



Översikt. Del av den nordiska artikelserien Gerodonti. Godkänd för publicering den 25 maj 2016. Artikeln är översatt från danska av Nordic Translation, Köpenhamn.

Samband mellan marginal parodontit och medicinska sjukdomar

Här presenteras den senaste och viktigaste kunskapen om sambandet mellan marginal parodontit (MP) och ett antal medicinska sjukdomar, bland annat hjärt-kärlsjukdomar, diabetes mellitus, reumatoid artrit, osteoporos, Parkinsons sjukdom, Alzheimers sjukdom, psoriasis och visalunginfektioner. Ett antal studier pekar på att parodontal behandling kan ha gynnsam effekt på förloppet av ischemisk hjärtsjukdom, diabetes, reumatoid artrit och på risken för pneumoni hos särskilt utsatta personer.

Det är välkänt att marginal parodontit (MP) är en sjukdom, vars spår i munhålan ackumuleras med stigande ålder. Ofta kan man få intrycket att befolkningen uppfattar MP som en naturlig, närmast oundviklig följd av att bli äldre. I Danmark stöds denna uppfattning genom användning av uttrycket "paradentose", som är en föråldrad beteckning på sjukdomen och som användes i Tyskland och Skandinavien innan sjukdomens orsak och patogenes blev kända. Beteckningen "paradentose" vidhåller den föråldrade uppfattningen om ett tillstånd med okänd bakgrund, varför man i våra grannländer, även i folkmun, lyckligtvis för länge sedan har övergett och ersatt det med en korrekt diagnos, som anger ett inflammatoriskt tillstånd. Så bör man göra även i Danmark. Det är viktigt att



Författare

Palle Holmstrup (bild), prof, adj prof, dr odont, ph d, Afd for parodontologi, Odont inst, Det sundhedsvidenskabelige fakultet, Københavns universitet, Danmark. E-post: pah@sund.ku.dk
Christian Damgaard, adjunkt, ph d, Afd for parodontologi, Odont inst, Det sundhedsvidenskabelige fakultet, Københavns universitet, Danmark.

ändra den föråldrade uppfattningen, så att befolkningen och hela hälso- och sjukvårdssektorn förstår att det rör sig om en inflammatorisk sjukdom, vars bakgrund i betydande omfattning är kopplad till den enskilda människans immunsystem [1].

Som framgår nedan har ett antal andra vanliga medicinska sjukdomar också inflammatorisk bakgrund, vilket kan vara en viktig del av förklaringen till komorbiditeten vid MP. Det är viktigt att skapa förståelse för att behandling av MP hos äldre har lika stort berättigande som hos yngre patienter och kan genomföras med goda resultat. Hos framför allt den äldre delen av befolkningen kan det naturligtvis finnas ett komplicerat förhållande mellan komorbiditet och medicinering, som kräver särskilda försiktighetsåtgärder hos den enskilda patienten, men det viktiga är att äldre patienter också svarar på parodontal behandling [2].

Under senare år har det funnits ett större vetenskapligt intresse för sambandet mellan MP och ett antal medicinska sjukdomar, av vilka flera har stor utbredning hos den äldre delen av befolkningen. Budskapet om dessa samband kan bidra till att öka förståelsen för MP som en sjukdom med systemiska komplikationer, och det är viktigt att detta når ut till dem som ansvarar för behandling av äldregruppen och till de beviljande myndigheterna. I biologin finns det ofta inte "bevis", i ordets

Foto: Colourbox



● Samarbetet mellan läkare och tandläkare bör stärkas för optimal behandling av patienter med marginal paradontit.

sanna betydelse, för kausala samband mellan sjukdomsgrupper, bland annat eftersom dokumentation i form av randomiserade kliniska studier inte går att genomföra. När det gäller MP och till exempel hjärt-kärlsjukdomar beror detta bland annat på problem med blindning av deltagarnas tandbehandling och etiska invändningar genom att låta MP vara obehandlad i placebogruppen. I sådana sammanhang måste man således arbeta utifrån en ackumulerad sannolikhet. Underlaget för en fördelaktig effekt av parodontal behandling vid de olika sjukdomarna kommer därmed förmodligen i all evighet att vara baserad på en dynamisk summa av indirekta bevis.

MP OCH HJÄRT-KÄRLSJUKDOMAR

Ateroskleros, som är den dominerande orsaken till hjärt-kärlsjukdom, är en inflammatorisk sjukdom som utvecklas i de stora artärerna och är orsak till ischemisk hjärtsjukdom, apoplexi och perifer artärsjukdom. Ateromatösa plack är vanligtvis asymtomatiska tills de blir instabila med plackruptur/-erosion och trombotisering, som leder till de kliniska manifestationerna och är associerade med ökad inflammatorisk aktivitet både i artärväggen och systemiskt i organismen [3]. Sambandet mellan MP och hjärt-kärlsjukdomar har tidigare beskrivits i den nordiska facklitteraturen [4-6]. En vik-

Författare (forts)

Ingar Olsen, prof, dr odont, Afd for oral biologi, Odont fakultet, Universitetet i Oslo, Norge.

Björn Klinge, dekan, prof, odont dr, Odont fakulteten, Malmö högskola; Odont inst, Karolinska institutet, Stockholm, Sverige.

Allan Flyvbjerg, direktör, Steno Diabetes Center Copenhagen, Capital Region, Danmark.

Claus Henrik Nielsen, prof, dr med, Afd for parodontologi, Odont inst, Det sundhedsvidenskabelige fakultet, Københavns universitet; Inst for inflammationsforskning, Center for reumatologi og rygsygdomme, Rigshospitalet, Danmark.

Peter Riis Hansen, överläkare, forskningslektor, dr med, Kardiologisk afd, Herlev-Gentofte hospital, Danmark.

tig fråga, som av etiska skäl är svår att besvara, är, som angetts, om det beskrivna sambandet är kausalt, och i den här artikeln kommer vi att fokusera på den senaste kliniska litteraturen som belyser denna fråga samt på de eventuella konsekvenserna av detta. De många spännande experimentella studier som stöder sambandet ligger utanför den aktuella genomgången.

I den helt nya svenska PAROKRANK-studien, som omfattar 805 patienter under 75 år med en första hjärtinfarkt och 805 matchande kontrollpersoner utan hjärtinfarkt, genomfördes klinisk tandundersökning och panoramaröntgen på samtliga deltagare. MP bekräftad med radiologiskt bedömd benförlust var vanligare hos patienter med hjärtinfarkt än hos kontrollpersonerna. En ökad (+ 49 procent) risk för hjärtinfarkt sågs bland parodontitpatienterna. Risken förblev signifikant (+28 procent) efter justering för kovariabler (rökning, diabetes, socioekonomiska faktorer). Dessa fynd från den hittills största och mest väl genomförda fall-kontrollstudien (*case-control study*) understryker att det kan finnas ett oberoende samband mellan MP och hjärtinfarkt [7].

Förklaringsmodeller

Många andra befolkningsstudier har påvisat ett samband mellan MP och hjärt-kärlsjukdomar,

Foto: Colourbox



”Det är viktigt att skapa förståelse för att behandling av MP hos äldre har lika stort berättigande som hos yngre patienter och kan genomföras med goda resultat.”

och bevisen för detta samband blir allt fler [8]. Det finns ett antal möjligheter att förklara sambandet, vilket gör det plausibelt:

1. Överföring av orala bakterier till ateromatösa plack

En uppenbar förklaring till sambandet mellan MP och hjärt-kärlsjukdom är överföring av orala bakterier från de inflammerade tandköttsfickorna till blodbanan med efterföljande infektion av aterosklerotiska artärvägg, vilket kan resultera i plackinstabilitet med ruptur och trombosbildning.

Det är välkänt att blodiga ingrepp i munhålan leder till bakteriemi. Mindre välkänt är det förmodligen att också vardagliga orala procedurer kan leda till bakteriemi, till exempel tuggning, tandborstning och användning av tandtråd, samt att bakteriemi är vanligare ju svårare den parodontala inflammationen är [9]. Detta innebär att behandling av gingivit och MP kan minska dispositionen för bakteriemi.

