



Översikt. Del av den nordiska artikelserien Sambanden munhälsa–allmänhälsa. Godkänd för publicering den 3 juni 2019. Artikeln är översatt från engelska av Cecilia Hallström, Köpenhamn, Danmark.

Kopplingen mellan parodontit och reumatoid artrit

En ökad prevalens av parodontit hos RA-patienter har i flera studier påvisats hos RA-patienter. Men resultaten är motstridiga och något orsaksamband har inte kunnat bekräftas. Det krävs ytterligare forskning för att klarlägga mekanismerna som kopplar samman de två sjukdomarna.

Idén om en möjlig koppling mellan reumatoid artrit (RA) och parodontit är långt ifrån ny [1]. Redan Hippokrates, 400 år f Kr, föreslog att man kunde behandla artrit genom att dra ut tänder. 1918 rapporterade Sturridge om en RA-patient med parodontit som han behandlat genom att ”ta bort varanda partikel av tandsten och polera rotytorna”, och ”samtidigt steriliserat den angripna vävnaden med joniserat zink”. Han förkunnade att den parodontala behandlingen hade förbättrat båda tillstånden och han var övertygad om att ett orsaksamband existerade mellan parodontit och RA. I dag är frågan om ett eventuellt kausalt förhållande omdiskuterad och de biologiska mekanismer som skulle kunna förklara en koppling är föremål för omfattande undersökningar, vilka nyligen presenterats i en översiktsartikel [2].

REUMATOID ARTRIT

RA är en kronisk, inflammatorisk, autoimmun sjukdom som främst involverar lederna vilka bryts ner, deformeras, svullnar och värker [3]. RA-prevalensen i västerländska länder är 0,5–1,0 procent hos kaukasier men prevalensen varierar mellan olika etniciteter. Autoantikroppar mot immunoglobulin G (reumatoid faktor, RF) och antikroppar mot citrullinerade peptider (anti-citrullinerade prote-



Författare

Anne Isine Bolstad (bild), DDS, PhD, prof, Institutt for klinisk odontologi, Det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen, Norge.
E-post: anne.bolstad@uib.no

Anne Havemose Poulsen, PhD, klinikchef, avdelningstandläkare, Parodontologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, Danmark.

Tülay Yucel-Lindberg, MSc, PhD, docent, Inst för odontologi, Karolinska Institutet, Stockholm, Sverige. →

inantikroppar, ACPAs) återfinns hos 70–80 procent av RA-patienterna och är därmed karakteristiska markörer för RA med en specificitet så hög som 85 respektive 90 procent [4, 5]. Trots att dessa autoantikroppar är ett viktigt kännetecken för RA (seropositiv RA) testar en del individer negativt (seronegativ RA) och dessutom finns ACPAs hos 2–5 procent av den friska populationen. RA är en komplex sjukdom och miljöfaktorer kan utlösa sjukdomen hos individer som är genetiskt mottagliga för den. De patogena mekanismerna som är involverade i RA, samt den kliniska manifestationen, varierar vid olika sjukdomsstadier och mellan individer. Riskfaktorerna inkluderar genetik, epigenetik, kön, livsstil och mikrobiota [6].

PARODONTIT

Parodontit är en kronisk inflammationssjukdom som kännetecknas av en gradvis nedbrytning av tandens stödjevävnad. Beständig biofilm och dess skadliga bakteriella produkter orsakar en inflammatorisk reaktion. Hos känsliga individer inkluderar den här reaktionen aktivering av immunceller och frisättning av inflammatoriska mediatorer, vilket leder till nedbrytning av vävnad. Parodontitens förlopp beror på ett antal individuella karaktéristika, till exempel miljö- och genetikfaktorer men framför allt livsstil.

