5}.

En humanos se han identificado diferentes nichos colonizados por microorganismos que, de forma general, se denomina microbiota. El término microbiota define el conjunto de bacterias, hongos, virus y arqueas que conviven en una relación simbiótica con el hospedero. Los principales nichos están en el intestino, vagina, córnea, piel y, de forma particular, la cavidad oral.

La microbiota de la cavidad oral está compuesta por cerca de 700 especies bacterianas diferentes. Es importante reconocer que la diversidad de la microbiota oral difiere del sitio anatómico específico, por ejemplo: las muestras de placa dentobacteriana supragingival o subgingival, mucosa, lengua y saliva son diferentes, así como la condición sistémica relacionada, dieta, edad y estilo de vida del hospedero^{4,6-9}. En un estado de normalidad o «eubiosis» se identifican cinco tipos de *phyla* predominantes que colonizan el cuerpo humano y específicamente, la cavidad oral: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* y *Actinobacteria*; se ha determinado que estos microorganismos se presentan de forma simbiótica o antagonista considerando el tipo de especie referida, siendo así que su alteración genera un estado de enfermedad en el hospedero¹⁰. En general, se sabe que la alteración de la microbiota del hospedero, conocida con el término de «disbiosis»,

genera una endotoxemia leve y persistente debido a que los microorganismos patógenos y sus productos tienen la capacidad de entrar a circulación y generar una respuesta inflamatoria sistémica⁴⁻⁶.

Por su parte, el desarrollo de la periodontitis está relacionado con la presencia de una microbiota oral de mayor diversidad en comparación con individuos sanos; esta diversidad filogenética se encuentra relacionada con las diferentes características clínicas de dicha condición^{4,11}. Previo al establecimiento de las técnicas de secuenciación genómica de nueva generación se había relacionado el desarrollo de la periodontitis con un complejo formado únicamente por tres microorganismos: *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia*; sin embargo, con el avance de estos ensayos se ha establecido que la disbiosis de la microbiota oral presente en individuos con periodontitis muestra una abundancia mayor de especies, enfatizando una relación entre géneros como *Treponema*, *Porphyromonas*, *Prevotella* y *Fusobacterium*¹¹⁻¹³.

Respuesta inmunitaria en la periodontitis

Considerando la acción de los microorganismos patógenos en la respuesta inmunitaria sistémica que se genera en pacientes con periodontitis, particularmente se ha descrito la acción de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* sobre la activación del complejo del inflamasoma. El inflamasoma es un complejo citosólico que resulta de la oligomerización de dominios posterior a la señalización de receptores tipo NOD (*nucleotide oligomerization domain*) y que finalmente resulta en la maduración de interleucina (IL) 1β e IL-18. De igual forma, *A. actinomycetemcomitans* induce la respuesta del ligando del receptor activador del factor nuclear kB asociado a citocinas como IL-6, IL-17 y factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*), los cuales están relacionados con la resorción ósea¹⁴⁻¹⁶. Por otra parte, se ha atribuido que *P. gingivalis* estimula los receptores tipo toll 4 y citocinas IL-1β, IL-12 y IL-23, además de la ya comentada activación del inflamasoma, aumentando la respuesta inmunogénica^{17,18}.

Relación entre la enfermedad cardiovascular y la periodontitis

Existen distintos análisis de la microbiota de la cavidad oral que muestran una disbiosis en la periodontitis y su repercusión en el incremento del riesgo de condiciones sistémicas como las ECV, considerando a la respuesta inmunitaria local y sistémica

generadas, la translocación de periodontopatógenos, así como los productos bacterianos en circulación y el metabolismo de lípidos asociado a la formación de la placa ateromatosa, el cual se encuentra relacionado con concentraciones elevadas de colesterol y lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low density lipoproteins*), los que condicionan un mayor riesgo de atherosclerosis, responsable de la patogénesis de las ECV^{19,20}.

