



Översikt. Del av den nordiska artikelserien Sambanden munhälsa–allmänhälsa. Godkänd för publicering den 13 maj 2019. Artikeln är översatt från engelska av Cecilia Hallström, Köpenhamn, Danmark.

# Orala mikrobiotans kopplingar till allmänhälsan

**Oral hälsa skapas i ett symbiotiskt förhållande mellan den residenta orala mikrobiotan och värden. Lokala bakteriella förändringar som resultat av ekologiska störningar kan leda till en dysbios, vilket anses vara ett avgörande inslag i patogenesen för parodontit och dental karies. Dysbios i den orala mikrobiotan har också kopplats till allmänsjukdomar såsom kardiovaskulära sjukdomar, diabetes och cancer. Det är därför tänkbart att ett symbiotiskt förhållande mellan den orala mikrobiotan och värden kan ha positiva effekter utanför munhålan.**

Den mänskliga kroppen är täckt av miljarder mikroorganismer, som bakterier, virus, fungi, arkeer och protozoer som gemensamt kallas normalflora. Antalet bakterieceller överstiger humancellerna tiofaldigt [1]. Normalfloras sammansättning är resultatet av miljoner års symbiotisk samexistens mellan värden och mikroberna. Därför betraktas i dag den mänskliga kroppen och mikroberna som täcker dess inre och yttre kroppsytor som en enhet vilken vi benämner *holobiont* [2]. Allmänhälsan (inklusive den orala hälsan) bygger på ett symbiotiskt förhållande (en harmonisk samexistens) mellan det orala mikrobiomet och värdens immunsystem. Följaktligen kan förändringar i någon av komponenterna, till exempel förlust av den bakteriella mångfalden eller en hyperreaktiv reaktion från det specifika immunsystemet gentemot den permanenta



## Författare

**Daniel Belström**, lektor, DDS, PhD, dr odont, Sektion for Parodontologi og Mikrobiologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns universitet, Köpenhamn, Danmark.  
E-post: dbel@sund.ku.dk

mikrobiotan, ge en dysbios som i sin tur kan leda till både orala och allmänna sjukdomar.

The Human Microbiome Project (HMP) grundades av National Institutes of Health (NIH) 2007 i syfte att kartlägga den friska människans mikrobiom med prover från 300 amerikanska frivilliga [1, 3]. År 2013 presenterades data från 4 788 prover tagna från ett flertal platser på kroppen (kvinnor: 18 platser och män: 15 platser) hos 242 av deltagarna i HMP. Tyngdpunkten i presenterade data låg på struktur, funktion och mångfalden hos människans mikrobiom [4]. Proverna visade att varje kroppsplats representerades av ett distinkt mikrobiom som till sin sammansättning och funktion reflekterade de ekologiska karaktärsdragen som förelåg vid varje enskild lokalisering. Dessutom rapporterades en korrelation mellan mikrobiometts sammansättning och fenotypiska egenskaper hos värden, såsom etnicitet, ålder och kön, som delvis understryker det komplexa förhållandet mellan värden och det befintliga mikrobiomet hos friska [4]. Uppgifterna i HMP är nu ett värdefullt verktyg som innehåller fylogenetisk (16S rRNA) och funktionell (metagenomisk) information om friska referensmikrobiom från olika kroppsplatser, uppgifter som kan användas för jämförelse med data från mikrobiom hos individer med allmänmedicinska och orala sjukdomar [3].

Under det senaste decenniet har ett snabbt växande intresse riktats mot mikrobiometts roll vid hälsa och sjukdom. Följaktligen publicerades 951

PubMed-indexerade artiklar under 2010 med *mikrobiom* i titeln medan detta antal hade tiofaldigats 2018 (9 050 PubMed-indexerade publikationer). Tarmens mikrobiom och det orala mikrobiomet är de två mest komplexa mikrobiomen hos människan och det är också dessa två som har studerats mest ingående vid hälsa och sjukdom [5, 6].

När teknologiska framsteg gjorts har de nya teknikerna ofta initialt använts i studier på tarmens mikrobiom och därefter i studier av det orala mikrobiomet. Tarmarna och munhålan är båda delar av den gastrointestinala kanalen och deras respektive mikrobiom är till hög grad involverade i matsmältningen [7, 8]. Således kan dysbios i en del av den gastrointestinala kanalen störa homeostasen i andra delar av kanalen. Följaktligen kommer denna översikt att i första hand fokusera på mikrobiomet i tarmen och i andra hand på det orala mikrobiomet roll för allmänhälsans status. Avslutningsvis kommer terapeutiska möjligheter att modulera och förändra mikrobiomen för att uppnå och bibehålla oral och systemisk hälsa att diskuteras. I texten kommer taxonomiska termer som fylum, genus och arter att användas för att beskriva fynd från studier av tarmens och munhålan mikrobiom. Fylum är en vid karakterisering medan genus och artnivån är en mera precis karakterisering av de beskrivna mikroorganismerna.