KOMORBIDITET

Ett antal studier har påvisat en högre känslighet för parodontit bland RA-patienter jämfört med individer utan RA [7–10]. De tillgängliga studierna är små och begränsas av varierande diagnoskriterier

för de båda sjukdomarna. Andra studier presenterar svagare evidens för en koppling mellan sjukdomarna [11–13]. I en systematisk översikt visades att sju av tio fall-kontrollstudier rapporterade mer fästeförlust hos RA-patienter och fem av sju studier rapporterade signifikant högre nivåer av tandförlust jämfört med kontrollgruppen [14]. Dessutom visade en metaanalys att de vägda genomsnittsskillnaderna mellan RA-patienterna och kontrollgruppen var statistiskt signifikanta både för parodontal fästeförlust och tandförluster. Ovannämnda rön stöds dessutom av två ytterligare tvärsnittsstudier [15, 16]. I en annan färsk metaanalys rapporterades RA-patienters risk för parodontit vara 13 procent högre än i gruppen utan RA, med en spridning på 4–13 procent [15]. Men huruvida patienterna vid studietillfället var rökfria eller inte varken nämndes eller justerades det för i de studier som ingick i översikten. Seropositivitet för RF och/eller ACPAs har kopplats till en högre parodontitprevalens [16, 17]. Dessutom förefaller ACPA-positiva RA-patienter oftare ha parodontit än patienter med osteoartrit [16]. Slutligen, trots att studierna visar att RA-patienters parodontala status är sämre jämfört med kontrollgrupper [14, 18], finns det i nuläget endast begränsad evidens som stöd för att parodontit är en riskfaktor för RA [19].

Patogena likheter

RA och parodontit är båda vanligt förekommande kroniska inflammationssjukdomar och kan ha en tvåvägsrelaterad koppling. Sjukdomarna uppvisar flera likheter i sin respektive patogenes [20], såsom inflammatoriska mediatorer, cytokiner och proteolytiska enzymer, och liknar i huvudsak varandra med en vävnadsnedbrytande profil. Både mjuk- och hårdvävnad drabbas och såväl RA som parodontit är multifaktoriella tillstånd som påverkas av en kombination av värd-, livsstils-, miljö- och genetiska faktorer.

Genetik

Reumatisk artrit har en kraftig genetisk komponent. I studier på tvillingar har man uppskattat att ärftligheten av RA hos patienter som är ACPA-positiva är cirka 60 procent [21], medan den är lägre för seronegativ sjukdom. Identiska tvillingar uppvisar en överensstämmelse mellan markörer på 12–15 procent, vilket indikerar att icke-kodande faktorer spelar en viktig roll för känsligheten.

Specifika klass II humant leukocytantigen (HLA) lokus uppvisar en mycket stark koppling till RA och genvarianterna *HLA DRB1*01* och *HLA DRB1*04* är signifikant kopplade till risk för att utveckla sjukdomen. Genetiska skillnader mellan ACPA-positiva och -negativa RA-patienter har identifierats och dessa subgrupper av RA-patienter anses av många forskare vara två distinkta sjukdomsuttryck. Genetiska faktorer påverkar också graden av RA. Likaså finns det

en statistiskt signifikant genetisk variation för både allvarlighetsgraden och utbredningen av parodontit, och genetiska faktorer har uppskattats förklara ungefär 50 procent av fästeförlusten hos vuxna parodontitpatienter [22]. Det är intressant att notera att genvarianten *HLA DRB1*04* är riskfaktor för grav och snabb progressiv parodontal sjukdom [23, 24].

Rökning

Cigarettrökning är en av de mest etablerade riskfaktorerna för både RA och parodontit och har kopplats till ökad sjukdomssvårighetsgrad samt en lägre grad av tillbakagång för båda sjukdomarna [25, 26]. Hos RA-patienter tros rökning främja utsöndring av peptidylarginin deaminas (PAD) från vita blodkroppar och främjar därmed antagligen citrullinering [27].

En metaanalys har beskrivit att för individer som röker och har en tobakshistoria av 20 paketår (package-year) är risken att få RA dubbelt så hög som för icke-rökare [28]. I en annan ny metaanalys fann man att rökning ökar risken för parodon-