Flera studier har med hjälp av molekylärbio-logiska metoder påvisat förekomst av bakteriellt DNA från orala bakterier i ateromatösa plack [10], och enskilda studier har med hjälp av avancerad odlingsteknik också funnit livskraftiga orala bakterier [11–12].

Förekomst av bakteriellt DNA är i sig själv inte bevis för att det har funnits levande bakterier på stället, men fyndet av livskraftiga bakterier bekräftar att orala bakterier via blodbanan kan infektera ateromatösa plack.

2. Överföring av parodontalt producerade cytokiner till blodbanan

Inflammationen i den parodontala vävnaden innebär lokal produktion av proinflammatoriska cytokiner [13], och en annan möjlig förklaring är spridning av cytokiner från den inflammerade parodontala vävnaden till blodbanan med efterföljande ökad

inflammation i aterosklerotiska artärvägg, vilket också resulterar i instabila plack som beskrivits ovan. Hos patienter med MP har man således konstaterat förhöjd nivå av vissa proinflammatoriska cytokiner i blodbanan, till exempel interleukin (IL) 6 och tumörnekrotiserande faktor (TNF)- α , och MP kan leda till systemisk *low grade*-inflammation [14–17] med därav betingade systemiska effekter, till exempel endotel-dysfunktion och insulinresistens (se nedan).

3. Systemisk produktion av cytokiner

Ökad plasmanivå av cytokiner som svar på bakteriemi efter orala ingrepp är väl beskrivet. I en dansk studie [18] sågs till exempel en ökning av IL-6-nivån i blodbanan som en följd av bakteriemi efter depuration, och denna cytokin är en känd riskmarkör för hjärt-kärlsjukdom, till exempel hjärtinfarkt [19, 20].

4. Förändrad lipidmetabolism som en följd av MP

Lipidbalansen i blodbanan, som har betydelse för utveckling av ateroskleros, förskjuts i negativ riktning med mindre HDL- och mer LDL-kolesterol hos patienter med MP [21–22]. Det finns dessutom studier som tyder på att parodontal behandling kan leda till en förbättring av detta förhållande [17].

5. Endotel-dysfunktion

Endotel-dysfunktion (som kan mätas icke-invasivt) är den tidigaste markören för utveckling av ateroskleros, och MP har samband härmed [23]. Dessutom tycks parodontal behandling kunna förbättra endotel(dys)funktionen [24].

6. Gemensamma genetiska riskfaktorer

I de flesta studier av sambandet mellan MP och hjärt-kärlsjukdomar har man korrigerat för gemensamma kända riskfaktorer, som är många, till exempel rökning, diabetes och dålig socioekonomisk status. Man kan dock räkna med att det också kan finnas okända gemensamma riskfaktorer av betydelse, till exempel gemensam genetisk profil för patienter med de två sjukdomarna. I en dansk studie har man således beskrivit att en gemensam variant i IL-1-genkomplexet kan vara en del av bakgrunden för samtidig uppkomst av de två sjukdomarna, och senare studier har påvisat en rad andra gemensamma riskfaktorer [25, 26]. Dessa förhållanden kan dock inte fullt ut förklara det konstaterade sambandet.

Betydelsen av parodontal behandling

Som framgår finns det flera möjligheter för att MP kan påverka utvecklingen av ateroskleros, och frågan är om parodontal behandling kan påverka denna utveckling.

I ett nyligen genomfört systematiskt översikts-



arbete med metaanalys konkluderades att parodontal behandling förbättrar ett antal surrogatmått för ateroskleros, till exempel endotel dysfunktion samt lipidtal, glykerat hemoglobin (HbA1c) och biomarkörer som C-reaktivt protein och IL-6, speciellt hos personer som redan har en hjärt-kärlsjukdom och diabetes [17]. En longitudinell studie från USA har dessutom visat att förbättring av parodontala förhållanden, illustrerat genom klinisk mätning av tandköttsfickor och subgingival förekomst av bakterier associerade med MP hos 420 deltagare, ledde till en minskad progression av arteria carotis intima-media-tjockleken över tre år. Den genomsnittliga progressionen av intima-media-tjockleken var således omvänt korrelerad till förbättringen av parodontalstatus [27]. Enligt författarna underströk studien betydelsen av parodontal behandling som en möjlig förebyggande hälsoinsats.

Endotel dysfunktion och carotis intima-media-tjockleken är som nämnts surrogatmått för ateroskleros, och betydelsen av parodontal behandling för kliniska kardiovaskulära resultatmått är illustrerad i enskilda epidemiologiska studier medan randomiserade studier, som angetts, knappast kan genomföras.

En omfattande longitudinell studie i Taiwan med en genomsnittlig uppföljningsperiod (*follow up*) på sju år baserades på ett slumpmässigt urval av en miljon människor [28]. I studien deltog 10 887 personer som hade fått tandrengöring under perioden. Dessutom deltog 10 989 ålders-, köns- och komorbiditetsmatchade personer som inte hade fått tandrengöring. I tandrengöringsgruppen sågs lägre förekomst av akut hjärtinfarkt (1,6 procent vs 2,2 procent, $P < 0,001$) och apoplexi (8,9 procent vs 10 procent, $P = 0,03$). En multivariat analys visade att tandrengöring var en oberoende faktor associerad med signifikant mindre risk för framtida utveckling av hjärtinfarkt (hazard ratio [HR] 0,69) och apoplexi (HR 0,85). Dessutom sågs ett dos-effektsamband genom att ökad frekvens av tandrengöring medförde större minskning av risken för akut hjärtinfarkt och apoplexi. En svaghet i studien var dock att det inte ingick korrigering för alla kända riskfaktorer, till exempel rökning [28].

I en helt ny longitudinell studie, även den från Taiwan, behandlades 13 573 patienter under perioden 2001–2010 för lätt MP jämfört med motsvarande antal matchade patienter som behandlades för svår MP [29]. Bland de sistnämnda patienterna utvecklade de som var över 60 år oftare kardiovaskulära händelser. Detta kan tyda på att svårighetsgraden av MP kan ha betydelse för utveckling av dessa händelser.

Hypertoni

Eftersom hypertoni är en riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom som kan behandlas, är det viktigt att identifiera patienter med hypertoni.

Hypertoni och allvarlig hypertoni är associerad med MP [30, 31], och dessa tillstånd uppträder oftare hos patienter med större fästeförlust [32]. Man kan överväga om tandläkare kan bidra till tidig diagnostik av hypertoni eftersom patienterna går mer regelbundet till tandläkaren än till läkaren när det inte finns någon känd sjukdom. För tandläkaren är det också viktigt att veta om patienterna har hypertoni med ökad blödning vid kirurgiska ingrepp som följd. Dessutom får många patienter med bekräftad hypertoni behandling med kalciumantagonister, som kan leda till gingivala hyperplasier [33].

MP OCH TYP 2-DIABETES

Det är välkänt att det finns ett samband mellan diabetes mellitus och MP. Eftersom det som en följd av fetmaepidemin har skett en betydlig ökning av antalet patienter med typ 2-diabetes [34], måste man framöver räkna med att tandläkaren får ett ökat antal av dessa patienter för behandling, inte minst från den äldre delen av befolkningen. Som många minns kallades typ 2-diabetes tidigare för "åldersdiabetes". Sambandet, som går båda vägarna, innebär dels att diabetes predisponerar för MP [35], dels att MP kan förvärra diabetesförloppet. För aktuell översikt se [36].

