

Marginal parodontit og almensygdomme

Palle Holmstrup, Anne Havemose Poulsen
og Niils-Erik Fiehn

Der er i de senere år fremkommet undersøgelsesresultater der genopliver diskussionen om oral fokal infektion. Undersøgelser peger bl.a. på at marginal parodontitis kan have betydning for den generelle sundhedstilstand. Det er således vist at der er en forbindelse mellem marginal parodontitis og hjertekar-sygdomme. Reumatoid artrit minder i flere henseender om marginal parodontitis, og undersøgelser har også peget på mulige sammenhænge i sygdommenes patogenese. For udviklingen af pneumonier kan de parodontale forhold også udgøre en risiko hos svækkede patienter. Den samlede viden peger i retning af et nyt syn på marginal parodontitis, der kan indebære at sygdommen bør behandles mere systematisk. Samtidig er der måske grund til en bedre koordination mellem tandlæger og læger hvis den generelle sygdomsrisiko på visse områder skal begrænses.

Det er velkendt at almensygdomme som diabetes mellitus, neutropeni, neutrofil granulocyt-defekter og immundefekter prædisponerer for udvikling af marginal parodontit (MP) (1,2). Mindre etableret er betydningen af MP for den generelle sundhedstilstand, men de mulige sammenhænge er i øjeblikket genstand for betydelig videnskabelig interesse verden over (3-6). Grundlaget for denne interesse er undersøgelsesresultater der peger på at MP kan spille en rolle for udvikling af visse sygdomme uden for mundhulen (7-8). I denne oversigt præsenteres undersøgelser der vedrører sammenhænge mellem MP og iskæmisk hjertesygdom (IHS), infektiøs endokardit (IE), reumatoid artrit (RA) og respirationsvejsinfektioner, og MP's mulige sammenhænge med øvrige almensygdomme berøres kort.

Marginal parodontit og iskæmisk hjertesygdom

Er marginal parodontit en risikofaktor for iskæmisk hjertesygdom?

Et antal undersøgelser har vist sammenhænge mellem MP og IHS, men væsentlige forhold i undersøgelsernes problemstilling er at de to sygdomme, der begge er hyppigt forekommende, har flere kendte fælles risikofaktorer, herunder rygning, diabetes og socioøkonomiske forhold. I de hidtil gennemførte undersøgelser er der imidlertid kun i begrænset omfang taget højde for kendte risikofaktorer, herunder serumkolesterol, triglycerider, hypertension, diabetes, rygning og alder (3,9).

Fire af de epidemiologiske studier stammer fra Finland. Det største problem i disse undersøgelser er at der til karakteristik af de orale forhold ikke anvendes rent parodontale mål, men fx tandtab som parametre. Undersøgelserne er derfor ikke konklusive mht. betydningen af de parodontale forhold. I en af undersøgelserne blev tandstatus blandt 100 patienter med nyligt myokardieinfarkt sammenlignet med køns- og aldersmatchede kontrolpersoner (10). Tandstatus var signifikant dårligere i den hjertesygge gruppe end i kontrolgruppen. En regressionsanalyse viste at sammenhængen var uafhængig af risikofaktorerne total kolesterol, triglycerider, hypertension, diabetes, rygning og alder. Da tandstatus omfattede flere andre forhold end MP, kan undersøgelsen dog ikke umiddelbart lægges til grund for en sammenhæng mellem MP og IHS.

De samme 100 patienter (12 kvinder og 88 mænd) indgik i en anden undersøgelse der viste signifikant korrelation mellem parodontal eller periapikal infektion, konstateret ved røntgenundersøgelse af tænderne, og graden af koronar aterosklerose, bedømt ved angiografi af koronarkarrene (11). En multivariat analyse, hvori indgik andre risikofaktorer som lipidprofil, vægt, hypertension, rygning, alder og socioøkonomisk status, viste at der var uafhængig sammenhæng mellem dentale infektioner og sværhedsgraden af koronar aterosklerose. Undersøgelsens resultat er spændende, men da

både parodontal og periapikal infektion indgår, kan undersøgelsen ikke direkte tages til indtægt for en sammenhæng mellem MP og aterosklerose af koronarkarrene. Et tværsnitstudie af 1.384 mænd i alderen 45-84 år viste signifikant sammenhæng mellem tandtab og IHS (12).

Den fjerde finske undersøgelse er et opfølgingsstudie omfattende 214 patienter (182 mænd og 32 kvinder) med IHS (13). Tandsundheden var en signifikant prædiktor af nye koronarkarproblemer, og andre risikofaktorer for IHS indgik i vurderingen.