Författare

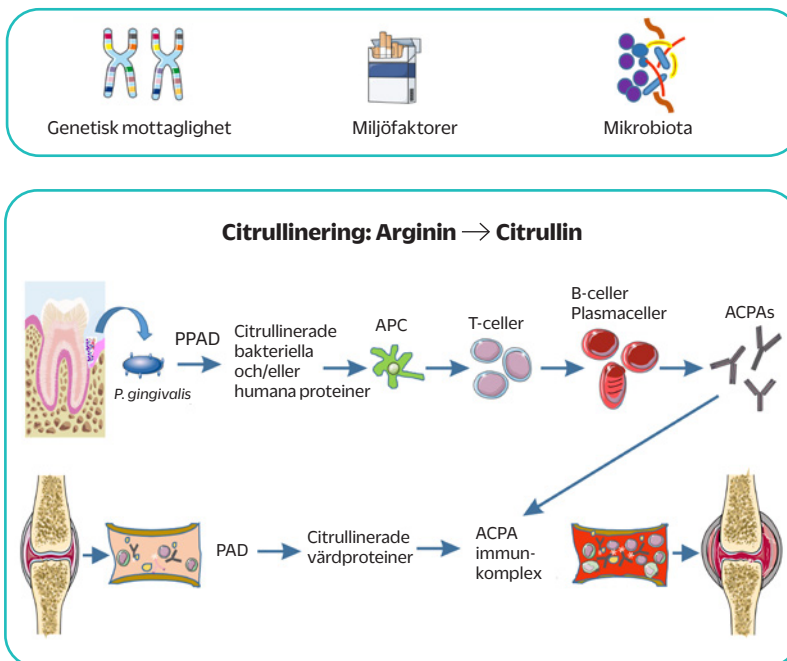
→ **Björn Klinge**, DDS, PhD, prof, Inst för odontologi, Karolinska Institutet, Stockholm; Odontologiska fakulteten, Malmö Universitet, Malmö, Sverige.

Palle Holmstrup, DDS, PhD, prof, Parodontologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, Danmark.



Foto: Colourbox

”Hur stor dos och hur länge individen har rökt är signifikant för risken att få parodontal sjukdom liksom för RA ...”



Figur 1. Riskfaktorer och potentiella länkar mellan reumatoid artrit och parodontit.

Delar av figuren har formgivits med Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>).

P. gingivalis = *Porphyromonas gingivalis*
 PPAD = peptidylarginin deiminase från *P. gingivalis*
 PAD = peptidylarginin deiminase
 APC = antigenpresenterande cell
 ACPAs = antikroppar mot citrullinerade proteiner

tit med 85 procent (risk ratio = 1,85, 95 procent CI = 1,5, 2,2) [29]. Grav parodontit konstaterades hos 18,9 procent av aktiva rökare, hos 9,5 procent av före detta rökare, men endast hos 5,5 procent av icke-rökare. Behandlingseffekten är försämrad hos rökare jämfört med icke-rökare [30].

Den största risken för parodontit hos individer med etablerad RA har observerats bland seropositiva aktiva rökare och då speciellt hos individer som är positiva för både RF och ACPA (OR 1,9, 95 procent CI 1,7–2,1) [31, 32]. Hur stor dos och hur länge individen har rökt är signifikant för risken att få parodontit och RA, rökstopp minskar risken [32].

Mikrobiella och immunologiska aspekter

En möjlig roll för *Porphyromonas gingivalis* vid RA?

Det inflammatoriska svaret i RA liknar svaren som observerats vid kroniska infektioner, vilket rättfärdigar sökandet efter en infektiös komponent som skulle kunna initiera eller utlösa RA. Trots att bakteriella infektioner och virusinfektioner har föreslagits som utlösare av initieringen av RA och att patienter ofta relaterar början av sina symtom till en tidigare infektion, har studier inte kunnat visa att någon specifik organism ligger bakom sjukdomen.

PAD-enzymen anses vara viktiga för sjukdomsprogressionen hos ACPA-positiva RA [33]. För

ungefär tio år sedan upptäcktes att enzymet från *P. gingivalis* (PPAD), motsvarigheten till humana PAD-enzymen, har förmågan att citrullinera både bakteriella och humana proteiner [3, 4, 34] (figur 1). Eftersom *P. gingivalis* anses vara en viktig patogen för utvecklingen av parodontit återuppväckte fyndet intresset för sökandet efter en möjlig koppling mellan RA och parodontit.

I tillägg till ovan beskrivna PPAD, som är involverad i citrullinering, skulle även bakteriell enolase kunna citrullineras av humana PADs och därmed möjligen fungera som antigen hos RA-patienter [35]. *P. gingivalis* har föreslagits som en kausal länk mellan RA och parodontit och som ansvarig för att utlösa och/eller driva autoimmunitet och autoimmuna sjukdomar hos ACPA-positiva RA-patienter [36]. Även om fyndet av ACPAs i parodontal vävnad [37] givit ytterligare stöd till tanken om en roll för *P. gingivalis*, återstår det fortfarande att klarlägga dess roll vid RA. Ett ökat uttryck av ACPAs vid närvaro av *P. gingivalis* i serum från RA-patienter har rapporterats [16], men detta fynd motsades i en tidigare studie [38]. Dessutom vet man fortfarande inte om *P. gingivalis* påverkan av värdens immunrespons är en kritisk händelse och andra bakteriers inverkan på RA är inte heller klarlagda.