Förklaringsmodeller

Det finns flera sätt på vilka MP och typ 2-diabetes kan påverka varandra. Diabetes kan påverka utvecklingen av MP via en förändring av den orala mikrobiotan, även om det fortsatt är osäkert om en sådan ändring faktiskt äger rum [37]. Den viktigaste faktorn för den ökade benägenheten att utveckla MP bland diabetiker är förmodligen bildandet av *advanced glycation end products* (AGE), som innefattar glykering av proteiner och lipider [38]. Vid förhöjt blodsocker, som kännetecknar patienter med dåligt reglerad diabetes, är bildandet av AGE förhöjt och receptorerna för AGE (RAGE) likaledes uppreglerade, vilket bland annat medför ökad produktion av proinflammatoriska cytokiner, ökad vävnadsnedbrytning, till exempel ökad benresorption och nedsatt benbildning [39–40]. I tillägg till detta finns studier som tyder på ändrad funktion hos de neutrofila granulocyterna, som har stor betydelse vid patogenesen för MP [41].

Det är dock viktigt att understryka att välreglerade diabetespatienter varken visar ökad risk att utveckla MP eller andra infektioner. Det är såle-

"Det är välkänt att blodiga ingrepp i munhålan leder till bakteriemi. Mindre välkänt är det förmodligen att också vardagliga orala procedurer kan leda till bakteriemi ..."

des viktigt för tandläkaren att få information om blodsockerkontrollen hos den enskilda patienten. Å andra sidan har MP i epidemiologiska studier åtföljts av insulinresistens och tycks vara en oberoende prediktor för utveckling av diabetes [42, 43].

Odiagnostiserad diabetes

Det är inte alla typ 2-diabetiker som känner till att de har sjukdomen och i Danmark uppskattar man att cirka 200 000 personer fortfarande är odiagnostiserade, det vill säga nästan lika många som antalet diagnostiserade patienter. En bidragande orsak till detta är att typ 2-diabetes inte uppkommer från den ena dagen till den andra, utan i stället utvecklas över tid.

Prediabetes är ett tillstånd som innebär att blodsockernivån ligger över det normala, men ännu inte kvalificerar för diagnosen diabetes mellitus. Detta tillstånd som disponerar för utveckling av manifest diabetes är också känt under beteckningen nedsatt glukostolerans.

Eftersom det är avgörande att diabetes diagnostiseras så tidigt som möjligt för att man ska kunna förebygga följsjukdomar, till exempel ögonsjukdom, njursjukdom, neuropati och cirkulationsjukdom, är det både mänskligt och samhälls-ekonomiskt olyckligt att det inte alltid sker. Det är också olyckligt för behandlingen hos tandläkaren att diabetesstillståndet är okänt.

I den ovan angivna svenska PAROKRANK-studien [7], i vilken patienter med en första hjärtinfarkt jämfördes med kontroller utan hjärtsjukdom, undersöktes glukosmetabolismen med oralt glukostoleranstest. Det visade att 9,3 procent av patienterna med hjärtinfarkt och 5,2 procent i kontrollgruppen hade odiagnostiserad diabetes. En annan nyligen gjord studie visade att 3,1 procent av 291 patienter utan känd diabetes, som sökte behandling på Tandlægeskolen i Köpenhamn, hade HbA_{1c} över gränsvärden för diabetes, och på motsvarande sätt hade 27,1 procent HbA_{1c} över gränsvärden för prediabetes [44]. Patienter med MP hade oftare förhöjt HbA_{1c} än kontrollgruppen utan MP.

Eftersom det är enkelt, snabbt och billigt att genomföra screening av förhöjt HbA_{1c} och då många patienter går mer regelbundet till tandläkaren än till läkaren, oavsett om de känner sig friska eller inte, finns det uppenbart en möjlighet att utföra HbA_{1c}-screening på utvalda riskpatienter på tandläkarmottagningar med remittering till praktiserande läkare vid förhöjda värden.

Betydelsen av parodontal behandling

Successivt har det kommit studier av den parodontala behandlingens roll för förloppet av diabetes. Studierna är inte alltid optimalt genomförda, bland annat saknas i vissa fall tillräckligt med kontroll av andra påverkande faktorer (*confounders*) och information om den parodontala behandling-

ens effekt på parodontiet. Flera metaanalyser av de föreliggande studierna har dock visat att icke-kirurgisk parodontal behandling minskar HbA_{1c}-nivån signifikant med i storleksordningen 0,31–0,65 procent [45, 46]. Det verkar kanske inte vara så mycket, men även små minskningar i HbA_{1c} har stor betydelse.

En större brittisk studie har således visat att det går att uppnå 35 procents minskning av mikrovaskulära komplikationer för varje procentenhet HbA_{1c} minskar, och en genomsnittlig minskning av HbA_{1c} på 0,2 procent är relaterad till en 10 procent lägre mortalitet [47]. Den minskning på 0,31–0,65 procent som kan uppnås vid parodontal behandling kan därmed ge stor mänsklig och samhällsekonomisk vinst.

MP OCH REUMATOID ARTRIT

Reumatoid artrit (RA) är en autoimmun sjukdom som i västvärlden påverkar 0,5–1 procent av befolkningen.

Sjukdomen innebär inflammation i lederna med nedbrytning av brosk och skelett med deformiteter, svullnad och smärta som följd [48]. RA påminner om MP genom det kroniska inflammatoriska tillstånd som leder till nedbrytning av vävnaden, och en del studier har i efterhand påvisat samband mellan dem. För aktuell översikt se [49].

Trots begränsat deltagarantal tyder de studier som finns på att det både hos yngre och äldre patienter med RA finns en ökad disposition att utveckla fästeförlust [50–53]. Detta kan tala för etablering av ett parodontalt profylaxprogram som en del av rutinen vid behandling av patienter med RA [50, 53].

Förklaringsmodeller

Även för MP och RA kan det finnas ett dubbelriktat samband. Båda sjukdomarna har förhöjda nivåer av inflammationsmarkörer och cytokinprofiler med vävnadsnedbrytande karaktär, till exempel med förhöjd produktion av IL-1 och TNF- α [50, 54]. RA kännetecknas dessutom av bildandet av autoantikroppar, bland annat reumafaktorer riktade mot IgG [55] och antikroppar mot citrullinerade proteiner. De sistnämnda ses hos cirka ¾ av RA-patienterna, som dessutom har ett typiskt uttryck av vävnadstypsmolekyler som kan binda citrullinerade peptider [56].

Ett tillstånd då immunsystemet således reagerar med citrullinerade proteiner anses av många utgöra en särskild sjukdomsyftning. Posttranslatorisk konvertering av aminosyran arginin till citrullin katalyseras av enzymer som kallas peptidyl-arginin-deaminaser, och dessa anses vara viktiga för sjukdomsutvecklingen vid RA [55]. Patienter med antikroppar mot citrullinerade proteiner tycks oftare ha MP än patienter med osteoartrit [57], vilket är intressant eftersom *Porphyromonas gingivalis* är

”Det är viktigt för tandläkaren att få information om blodsockerkontrollen hos den enskilda patienten.”



den enda bakterie som är känd för att bilda peptidyl-arginin-deaminas, som liksom det motsvarande humana enzymet kan konvertera arginin till citrullin [58]. Därtill har förekomst av antikroppar mot *P. gingivalis* visat sig vara betydligt vanligare hos patienter med RA än hos friska kontrollpersoner [59].

Rökning, som ökar risken för MP, är också den starkaste livsstilsfaktor som kan kopplas till utveckling av RA. I övrigt anses rökning främja utöndringen av peptidyl-arginin-deaminas från leukocyter i lungorna och därmed sätta i gång citrullinering [60].

Betydelsen av parodontal behandling

Flera studier har bedömt effekten av parodontal behandling vid RA och på biomarkörer för sjukdomen [53]. De aktuella studierna är dock små och kortvariga, men pekar på att icke-kirurgisk parodontal behandling eventuellt kan minska kliniska symtom och biomarkörer för aktiv RA. Större interventionsstudier på RA-patienter med MP, till exempel patienter med antikroppar mot citrullinerade proteiner, är dock nödvändiga för att dra säkrare slutsatser om denna effekt.

MP OCH OSTEOPOROS

Det eventuella sambandet mellan MP och osteoporos beskrevs redan 1968 [61]. Osteoporos är en systemisk skelettsjukdom som kännetecknas av generellt nedsatt bentäthet.