#### TARMENS MIKROBIOM VID HÄLSA OCH SJUKDOM

Tarmens mikrobiom är det mest komplexa hos människan. Den dominerande delen utgörs av bakterier (mikrobiotan) och så många som 1 500 arter har identifierats [9]. Därtill är tarmen också koloniserad av arkea, jäst och virus. De fyra dominerande bakteriella fyla är Bacteroides, Firmikuter, Actinobakterier och Proteabakterier [9].

Kompositionen av tarmens mikrobiota varierar betydligt mellan olika individer och styrs i huvudsak av diet och livsstil. Det finns också ett genetiskt inflytande på sammansättningen. Således har det rapporterats en större likhet i mikrobiotan hos en-äggstvillingar jämfört med syskonpar, vars mikrobiota i sin tur har större likheter än den hos individer som inte är genetiskt relaterade [9, 10]. Vidare är sammansättningen av tarmens mikrobiota också influerad av livsstil, med påverkan av framför allt olikheter i närings- och dietpreferenser [8, 11–13]. Faktum är att det har föreslagits att man ska dela in tarmens mikrobiota i fyra karakteristiska ekosystem (enterotyper) [14].

Tre av dessa enterotyper associeras med hälsa, vilket antas vara kompatibelt med en allätartyp av diet, en fiberrik vegetarisk diet och en diet rik på protein och fett. Den fjärde enterotypen tycks vara associerad med dysbios i tarmens mikrobiom, som till exempel hos patienter med inflammatoriska sjukdomar och diarré med mycket *Escherichia coli* [14]. Emellertid är användandet av enterotyper för



**”Tarmens mikrobiom är det mest komplexa hos människan ... Det orala mikrobiomet är det näst mest komplexa.”**

att karakterisera tarmens mikrobiella sammansättning fortfarande kontroversiellt [15].

Kompositionen av tarmens mikrobiota är ständigt utsatt för endogena och exogena störningar. Till exempel orsakar resande övergående men helt reversibla förändringar i kompositionen av tarmens mikrobiota [16, 17]. Också antibiotika inducerar avsevärda förändringar i tarmens mikrobiota [18]. Emellertid rapporterade en ny studie på friska ungdomar att tarmens mikrobiom är motståndskraftigt mot antibiotika eftersom kompositionen av mikrobiotan var helt återställd sex månader efter antibiotikabehandling [19].

Tarmens mikrobiota anses vara väsentligen invol-

## ”... den totala ytan av det parodontala såret med generell obehandlad parodontit kan nå en storlek av 20 cm<sup>2</sup>, vilket motsvarar ytan av handen.”

verat i upprätthållandet av homeostas och allmänhälsa. Till exempel anses ömsesidiga interaktioner i mikrobiotan och immunsystemet vara viktiga i upprätthållandet av balansen i det specifika immunförsvaret [20, 21]. Vidare har dysbios i tarmens mikrobiota rapporterats vara associerat med diabetes [22, 25]. Därför inverkar antagligen en symbiotisk mikrobiota i tarmen inte bara på hälsan i den gastrointestinala kanalen utan också på den generella homeostasen i den mänskliga kroppen.

### DET ORALA MIKROBIOMET

Det orala mikrobiomet är det näst mest komplexa i den mänskliga organismen. Den orala mikrobiotan består av bakterier som koloniserar munhålets ytor som den buccala mukosan, tungan och tänderna [7]. Fram till i dag har mer än 900 bakteriearter isolerats från munhålan [26], den taxonomiska informationen kan hämtas i ”Human Oral Microbe Database” (HOMD) [27]. Firmikuter är det dominerande fyla i munhålan medan *Streptococcus* är det vanligast förekommande bakteriegenuset.

Den orala mikrobiotan uppvisar en hög intern variation, med stora skillnader i den identifierade orala mikrobiotan från olika lokaliseringar i en och samma individ [3]. I allmänhet är sammansättningen i den funna mikrobiotan vid olika ytor präglad dels av de ekologiska förutsättningarna, dels av endogena och exogena störningar [29]. Den buccala mukosan karakteriseras av en aerob omgivning med en hög epitelial omsättning, vilket är orsaken till att den i viss mån är enkel och primärt består av *Streptococcus* sp. Tungan, å andra sidan, har en lägre grad av epitelial deskvamation och kryptor med anaeroba förhållanden. Därför finns den mest komplexa mikrobiotan i munhålan på tungan [28].

Den orala mikrobiotan karakteriseras av att den har lägre intern variation jämfört med den som finns på huden [3]. Det innebär att den orala mikrobiotan hos två icke-besläktade individer är mer lik än den motsvarande mikrobiotan på huden. Vid oralt friska förhållanden uppvisar emellertid den orala mikrobiota som kan identifieras vid olika ytor individuella karakteristika vilka är relativt stabila över tid så länge hälsa råder [30]. Oral hälsa bygger på att det råder ett symbiotiskt förhållande mellan mikrobiotan och värdens immunsystem [31, 32].