En amerikansk opfølgingsundersøgelse over 14 år af 9.760 personer i alderen 25-74 år viste, efter justering for andre risikofaktorer, at patienter med MP havde 25% forøget risiko for IHS i forhold til dem der kun havde ringe grad af eller slet ingen MP (14). Det viste sig dog at MP forøgede risikoen for IHS med 70% blandt mænd i alderen 25-70 år, og dårlig mundhygiejne var også relateret til forøget risiko for IHS.

Et andet amerikansk opfølgingsstudie omfattende 1.147 mænd der gennemsnitligt blev fulgt i 18 år, viste at 18% udviklede IHS (15). Patienter hvor mere end halvdelen af tænderne havde pochemål over 3 mm, viste dobbelt så stor IHS-risiko som de øvrige efter justering for kendte IHS-risikofaktorer. Patienter hvor alle tænder havde pochemål over 3 mm, viste en justeret odds ratio på 3,1, og senere hjertetilfælde blandt patienter med mere end 20% knogletab ved basisundersøgelsen viste en odds ratio på 2,8 efter justering for andre risikofaktorer.

Et andet opfølgingsstudie af 44.119 mandlige sundhedstjenestemedarbejdere i USA, der blev fulgt i seks år, viste positiv, men dog meget begrænset sammenhæng mellem tandtab pga. MP og IHS. Den relative risiko var 1,67 efter justering for andre risikofaktorer (16).

Endelig indgik 8.032 personer i alderen 25-74 år uden tidligere IHS i en amerikansk opfølgingsundersøgelse over 10 år, hvorunder 1.265 udviklede mindst ét tilfælde af IHS. Efter justering for andre risikofaktorer viste det sig at hverken gingivitis eller parodontitis var signifikant relateret til IHS (17).

Hvordan kan MP medvirke til udvikling af iskæmisk hjertesygdom?
For at acceptere en sammenhæng mellem MP og IHS er det afgørende at forstå de patogenetiske mekanismer hvorved MP kan bidrage til udviklingen af IHS. En fuldstændig forståelse af sådanne mekanismer foreligger endnu ikke. Der har imidlertid i den senere tid været en del opmærksomhed omkring en mulig infektiøs ætiologi bag IHS, især med fokus på *Chlamydia pneumoniae* (18,19). Analogt hermed menes orale bakterier at kunne interferere direkte i IHS-udviklingen i kraft af den bakteræmi der, som det fremgår andetsteds i

nærværende temanummer, er en følge af den parodontale infektion, se s. 1162.

Orale bakterier der optræder i blodbanen, kan provokere trombedannelse ved at aggregere trombocytter. Det er således vist at en af de kendteste formodede parodontalt patogene bakterier, *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*), besidder denne evne (20). Mekanismens potentielle betydning er understreget af at *P.g.*, eller dele deraf, er blevet påvist i aterosklerotiske plaques i arteria carotis (21). Det er endvidere vist at trombocytter binder sig selektivt til visse stammer af *Streptococcus sanguis* (*S.s.*), en af de orale bakterier der forekommer i supragingival plak. Denne binding resulterer i trombedannelse (22). En yderligere udbygning af den patogenetiske rolle for *S.s.* i forbindelse med IHS er fremkommet i eksperimentelle undersøgelser i kaniner der fik intravenøse injektioner med trombocyttaggregerende og ikke-aggregerende stammer af *S.s.* De trombocyttaggregerende stammer medførte større hjerteklapvegetationer, flere tegn på iskæmi i myokardiet og højere mortalitet (23). Endelig er forøget trombocyttaggregering blevet beskrevet efter *S.s.*-injektion i kaniner på meget fedtholdig kost (24).

En række parodontale patogener, *Eikenella corrodens*, *Porphyromonas gingivalis* og *Prevotella intermedia*, kan inficere og formere sig i endotel- og i glatte muskelceller fra koronarkar in vitro (25). Tilsvarende fund er opnået med en af de andre mikroorganismer, *Chlamydia pneumoniae* (26,27), der som nævnt ovenfor er i fokus i forbindelse med IHS-patogenesen. Mikroorganismene kan derved påføre skader direkte på karrene og skabe lokal inflammation i karvæggen, men forudsætningen for en sådan effekt er formentlig at de fortsat er vitale når de er transporteret frem til koronarkarrene. Dette er foreløbig et uafklaret spørgsmål. Ganske vist er der, som nævnt ovenfor, påvist spor af *Porphyromonas gingivalis* i koronarkar, men de anvendte undersøgelsesmetoder tillader ikke konklusion om bakteriernes vitalitet.