En este punto, se ha detallado una relación causal entre la periodontitis y el desarrollo de ECV, dirigido a enfatizar la inflamación sistémica generada debido a que los periodontopatógenos como *P. gingivalis* poseen antígenos como Rgp-gingipain, similares a epíticos que provienen de la oxidación del LDL (Cu-OxLDL, «LDL oxidada por cobre», y MDA-LDL, «LDL modificada por malondialdehído»), que resultan en una respuesta de anticuerpos de reacción cruzada que inducen disfunción endotelial, inflamación sistémica y aterogénesis. Cabe mencionar que las LDL oxidadas han sido identificadas localmente en encía y líquido gingival crevicular; además se han referido como marcador de riesgo en los SICA^{21,22}. También se ha sugerido que la oxidación de las LDL promueve la formación de macrófagos espumosos, mismos que al desarrollar un proceso de apoptosis, generan la liberación de cristales de colesterol, responsables de la activación del inflamasoma y con ello, de la liberación de IL-1 β e IL-18 que induce la formación de la placa ateromatosa²³.

La microbiota oral presente en pacientes con periodontitis provoca la translocación de productos bacterianos como el lipopolisacárido (LPS), que promueve una respuesta inflamatoria sistémica relacionada con atherosclerosis y ECV. Al analizar el LPS en el suero de pacientes diagnosticados con periodontitis y ECV, se ha encontrado una relación positiva, así como una asociación entre los niveles de LPS en la saliva y suero, sugiriendo la translocación de bacterias gramnegativas o de sus factores de virulencia hacia la circulación sistémica²⁴. En asociación con los niveles de LPS, en el suero de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación de segmento ST se observa el incremento en el número de monocitos con marcadores en superficie CD14+ y CD16+, los cuales son responsables de la producción de citocinas proinflamatorias. Otro factor que sustenta la translocación de la microbiota oral hacia la circulación sistémica es la identificación de géneros como *Rothia*, *Granulicatella* y *Propionibacterium* en las placas ateromatosas de pacientes con atherosclerosis²⁵.

De forma general, se ha descrito que el desarrollo de un proceso infeccioso afecta el equilibrio de las

lipoproteínas en el hospedero, debido a su capacidad de unión con el LPS para su neutralización; es importante mencionar que entre el 80 y el 90% del LPS en circulación se encuentra unido a lipoproteínas, mientras que el 10 a 20% restante permanece libre^{26,27}. Tal como se mencionó previamente, el desarrollo de la periodontitis se debe en su mayoría a microorganismos gramnegativos; de este modo, se ha detallado la asociación existente entre el LPS presente en sujetos con periodontitis y los diferentes tipos de lipoproteínas.

En sujetos con periodontitis, la unión de LPS a las diferentes clases de lipoproteínas ha sido estimada en un 41% con las lipoproteínas de muy baja densidad (V-LDL, *very low density lipoproteins*) y del 34% con el resto de las lipoproteínas; dicha asociación promueve una disminución abrupta de las lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high density lipoproteins*), modificando su función antiaterogénica²⁷. De este modo, la periodontitis se ha relacionado con una baja concentración de HDL y apolipoproteína A1, así como una mayor concentración de LDL/V-LDL y apolipoproteína B²⁸. Se ha enfatizado la actividad proaterogénica de la V-LDL al incrementar la activación de macrófagos, promover la expresión de TNF y la formación de células espumosas; en efecto, se ha descrito una correlación entre el incremento en la concentración de LPS y una elevada concentración de V-LDL, promoviendo también la expresión de TNF, IL-6 y CD14, así como elevación de los niveles de proteína C reactiva en sujetos con periodontitis²⁹. Cabe resaltar que la presencia de LPS asociado a una baja concentración de HDL y una alta concentración de proteína C reactiva e IL-6 representa un factor predictor de un evento cardiovascular incidente; incluso se ha logrado establecer la correlación de algunos géneros bacterianos como *Parvimonas*, *Capnocytophaga* y *Catonella* con dichos marcadores inflamatorios en sujetos con atherosclerosis³⁰⁻³².