Osteoporos indelas kliniskt i

1. en idiopatisk form, som uppstår tidigt i livet och drabbar män och kvinnor lika ofta
2. en involuntär form, som delas in i två typer, varav den första inkluderar postmenopausala kvinnor och den andra är åldersrelaterad och drabbar både äldre män och kvinnor [62].

Postmenopausal osteoporos är den mest prevalenta formen, varför det i den här artikeln är fokus på eventuella samband mellan postmenopausal osteoporos och MP.

Huvuddelen av de kliniska studierna, som undersöker det eventuella sambandet mellan osteoporos och MP, har varit tvärsnittsstudier med få försökspersoner, dock alla postmenopausala kvinnor [63–70]. En ny tvärsnittsstudie från Taiwan, omfattande 35 127 osteoporospatienter och 50 498 friska kontroller, visade att MP efter korrigering för kön, ålder och komorbiditet innebar ökad risk för osteoporos (odds ratio [OR] = 1,29) samt att risken ökade med graden av parodontal inflammation [71]. Dessutom innebar osteoporos sex gånger högre risk för samtidig förekomst av MP jämfört med hos friska. Dessa resultat får stöd av en annan tvärsnittsstudie från Sydkorea, som såg en positiv korrelation mellan MP och osteoporos med OR = 1,21 efter korrigering för ålder [72]. Trots det saknas fortfarande longitudinella studier för att kunna påvisa ett kausalt samband mellan MP och osteoporos.

”Det eventuella sambandet mellan MP och osteoporos beskrevs redan 1968 ... Trots det saknas fortfarande longitudinella studier för att kunna påvisa ett kausalt samband mellan MP och osteoporos.”



Förklaringsmodeller

Olika systemiska riskfaktorer, såsom genetik, ålder, kön, D-vitaminbrist, medicinsk hormonbehandling, kost, rökning, fetma och fysisk aktivitet, påverkar utvecklingen av osteoporos [73, 74], men är samtidigt även riskfaktorer för utvecklingen av MP [75].

Bentätheten ändras sig under hela livet, men vid menopausen sker en minskning av östrogenproduktionen som tycks vara associerad med ökad risk att utveckla osteoporos. I förlängningen har man föreslagit att östrogennivån påverkar benremodelleringen mot sjunkande bentäthet hos postmenopausala kvinnor. Nedsatt bentäthet, bland annat i käkbenet, gör det mycket troligt att osteoporos kan medföra ökad benförlust hos individer med MP [67, 68, 76, 77]. Östrogen påverkar förutom bentäthet även övrig parodontal vävnad och immunsvaret mot den parodontala biofilmen i proinflammatorisk riktning [76].

Betydelsen av parodontal behandling

Inga studier har i nuläget bedömt effekten av parodontal behandling på osteoporos. Det är dessutom fortfarande oklart om bisfosfonatbehandling av postmenopausala patienter med osteoporos förvärrar eller förbättrar parodontala parametrar. En studie pekar dock på att bisfosfonatbehandling inte leder till mindre alveolär benförlust hos osteoporospatienter med MP [77].

MP OCH PARKINSONS SJUKDOM

Parkinsons sjukdom är en kronisk neurodegenerativ sjukdom som leder till en selektiv förlust av dopaminerga neuroner i hjärnans substantia nigra. I takt med progressionen av Parkinsons sjukdom sker en successiv degeneration av de nigrostriatala förbindelserna, vilket innebär kognitiva, motoriska och psykiska symtom.



”Det finns fortfarande ingen solid evidens för att MP har influenser på patogenesen av Parkinsons sjukdom. Det finns emellertid studier som pekar på att MP är vanligare hos patienter med Parkinson.”

Det finns fortfarande ingen solid evidens för att MP har influenser på patogenesen av Parkinsons sjukdom [78]. Det finns emellertid studier som pekar på att MP är vanligare hos patienter med Parkinson [79, 80].

Det saknas både större longitudinella studier och randomiserade fall-kontroll- eller fall-kohortstudier för att underbygga det eventuella sambandet mellan MP och Parkinsons sjukdom.

Förklaringsmodeller

Parkinsons sjukdom innebär motorisk hämning som gör det svårt att utföra vanliga vardagsuppgifter, såsom tandborstning, vilket oundvikligt leder till ackumulering av plack. Dessutom kan de kognitiva förändringar som Parkinsons sjukdom innebär påverka kvaliteten och frekvensen av tandvården i hemmet (samt tandläkarens vilja att utföra parodontal behandling), vilket totalt sett bidrar till ökad ackumulering av plack och därmed ökad risk för utveckling av MP.

Ett antal studier pekar dessutom på att systemisk lågradig inflammation, som bland annat MP kan inducera [13, 15, 18], bidrar till neural dysfunktion i tidiga stadier av Parkinsons sjukdom [78]. Mycket tyder också på att patogenesen vid Parkinsons sjukdom har en inflammatorisk komponent, och exempelvis ökad förekomst av IL-6 i plasma tycks medföra ökad risk för sjukdomen [81, 82].

Det finns inga publicerade studier av effekten av parodontal behandling på Parkinsons sjukdom.

MP OCH ALZHEIMERS SJUKDOM

Alzheimers sjukdom (AS) är en annan neurodegenerativ sjukdom och det vanligaste exemplet på en grupp sjukdomar som manifesterar sig som demens. Före 2050 beräknas 13–14 miljoner människor i USA lida av AS, med stora sociala konsekvenser som följd. Sjukdomen är således en stor ekonomisk belastning för samhället, och i nuläget finns ingen behandling.

Sjukdomen finns i två former: tidig AS och sen AS. Den sistnämnda utgör hela 98 procent av fallen. Sen AS har förmodligen många orsaker, medan en genetisk komponent är viktig för den tidiga formen. Typiskt för sen AS är bland annat inflammation i hjärnan, som kan vara initierad av lokal eller perifer infektion [83]. Bland de mikroorganismer som oftast sätts i samband med AS finns bakterier som spiroketer, *P. gingivalis*-, *Prevotella*-arter, fu-

sobakterier, *Actinomyces*-arter och *Chlamydomphila pneumoniae*. Motsvarande gäller även herpesvirus (Epstein-Barr-virus och cytomegalovirus) och jästsvampar av släkten *Candida* i samband med AS. Bortsett från *C. pneumoniae* kan alla dessa mikroorganismer förekomma i munhålan [84].

Förklaringsmodeller

1. Samband mellan AS och orala bakterier

I 14 studier har neurotrofa orala spiroketer påvisats i hjärnan från AS-patienter. Sju olika spiroketer identifierades i 14 av 16 AS-hjärnor [85–86]. Spiroketerna producerade biologiska och patologiska kännetecken för AS (plackansamlingar av amyloid beta och neurofibrillära trådar) efter exponering av neuronala celler och gliaceller i organokulturer. Lipopolysackarid (LPS) från *P. gingivalis* påvisades dessutom i humana hjärnor med AS, men inte i kontrollhjärnor [87].

I en studie med 2 355 personer över 60 år sågs ett samband mellan MP och kognitiv svaghet och mellan antikroppar mot *P. gingivalis* och förmågan att utföra kognitiva tester [88, 89].

2. Hur når orala mikroorganismer och inflammatoriska mediatorer hjärnan?

Orala mikroorganismer och inflammatoriska mediatorer kan via blodbanan nå hjärnan från inflammerat parodontium. Permeabiliteten av blod-hjärnbarriären ökar ofta med åldern och APOE ϵ 4-genen är också associerad med ökad permeabilitet via en komplex (inflammatorisk) mekanism, som likasom TNF- α kan öka penetrationen via blod-hjärnbarriären [90]. Mikroorganismer, deras produkter och inflammatoriska mediatorer kan därmed passera denna barriär. De kan också passera via cirkumventrikulära organ och perivaskulära rum i hjärnan eftersom dessa saknar blod-hjärnbarriär [91]. Olfaktoriska nerver och trigeminusnerven kringgår också blod-hjärnbarriären [92]. Detsamma gäller olfaktoriska celler, som uppträder som trojanska hästar som kan transportera mikroorganismer till hjärnan [93].