P. gingivalis har många virulensfaktorer inklusive gingipainfamiljen av proteaser, lipopolysackarider

”Anaeroba arter är ansamlade i det orala mikrobiomet hos RA-patienter, medan släkten som är friska är reducerade.”



och fimbrier [39, 40]. Antikroppar till *P. gingivalis* virulensfaktor, arginin gingipain typ B (RgpB), har rapporterats vara signifikant högre hos patienter med parodontit jämfört med en kontrollgrupp utan parodontit, hos RA-patienter jämfört med patienter utan RA och hos ACPA-positiva RA-patienter jämfört med ACPA-negativa RA-patienter [41]. Det är värt att notera att kopplingen mellan förhöjda anti-RgpB-nivåer och RA var starkare än kopplingen mellan rökning och RA.

Andra möjliga kopplingar av parodontala patogener till RA

Ett antal studier har rapporterat förhöjda nivåer av serumantikroppar mot bakterier associerade med parodontit, inklusive *P. gingivalis*, *Prevotella intermedia* och *Tannerella forsythia* [42, 43], hos RA-patienter. Det är viktigt att notera att DNA från *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *T. denticola* och *Fusobacterium nucleatum* har upptäckts i ledvätska från RA-patienter [43–46], men än så länge har inga livskraftiga bakterier identifierats. Det är möjligt att källan till bakteriellt DNA i lederna finns någon annanstans i kroppen inklusive blodomloppet. Nyligen visades att *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, en annan viktig parodontal patogen, inducerar hypercitrullinering i neutrofiler genom det porbildande toxinet leukotoxin-A (LtxA) [47] och *A. actinomycetemcomitans* föreslogs som en möjlig bakteriell trigger av autoimmunitet i RA.

Det RA-associerade subgingivala mikrobiomet skiljer sig väsentligt från friska individer i kontrollgruppen [48]. Anaeroba arter är ansamlade i det orala mikrobiomet hos RA-patienter, medan släkten som är friska är reducerade. Lyckad RA-behandling med antiinflammatoriska läkemedel reverserar delvis det orala mikrobiomets dysbios [49]. I en färsk studie undersöktes den bakteriella komponenten i det subgingivala mikrobiomet hos RA-patienter med olika parodontala tillstånd, där fynden relaterades till sjukdomsaktiviteten i RA och parodontalt status hos individerna [50]. Det subgingivala mikrobiomet hos individer med aktiv RA-sjukdom skiljer sig från individer vars sjukdom är i remission. Dessutom har man funnit att hos RA-patienter med aktiv RA var antiinflammatorisk medicinerad, som en del i RA-behandling, associerad med bättre oral hälsostatus och ett ”friskare” subgingivalt mikrobiom jämfört med det som återfanns hos RA-patienter i remission, speciellt hos dem som var aktiva rökare. Den mikrobiella kompositionen av det subgingivala plaketet skiljde sig åt mellan RA-patienter med ingen till mild parodontit och de med grav parodontit [50], detta har bekräftats i en annan studie [51]. I samma studie fann man också att grav parodontit var signifikant associerat med ACPA-positivitet och förhöjda nivåer av systemiska och orala inflammatoriska mediatorer [51].

”... icke-kirurgisk parodontal behandling kan minska de kliniska symtomen och biomarkörerna hos en aktiv RA.”

Djurstudier

Flera djurstudier stödjer interaktionerna mellan RA och parodontit. Artrit-inducerad alveolär benförlust hos möss är associerad med kvalitativa och kvantitativa förändringar i sammansättningen av den orala mikrobiotan, detta överensstämmer med de ovannämnda fynden hos människa [52]. Dessutom har det i djurexperimentella försök visats att *P. gingivalis*-inducerade inflammationer aggraverar utvecklingen av RA. Vidare främjade redan existerande inflammationer som framkallats genom subkutana implantationer av *P. gingivalis* hos råttor utvecklingen av artrit [53]. Redan befintlig parodontit hos råttor som inducerats genom oral infektion av *P. gingivalis* i kombination med *F. nucleatum* genererade antikroppar mot citrullinerade peptider som härstammade från PPAD [54]. Nyligen påvisades att parodontit, inducerad av oral exponering för *P. gingivalis*, utlöste seropositiv artrit med systemisk inflammation och bennedbrytning [55].