Å andra sidan kan det symbiotiska förhållandet komprometteras som en konsekvens av ekologiska störningar, till exempel försämrade munhygien [33], minskad salivation [34], rökning [35, 36] och kostvanor [37, 38], vilka i sin tur kan orsaka dysbios i den orala mikrobiotan. Sådana förändringar i kompositionen av den lokala mikrobiella biofilmen

är väsentliga faktorer vid initieringen och progressionen av de två dominerande orala sjukdomarna, parodontit och karies [29]. Följaktligen är en hälsosam symbiotisk relation mellan den lokala orala mikrobiotan och värdens immunsystem av största vikt för att upprätthålla oral hälsa.

### DET ORALA MIKROBIOMET OCH ALLMÄNHÄLSAN

Den orala mikrobiotan kan kompromettera allmänhälsan på flera sätt. För det första kan alla mikroorganismer i den orala mikrobiotan, som en konsekvens av gingival och parodontal inflammation men också via periapikala infektioner [41], få tillgång till blodcirkulationen. Faktum är att den totala ytan av det parodontala såret med generell obehandlad parodontit kan nå en storlek av 20 cm<sup>2</sup>, vilket motsvarar ytan av handen [42]. Det är därför inte förvånande att övergående bakteriemi efter tandborstning och tandvård förekommer oftare hos patienter med obehandlad parodontit än hos friska kontrollindivider [39].

Det är inte heller konstigt att bakteriellt DNA har hittats på avlägsna platser i hjärt-kärlsystemet, såsom hjärtklaffar och aterosklerotiska plack, hos patienter med obehandlad parodontit [43, 44]. Detta har som samlingsbegrepp refererats till som fokalinfektionsteorin, vilket understryker att mikroorganismer i den orala mikrobiotan har kapacitet att skapa sjukdom på avlägsna platser i kroppen om de får tillträde till dessa lokaliseringar av den mänskliga organismen [45]. Fokalinfektionsteorin är definitivt inte en nykomling. I själva verket förekommer den så långt tillbaka som till Hippokrates och än i dag betraktas den som förklaringsmodell för endokardit och lunginflammation orsakad av orala mikroorganismer [45].

Den orala mikrobiotan kan också påverka allmänhälsan på ett mer direkt sätt. Den orala mikrobiotan är en integrerad del av oral homeostas vilken bygger på det symbiotiska förhållandet med värdens immunförsvaret [7]. Å andra sidan, lokala mikrobiella förändringar i den subgingivala mikrobiotan är viktiga faktorer vid initiationen och underhållet av destruktiva inflammatoriska tillstånd i parodontiet, vilket är kännetecknet för parodontit [32, 46]. Parodontit associeras med ökad risk för allmänsjukdomar såsom diabetes [47–49] och hjärt-kärlsjukdomar [50–53].

Dessutom förbättrar adekvat parodontitbehandling de kliniska parametrarna vid diabetes [54] och hjärt-kärlsjukdomar [55, 56]. En förklaring av dessa fynd är att den lokala produktionen av proinflammatoriska cytokiner från parodontala lesioner kan komma in i cirkulationen och därigenom bidra ne-



gativt till det generella inflammationsstatuset hos individen [57]. Denna teori kring så kallad låggradig inflammation är ämne för intensiv forskningsaktivitet, vilket kan komma att kasta ljus över mekanismerna som kopplar orala inflammationer till det allmänna hälsostatuset. Oavsett är det uppenbarligen en viktig bit i det låggradsinflammatoriska pusslet som förbinder oral inflammation med det allmänna hälsostatuset, eftersom den orala mikrobiotan är inblandad i en lokal aktivering av det systemiska immunförsvaret.

För det tredje finns det ett stort antal associationsstudier som kopplar den orala mikrobiotan till olika allmänsjukdomar. I dessa fall kan närvaron av systemisk sjukdom betraktas som en störningseffekt som stressar den orala mikrobiotan. Till exempel modifieras den orala mikrobiotan av systemiska sjukdomar såsom diabetes, reumatoid artrit och systemisk lupus erythematosus, och som visats i en översikt av Silva och medarbetare är störningar i den orala mikrobiotan i dessa fall troligen en effekt av ökad IL-17-medierad inflammation [58].

I linje med detta har övervikt rapporterats förändra kompositionen av den subgingivala mikrobiotan hos patienter med diabetes typ 2 [59]. Vidare har en ny studie rapporterat en association mellan subgingival mikrobiota och levercirros hos patienter med parodontit, vilket kan vara en konsekvens av ett försämrat immunsystem hos patienter med levercirros [60]. Sålunda finns det evidens som föreslår att sammansättningen av den orala mikrobiotan återspeglar närvaron av systemisk sjukdom.

Den orala mikrobiotan har föreslagits som en potentiell biomarkör för olika typer av cancer. Till exempel har det visats att den orala mikrobiotans komposition associerar med stadierna i oral skiv-epitelcancer och att progression av cancer förändrar kompositionen av den orala mikrobiotan [61]. Vidare har kompositionen av tungans mikrobiota kopplats samman med magcancer, vilket är orsaken till att tungans mikrobiota har föreslagits som en möjlig markör för att testa och tidigt upptäcka magcancer [62]. Likaså har kompositionen i den orala mikrobiotan rapporterats att möjligtvis vara associerad med ökad risk för cancer i bukspottkörteln [63], matstrupen [64] och tjocktarmen [65]. Det är därför möjligt att den orala mikrobiotan inom en inte alltför avlägsen framtid kommer att användas rutinmässigt för att testa och gradera cancer.