Det är möjligt att ovan nämnda samband mellan diabetes och MP ytterligare kan förstärka inflammationsreaktioner i hjärnan som en del av sjukdomsutvecklingen vid AS [94–96]. Typ 2-diabetes är som angetts ovan också i sig själv ett vanligt samtidigt tillstånd vid MP som kan förvärra förloppet av AS [97].



3. Konsekvenser för hjärnan som bärare av orala bakterier

Bakterier i hjärnan leder till ihållande inflammation. Spiroketer inducerar en latent och långsamt progredierande infektion genom att kringgå värdförsvaret och har visat sig kunna producera plack och leda till amyloidavlagringar i hjärnan [88, 89]. Spiroketer främjar eventuellt deras egen överlevnad och bildande genom att blockera komplementkaskaden. *P. gingivalis* har LPS med ojämna lipid A-strukturer. Detta gör det svårt för värden att känna igen bakterien som kan angripa neuroner i hjärnan.

4. Genetik, miljö och näring som riskfaktorer för AS

En mycket viktig riskfaktor för AS är APO ϵ 4-genen som främjar infektion och ökar uttrycket av inflammatoriska mediatorer [98]. Totalt har 20 olika genetiska loci beräknats kunna öka känsligheten för AS, här bland APO ϵ 4. Till dessa hör även generna för IL-1 och TNF- α , som också är kopplade till utvecklingen av MP. Vid utveckling av AS sker sannolikt ett samspel mellan gener, mikroorganismer/toxiner och miljöfaktorer. Bristande näringsintag är vanligt hos äldre och dementa personer. Detta kan leda till successiv förlust av nervsynapser.

5. Kliniskt samband mellan MP och AS

Det kommer ständigt ny dokumentation som visar ett samband mellan MP och AS. Det har påvisats i bland annat tvärsnittsstudier och longitudinella studier genom jämförelse av olika kliniska tecken på MP och antikroppar mot bakterier associerade med MP och med kognitiv funktion efter justering för kovariabler [99]. Försummelse av, eller bristande förmåga till, oral hygien hos äldre främjar inflammation i parodontiet, vilket kan gynna transport av mikroorganismer och deras produkter samt inflammatoriska mediatorer till hjärnan. Förlust av tänder, som ofta är ett resultat av MP, har dessutom samband med dåligt minne [100].

MP OCH PSORIASIS

Psoriasis är en kronisk inflammatorisk sjukdom med en prevalens på nästan 8,5 procent av befolkningen i de nordiska länderna. Sjukdomen kännetecknas också av utbredd komorbiditet i form av exempelvis hjärt-kärlsjukdom och diabetes, förmodligen mot bakgrund av gemensamma inflammatoriska mekanismer [101–103].

Man har påvisat ett samband mellan psoriasis och kronisk MP, liksom man i saliv från patienter med psoriasis har påvisat ökad koncentration av proinflammatoriska cytokiner, till exempel TNF- α och IL-1 β [104–106]. Resultaten från en stor epidemiologisk studie från Taiwan tyder dessutom på att intensiv behandling av kronisk MP kan minska risken för psoriasis [107].

Aktiverade T-hjälparceller (Th 17) med produk-

tion av IL-17 utgör en central patogenetisk aktör vid psoriasis, och det är värt att notera att *P. gingivalis* kan främja Th-17-polarisering av immunaparaten och man har sett aktiverade Th-17-celler i parodontala lesioner samt ökad IL-17-nivå i exsudat från fickor vid svår MP [108–110].

LUNGSJUKDOMAR OCH MUNHYGIEN

Kolonisering i munhålan med patogener från andningsvägarna som ansamlas vid bristande munhygien och MP, kan kopplas till utveckling av pneumoni. Det finns omfattande vetenskaplig dokumentation från randomiserade kliniska studier för att interventioner som förbättrar munhygien har positiv effekt genom att förebygga pneumoni och minska pneumonirelaterade dödsfall, särskilt hos äldre vårdberoende patienter [86]. En norsk studie [111] har också visat att kronisk MP är vanligare hos patienter med allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom även efter justering för riskfaktorer som ålder, rökning, övervikt, användning av kortikosteroider och nedsatt bentäthet.

SAMMANFATTNING

Som framgår föreligger det många studier som visar ett samband mellan MP och ett antal medicinska sjukdomar. Detta är inte överraskande eftersom munhålan är en del av den samlade organismen, även om det kan finnas misstanke om att munhålan och tänderna felaktigt, även bland fackfolk, uppfattas som isolerade från övriga kroppen.

Dessa medicinska sjukdomar (komorbiditet vid MP) är särskilt vanliga hos den äldre delen av befolkningen, och mycket tyder på att parodontal behandling kan ha gynnsam effekt vid flera av dem. Här är det tydligt att samarbetet mellan läkare och tandläkare bör stärkas, och en viktig förutsättning för detta är ökad information och kunskapsdelning om de i artikeln nämnda sambanden. Låggradig (*low grade*) inflammation anses vara ett av de framträdande sambanden mellan MP och en del av de nämnda medicinska sjukdomarna.

Det har ackumulerats en betydande kunskap om sambandet mellan MP och hjärt-kärlsjukdomar, med växande bevis för ett kausalt samband. Det föreligger således plausibla mekanistiska data (bland annat experimentella resultat, som inte refereras till här), och mycket tyder på att parodontal behandling kan minska risken för aterosklerotisk sjukdom.

Det finns också omfattande dokumentation av att dålig blodsockerkontroll hos typ 2-diabetiker innebär förhöjd risk för utveckling av MP med ökad svårighetsgrad och utbredning, liksom att MP medför förhöjd risk för diabetes. Den växande prevalensen av typ 2-diabetes kommer därför förmodligen att innebära ökad utveckling av MP, som kan förvärra diabetesförloppet. De två sjukdomarna är således förbundna via en dubbelriktad

”Det kommer ständigt ny dokumentation som visar ett samband mellan MP och AS.”

mekanism, troligen på grund av gemensamma immunologiska reaktioner. Kliniska undersökningar pekar dessutom på att icke-kirurgisk parodontal behandling kan förbättra den metabola kontrollen, vilket kan minska utvecklingen av senkomplikationer vid diabetes. Det finns således god grund för att etablera systematiserade undersöknings-, profylax- och behandlingsförlopp med tanke på MP hos diabetiker.

Mycket tyder på att det även för MP och RA kan finnas en dubbelriktad mekanism som innebär ökad risk för MP hos patienter med RA och försämring av RA vid samtidig MP. Icke-kirurgisk parodontal behandling kan eventuellt minska kliniska symptom och biomarkörer vid aktiv RA. Den ökade benägenheten för fästeförlust hos patienter med RA kan dessutom tala för etablering av ett parodontalt profylaxprogram som en del av rutinen vid behandling av dessa patienter. Studier av patienter med osteoporos tyder också på att det finns en ökad benägenhet för utveckling av fästeförlust.

MP associeras även med vissa neurologiska sjukdomar. Parkinsons sjukdom innebär motorisk hämning och kognitiva förändringar, som bland annat kan leda till sämre tandvård i hemmet. Dessutom kan låggradig inflammation, till exempel som en följd av MP, bidra till neurologisk dysfunktion i tidiga stadier av Parkinsons sjukdom. AS har en komplex och multifaktoriell etiologi och oral infektion kan vara en av flera riskfaktorer för AS. Man har således visat förekomst av orala bakterier och deras produkter i hjärnan hos AS-patienter. Infektionen kan uppstå flera årtionden innan AS manifesterar sig. Förbättrad munhygien kan vara en viktig profylaktisk åtgärd, men kan dessvärre vara utmanande eftersom patienterna inte alltid är samarbetsvilliga.

Psoriasis kännetecknas också av utbredd komorbiditet i form av till exempel hjärt-kärlsjukdom, diabetes och MP, och har förmodligen bakgrund i gemensamma inflammatoriska mekanismer [101–103].