Parodontale bakterier kan altså tænkes at have en direkte skadelig effekt på karvæggen, men en indirekte patogenetisk rolle, pga. inflammationscellers indtrængen i de store blodkar som følge af bakteræmi og lipopolysakkaridfrigørelse fra indtrængende gramnegative orale bakterier, er også mulig. Inflammationscellernes efterfølgende produktion af cytokiner, bl.a. interleukin-1 (IL-1) og *tumor necrosis factor* (TNF), prostaglandiner og vækstfaktorer, menes at have betydning for udviklingen af aterosklerosen, bl.a. ved at medvirke til fortykkelse af de aterosklerotiske plaques (28). Det er i den forbindelse vist at IL-1 har betydning ved spontan inflammation, idet IL-1-antagonisten, IL-1ra, modvirker spontan inflammation og ødelæggelse af arterievæggene (29).

En yderligere forbindelse mellem MP og IHS via cytokiner-

ne kan bero på genetiske faktorer, idet nogle patienter re-sponderer på bakterier eller bakterielle produkter med højere cytokinniveauer end andre (30-32). En højere produktion af cytokinerne IL-1 og TNF kan formentlig forstærke risikoen for både destruktiv marginal parodontit og for IHS (15,33). For yderligere detaljer om cytokinernes rolle ved MP henvises til afsnittet om MP og RA.

Den parodontale inflammation forstørrelser mængden af akut fase-proteinerne fibrinogen og C-reaktivt protein i blodet (34-36). Da fibrinogen og C-reaktivt protein er risikofaktorer for IHS (37-39), kan der også ad denne vej være en forbindelse mellem MP og IHS.

Konklusion vedr. sammenhæng mellem marginal parodontit og iskæ-misk hjertesygdom

Som det fremgår, kan den inflammatoriske reaktion i forbindelse med MP tænkes at være en medvirkende faktor til udvikling af IHS. På baggrund af de forskellige opnåede resultater og den store risiko for *confounding* som følge af fælles risikofaktorer må der dog foreløbig konkluderes med forsigtighed om de parodontale forholds betydning. Der savnes således en udredning af den relative betydning af risikofaktorerne rolle da de eksisterende undersøgelser om den specifikke rolle af MP for IHS er få. Yderligere undersøgelser er også nødvendige for at afklare de patogenetiske sammenhænge. Der er dog tilstrækkeligt grundlag for en skærpet opmærksomhed over for de mulige relationer.

Det er imidlertid ikke muligt på det foreliggende videnskabelige grundlag at tilrettelægge en detaljeret terapeutisk strategi for at forebygge eventuelle konsekvenser af MP for udvikling af IHS. I den forbindelse rejser sig en række væsentlige spørgsmål. Er det rimeligt at udføre rutineprocedurer som pochemåling og behandlinger der kan medføre bakteriæmi, hos patienter med hjerte-kar-sygdom, uden profylaktiske foranstaltninger? Er der brug for et langt tættere samarbejde mellem tandlæger og læger for at opnå en mere helhedspræget håndtering af patienter med visse almensygdomme, og bør tandplejen for grupper af disse patienter organiseres? Disse spørgsmål kan ikke besvares adækvat på det foreliggende grundlag, men det må være rimeligt at understrege betydningen af den konventionelle parodontalbehandling for i videst muligt omfang at forhindre gingivitis og parodontitis, med deraf følgende bakteriæmi med orale bakterier og de mulige konsekvenser heraf.

Marginal parodontit og infektiøs endokardit

IE er en infektion af hjertets endotelbeklædning (40). Sygdommen optræder med en incidens omkring 50 tilfælde per mio. indbyggere i den vestlige verden (41), men incidensen

stiger med alderen, hvorfor sygdommens betydning forøges med en voksende ældrepopulation (42). IE optræder primært hos patienter med prædisponerende hjertelidelser. Størst risiko har patienter med tidligere tilfælde af IE eller gigtfeber og kunstige hjerteklapper (43,44). Sygdommen kan dog også optræde hos patienter uden kendt prædisposition (45). Da mortaliteten er så høj som 30-50%, bør sygdommen anses for et alvorligt sundhedsmæssigt problem, selv om antallet af tilfælde er lille (46-48).

De inficerende mikroorganismer kan identificeres i blodprøver fra IE-patienter, og det har vist sig at mere end halvdelen af tilfældene skyldes infektion med streptokokker, hyppigst af viridans-typen, der er normalt forekommende i plak ved gingivitis og MP (49-51). Andre orale bakteriearter, som *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens* og *Haemophilus*-arter fra plakken ved MP, er også fundet i blodet fra IE-patienter (52). Blandt viridans-streptokokkerne er den hyppigst isolerede art *Streptococcus sanguis*. Ved ribotyping fandt *Fiehn et al.* i 1995 fuldstændigt identitetssammenfald mellem isolater fra blodet og fra dental plak hos to patienter med IE. Dette var det endegyldige bevis på den inficerende mikroorganismes herkomst ved IE (45).