Några allmänna fallgropar finns när det gäller studier på det möjliga inflytandet av den orala mikrobiotan som en eventuell riskfaktor för medicinska allmänsjukdomar. För det första är majoriteten av dessa studier tvärsnittsstudier, vilket självklart hämmar möjligheterna att dra slutsatser kring orsakssamband. För det andra är parodontit associerat med flera systemiska sjukdomar såsom diabetes och hjärt-kärlsjukdomar. Emellertid är det sällan som en oral undersökning gjorts i dessa studier, vilket

är orsaken till att parodontits påverkan är okänd. För det tredje har parodontit viktiga riskfaktorer såsom rökning och kost gemensamt med diabetes och hjärt-kärlsjukdomar. Vidare påverkar rökning och kost kompositionen av de orala mikrobiotorna, såsom till exempel salivens mikrobiota och den subgingivala mikrobiotan. Därför kan en del av de rapporterade associationerna helt enkelt förklaras av delade orsaksfaktorer.

Till syvende och sist är det inte känt huruvida förändringar i den orala mikrobiotan är en förutsättning för systemiska sjukdomar eller, snarare, en konsekvens av systemiska sjukdomar. Det vill säga, är det hönan eller ägget? Följaktligen behövs långsiktiga longitudinella studier i stora populationer för att kunna utvärdera om den orala mikrobiotan är orsakssassocierad med ökad risk för att utveckla systemiska sjukdomar.

#### FRAMTIDA BEHANDLINGSMÖJLIGHETER

##### Att använda den orala mikrobiotan som testmetod för systemisk hälsa och sjukdom

Den orala mikrobiotan kan eventuellt användas som ett test för systemisk sjukdom i prekliniska stadier. När man överväger screening kan salivens mikrobiota vara att föredra på grund av enkelheten och den icke-invasiva karaktären av salivprover jämfört med andra orala mikrobiella provtagningsmetoder [66, 67]. Eftersom saliven är steril när den töms in i munhålan [68], utgörs dess mikrobiota av bakterier från munhålan ytor [28]. Flera fynd angående salivens mikrobiota relaterad till oral hälsa och sjukdom kan betraktas som "proof-of-principle" för användandet av saliv som screening för att detektera sjukdomar.

Först och främst, tvärsnittsstudier som använt olika molekylära tekniker har visat att kompositionen av salivens mikrobiota skiljer sig åt mellan patienter som har parodontit [69, 70] och karies [71, 72] jämfört med dem som är oralt friska. För det andra, longitudinella data har visat att salivens mikrobiota är individuell [73] och stabil över tid vid oral hälsa [30]. För det tredje, en korrelation har rapporterats mellan nivåerna av parodontitpatogener subgingivalt och i saliven hos parodontitpatienter [74-77] och slutligen har interventionsstudier visat att salivens mikrobiota återspeglar lokala bakteriella förändringar som framkallats genom kontrollerade störningar, som till exempel inställd munhygien [33] och icke-kirurgisk parodontalbehandling [78, 79].

Kompositionen av salivens mikrobiota har visats korrelera med det orala hälsostatuset, men det krävs framtida studier för att klargöra om förändringar i

**"Det är möjligt att den orala mikrobiotan inom en inte alltför avlägsen framtid kommer att användas rutinmässigt för att testa och gradera cancer."**

## ”Nu behövs storskaliga prospektiva longitudinella studier för att utvärdera effektiviteten i att använda saliven för screening av systemiska sjukdomar.”

salivens mikrobiota föregår kliniska tecken på oral sjukdom eller om sådana fynd snarare är konsekvensen av en etablerad oral sjukdom. Intressant är att nya studier har kastat nytt ljus på den funktionella profilen hos salivens mikrobiota.

Följaktligen har det rapporterats att oralt friska individer kan delas in i ekotyper baserade på deras salivens metabolomikprofil som korrelerade med kompositionen av salivens mikrobiota [80]. Likaså har metatranskriptomanalysen visat funktionella karakteristika i salivens mikrobiom hos patienter med parodontit och karies som skiljer sig från det som råder vid oral hälsa [81]. Flera tvärsnittsstudier har visat korrelation i salivens mikrobiota med generella medicinska sjukdomar såsom levercirros [82], diabetes [83] och cancer i bukspottskörteln [84]. Emellertid behövs nu storskaliga prospektiva longitudinella studier för att utvärdera effektiviteten i att använda saliven för screening av systemiska sjukdomar.

### Att forma det orala mikrobiomet

Eftersom oral hälsa bygger på den symbiotiska relationen mellan den befintliga orala mikrobiotan och värden [85], är det rimligt att anta att oral homeostas också kan återspegla det allmänna hälsostatuset. Ett exempel är att vissa orala bakteriearter kan bli involverade i behandlingen av blodtryck på grund av deras förmåga att reducera oorganiskt nitrat till nitrit och kväveoxid [86]. Genom att styra sammansättningen av den orala mikrobiotan skulle man därför eventuellt kunna påverka det allmänna hälsostatuset.