Äntligen finns det vetenskaplig dokumentation på att förbättrad munhygien har posi-

tiv effekt för att förebygga pneumoni, särskilt hos äldre vårdberoende patienter.

KONKLUSION

- Det finns ett samband mellan marginal parodontit och ett antal medicinska sjukdomar.
- Flera av dessa samband kan vara kausala och betingade av kronisk inflammation.
- De bäst dokumenterade sambanden avser hjärt-kärlsjukdomar, diabetes mellitus, reumatoid artrit, Parkinsons sjukdom, Alzheimers sjukdom, osteoporos, psoriasis samt pneumoni hos särskilt utsatta personer.
- Flera studier tyder på en gynnsam effekt av parodontal behandling för den angivna komorbiditeten, framför allt för hjärt-kärlsjukdomar, diabetes mellitus, reumatoid artrit samt pneumoni hos särskilt utsatta personer.
- Det finns behov av ett mer intensivt samarbete mellan läkare och tandläkare kring dessa patientkategorier.

KLINISKT PERSPEKTIV

För klinikern är det viktigt att känna till sambandet mellan marginal parodontit och ett antal medicinska sjukdomar, så att relevant diagnostik, profylax och behandling kan sättas in. På grund av sambandet är det bland annat viktigt att inflammationen i den parodontala vävnaden minskas. Mycket tyder på att man härigenom kan uppnå betydande fördelar för individens samlade hälsa med färre mänskliga omkostnader och samhällsekonomiska fördelar som följd.

ENGLISH SUMMARY

Periodontitis and comorbidity: Two aspects of similar processes

Palle Holmstrup, Christian Damgaard, Ingar Olsen, Björn Klinge, Allan Flyvbjerg, Claus Henrik Nielsen and Peter Riis Hansen

Tandläkartidningen 2017; 109 (1): 62–71

Increasing evidence has suggested an independent association between periodontitis and a range of comorbidities, such as cardiovascular disease, diabetes, rheumatoid arthritis, osteoporosis, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, psoriasis, and respiratory infections. Shared inflammatory pathways are likely to contribute to this association but distinct causal mechanisms remain to be defined. Some of these comorbid conditions may improve by periodontal treatment and a bidirectional relationship may exist, where, for example, treatment of diabetes can improve periodontal status. The present article presents an overview of the evidence linking periodontitis with selected systemic diseases and calls for increased cooperation between dentists and medical doctors to provide optimal screening, treatment and prevention of both periodontitis and its comorbidities. ●

”Låggradig inflammation anses vara ett av de framträdande sambanden mellan MP och en del av de nämnda medicinska sjukdomarna.”



Referenser

- Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontol 2000* 2013; 62: 203–17.
- Papapanou PN, Lindhe J, Sterrett JD et al. Considerations on the contribution of ageing to loss of periodontal tissue support. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 611–5.
- Libby P, Hansson GK. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. *Circ Res* 2015; 116: 307–11.
- Klinge B, Holmstrup P. Parodontit och allmännsjukdomar. *Tandlägebladet* 2004; 108: 116–25. (Parallellpublikationer: *Tandläkartidningen* 2004; 96: 26–35 og *Nor Tannlegeforen Tid* 2004; 114: 72–9.
- Rydén L, Buhlin K, Ekstrand E et al. Periodontitis increases the risk of a first myocardial infarction: a report from the PAROKRANK study. *Circulation* 2016; 133: 576–83.
- Forner L, Larsen T, Kilian M et al. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 401–7.
- Fiehn NE, Larsen T, Christiansen N et al. Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. *J Periodontol* 2005; 76: 731–6.
- Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H et al. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2014; 41: 70–9.
- Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal disease to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol* 2013; 84 (Supp 4): S51–69.
- Tonetti MS, D'Alto F, Nibali L et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Eng J Med* 2007; 356: 911–20.
- Chen ZY, Chiang CH, Huang CC et al. The association of tooth scaling and decreased cardiovascular disease: a nationwide population-based study. *Am J Med* 2012; 125: 568–75.
- Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR Jr et al. Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *J Hypertens* 2010; 28: 1413–21.
- Casanova L, Hughes FJ, Preshaw PM. Diabetes and periodontal disease: a two way relationship. *Br Dent J* 2014; 217: 433–7.
- 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; 40: S106–12.
- Corbella S, Francetti L, Taschieri S et al. Effect of periodontal treatment on glycemic control of patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2013; 4: 502–9.
- Holmstrup P, Nielsen CH. Linkage between periodontal disease and rheumatoid arthritis. Pedersen AML, ed., *Oral infections and general health: From molecule to chairside*. Switzerland: Springer International Publishing, 2016; 45–51.
- Fuggle NR, Smith TO, Kaul A et al. Hand to mouth: A systematic review and meta-analysis of the association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Front Immunol* 2016; 7: 80. doi: 10.3389/fimmu.2016.00080. eCollection 2016.
- Kaur S, White S, Bartold PM. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Dent Res* 2013; 92: 399–408.
- Mikulic TR, Payne JB, Yu F et al. Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2014; 66: 1090–100.
- Groen JJ, Menczel J, Shapiro S. Chronic destructive periodontal disease in patients with presenile osteoporosis. *J Periodontol* 1968; 39: 19–23.
- von Wöern N, Klausen B, Kollerup G. Osteoporosis: a risk factor in periodontal disease. *J Periodontol* 1994; 65: 1134–8.
- Singh A, Sharma RK, Siwach RC et al. Association of bone mineral density with periodontal status in postmenopausal women. *J Invest Clin Dent* 2014; 5: 275–82.
- Hernández-Vigueras S, Martínez-Garriga B, Sánchez MC et al. Oral microbiota, periodontal status, and osteoporosis in postmenopausal females. *J Periodontol* 2016; 87: 124–33.
- Huang YF, Chang CT, Liu SP et al. The impact of Oral hygiene maintenance on the association between periodontitis and osteoporosis: A nationwide population-based cross sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2348.
- Reynolds MA. Modifiable risk factors in periodontitis: at the intersection of aging and disease. *Periodontol 2000* 2014; 64: 7–19.
- Kaur T, Uppoor A, Naik D. Parkinson's disease and periodontitis – the missing link? A review. *Gerodontology* 2015 Feb 9 [Epub ahead of print].
- Hanaoka A, Kashiwara K. Increased frequencies of caries, periodontal disease and tooth loss in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2009; 16: 1279–82.
- Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2015; 14: 388–405.
- Olsen I, Singhrao SK. Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? *J Oral Microbiol* 2015; 7: 29143-[http doi: 10.3402/jom.v7.29143](http://doi.org/10.3402/jom.v7.29143).
- Shaik MM, Gan SH, Kamal MA. Epigenomic approach in understanding Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014; 13: 283–9.
- Shaik MM, Ahmad S, Gan SH et al. How do periodontal infections affect the onset and progression of Alzheimer's disease? *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014; 13: 460–6.
- Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA. Periodontal systemic associations: review of the evidence. *J Periodontol* 2013; 40(14 Supp): S8–19.
- Kaye EK, Valencia A, Baba N et al. Tooth loss and periodontal disease predict poor cognitive function in older men. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 713–8.
- Ahlehoff O, Gislason GH, Lindhardsen J et al. Prognosis following first-time myocardial infarction in patients with psoriasis: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med* 2011; 270: 237–44.
- Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2012; 26 (Supp 2): 3–11.
- Preus HR, Khanifam P, Kolltveit K et al. Periodontitis in psoriasis patients: a blinded, case-controlled study. *Acta Odontol Scand* 2010; 68: 165–70.