Eje oral-intestinal

Existen análisis en modelos animales y humanos dirigidos a establecer la relación entre la microbiota oral y la intestinal, también conocido como el eje oral-intestinal. En efecto, se ha determinado la presencia de ADN de periodontopatógenos en muestras de heces, lo cual sustenta que algunos microorganismos provenientes de la cavidad oral son resistentes al medio ácido del estómago. Además, se ha encontrado que *P. gingivalis* predispone a un cambio en la proporción entre *Firmicutes* y *Bacteroidetes* en el microbioma intestinal³³⁻³⁵. Estos factores contribuyen a la disbiosis

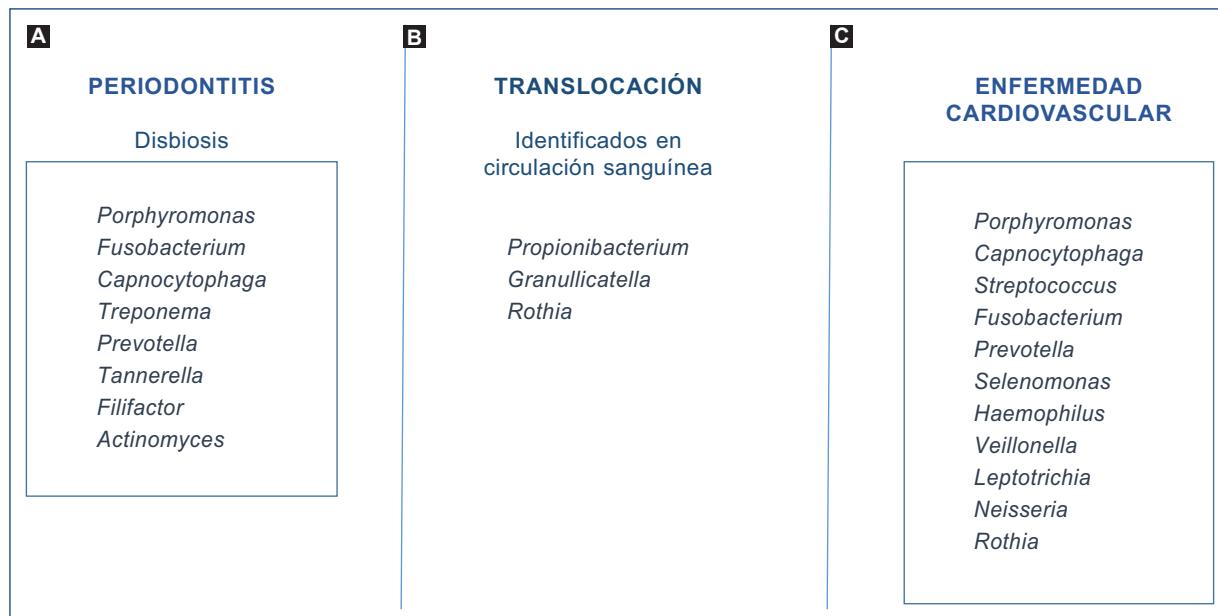


Figura 1. A: microbiota de cavidad oral asociada a enfermedades y translocación. Se identifican los géneros de cavidad oral asociados un estado de disbiosis. B: géneros aislados de placas ateromatosas, los cuales fueron identificados en circulación sanguínea. C: géneros de cavidad oral identificados como factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

de la microbiota intestinal, la cual se relaciona con un riesgo cardiovascular aumentado debido a la alteración de la barrera intestinal, la cual influye en la absorción de compuestos producidos por la microbiota intestinal; tal es el caso de la trimetilamina (TMA), molécula asociada con el metabolismo de compuestos provenientes de la dieta como fosfatidilcolina y L-carnitina. La TMA se absorbe y es oxidada en el hígado por la enzima monooxigenasa-3, formando el óxido de trimetilamina (TMAO)³⁶. Este metabolito es cuantificado en plasma y ha sido descrito como un importante marcador de riesgo de ECV, relacionado con el desarrollo de la placa ateromatosa por la alteración funcional que induce en las células endoteliales y la hiperreactividad de las plaquetas. También se ha observado el impacto del TMAO sobre el metabolismo del colesterol mediante el decremento en la síntesis de ácidos biliares; así mismo, el TMAO promueve la formación de macrófagos espumosos y puede facilitar la activación del inflam-soma³⁷⁻⁴¹. La cuantificación de niveles elevados de TMAO se ha relacionado con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes diagnosticados con ECV e, incluso, pacientes diagnosticados con SICA que inicialmente presentaron niveles normales de troponinas mostraron altos niveles de TMAO⁴⁰. Mediante el análisis de la composición de la microbiota intestinal, caracterizada por la porción 16s ARNr, se determinó que los sujetos

que presentaban una mayor proporción de microorganismos del género *Prevotella* mostraron una mayor concentración del TMAO en plasma³⁶.