Kompositionen av den orala mikrobiotan kan styras med direkta och indirekta metoder. Teoretiskt sett skulle direkt styrning av den orala mikrobiotan kunna åstadkommas med hjälp av antingen probiotika eller mikrobiella transplantat, medan förändringar i de ekologiska förhållandena kan indirekt förändra sammansättningen av den orala mikrobiotan. Användandet av probiotika har rapporterats inducera mätbara förändringar i kompositionen av den orala mikrobiotan hos oralt friska individer [87] medan transplantation av oral mikrobiota återstår att prövas.

Emellertid används fekala transplantat vid behandlingen av *Clostridium difficile*-infektioner [88]. Indirekt styrning av den orala mikrobiotan kan åstadkommas genom att kontrollera en inflammation [89], vilket har visats genom användandet av Resolvin E1 i en kanin- [90] och en råttmodell [91]. Således är det möjligt att framtida preventioner och behandlingar av orala och systemiska sjukdomar kan komma att involvera direkta och

indirekta styrningsstrategier av den orala mikrobiotan. Emellertid krävs mycket forskning innan sådana behandlingsmodaliteter verkligen kan implementeras som rutin i tandvårdskliniker.

### SLUTSATS

Tillkomsten av avancerade molekylära tekniker har gett ökad kunskap om den orala mikrobiotan vid oral hälsa och sjukdom. Således vet vi i dag att dysbios, snarare än närvaron eller frånvaron av specifika orala bakteriearter, är det som kopplar den orala mikrobiotan till parodontit och karies. Det är tänkbart att kompositionen av den orala mikrobiotan återspeglar eller påverkar den systemiska hälsan. Emellertid behövs framtida storskaliga longitudinella studier för att utreda denna fråga.

### ENGLISH SUMMARY

*The oral microbiota as part of the human microbiota – links to general health*

Daniel Belström

*Tandläkartidningen* 2020; 112 (3): 64–70

The human body is covered by billions of microorganism including bacteria, virus, fungi, archaea and protozoa, which are collectively referred to as the human microbiome. The composition of the resident microbiome is shaped through millions of years of co-evolution with the host, with substantial site-specific variations due to characteristic ecological properties at each body site.

During the latest decades the development of sophisticated molecular methods has provided deep insight into the composition of the human microbiome, and today more than 900 different bacterial species have been identified from the oral cavity. Oral health is shaped by a symbiotic relationship between the resident oral microbiota and the host. However, local bacterial alterations as a consequence of ecological perturbations may result in dysbiosis, which is considered critical in the pathogenesis of the two major oral diseases, periodontitis and dental caries.

The composition of the oral microbiota has also been suggested to influence general health status, and dysbiosis of the oral microbiota has been linked with general medical diseases, such as cardiovascular diseases, diabetes and cancer. Therefore, a symbiotic relationship between the oral microbiota and the host may potentially have positive effects reaching far beyond the borders of the oral cavity.

The purpose of the present review paper is to address latest findings linking the oral microbiota with general health status, and to discuss future perspectives of this area of research. ●