Fullständig referenslista finns tillgänglig i artikeln på tandläkartidningen.se



Fullständig referenslista

- Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. *Unlearning learned concepts. Periodontol* 2000; 2013; 62: 203–17.
- Papapanou PN, Lindhe J, Sterrett JD et al. Considerations on the contribution of ageing to loss of periodontal tissue support. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 611–5.
- Libby P, Hansson GK. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. *Circ Res* 2015; 116: 307–11.
- Klinge B, Holmstrup P. Parodontit och allmännsjukdomar. *Tandlägebladet* 2004; 108: 116–25. (Parallellpublikationer: *Tandläkartidningen* 2004; 96: 26–35 og *Nor Tannlegeforen Tid* 2004; 114: 72–9.
- Holmstrup P, Klinge B, Sigurd B: Sammenhængen mellem marginal parodontitis og hjertesygdom. *Tandlägebladet* 2012; 116: 92–5.
- Hansen GM, Holmstrup P, Tolker-Nielsen T et al. Mulig sammenhæng mellem marginal parodontitis og iskæmisk hjertesygdom. *Ugeskr Læger* 2014; 176: 1752–4.
- Rydén L, Buhlin K, Ekstrand E et al. Periodontitis increases the risk of a first myocardial infarction: a report from the PAROKRANK study. *Circulation* 2016; 133: 576–83.
- Stewart R, West M. Increasing evidence for an association between periodontitis and cardiovascular disease. *Circulation* 2016; 133: 549–51.
- Förner L, Larsen T, Kilian M et al. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 401–7.
- Fiehn NE, Larsen T, Christiansen N et al. Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. *J Periodontol* 2005; 76: 731–6.
- Kozarov EV, Dom BR, Shelburne CE et al. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: e17–8.
- Rafferty B, Jönsson D, Kalachikov S et al. Impact of monocytic cells on recovery of uncultivable bacteria from atherosclerotic lesions. *J Intern Med* 2011; 270: 273–80.
- Gamonal J, Acevedo A, Bascones A et al. Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol* 2000; 71: 1535–45.
- Houcken W, Teeuw WJ, Bizzarro S et al. Arterial stiffness in periodontitis patients and controls. A case-control and pilot intervention study. *J Hum Hypertens* 2016; 30: 24–9.
- Teeuw WJ, Laine ML, Bizzarro S et al. A lead ANRIL polymorphism is associated with elevated CRP levels in periodontitis: A pilot case-control study. *PLoS One* 2015; 10: e0137335.
- Nicu EA, Van der Velden U, Nieuwland R et al. Elevated platelet and leukocyte response to oral bacteria in periodontitis. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 162–70.
- Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H et al. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2014; 41: 70–9.
- Förner L, Nielsen CH, Bendtzen K et al. Increased plasma levels of IL-6/IL-1 bacteremic periodontitis patients after scaling. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 724–9.
- Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal disease to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol* 2013; 84 (Supp 4): S51–69.
- Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767–72.
- Nibali L, D'Aiuto F, Griffiths G et al. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 931–7.
- Monteiro AM, Jardim MA, Alves S et al. Cardiovascular disease parameters in periodontitis. *J Periodontol* 2009; 80: 378–88.
- Amar S, Gokce N, Morgan S et al. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1245–9.
- Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Eng J Med* 2007; 356: 911–20.
- Geismar K, Enevold C, Sørensen LK et al. Involvement of interleukin-1 genotypes in the association of coronary heart disease with periodontitis. *J Periodontol* 2008; 79: 2322–30.
- Schaefer AS, Bochenek G, Jochens A et al. Genetic evidence for PLASMINOGEN as a shared genetic risk factor of coronary artery disease and periodontitis. *Circ Cardiovasc Genet* 2015; 8: 159–67.
- Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR et al. Changes in clinical and microbiological periodontal profiles relate to progression of carotid intima-media thickness: the oral infection and vascular disease epidemiology study. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000254.
- Chen ZY, Chiang CH, Huang CC et al. The association of tooth scaling and decreased cardiovascular disease: a nationwide population-based study. *Am J Med* 2012; 125: 568–75.
- Chou SH, Tung YC, Lin YS et al. Major adverse cardiovascular events in treated periodontitis: A population-based follow-up study from Taiwan. *PLoS One* 2015; 10: e0120807.
- Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR Jr et al. Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *J Hypertens* 2010; 28: 1413–21.
- Darnaud C, Thomas F, Pannier B et al. Oral Health and Blood Pressure: The IPC Cohort. *Am J Hypertens* 2015; 28: 1257–61.
- Cortsen B. Sammenhæng mellem sundhed og generel sundhed, livsstil, medicinforbrug samt forbrug af tandplejeydelser. Resultater fra Tandundersøgelsen ved KRAM-undersøgelsen. Det Nationale Institut for Kommuners og Regioners Analyse og Forskning. København 2012.
- Livada R, Shiloah J. Calcium channel blocker-induced gingival enlargement. *J Hum Hypertens* 2014; 28: 10–4.
- Carstensen B, Kristensen JK, Ottosen P et al. The Danish national diabetes register: trends in incidence prevalence and mortality. *Diabetologia* 2008; 51: 2187–96.
- Casanova L, Hughes FJ, Preshaw PM. Diabetes and periodontal disease: a two way relationship. *Br Dent J* 2014; 217: 433–7.
- Holmstrup P, Flyvbjerg A. Linkage between periodontal disease and diabetes mellitus. Pedersen AML, ed. *Oral infections and general health: From molecule to chairside*. Switzerland: Springer International Publishing, 2016; 35–44.
- Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol* 2013; 40: S113–34.
- 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; 40: S106–12.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular



Fullständig referenslista (forts)

- cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813–20.
40. Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis: oral complication of diabetes. *Endocrinol Metab ClinNorth Am* 2013; 42: 849–67.
 41. Sima C, Rhourida K, Van Dyke TE et al. Type 1 diabetes predisposes to enhanced gingival leukocyte margination and macromolecule extravasation in vivo. *J Periodontol Res* 2010; 45: 748–56.
 42. Demmer RT, Squillaro A, Papananou PN et al. Periodontal infection, systemic inflammation, and insulin resistance: results from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. *Diabetes Care* 2012; 35: 2235–42.
 43. Demmer RT, Jacobs DR Jr, Desvarieux M. Periodontal disease and incident type 2 diabetes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study. *Diabetes Care* 2008; 31: 1373–9.
 44. Holm NC, Belstrøm D, Østergaard JA et al. Identification of individuals with undiagnosed diabetes and pre-diabetes in a Danish cohort attending dental treatment. *J Periodontol* 2016; 87: 395–402.
 45. Corbella S, Francetti L, Taschieri S et al. Effect of periodontal treatment on glycemic control of patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Invest* 2013; 4: 502–9.
 46. Sgolastra F, Severino M, Pietropaoli D et al. Effectiveness of periodontal treatment to improve metabolic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Periodontol* 2013; 84: 958–73.
 47. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
 48. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376: 1094–108.
 49. Holmstrup P, Nielsen CH. Linkage between periodontal disease and rheumatoid arthritis. Pedersen AML, ed., *Oral infections and general health: From molecule to chairside*. Switzerland: Springer International Publishing, 2016; 45–51.
 50. Havemose-Poulsen A, Sørensen LK et al. Cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2005; 76: 2276–85.
 51. Käßer UR, Gleissner C, Dehne F. Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 2248–51.
 52. Fuggle NR, Smith TO, Kaul A et al. Hand to mouth: A systematic review and meta-analysis of the association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Front Immunol* 2016; 7: 80. doi: 10.3389/fimmu.2016.00080. eCollection 2016.
 53. Kaur S, Bright R, Proudman SM et al. Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44: 113–22.
 54. Kaur S, White S, Bartold PM. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Dent Res* 2013; 92: 399–408.
 55. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998; 101: 273–81.
 56. Hill JA, Southwood S, Sette A et al. Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule. *J Immunol* 2003; 171: 538–41.
 57. Mikuls TR, Payne JB, Yu F et al. Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2014; 66: 1090–100.
 58. McGraw WT, Potempa J, Farley D et al. Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from Porphyromonas gingivalis, peptidylarginine deiminase. *Infect Immun* 1999; 67: 3248–56.
 59. Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA et al. Antibody response to Porphyromonas gingivalis in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol* 2009; 9: 38–42.
 60. Catrina AI, Joshua V, Klareskog L et al. Mechanisms involved in triggering rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* 2016; 269: 162–74.
 61. Groen JJ, Menczel J, Shapiro S. Chronic destructive periodontal disease in patients with presenile osteoporosis. *J Periodontol* 1968; 39: 19–23.
 62. Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr Rev* 2010; 31: 266–300.
 63. von Wörmern N, Klausen B, Kollerup G. Osteoporosis: a risk factor in periodontal disease. *J Periodontol* 1994; 65: 1134–8.
 64. Mohammad AR, Brunsvold M, Bauer R. The strength of association between systemic postmenopausal osteoporosis and periodontal disease. *Int J Prosthodont* 1996; 9: 479–83.
 65. Mohammad AR, Bauer RL, Yeh CK. Spinal bone density and tooth loss in a cohort of postmenopausal women. *Int J Prosthodont* 1997; 10: 381–5.
 66. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG et al. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol* 2000; 71: 1492–8.
 67. Singh A, Sharma RK, Siwach RC et al. Association of bone mineral density with periodontal status in postmenopausal women. *J Investig Clin Dent* 2014; 5: 275–82.
 68. Hernández-Vigueras S, Martínez-Garriga B, Sánchez MC et al. Oral microbiota, periodontal status, and osteoporosis in postmenopausal females. *J Periodontol* 2016; 87: 124–33.
 69. Alves RC, Félix SA, Rodriguez-Archilla A et al. Relationship between menopause and periodontal disease: a cross-sectional study in a Portuguese population. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 11412–9.
 70. Passos JS, Vianna MI, Gomes-Filho IS et al. Osteoporosis/osteopenia as an independent factor associated with periodontitis in postmenopausal women: a case-control study. *Osteoporos Int* 2013; 24: 1275–83.
 71. Huang YF, Chang CT, Liu SP et al. The impact of Oral hygiene maintenance on the association between periodontitis and osteoporosis: A nationwide population-based cross sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2348.
 72. Lee JH, Lee JS, Park JY et al. Association of lifestyle-related comorbidities with periodontitis: A nationwide cohort study in Korea. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1567.
 73. Penoni DC, Torres SR, Farias ML et al. Association of osteoporosis and bone medication with the periodontal condition in elderly women. *Osteoporos Int* 2016; 27: 1887–96.
 74. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS et al. Clinician's guide to prevention and