De igual forma, se ha detallado que la presencia de LPS en circulación debido a una pérdida de la continuidad de la barrera intestinal es un factor pronóstico en el desarrollo de eventos adversos cardiovasculares mayores o MACE (*major adverse cardiovascular events*), relacionados con el desarrollo de un proceso inflamatorio grave que promueve fibrosis e insuficiencia cardíaca postinfarto. Dicha afirmación fue comprobada en un análisis de seguimiento a tres años en sujetos con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, donde se analizó la concentración de LPS postinfarto en relación con la diversidad bacteriana identificada en sangre periférica mediante el análisis de la subunidad 16s ARNr. En ese estudio se observó que los sujetos con infarto presentaron una mayor diversidad de especies en comparación con sujetos sanos, identificando especies provenientes de microbiota intestinal y oral, así como una elevación en la concentración de LPS hacia el día 2 postinfarto, misma que demostró una correlación positiva con el desarrollo de MACE. El mismo análisis sustenta esta hipótesis considerando un modelo animal, donde se detalla una menor expresión de ocludinas en biopsias de tejido intestinal de ratones, respaldando que la pérdida de la

barrera intestinal se ve afectada por la hipoperfusión postinfarto. De este modo, se propone la aplicación de terapias antibióticas postinfarto, comprobando que en biopsias de tejido cardiaco en ratones tratados con polimixina B existía una zona de necrosis cardiaca menor que en aquellos animales sin terapia antibiótica⁴². La consideración de una terapia antibiótica en humanos fue propuesta anteriormente en la cohorte denominada TIPTOP, donde se estableció una terapia con doxiciclina en pacientes con infarto agudo de miocardio y disfunción ventricular izquierda; en sus hallazgos determinaron un mejor pronóstico de los sujetos con terapia antibiótica en comparación con sujetos control, basados en parámetros clínicos que definen una respuesta inflamatoria y fibrosis menores⁴³.

Un modelo potencial de interacción entre la microbiota oral asociada a periodontitis crónica y el desarrollo de ECV se presenta en la figura 1; se detallan aquellos géneros asociados al desarrollo de periodontitis (columna A), aquellos géneros que migran a circulación sanguínea y que fueron aisladas de placas ateromatosas (columna B), así como géneros provenientes de cavidad oral identificados como factor de riesgo en la patogenia de ECV (columna C).

Conclusiones

Desde un punto de vista particular concluimos que, si bien existe evidencia de que la respuesta inmunitaria ante patógenos se debe a una variedad considerable de patobiontes, consideramos que el desarrollo de periodontitis puede establecer una disbiosis en el hospedero que resulta en endotoxemia leve y persistente, exacerbando la respuesta inflamatoria sistémica que coadyuva al desarrollo de las ECV y que se asocia con un alto riesgo de eventos cardiovasculares incidentes. Por tal motivo, es de suma importancia considerar el análisis de la microbiota de la cavidad oral como un blanco terapéutico útil en la regulación de la respuesta inmunitaria, lo que permitiría conseguir mejores pronósticos en pacientes con ECV.

Financiamiento

El presente trabajo fue realizado como parte de la tesis de doctorado de Paulina Hernández Ruiz, alumna del Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, apoyada con la beca CONACyT (Méjico, 958947). Agradecemos el apoyo del proyecto DGAPA-PAPIIT (IN218619) financiado a MMA-G.