Inflammation och cytokinnätverk

Vid både RA och parodontit leder aktivering av det ospecifika och det specifika immunsystemet till produktion av proinflammatoriska cytokiner, interleukin (IL)-1 β , IL-6, Tumör-Nekros-Faktor alfa (TNF- α), lipidmediatorer inklusive prostaglandin E₂ (PGE₂) och de vävnadsnedbrytande enzymerna matrixmetalloproteaser (MMPs). Komplexa inflammatoriska signaler och cytokinnätverk reglerar tillsammans osteoklastgenesen. Störning av balansen mellan osteoblast- och osteoklastaktiviteter orsakad av bakteriella produkter och/eller inflammatoriska cytokiner, kan leda till inflammationsinducerad benförlust [56], vilket kännetecknar båda sjukdomarna. Dessutom kan en låggradig systemisk inflammation, inducerad av parodontit, förvärra den inflammatoriska responsen i RA-patienternas leder och vice versa [18]. Förhöjda nivåer av inflammationsmarkörer har noterats hos patienter med generell aggressiv parodontit och hos patienter med RA [10]. Dessutom har en dysreglering av det immunoinflammatoriska svaret noterats för båda sjukdomarna [8, 57–59]. För ytterligare detaljer se [60].

EFFEKT AV PARODONTAL BEHANDLING

Effekten av parodontal behandling av RA-patienter har utvärderats i ett flertal studier, enligt en tidigare litteraturöversikt [61]. Trots att de tillgängliga studierna är små och har begränsade uppföljningsperioder indikerar de att icke-kirurgisk parodontal

”En väg som återfinns både i kronisk parodontit och RA är den omfattande nedbrytningen av kollagenrik vävnad.”

behandling kan minska de kliniska symtomen och biomarkörerna hos en aktiv RA-individ [61]. Ett av problemen är att patienterna får olika sorters anti-reumatiska läkemedel, vilket gör det svårare att bilda enhetliga patientgrupper. Detta är uppenbart i en studie av 40 patienter med grav till moderat RA som fick enbart anti-reumatiska läkemedel eller i en kombination med anti-TNF- α . Sex veckor efter icke-kirurgisk parodontal behandling observerades en positiv effekt på symtom och tecken av RA [62]. I en annan studie undersöktes effekten av de-puration och rotplaning av hela bettet hos RA-patienter, och man fann att det resulterade i en reducerad sänkningsreaktion (ESR) efter tre månader, men visade ingen effekt på funktionsnedsättning eller IgM-RF [63].

En väg som återfinns både i kronisk parodontit och RA är den omfattande nedbrytningen av kollagenrik vävnad. Kollagenolytiska MMPs är en huvudsaklig orsak till nedbrytningen av gingiva, parodontala ligament och alveolärt ben i parodontit och ben, brosk och andra ledvävnader i RA. Effekten av MMP-hämmande läkemedel på vävnadsnedbrytning har undersökts och effekten verkar vara densamma för RA och parodontit. Denna effekt är synergistiskt förhöjd i kombination med anti-inflammatorisk läkemedelsbehandling och antas vara orsakad av reducerad systemisk inflammation [18]. Det är dock viktigt att notera att majoriteten av dessa studier har utförts i djurmodeller och resultaten måste därför tolkas med försiktighet.

Instruktioner i oral hygien och icke-kirurgisk behandling minskar kliniska tecken och symtom i aktiv RA och samtliga kliniska parodontala parametrar jämfört med RA-patienter som inte får parodontal behandling [62, 64].

Det finns ett fåtal tillgängliga studier som undersöker RA:s inverkan på resultatet vid behandling med tandimplantat. I en systematisk översikt rapporterades en lyckandegrad av 93,8–96,1 procent [65]. Ingen av studierna fann en signifikant korrelation mellan RA och lyckande efter implantatbehandling. Men översikten bestod endast av ett fåtal publicerade studier och data var otillräckliga för att dra någon slutsats. Därmed behövs ytterligare detaljerade studier.