Fullständig referenslista (forts)

- treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25: 2359–81.
75. Reynolds MA. Modifiable risk factors in periodontitis: at the intersection of aging and disease. *Periodontol* 2000 2014; 64: 7–19.
76. Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann Periodontol* 2001; 6: 197–208.
77. Grgić O, Kovačev-Zavišić B, Veljović T et al. The influence of bone mineral density and bisphosphonate therapy on the determinants of oral health and changes on dental panoramic radiographs in postmenopausal women. *Clin Oral Invest* 2016 Mar 3. [Epub ahead of print].
78. Kaur T, Uppoor A, Naik D. Parkinson's disease and periodontitis – the missing link? A review. *Gerodontology* 2015 Feb 9 [Epub ahead of print].
79. Hanaoka A, Kashihara K. Increased frequencies of caries, periodontal disease and tooth loss in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2009; 16: 1279–82.
80. Einarsdóttir ER, Gunnsteinsdóttir H, Hallsdóttir MH et al. Dental health of patients with Parkinson's disease in Iceland. *Spec Care Dentist* 2009; 29: 123–7.
81. Chao Y, Wong SC, Tan EK. Evidence of inflammatory system involvement in Parkinson's disease. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 308654.
82. Chen H, O'Reilly EJ, Schwarzschild MA et al. Peripheral inflammatory biomarkers and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 90–5.
83. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2015; 14: 388–405.
84. Olsen I, Singhrao SK. Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? *J Oral Microbiol* 2015; 7: 29143-[http doi: 10.3402/jom.v7.29143](http://doi.org/10.3402/jom.v7.29143).
85. Miklossy J. Alzheimer's disease – a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria. *J Neuroinflammation* 2011; 8: 90. doi: 10.1186/1742-2094-8-90.
86. Miklossy J. Emerging roles of pathogens in Alzheimer disease. *Expert Rev Mol Med* 2011; 13:e30 doi: 10.1017/S1462399411002006.
87. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L et al. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *J Alzheimers Dis* 2013; 36: 665–77.
88. Noble JM, Borrell LN, Papanou PN et al. Periodontitis is associated with cognitive impairment among older adults. Analyses of NHANES-III. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1206–11.
89. Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2012; 8: 196–203.
90. Bell RD, Winkler EA, Singh I et al. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A. *Nature* 2012; 485: 512–6.
91. Fry M, Ferguson AV. The sensory circumventricular organs: brain targets for circulating signals controlling ingestive behavior. *Physiol Behav* 2007; 91: 413–23.
92. Danielyan L, Schäfer R, von Ameln-Mayerhofer A et al. Intranasal delivery of cells to the brain. *Eur J Cell Biol* 2009; 88: 315–24.
93. Leung JY, Chapman JA, Harris JA et al. Olfactory ensheathing cells are attracted to, and can endocytose, bacteria. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 2732–9.
94. Shaik MM, Gan SH, Kamal MA. Epigenomic approach in understanding Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014; 13: 283–9.
95. Shaik MM, Ahmad S, Gan SH et al. How do periodontal infections affect the onset and progression of Alzheimer's disease? *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014; 13: 460–6.
96. Linden GJ, Lyons A, Scarnapicco FA. Periodontal systemic associations: review of the evidence. *J Periodontol* 2013; 40(14 Supp): S8–19.
97. Degen C, Toro P, Schönknecht P, Sattler C. Diabetes mellitus Type II and cognitive capacity in healthy aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychiatry Res* 2016; 240: 42–6.
98. Singhrao SK, Harding A, Chukkapalli S et al. Apolipoprotein E related co-morbidities and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2016; 51: 935–48.
99. Kaye EK, Valencia A, Baba N et al. Tooth loss and periodontal disease predict poor cognitive function in older men. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 713–8.
100. Stein PS, Kryscio RJ, Desrosiers M et al. Tooth loss, apolipoprotein E, and decline in delayed word recall. *J Dent Res* 2010; 89: 473–7.
101. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE et al. Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 377–85.
102. Ahlehoff O, Gislason GH, Lindhardsen J et al. Prognosis following first-time myocardial infarction in patients with psoriasis: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med* 2011; 270: 237–44.
103. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 (Supp 2): 3–11.
104. Preus HR, Khanifam P, Kolltveit K et al. Periodontitis in psoriasis patients: a blinded, case-controlled study. *Acta Odontol Scand* 2010; 68: 165–70.
105. Skudutyte-Rysstad R, Slevolden EM, Hansen BF et al. Association between moderate to severe psoriasis and periodontitis in a Scandinavian population. *BMC Oral Health* 2014; 14: 139.
106. Ganzetti G, Campanati A, Santarelli A et al. Involvement of the oral cavity in psoriasis: results of a clinical study. *Br J Dermatol* 2015; 172: 282–5.
107. Keller JJ, Lin HC. The effects of chronic periodontitis and its treatment on the subsequent risk of psoriasis. *Br J Dermatol* 2012; 167: 1338–44.
108. Moutsopoulos NM, Kling HM, Angelov N et al. Porphyromonas gingivalis promotes Th17 inducing pathways in chronic periodontitis. *J Autoimmun* 2012; 39: 294–303.
109. Adibrad M, Deyhimi P, Ganjalikhani Hakemi M et al. Signs of the presence of Th17 cells in chronic periodontal disease. *J Periodontol Res* 2012; 47: 525–31.
110. Shaker OG, Ghallab NA. IL-17 and IL-11 GCF levels in aggressive and chronic periodontitis patients: relation to PCR bacterial detection. *Mediators Inflamm* 2012; 174764.
111. Leuckfeld I, Obregon-Whittle MV, Lund MB et al. Severe chronic obstructive pulmonary disease: association with marginal bone loss in periodontitis. *Respir Med* 2008; 102: 488–94.