Conflictode intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. World Health Organization; 11 junio 2021. Disponible en: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- INEGI. Mortalidad [Internet]. Mexico: Instituto Nacional de Estadística y Geografía; 2020. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/temas/mortalidad>
- Distribución de casos nuevos de enfermedad por grupos de edad [Internet]. México: Gobierno de México; 2019. Disponible en: https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2019/morbilidad/nacional/distribucion_casos_nuevos_enfermedad_grupo_edad.pdf
- Ai D, Huang R, Wen J, Li C, Zhu J, Xia LC. Integrated metagenomic data analysis demonstrates that a loss of diversity in oral microbiota is associated with periodontitis. *BMC Genomics*. 2017;18(Suppl 1):1041.
- Jonsson AL, Bäckhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(2):79-87.
- Al-Ghutaiem H, Riba H, Al-Kahtani S, Al-Duhaimi S. Common periodontal diseases of children and adolescents. *Int J Dent*. 2014;2014:850674.
- Franzosa EA, Hsu T, Sirotta-Madi A, Shafquat A, Abu-Ali G, Morgan XC, et al. Sequencing and beyond: integrating molecular ‘omics’ for microbial community profiling. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(6):360-72.
- Yamashita Y, Takeshita T. The oral microbiome and human health. *J Oral Sci*. 2017;59(2):201-6.
- Belström D. The salivary microbiota in health and disease. *J Oral Microbiol*. 2020;12(1):723975.
- Moon JH, Lee JH. Probing the diversity of healthy oral microbiome with bioinformatics approaches. *BMB Rep*. 2016;49(12):662-70.
- Takeshita T, Kageyama S, Furuta M, Tsuboi H, Takeuchi K, Shibata Y, et al. Bacterial diversity in saliva and oral health-related conditions: the Hisayama Study. *Sci Rep*. 2016;6:22164.
- Holmstrup P, Damgaard C, Olsen I, Klinge B, Flyvbjerg A, Nielsen CH, et al. Comorbidity of periodontal disease: two sides of the same coin? An introduction for the clinician. *J Oral Microbiol*. 2017;9(1):1332710.
- Larsen JM. The immune response to *Prevotella* bacteria in chronic inflammatory disease. *Immunology*. 2017;151(4):363-74.
- Ennibi OK, Claesson R, Akkaoui S, Reddah S, Kwamim F, Haubek D, et al. High salivary levels of JP2 genotype of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* is associated with clinical attachment loss in Moroccan adolescents. *Clin Exp Dent Res*. 2019;5(1):44-51.
- Lu A, Wu H. Structural mechanisms of inflammasome assembly. *FEBS J*. 2015;282(3):435-44.
- Melgar-Rodríguez S, Díaz-Zúñiga J, Alvarez C, Rojas L, Monasterio G, Carvajal P, et al. Serotype b of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* increases osteoclast and memory T-lymphocyte activation. *Mol Oral Microbiol*. 2016;31(2):162-74.
- Díaz-Zúñiga J, Monasterio G, Álvarez C, Melgar-Rodríguez S, Benítez A, Ciuchi P, et al. Variability of the dendritic cell response triggered by different serotypes of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* or *Porphyromonas gingivalis* is toll-like receptor 2 (TLR2) or TLR4 dependent. *J Periodontol*. 2015;86(1):108-19.
- Liljestrand JM, Paju S, Buhlin K, Persson GR, Sarna S, Nieminen MS, et al. Lipopolysaccharide, a possible molecular mediator between periodontitis and coronary artery disease. *J Clin Periodontol*. 2017;44(8):784-92.
- Rydén L, Buhlin K, Ekstrand E, de Faire U, Gustafsson A, Holmer J, et al. Periodontitis increases the risk of a first myocardial infarction: A report from the PAROKRANK study. *Circulation*. 2016;133(6):576-83.