Forudsætningen for etableringen af IE er bakteriæmien, der er nærmere beskrevet på s. 1162 i temanummeret. En yderligere forudsætning for etablering af IE er at bakterierne i det cirkulerende blod kan adhærere til hjertets endotelbeklædning. Det kan ske hvis endotelbeklædningen er beskadiget ved en tidligere lejlighed, eller hvis der er mikroskader i endotelets overflade, resulterende i en steril læsion primært bestående af trombocytter og fibrin der faciliterer bakteriernes adhæsion (53,54). Herefter følger multiplikation af bakterierne, der således etablerer et fokus for intravaskulær infektion (55).

Det kan være vanskeligt at diagnosticere IE, og derfor sker det ofte sent i sygdomsprocessens udvikling. Behandlingen er ordination af antibiotikum i ca. seks uger efter forudgående resistensbestemmelse af den involverede mikroorganisme (56). Det er afgørende at risikopatienter behandles profylaktisk i forbindelse med tandbehandling, hvorved der optræder adgang til blodbanen. Da både pochemåling, tandrensning, præparation, ekstraktion og anden kirurgisk behandling indebærer potentielt brud på overflader, kræver langt de fleste tandbehandlinger sådan profylakse.

Den profylaktiske indsats består af systemisk antibiotikum som engangsdosis en time før behandlingens iværksættelse (57), idet førstevalgspræparatet er amoxicillin 3 g (57,58). Ved penicillinallergi gives clindamycin 600 mg. Visse forskere anbefaler en supplerende profylaktisk indsats med chlorhexidin-skylning (59). Der er dog meget svag evidens for at bakteriæmien reduceres af den grund (60,61). Vigtigt er det imid-

lertid også at understrege betydningen af konstant sufficient mundhygiejne, således at den gingivale inflammation permanent minimeres hos risikopatienterne. Herved formindskes muligheden for bakteræmi via det ulcererede pocheepitel, og derved nedbringes risikoen for udvikling af IE via de procedurer i dagligdagen, tygning og tandbørstning, der kan medføre bakteræmi.

Marginal parodontit og reumatoid artrit

Som MP er RA en kronisk inflammatorisk sygdom der involverer knogleresorption, som initieres efter aktivering af makrofager og osteoklaster (62). Et andet fælles karakteristikum er involvering af matriksmetalloproteinaser i patogenezen (63). RA er karakteriseret ved inflammation i synovialmembraner og seneskeder, nedbrydning af brusk og knogle, muskelatrofi omkring de afficerede led, osteoporose i tilstødende knogler med deraf følgende leddeformiteter, samt hos børn med væksthæmning. Både MP og RA kan ses hos børn og voksne, og de mere alvorlige tilfælde rammer netop børn og unge voksne. På trods af de fælles karakteristika er der ingen klar evidens for at de to sygdomme er patogenetisk knyttet til hinanden.

Der er beskrevet øget knogletab på fronttænder hos RA-patienter. En multipel regressionsanalyse af data fra denne undersøgelse viste at alderen var den vigtigste risikofaktor for udviklingen af knogletab på fronttænder, efterfulgt af diagnosen RA (64). En nyere undersøgelse viste en nøje sammenhæng mellem RA og den parodontale status (65). Undersøgelsen, der omfattede 50 patienter med længerevarende aktiv RA og 101 kontrolpersoner, viste at RA-gruppen havde 50% mere gingival blødning, 26% dybere pocher, 29% flere manglende tænder samt 173% mere fæstetab. Undersøgelsens resultater kunne ikke forklares ud fra andre kendte risikofaktorer som mundhygiejne udtrykt ved plakmængden, rygning, køn, og høj alder (65). Andre undersøgelser har ikke afsløret forøget forekomst af MP hos RA-patienter (66-68). Forekomsten af MP hos unge individer (under 35-40 år) med kronisk juvenil artrit (JRA) og RA er ikke undersøgt.

Som for relationen mellem MP og IHS er en forståelse af cytokinernes rolle ved MP og RA væsentlig. Det er også her af betydning for en sådan forståelse at ændringer i cytokinernes genkomposition kan være afgørende for den lokale biologiske funktion af de pågældende cytokiner, der fx findes cirkulerende i serum ved RA (69-71) og lokalt ved MP (72-74). Polymorfi af IL-1-genet er derfor blevet korreleret med graden af MP. Blandt ikkerygere var sandsynligheden for at få svær/alvorlig marginal parodontit 6,2 gange større end for at få en mild form, hvis man havde genkombinationen allel 2 af IL-1 α ⁻⁸⁸⁹ og allel 2 af IL-1 β ⁺³⁹⁵³. Kompenseredes for alderen,

var sandsynligheden endnu højere, nemlig 18,9 gange hos 40-60-årige (75). Allel 2 af IL-1 β ⁺³⁹⁵³-genet er desuden associeret med høj IL-1-produktion (76). Der er ikke hidtil konstateret korrelation mellem alvorligheden af MP og TNF-genpolymorfi (75,77). Der fandtes dog en signifikant korrelation mellem mængden af TNF, produceret af orale PMN'er isoleret fra mundskylleprøver, og forekomsten af de to alleler af TNF⁻³⁰⁸ hos patienter med MP, en sammenhæng der i patientgruppen kunne relateres til avanceret MP (77).