KLINISK RELEVANS

Parodontalt status hos RA-patienter är sämre än hos systemiskt friska individer. RA-patienter har ökat antal tandförluster i kombination med större benförlust jämfört med kontrollgrupper. Icke-

kirurgisk parodontal behandling kan reducera de kliniska symtomen och biomarkörer för aktiv RA, men en ömsesidig effekt av behandling av de två sjukdomarna har inte bekräftats. Rökning ökar risken för parodontal sjukdom och RA. Det är särskilt viktigt att RA-patienter som är rökare påbörjar regelbundna parodontala kontroller.

SLUTSATS

Majoriteten av de studier som undersökt kopplingen mellan parodontit och RA har bekräftat att ett inbördes förhållande existerar mellan de två sjukdomarna, inklusive kliniska och immunologiska likheter. Det krävs dock ytterligare forskning för att klarlägga mekanismerna som kopplar samman de två sjukdomarna. Det finns ett behov av undersökningar avseende orala bakteriers förmåga att framkalla ett autoimmunt svar och de associerade molekyllära mekanismerna. Det behövs också longitudinella studier med stora kohorter som undersöker effekten av parodontal behandling på RA.

ENGLISH SUMMARY

The interrelationship of periodontitis and rheumatoid arthritis

Anne Isine Bolstad, Anne Havemose Poulsen, Tülay Yucel-Lindberg, Björn Klinge and Palle Holmstrup
Tandläkartidningen 2020; 112 (1): 62–8

Rheumatoid arthritis (RA) and periodontitis are both common chronic inflammatory diseases and may associate bidirectionally. The diseases show several similarities in their pathogenesis i.e. inflammatory mediators, cytokines and proteolytic enzymes are largely similar, with a tissue degrading profile in the two conditions. Soft as well as hard tissues are affected. Both are multifactorial disorders, influenced by a combination of host, lifestyle (smoking), environmental and genetic components, and both have a cyclic nature, fluctuating between chronic and acute periods. The clinical course of periodontitis in RA patients has been reported as more severe independent of age, gender, ethnicity, or smoking history, and RA patients suffer from increased tooth loss and attachment loss compared with controls.

Periodontitis is a plaque-induced inflammation of the periodontal tissues causing loss of alveolar bone and periodontal attachment. The periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* has been hypothesized to account for a possible link between the diseases through citrullination.

An increased prevalence of periodontitis in RA patients has been shown in several studies. However, the results are conflicting, and a causal relationship has not been revealed. A possible mutual effect of treatment is not ascertained. For future studies, it may be valuable to examine subgroups of RA patients, paying more attention to medication and confounders. ●