## Referenser

- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature* 2007 Oct 18; 449 (7164): 804–10.
- Salvucci E. Microbiome, holobiont and the net of life. *Crit Rev Microbiol* 2016 May; 42 (3): 485–94.
- Gevers D, Knight R, Petrosino JF, Huang K, McGuire AL, Birren BW et al. The Human Microbiome Project: a community resource for the healthy human microbiome. *PLoS Biol* 2012; 10 (8): e1001377.
- Huttenhower C, Gevers D, Knight R et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012 Jun 13; 486 (7402): 207–14.
- Caporaso JG, Lauber CL, Costello EK, Berg-Lyons D, Gonzalez A, Stombaugh J et al. Moving pictures of the human microbiome. *Genome Biol* 2011; 12 (5): R50.
- Cox MJ, Cookson WO, Moffatt MF. Sequencing the human microbiome in health and disease. *Hum Mol Genet* 2013 Oct 15; 22 (R1): R88–R94.
- Kilian M, Chapple IL, Hanrig M, Marsh PD, Meuric V, Pedersen AM et al. The oral microbiome – an update for oral healthcare professionals. *Br Dent J* 2016 Nov 18; 221 (10): 657–66.
- Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* 2011 Jun 15; 474 (7351): 327–36.
- Turnbaugh PJ, Quince C, Faith JJ, McHardy AC, Yatsunenkov T, Niazi F et al. Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010 Apr 20; 107 (16): 7503–8.
- Tims S, Derom C, Jonkers DM, Vlietinck R, Saris WH, Kleerebezem M et al. Microbiota conservation and BMI signatures in adult monozygotic twins. *ISME J* 2013 Apr; 7 (4): 707–17.
- Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le CE et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature* 2013 Aug 29; 500 (7464): 585–8.
- Le CE, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013 Aug 29; 500 (7464): 541–6.
- Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012 Aug 9; 488 (7410): 178–84.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le PD, Yamada T, Mende DR et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011 May 12; 473 (7346): 174–80.
- Costea PI, Hildebrand F, Arumugam M, Backhed F, Blaser MJ, Bushman FD et al. Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nat Microbiol* 2018 Jan; 3 (1): 8–16.
- Riddle MS, Connor BA. The traveling microbiome. *Curr Infect Dis Rep* 2016 Sep; 18 (9): 29.
- Youmans BP, Ajami NJ, Jiang ZD, Campbell F, Wadsworth WD, Petrosino JF et al. Characterization of the human gut microbiome during travelers' diarrhea. *Gut Microbes* 2015; 6 (2): 110–9.
- Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil. *Gut* 2016 Nov; 65 (11): 1906–15.
- Palleja A, Mikkelsen KH, Forslund SK, Kashani A, Allin KH, Nielsen T et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol* 2018 Nov; 3 (11): 1255–65.
- Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature* 2016 Jul 7; 535 (7610): 75–84.
- Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature* 2012 Sep 13; 489 (7415): 231–41.
- Wen L, Ley RE, Volchkov PY, Stranges PB, Avanesyan L, Stonebraker AC et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature* 2008 Oct 23; 455 (7216): 1109–13.
- Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012 Oct 4; 490 (7418): 55–60.
- Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergstrom G, Behre CJ, Fagerberg B et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013 Jun 6; 498 (7452): 99–103.
- Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, Hyotylainen T, Nielsen T, Jensen BA et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature* 2016 Jul 21; 535 (7612): 376–81.
- Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA et al. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol* 2001 Jun; 183 (12): 3770–83.
- Chen T, Yu WH, Izard J, Baranova OV, Lakshmanan A, Dewhirst FE. The Human Oral Microbiome Database: a web accessible resource for investigating oral microbe taxonomic and genomic information. *Database (Oxford)* 2010; 2010: baq013.
- Segata N, Haake SK, Mannon P, Lemon KP, Waldron L, Gevers D et al. Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples. *Genome Biol* 2012; 13 (6): R42.
- Marsh PD, Zaura E. Dental biofilm: ecological interactions in health and disease. *J Clin Periodontol* 2017 Mar; 44 Suppl 18: S12–S22.
- Hall MW, Singh N, Ng KF, Lam DK, Goldberg MB, Tenenbaum HC et al. Inter-personal diversity and temporal dynamics of dental, tongue, and salivary microbiota in the healthy oral cavity. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2017; 3: 2.
- Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol* 2018 Dec; 16 (12): 745–59.
- Sanz M, Beighton D, Curtis MA, Cury JA, Dige I, Dommisch H et al. Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2017 Mar; 44 Suppl 18: S5–S11.
- Belstrom D, Sembler-Moller ML, Grande MA, Kirkby N, Cotton SL, Paster BJ et al. Impact of oral hygiene discontinuation on supragingival and salivary microbiomes. *JDR Clin Trans Res* 2018 Jan; 3 (1): 57–64.
- Almstahl A, Carlen A, Eliasson L, Lingstrom P. Lactobacillus species in supragingival plaque in subjects with hyposalivation. *Arch Oral Biol* 2010 Mar; 55 (3): 255–9.
- Shchepkova AY, Nagaraja HN, Kumar PS. Subgingival microbial profiles of smokers with periodontitis. *J Dent Res* 2010 Nov; 89 (11): 1247–53.
- Fullmer SC, Preshaw PM, Heasman PA, Kumar PS. Smoking cessation alters subgingival microbial recolonization. *J Dent Res* 2009 Jun; 88 (6): 524–8.
- Hansen TH, Kern T, Bak EG, Kashani A, Allin KH, Nielsen T et al. Impact of a vegan diet on the human salivary microbiota. *Sci Rep* 2018 Apr 11; 8 (1): 5847.
- Keller MK, Kressirer CA, Belstrom D, Twetman S, Tanner AC. Oral microbial profiles of individuals with different levels of sugar intake. *J Oral Microbiol* 2017; 9 (1): 1355207.
- Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006 Jun; 33 (6): 401–7.
- Damgaard C, Magnusson K, Enevold C, Nilsson M, Tolker-Nielsen T, Holmstrup P et al. Viable bacteria associated with red blood cells and plasma in freshly drawn blood donations. *PLoS One* 2015; 10 (3): e0120826.
- Parahitiyawa NB, Jin LJ, Leung WK, Yam WC, Samaranyake LP. Microbiology of odontogenic bacteremia: beyond endocarditis. *Clin Microbiol Rev* 2009 Jan; 22 (1): 46–64, Table of Contents.
- Hujoel PP, White BA, Garcia RI, Listgarten MA. The dentogingival epithelial surface area revisited. *J Periodontol Res* 2001 Feb; 36 (1): 48–55.
- Mougeot JC, Stevens CB, Paster BJ, Brennan MT, Lockhart PB, Mougeot FK. Porphyromonas gingivalis is the most abundant species detected in coronary and femoral arteries. *J Oral Microbiol* 2017; 9 (1): 1281562.
- Armingohar Z, Jorgensen JJ, Kristoffersen AK, Abesha-Belay E, Olsen I. Bacteria and bacterial DNA in atherosclerotic plaque and aneurysmal wall biopsies from patients with and without periodontitis. *J Oral Microbiol* 2014; 6.
- Kumar PS. Oral microbiota and systemic disease. *Anaerobe* 2013 Dec; 24: 90–3.
- Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet* 2005 Nov 19; 366 (9499): 1809–20.
- 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 Jul; 31 (7): 1373–9.
- Demmer RT, Holtfreter B, Desvarieux M, Jacobs DR, Jr, Kerner W, Nauck M et al. The influence of type 1 and type 2 diabetes on periodontal disease