Sandsynligheden for at udvikle RA er også forsøgt korreleret med forekomsten af IL-1 og TNF-genpolymorfi. Polymorfi af IL-1 α i position -889 er således fundet ca. to gange hyppigere hos patienter med juvenil RA end hos sunde kontrolpatienter. Hos juvenile RA-patienter der desuden havde øjenkomplikationer, steg hyppigheden yderligere tre gange (78). For TNF gælder at genpolymorfi (position -238) kan korreleres med patientens gennemsnitlige alder for sygdommens debut (79) samt med tilbøjeligheden til og hastigheden af erosionsudvikling (80), men ikke med sandsynligheden for at udvikle RA (79). Tilsvarende undersøgelser for IL-1 og TNF foreligger ikke hos IHS-patienter.

Såfremt MP og RA er immunologisk sammenlignelige, er det imidlertid sandsynligt at de seneste landvindinger inden for behandlingen af RA (81-84) også kan anvendes i behandlingen af MP, og dermed begrænse udviklingen af fæstetab og forhindre tidligt tandtab. Der er bl.a. af denne grund brug for supplerende undersøgelser af de mulige relationer mellem disse to sygdomme, der har så mange ligheder.

Marginal parodontit og respirationsvejsinfektioner

Pneumoni er en infektion i lungeparenkymet forårsaget af bakterier eller andre mikroorganismer, herunder virus, svampe og mycoplasma. Bakterielle pneumonier hos voksne er sædvanligvis knyttet til aspiration af bakterier fra mundhule og svælg, hvorefter bakterierne forårsager infektion pga. insufficiant værtsforsvar. Det fremgår heraf at mundhulebakterier, herunder bakterier fra parodontiet, kan være væsentlige kilder til infektionerne.

Pneumonier kan optræde inden for og uden for hospitalsmiljø, og de bakterier der er involveret i sygdommen, er sædvanligvis forskellige i de to situationer. Uden for hospitalsmiljø er de hyppigste patogener *Streptococcus pneumoniae* eller *Haemophilus influenzae*, men andre arter kan også være baggrund for sygdommen (85). Anaerobe mikroorganismer er årsag til 21-33% af tilfældene (86,87), men sædvanligvis responderer de bakterielle pneumonier uden for hospitalsmiljøet godt på antibiotikumbehandling. I modsætning hertil har de hospitalstilknyttede (nosokomielle) pneumonier en høj mortalitet.

De nosokomielle pneumonier er en af de hyppigste nosokomielle infektioner, og de er årsag til 19-50% af dødsfaldene pga. infektioner i hospitalsmiljøet (88,89). Typiske årsager er *Staphylococcus aureus* eller aerobe gramnegative bakterier som *Enterobacteriaceae* som *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*-species og andre (90). Nosokomielle bakterielle pneumonier skyldes anaerobe organismer i 35% af tilfældene (91), bl.a. *Fusobacterium nucleatum* og sortpigmenterede *Bacteroides*, *Actinomyces*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, *Propriobacterium* og *Veillonella*-arter.

Ved hospitalisering forøges den potentielt respirationsvejspatogene flora i mundhule og svælg (92,93), og utilstrækkelig mundhygiejne, som er uhyre almindeligt forekommende blandt stærkt svækkede patienter, kan være en prædisponerende faktor for respirationsvejsinfektioner, fordi den dentale plak kan være reservoir for potentielle respirationsvejspatogener. Sådanne patogener er således fundet i supragingival plak hos 65% af patienterne i en intensiv afdeling i modsætning til 16% af patienterne i almindelig tandlægepraksis (94,95). Undersøgelser af plak fra patienter i en intensiv afdeling har vist forekomst af talrige potentielle respirationsvejspatogener, herunder *S. sanguis*, *P. aeruginosa* og adskillige aerobe gramnegative bakterier. I andre undersøgelser er der fra pneumonier isoleret velkendte parodontale patogener som *A. actinomyces-temcomitans*, *Fusobacterium* og *Capnocytophaga* (96,97).

Det er også vist at betandede patienter i hospitals- og plejehjemsmiljø hyppigere fik aspirationspneumonier end tandløse patienter i de samme miljøer (98). Subgingival plak kan også rumme potentielle respirationsvejspatogener. Isolater fra dybe pocher har således vist forekomst af *Enterobacteriaceae* (99,100). Andre har isoleret de samme organismer fra 8% og *S. aureus* fra 46% af parodontitpatienter (101). I tilslutning til disse fund er det blevet nævnt at de bakterier der er årsag til en stor del af de anaerobe respirationsvejsinfektioner med betydelig mortalitet pga. suppuration, hyppigst stammer fra subgingival plak (91).