Referenser

- Sturridge E. Case of rheumatoid arthritis treated by ionization of periodontal membrane. *Proc R Soc Med* 1918; 11 (Odontol Sect): 112–4.
- Araujo VM, Melo IM, Lima V. Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis: Review of the literature. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 259074.
- Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376 (9746): 1094–108.
- Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (1): 155–63.
- Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S et al. Meta-analysis: Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007; 146 (11): 797–808.
- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18001.
- Kasser UR, Gleissner C, Dehne F, Michel A, Willershausen-Zonnchen B, Bolten WW. Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40 (12): 2248–51.
- Mercado F, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *J Clin Periodontol* 2000; 27 (4): 267–72.
- Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72 (6): 779–87.
- Havemose-Poulsen A, Westergaard J, Stoltze K, Skjoldt H, Danneskiold-Samsøe B, Locht H et al. Periodontal and hematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2006; 77 (2): 280–8.
- de Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol* 2008; 35 (1): 70–6.
- Arkema EV, Karlson EW, Costenbader KH. A prospective study of periodontal disease and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37 (9): 1800–4.
- Demmer RT, Molitor JA, Jacobs DR Jr, Michalowicz BS. Periodontal disease, tooth loss and incident rheumatoid arthritis: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiological follow-up study. *J Clin Periodontol* 2011; 38 (11): 998–1006.
- Kaur S, White S, Bartold PM. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Dent Res* 2013; 92 (5): 399–408.
- de Smit M, Westra J, Vissink A, Doornbos-van der Meer B, Brouwer E, van Winkelhoff AJ. Periodontitis in established rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional clinical, microbiological and serological study. *Arthritis Res Ther* 2012; 14 (5): R222.
- Mikuls TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ, Cannon GW et al. Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66 (5): 1090–100.
- Beyer K, Lie SA, Kjelleveid M, Dahl L, Brun JG, Bolstad AI. Marine omega-3, vitamin D levels, disease outcome and periodontal status in rheumatoid arthritis outpatients. *Nutrition* 2018; 55–56: 116–24.
- Payne JB, Golub LM, Thiele GM, Mikuls TR. The link between periodontitis and rheumatoid arthritis: A periodontist's perspective. *Curr Oral Health Rep* 2015; 2: 20–9.
- Linden GJ, Lyons A, Scanapicco FA. Periodontal systemic associations: review of the evidence. *J Periodontol* 2013; 84 (4 Suppl): S8–S19.
- Cantley MD, Haynes DR, Marino V, Bartold PM. Pre-existing periodontitis exacerbates experimental arthritis in a mouse model. *J Clin Periodontol* 2011; 38 (6): 532–41.
- MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (1): 30–7.
- Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71 (11): 1699–707.
- Bonfil JJ, Dillier FL, Mercier P, Reviron D, Foti B, Sambuc R et al. A "case control" study on the role of HLA DR4 in severe periodontitis and rapidly progressive periodontitis. Identification of types and subtypes using molecular biology (PCR-SSO). *J Clin Periodontol* 1999; 26 (2): 77–84.
- Firatli E, Kantarci A, Cebeci I, Tanyeri H, Sonmez G, Carin M et al. Association between HLA antigens and early onset periodontitis. *J Clin Periodontol* 1996; 23 (6): 563–6.
- Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (1): 38–46.
- Sokolove J, Wagner CA, Lahey LJ, Sayles H, Duryee MJ, Reimold AM et al. Increased inflammation and disease activity among current cigarette smokers with rheumatoid arthritis: a cross-sectional analysis of US veterans. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55 (11): 1969–77.
- Catrina AI, Joshua V, Klareskog L, Malmstrom V. Mechanisms involved in triggering rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* 2016; 269 (1): 162–74.
- Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (1): 70–81.
- Leite FRM, Nascimento GG, Scheutz F, Lopez R. Effect of smoking on periodontitis: a systematic review and meta-regression. *Am J Prev Med* 2018; 54 (6): 831–41.
- Kotsakis GA, Javed F, Hinrichs JE, Karoussis IK, Romanos GE. Impact of cigarette smoking on clinical outcomes of periodontal flap surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2015; 86 (2): 254–63.
- Eriksson K, Nise L, Alfredsson L, Catrina AI, Askling J, Lundberg K et al. Seropositivity combined with smoking is associated with increased prevalence of periodontitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77 (8): 1236–8.
- Hedstrom AK, Stawiarz L, Klareskog L, Alfredsson L. Smoking and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Swedish population-based case-control study. *Eur J Epidemiol* 2018; 33 (4): 415–23.
- Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998; 101 (1): 273–81.
- Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation* 2004; 28 (6): 311–8.
- Lundberg K, Kinloch A, Fisher BA, Wegner N, Wait R, Charles P et al. Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for