## Referenser

- progression: prospective results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care* 2012 Oct; 35 (10): 2036–42.
49. Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2011 Dec; 7 (12): 738–48.
50. Tonetti MS, Van Dyke TE. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol* 2013 Apr; 84 Suppl 4S: S24–S29.
51. Geismar K, Stoltze K, Sigurd B, Gyntelberg F, Holmstrup P. Periodontal disease and coronary heart disease. *J Periodontol* 2006 Sep; 77 (9): 1547–54.
52. Ryden L, Buhlin K, Ekstrand E, de Faire U, Gustafsson A, Holmer J et al. Periodontitis increases the risk of a first myocardial infarction: a report from the PAROKRANK study. *Circulation* 2016 Feb 9; 133 (6): 576–83.
53. Hansen GM, Egeberg A, Holmstrup P, Hansen PR. Relation of periodontitis to risk of cardiovascular and all-cause mortality (from a Danish nationwide cohort study). *Am J Cardiol* 2016 Aug 15; 118 (4): 489–93.
54. Sgolastra F, Severino M, Pietropaoli D, Gatto R, Monaco A. 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 Jul; 84 (7): 958–73.
55. Tonetti MS, D'Auto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007 Mar 1; 356 (9): 911–20.
56. Orlandi M, Suvan J, Petrie A, Donos N, Masi S, Hingorani A et al. Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2014 Sep; 236 (1): 39–46.
57. Holmstrup P, Damgaard C, Olsen I, Klinge B, Flyvbjerg A, Nielsen CH et al. Comorbidity of periodontal disease: two sides of the same coin? An introduction for the clinician. *J Oral Microbiol* 2017; 9 (1): 1332710.
58. Graves DT, Correa JD, Silva TA. The oral microbiota is modified by systemic diseases. *J Dent Res* 2018 Oct 25; 22034518805739.
59. Tam J, Hoffmann T, Fischer S, Bornstein S, Grassler J, Noack B. Obesity alters composition and diversity of the oral microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus independently of glycemic control. *PLoS One* 2018; 13 (10): e0204724.
60. Jensen A, Ladegaard GL, Holmstrup P, Vilstrup H, Kilian M. Unique subgingival microbiota associated with periodontitis in cirrhosis patients. *Sci Rep* 2018 Jul 16; 8 (1): 10718.
61. Yang CY, Yeh YM, Yu HY, Chin CY, Hsu CW, Liu H et al. Oral microbiota community dynamics associated with oral squamous cell carcinoma staging. *Front Microbiol* 2018; 9: 862.
62. Wu J, Xu S, Xiang C, Cao Q, Li Q, Huang J et al. Tongue coating microbiota community and risk effect on gastric cancer. *J Cancer* 2018; 9 (21): 4039–48.
63. Michaud DS, Izard J. Microbiota, oral microbiome, and pancreatic cancer. *Cancer J* 2014 May; 20 (3): 203–6.
64. Peters BA, Wu J, Pei Z, Yang L, Purdue MP, Freedman ND et al. Oral microbiome composition reflects prospective risk for esophageal cancers. *Cancer Res* 2017 Dec 1; 77 (23): 6777–87.
65. Flemer B, Warren RD, Barrett MP, Cisek K, Das A, Jeffery IB et al. The oral microbiota in colorectal cancer is distinctive and predictive. *Gut* 2018 Aug; 67 (8): 1454–63.
66. Giannobile WV, Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong DT. Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions. *Periodontol* 2000 2009; 50: 52–64.
67. Yoshizawa JM, Schafer CA, Schafer JJ, Farrell JJ, Paster BJ, Wong DT. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities. *Clin Microbiol Rev* 2013 Oct; 26 (4): 781–91.
68. Schroeder SA, Bardow A, Eickhardt-Dalboe S, Johansen HK, Homoe P. Is parotid saliva sterile on entry to the oral cavity? *Acta Otolaryngol* 2017 Jan 26; 1–6.
69. Paju S, Pussinen PJ, Suominen-Taipale L, Hyvonen M, Knuutila M, Kononen E. Detection of multiple pathogenic species in saliva is associated with periodontal infection in adults. *J Clin Microbiol* 2009 Jan; 47 (1): 235–8.
70. Griffen AL, Beall CJ, Campbell JH, Firestone ND, Kumar PS, Yang ZK et al. Distinct and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing. *ISME J* 2012 Jun; 6 (6): 1176–85.
71. Yang F, Zeng X, Ning K, Liu KL, Lo CC, Wang W et al. Saliva microbiomes distinguish caries-active from healthy human populations. *ISME J* 2012 Jan; 6 (1): 1–10.