Konsekvensen af den foreliggende viden er en understregning af parodontalbehandlingens betydning i forbindelse med forebyggelse af livstruende sygdom. Dette gælder for patienter i almindelighed, men i særdeleshed for patienter med dårlig almentilstand. Det indebærer at der bør iværksættes faste mundhygiejneprogrammer for patienter med dårlig almentilstand på hospitaler og plejehjem, således at unødige, livstruende pneumonier kan forebygges.

Marginal parodontit og øvrige almensygdomme

Med baggrund i en række patientkasuistikker antages det at hjerneabscesser i nogle tilfælde kan være relateret til orale infektioner, herunder MP (102-105). Som hovedregel er der

flere mikroorganismer involveret i udviklingen af hjerneabscesser, ofte *Streptococcus mutans* og *Streptococcus milleri* (103,105). Anaerobe infektioner med *Peptostreptococcus micros*, *Fusobacterium nucleatum* og *Bacteroides*-arter er også rapporteret (104,106). Selvom der er isoleret bakterier der kan give mistanke om parodontitis som baggrund for infektionen, savnes endegyldige beviser for denne sammenhæng.

Det er velkendt at diabetes mellitus prædisponerer for marginal parodontit (107,108). En reciprok relation er mindre velkendt, men flere undersøgelser har vist at behandling af MP kan reducere behovet for insulin (109,110). Svær MP er endvidere associeret med flere kardiovaskulære komplikationer (111) og forøget risiko for dårlig kontrol af glykæmien, hvilket kan forbedres efter effektiv parodontalbehandling (110,112,113).

Frigivelsen af endotoksin (lipopolysakkarid (LPS)), med efterfølgende cytokinproduktion ved parodontal inflammation, har medført en hypotese om at MP hos gravide kan resultere i tidlig fødsel med lav fødselsvægt. Denne hypotese er blevet støttet af en eksperimentel undersøgelse, hvori gravide hamstere fik subkutan injektion af vitale eller varme-dræbte *Porphyromonas gingivalis*. Injektionerne medførte signifikant øgede niveauer af TNF og prostaglandin E₂, signifikant øget fosterdød og nedsat fødselsvægt for levedygtige fostre sammenlignet med kontroller. Intravenøse injektioner af LPS fra *Porphyromonas gingivalis* viste også øget fosterdød og nedsat fødselsvægt (114).

I en anden undersøgelse blev 93 kvinder med en eller flere prætermfødsler sammenlignet med 31 kvinder der havde gennemført fødsler af børn med fødselsvægt over 2.500 g til termin. Det viste sig at de for tidligt fødende kvinder havde signifikant mere fæstetab end de normalt fødende. Hvis fæstetabet var større end 3 mm i mere end 60% af de parodontale sites, var odds ratio 5,9 for prætermfødsel (P = 0,025). Efter justering for kendte risikofaktorer for prætermfødsel, dvs. alder, race, antal fødsler, tobaksforbrug, alkoholindtag, prænatal pleje og tidligere bakteræmi, var odds ratio 7,5 for tidlig fødsel med lav fødselsvægt som følge af MP. Således bidrog MP mere til prætermfødsel med lav fødselsvægt end tobak og alkohol (116). Denne sammenhæng er nok den mest overraskende af de nævnte, men også her gælder at der må flere undersøgelser til for at be- eller afkræfte hypotesen. Problemet er igen de fælles kendte eller ukendte risikofaktorer der indebærer mulighed for at forekomsten af MP blot er et godt samlet mål for tandsundhed og en række livsstilfaktorer (116).

English summary

Periodontitis and general health

Recent studies suggest that periodontitis may play a signif-

icant role as a challenge to general health. The present review presents data on associations between periodontitis and cardiovascular disease, infectious endocarditis, rheumatoid arthritis and respiratory infections. The possible influence of periodontitis on other general diseases is briefly mentioned. The present results do not allow for firm conclusions, partly because periodontitis and several systemic diseases share some risk factors, which is why confounding is a major problem. Another problem is the lack of data to establish the role of periodontitis in the pathogenesis of the various general diseases. This is why further studies to elucidate the possible associations are needed.