Referenser

- rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (10): 3009–19.
36. Bingham CO 3rd, Moni M. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: the evidence accumulates for complex pathobiologic interactions. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25 (3): 345–53.
 37. Harvey GP, Fitzsimmons TR, Dharmapatri AA, Marchant C, Haynes DR, Bartold PM. Expression of peptidylarginine deiminase-2 and -4, citrullinated proteins and anti-citrullinated protein antibodies in human gingiva. *J Periodontol Res* 2013; 48 (2): 252–61.
 38. Scher JU, Ubeda C, Equinda M, Khanin R, Buischi Y, Viale A et al. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (10): 3083–94.
 39. Bostanci N, Belibasakis GN. *Porphyromonas gingivalis*: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *FEMS Microbiol Lett* 2012; 333 (1): 1–9.
 40. Potempa J, Pike R, Travis J. Titration and mapping of the active site of cysteine proteinases from *Porphyromonas gingivalis* (gingipains) using peptidyl chloromethanes. *Biol Chem* 1997; 378 (3–4): 223–30.
 41. Kharlamova N, Jiang X, Sherina N, Potempa B, Israelsson L, Quirke AM et al. Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* indicate interaction between oral infection, smoking, and risk genes in rheumatoid arthritis etiology. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (3): 604–13.
 42. Ogrendik M, Kokino S, Ozdemir F, Bird PS, Hamlet S. Serum antibodies to oral anaerobic bacteria in patients with rheumatoid arthritis. *MedGenMed* 2005; 7 (2): 2.
 43. Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, Thiele GM, Maziarz E, Cannella AC et al. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol* 2009; 9 (1): 38–42.
 44. Martinez-Martinez RE, Abud-Mendoza C, Patino-Marin N, Rizo-Rodriguez JC, Little JW, Loyola-Rodriguez JP. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *J Clin Periodontol* 2009; 36 (12): 1004–10.
 45. Moen K, Brun JG, Valen M, Skartveit L, Eribe EK, Olsen I et al. Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 (6): 656–63.
 46. Temoïn S, Chakaki A, Askari A, El-Halaby A, Fitzgerald S, Marcus RE et al. Identification of oral bacterial DNA in synovial fluid of patients with arthritis with native and failed prosthetic joints. *J Clin Rheumatol* 2012; 18 (3): 117–21.
 47. König MF, Abusleme L, Reinholdt J, Palmer RJ, Teles RP, Sampson K et al. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med* 2016; 8 (369): 369ra176.
 48. Scher JU, Bretz WA, Abramson SB. Periodontal disease and subgingival microbiota as contributors for rheumatoid arthritis pathogenesis: modifiable risk factors? *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26 (4): 424–9.
 49. Graves DT, Correa JD, Silva TA. The oral microbiota is modified by systemic diseases. *J Dent Res* 2018; 22034518805739.
 50. Beyer K, Zaura E, Brandt BW, Buijs MJ, Brun JG, Crielaard W et al. Subgingival microbiome of rheumatoid arthritis patients in relation to their disease status and periodontal health. *PLoS One* 2018; 13 (9): e0202278.
 51. Eriksson K, Fei G, Lundmark A, Benchimol D, Lee L, Hu YOO et al. Periodontal health and oral microbiota in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Med* 2019; 8 (5).
 52. Correa JD, Saraiva AM, Queiroz-Junior CM, Madeira MF, Duarte PM, Teixeira MM et al. Arthritis-induced alveolar bone loss is associated with changes in the composition of oral microbiota. *Anaerobe* 2016; 39: 91–6.
 53. Bartold PM, Marino V, Cantley M, Haynes DR. Effect of *Porphyromonas gingivalis*-induced inflammation on the development of rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol* 2010; 37 (5): 405–11.
 54. Eriksson K, Lonnblom E, Tour G, Kats A, Mydel P, Georgsson P et al. Effects by periodontitis on pristane-induced arthritis in rats. *J Transl Med* 2016; 14 (1): 311.
 55. Courbon G, Rinaudo-Gaujous M, Blasco-Baque V, Auger I, Caire R, Mijola L et al. *Porphyromonas gingivalis* experimentally induces periodontitis and an anti-CCP2-associated arthritis in the rat. *Ann Rheum Dis* 2019; 78 (5): 594–9.
 56. Liu YC, Lerner UH, Teng YT. Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. *Periodontol* 2000 2010; 52 (1): 163–206.
 57. Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR. Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. *J Periodontol* 2005; 76 (11 Suppl): 2066–74.
 58. Havemose-Poulsen A, Sorensen LK, Stoltze K, Bendtzen K, Holmstrup P. Cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2005; 76 (12): 2276–85.
 59. Kaur S, White S, Bartold M. Periodontal disease as a risk factor for rheumatoid arthritis: a systematic review. *JBI Libr Syst Rev* 2012; 10 (42 Suppl): 1–12.
 60. Holmstrup P, Nielsen CH. Linkage between periodontal disease and rheumatoid arthritis. In: Pedersen A, editor: *Oral infections and general health*. Switzerland: Springer International Publishing, 2016: 45–51.
 61. Kaur S, Bright R, Proudman SM, Bartold PM. Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44 (2): 113–22.
 62. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol* 2009; 80 (4): 535–40.
 63. Ribeiro J, Leao A, Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol* 2005; 32 (4): 412–6.
 64. Pinho Mde N, Oliveira RD, Novaes AB Jr, Voltarelli JC. Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis and the effect of non-surgical periodontal treatment. *Braz Dent J* 2009; 20 (5): 355–64.
 65. Guobis Z, Pacauskiene I, Astramskaite I. General diseases influence on peri-implantitis development: a systematic review. *J Oral Maxillofac Res* 2016; 7 (3): e5.