72. Crielaard W, Zaura E, Schuller AA, Huse SM, Montijn RC, Keijser BJ. Exploring the oral microbiota of children at various developmental stages of their dentition in the relation to their oral health. *BMC Med Genomics* 2011; 4: 22.
73. Leake SL, Pagni M, Falquet L, Taroni F, Greub G. The salivary microbiome for differentiating individuals: proof of principle. *Microbes Infect* 2016 Jun; 18 (6): 399–405.
74. Hariri H, Andrukhov O, Bertl K, Lettner S, Kierstein S, Moritz A et al. Microbial analysis of subgingival plaque samples compared to that of whole saliva in patients with periodontitis. *J Periodontol* 2014 Jun; 85 (6): 819–28.
75. Boutaga K, Savelkoul PH, Winkel EG, Van Winkelhoff AJ. Comparison of subgingival bacterial sampling with oral lavage for detection and quantification of periodontal pathogens by real-time polymerase chain reaction. *J Periodontol* 2007 Jan; 78 (1): 79–86.
76. He J, Huang W, Pan Z, Cui H, Qi G, Zhou X et al. Quantitative analysis of microbiota in saliva, supragingival, and subgingival plaque of Chinese adults with chronic periodontitis. *Clin Oral Investig* 2012 Dec; 16 (6): 1579–88.
77. Nickles K, Scharf S, Rollke L, Dannewitz B, Eickholz P. Comparison of two different sampling methods for subgingival plaque: subgingival paper points or mouthrinse sample? *J Periodontol* 2017 Apr; 88 (4): 399–406.
78. Kageyama S, Takeshita T, Asakawa M, Shibata Y, Takeuchi K, Yamanaka W et al. Relative abundance of total subgingival plaque-specific bacteria in salivary microbiota reflects the overall periodontal condition in patients with periodontitis. *PLoS One* 2017; 12 (4): e0174782.
79. Belstrom D, Grande MA, Sembler-Moller ML, Kirkby N, Cotton SL, Paster BJ et al. Influence of periodontal treatment on subgingival and salivary microbiotas. *J Periodontol* 2018 May; 89 (5): 531–9.
80. Zaura E, Brandt BW, Prodan A, Teixeira de Mattos MJ, Imangaliyev S, Kool J et al. On the ecosystemic network of saliva in healthy young adults. *ISME J* 2017 Jan 10.
81. Belstrom D, Constancias F, Liu Y, Yang L, Drautz-Moses DI, Schuster SC et al. Metagenomic and metatranscriptomic analysis of saliva reveals disease-associated microbiota in patients with periodontitis and dental caries. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2017; 3: 23.
82. Bajaj JS, Betrapally NS, Hylemon PB, Heuman DM, Daita K, White MB et al. Salivary microbiota reflects changes in gut microbiota in cirrhosis with hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2015 Oct; 62 (4): 1260–71.
83. Sabharwal A, Ganley K, Miecznikowski JC, Haase EM, Barnes V, Scannapieco FA. The salivary microbiome of diabetic and non-diabetic adults with periodontal disease. *J Periodontol* 2018 Jul 12.
84. Torres PJ, Fletcher EM, Gibbons SM, Bouvet M, Doran KS, Kelley ST. Characterization of the salivary microbiome in patients with pancreatic cancer. *Peer J* 2015; 3: e1373.
85. Rosier BT, Marsh PD, Mira A. Resilience of the oral microbiota in health: mechanisms that prevent dysbiosis. *J Dent Res* 2018 Apr; 97 (4): 371–80.
86. Bryan NS, Tribble G, Angelov N. Oral microbiome and nitric oxide: the missing link in the management of blood pressure. *Curr Hypertens Rep* 2017 Apr; 19 (4): 33.
87. Dassi E, Ferretti P, Covello G, Bertorelli R, Dentini MA, De Sanctis V et al. The short-term impact of probiotic consumption on the oral cavity microbiome. *Sci Rep* 2018 Jul 11; 8 (1): 10476.
88. Zipursky JS, Sidorov TI, Freedman CA, Sidorov MN, Kirkland KB. Patient attitudes toward the use of fecal microbiota transplantation in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2012 Dec; 55 (12): 1652–8.
89. Mark BP, Van Dyke TE. Host modulation: controlling the inflammation to control the infection. *Periodontol* 2000 2017 Oct; 75 (1): 317–29.
90. Hasturk H, Kantarci A, Goguet-Surmenian E, Blackwood A, Andry C, Serhan CN et al. Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo. *J Immunol* 2007 Nov 15; 179 (10): 7021–9.
91. Lee CT, Teles R, Kantarci A, Chen T, McCafferty J, Starr JR et al. Resolvin E1 reverses experimental periodontitis and dysbiosis. *J Immunol* 2016 Oct 1; 197 (7): 2796–806.