20. Trøseid M. Gut microbiota and acute coronary syndromes: ready for use in the emergency room? *Eur Heart J.* 2017;38(11):825-7.
21. Liljestrand JM, Paju S, Pietäinen M, Buhlin K, Persson GR, Nieminen MS, et al. Immunologic burden links periodontitis to acute coronary syndrome. *Atherosclerosis.* 2018;268:177-84.
22. Buhlin K, Holmer J, Gustafsson A, Hörkkö S, Pockley AG, Johansson A, et al. Association of periodontitis with persistent, pro-atherogenic anti-body responses. *J Clin Periodontol.* 2015;42(11):1006-14.
23. Libby P, Hansson GK. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. *Circ Res.* 2015;116(2):307-11.
24. Lundmark A, Hu YOO, Huss M, Johannsen G, Andersson AF, Yucel-Linberg T. Identification of salivary microbiota and its association with host inflammatory mediators in periodontitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:216.
25. Koren O, Spor A, Felin J, Fåk F, Stombaugh J, Tremaroli V, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(Suppl 1):4592-8.
26. Levels J, Lemaire L, Van den Ende A, Van Deventer S, Van Lanschot J. Lipid composition and lipopolysaccharide binding capacity of lipoproteins in plasma and lymph of patients with systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure. *Crit Care Med.* 2003;31:1647-53.
27. Kallio KA, Buhlin K, Jauhainen M, Keva R, Tuomainen AM, Klinge B, et al. Lipopolysaccharide associates with pro-atherogenic lipoproteins in periodontitis patients. *Innate Immun.* 2008;14(4):247-53.
28. Ljunggren S, Bengtsson T, Karlsson H, Starkhammar Johannsson C, Palm E, Nayeri F, et al. Modified lipoproteins in periodontitis: a link to cardiovascular disease? *Biosci Rep.* 2019;39(3):BSR20181665.
29. Kallio KA, Hyvärinen K, Kovanan PT, Jauhainen M, Pussinen PJ. Very low density lipoproteins derived from periodontitis patients facilitate macrophage activation via lipopolysaccharide function. *Metabolism.* 2013;62(5):661-8.
30. Pussinen PJ, Tuomisto K, Jousilahti P, Havulinna AS, Sundvall J, Salo-maa V. Endotoxemia, immune response to periodontal pathogens, and systemic inflammation associate with incident cardiovascular disease events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1433-9.
31. Fåk F, Tremaroli V, Bergström G, Bäckhed F. Oral microbiota in patients with atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2015;243(2):573-8.
32. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem.* 2008;54(1):24-38.
33. Üfnal M, Pham K. The gut-blood barrier permeability - A new marker in cardiovascular and metabolic diseases? *Med Hypotheses.* 2017;98:35-7.
34. Nakajima M, Arimatsu K, Kato T, Matsuda Y, Minagawa T, Takahashi N, et al. Oral administration of *P. gingivalis* induces dysbiosis of gut microbiota and impaired barrier function leading to dissemination of Enterobacteria to the liver. *PLoS One.* 2015;10(7):e0134234.
35. Arimatsu K, Yamada H, Miyazawa H, Minagawa T, Nakajima M, Ryder MI, et al. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Sci Rep.* 2014;4:4828.
36. Ussher JR, Lopaschuk GD, Arduini A. Gut microbiota metabolism of L-carnitine and cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2013;231(2):456-61.
37. Kitai T, Tang WH. The role and impact of gut microbiota in cardiovascular disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017;70(10):799-800.
38. Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2013;368(17):1575-84.
39. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med.* 2013;19(5):576-85.
40. Li XS, Obeid S, Klingenberg R, Gencer B, Mach F, Räber L, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide in acute coronary syndromes: a prognostic marker for incident cardiovascular events beyond traditional risk factors. *Eur Heart J.* 2017;38(11):814-24.
41. Amar J, Lange C, Payros G, Garret C, Chabo C, Lantieri O, et al. D.E.S.I.R. Study Group. Blood microbiota dysbiosis is associated with the onset of cardiovascular events in a large general population: the D.E.S.I.R. study. *PLoS One.* 2013;8(1):e54461.
42. Zhou X, Li J, Guo J, Geng B, Ji W, Zhao Q, et al. Gut-dependent microbial translocation induces inflammation and cardiovascular events after ST-elevation myocardial infarction. *Microbiome.* 2018;6:66.
43. Cerisano G, Buonamici P, Valenti R, Sciaigà R, Raspanti S, Santini A, et al. Early short-term doxycycline therapy in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction to prevent the ominous progression to adverse remodelling: the TIPTOP trial, *Eur Heart J.* 2014;35(3):184:91.