Litteratur

- Kinane DF, Davies RM. Periodontal manifestations of systemic disease. In: Jones H, Mason DK, editors. Oral manifestations of systemic disease. London: Saunders; 1990. p. 512-36.
- Holmstrup P, Westergaard J. HIV infection and periodontal disease. *Periodontology* 2000 1998; 18: 37-46.
- Loesche WJ, Lopatin DE. Interactions between periodontal disease, medical diseases and immunity in the older individual. *Periodontology* 2000 1998; 16: 80-105.
- Beck JD, Offenbacher S, Williams R, Gibbs P, Garcia R. Periodontitis: A risk factor for coronary heart disease? *Ann Periodontol* 1998; 3: 127-41.
- Beck JD, Pankow J, Tyroler HA, Offenbacher S. Dental infections and atherosclerosis. *Am Heart J* 1999; 138: 528-33.
- Danesh J. Coronary heart disease, *Helicobacter pylori*, dental disease, *Chlamydia pneumoniae*, and cytomegalovirus: Meta-analyses of prospective studies. *Am Heart J* 1999; 138: 434-37.
- Holmstrup P, Fiehn N-E. Infection parodontale et maladies systémiques. *J Parodontol Implantol Orale* 2000; 19: 195-208.
- Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. Periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. *J Periodontol* 1998; 69: 841-50.
- Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas P, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67: 1123-37.
- Mattila K, Nieminen M, Valtonen V, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989; 298: 779-82.
- Mattila K, Valle MS, Nieminen M, Valtonen V, Hietaniemi K. Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1993; 103: 205-11.
- Paunio K, Impivaara O, Tiekso J, Maki J. Missing teeth and ischaemic heart disease in men aged 45-64 years. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl): 54-6.
- Mattila K, Vantonen V, Nieminen M, Huttunen J. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 588-92.
- DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993; 306: 688-91.
- Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67: 1123-37.
- Joshi KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Ascherio A, Willett WC. Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res* 1996; 75: 1631-6.
- Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, Derouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA* 2000; 284: 1406-10.
- Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-6.
- Kuo CC, Grayston JT, Campbell LA, Goo YA, Wissler RW, Benditt EP. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) in coronary arteries of young adults (15-34 years old). *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92: 6911-4.
- Herzberg MC, MacFarlane G, Liu P, Erickson PR. The platelet as an inflammatory cell in periodontal diseases: interactions with *Porphyromonas gingivalis*. In: Genco R, editor. Molecular pathogenesis of periodontal disease. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1994. p. 247-55.
- Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J* 1999; 138: S534-6.
- Herzberg MC, Brintzenhofe KL, Clawson CC. Aggregation of human platelets and adhesion of *Streptococcus sanguis*. *Infect Immun* 1983; 39: 1457-69.
- Herzberg MC, Macfarlane GD, Gong K, Armstrong NN, Witt AR, Erickson PR, et al. The platelet interactivity phenotype of *Streptococcus sanguis* influences the course of experimental endocarditis. *Infect Immun* 1992; 60: 4809-18.
- Herzberg MC, Meyer MW. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67: 1138-42.
- Dorn BR, Dunn WA, JR, Progulsk-fox A. Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. *Infect Immun* 1999; 67: 5792-8.
- Godzik KL, O'Brien ER, Wang SK, Kuo CC. In vitro susceptibility of human vascular wall cells to infection with *Chlamydia pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2411-4.
- Kaukoranta-Tolvanen SS, Laitinen K, Saikku P, Leinonen M. *Chlamydia pneumoniae* multiplies in human endothelial cells in vitro. *Microb Pathog* 1994; 16: 313-9.
- Marcus AJ, Hajjar DP. Vascular transcellular signalling. *J Lipid Res* 1993; 34: 2017-31.
- Nicklin MJ, Hughes DE, Barton JL, Ure JM, Duff GW. Arterial inflammation in mice lacking the interleukin 1 receptor antagonist gene. *J Exp Med* 2000; 17: 303-12.
- Hernichel-Gorbach E, Kornman KS, Holt SC, Nichols F, Meador H, Kung JT, et al. Host responses in patients with generalized refractory periodontitis. *J Periodontol* 1994; 65: 8-16.
- Shapira L, Soskolne WA, Sela MN, Offenbacher S, Barak V. The secretion of PGE₂, IL-1 β , IL-6 and TNF- α by adherent mononuclear cells from early onset periodontitis patients. *J Periodontol* 1994; 65: 139-46.
- Kornman KS, Crane A, Wang HY, Di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 72-7.

33. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. World Workshop in Periodontics. *Ann Periodontol* 1996; 1: 821-78.
34. Shklair IL, Loving RH, Leberman OF, Rau CF. C-reactive protein and periodontal disease. *J Periodontol* 1968; 39: 93-5.
35. Pederson ED, Stanke SR, Whitener SJ, Sebastiani PT, Lamberts BL, Turner DW. Salivary levels of alpha 2-macroglobulin, alpha 1-antitrypsin, C-reactive protein, cathepsin G and elastase in humans with or without destructive periodontal disease. *Arch Oral Biol* 1995; 40: 1151-5.
36. Ebersole JL, Machen RL, Steffen MJ, Willmann DE. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol* 1997; 107: 347-52.
37. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477-82.
38. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731-3.
39. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984-1992. *Circulation* 1999; 99: 237-42.
40. Durack DT. Infective and non-infective endocarditis. In: Hurst JW, Schlant RC, editors. *The heart arteries and veins*. 7th ed. New York: McGraw; 1990. p. 1230-55.
41. Gutschik E, Lippert S. Dental procedures and endocarditis prophylaxis: experiences from 108 dental practices. *Scand J Dent Res* 1990; 98: 144-8.
42. Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicina* 1995; 74: 324-39.
43. Kaye D, Abrutyn E. Prevention of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 1991; 114: 803-4.
44. Scheld WM, Sand MA. Endocarditis and intravascular infections. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editors. *Principals and practice of infectious diseases*. N.Y.: Churchill Livingstone; 1995. p. 740-83.
45. Fiehn N-E, Gutschik E, Larsen T, Bangsborg JM. Identity of streptococcal blood isolates and oral isolates from two patients with infective endocarditis. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1399-401.
46. Yogeve D, Halachmi D, Kenny GE, Razin S. Distinction of species and strains of mycoplasmas (Mollicutes) by genomic DNA fingerprints with an rRNA gene probe. *J Clin Microbiol* 1988; 25: 1198-201.
47. Janatuinen MJ, Vändtinen EA, Rantakokko V. Prosthetic valve endocarditis. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 25: 127-32.
48. Douglas IL, Cobbs GC. Prosthetic valve endocarditis. In: Kaye D editor. *Infective endocarditis*, 2nd ed. N.Y.: Raven Press; 1992. p. 375-96.
49. Bayliss R, Clarke CM, Oakley CM, Somerville W, Whitfield AGW, Young SEJ. The microbiology and pathogenesis of infective endocarditis. *Br Heart J* 1983; 50: 513-9.
50. Douglas CWI, Heath J, Hampton KK, Preston FE. Identity of viridans streptococci isolated from cases of infective endocarditis. *J Med Microbiol* 1993; 39: 179-82.
51. Kjerulf A, Tvede M, Hoiby N. Crossed immunoelectrophoresis used for bacteriological diagnosis in patients with endocarditis. *APMIS* 1993; 101: 746-52.
52. Nord CE, Heimdahl A. Cardiovascular infections: bacterial endocarditis of oral origin. Pathogenesis and prophylaxis. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 494-6.
53. Durack DT, Beeson PB. Experimental bacterial endocarditis. I. Colonization of a sterile vegetation. *Br J Exp Pathol* 1972; 53: 44-9.
54. Jen CJ, Lin JS. Direct observation of platelet adhesion to fibrinogen- and fibrin-coated surfaces. *Am J Physiol* 1991; 261: 1457-63.
55. Durack DT. Experimental bacterial endocarditis. IV. Structure and evolution of very early lesions. *J Pathol* 1975; 115: 81-9.
56. Baldassarre JS, Kaye D. Principles and overview of antibiotic therapy. In: Kaye D, editor. *Infective endocarditis*. 2nd ed. N.Y.: Raven Press; 1992. p. 169-90.
57. Gutschik E. Infektøs endocarditis: den værst tænkelige komplikation ved indgreb i mundhulen. Ny vejledning for antibiotisk profylakse. *Tandlægebladet* 1999; 103: 820-4.
58. Durack D. Antibiotics for prevention of endocarditis during dentistry: Time to scale back? Editorial. *Ann Intern Med* 1998; 129: 829-30.
59. Molinari JA, Molinari GE. Is mouthrinsing before dental procedures worthwhile. *J Am Dent Assoc* 1992; 123 (March): 75-80.
60. Lockhart PB. An analysis of bacteremias during dental extractions. A double-blind placebo-controlled study of chlorhexidine. *Arch Intern Med* 1996; 156: 513-20.
61. Lockhart PB, Durack DT. Oral microflora as a cause of endocarditis and other distant site infections. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 833-50.
62. Nair SP, Meghji S, Wilson M, Reddi K, White P, Henderson B. Bacterially induced bone destruction: mechanisms and misconceptions. *Infect Immun* 1996; 64: 690-7.
63. Birkedal-Hansen H, Moore WGI, Bodden MK, Windsor LJ, Birkedal-Hansen B, Decarlo A, et al. Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 1993; 4: 197-250.
64. Tolo K, Jorkjend L. Serum antibodies and loss of periodontal bone in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 288-91.
65. Käßer 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: 2248-51.
66. Sjöström L, Laurell L, Hugoson A, Håkansson JP. Periodontal conditions in adults with rheumatoid arthritis. *Community Dent Oral Epidemiol* 1989; 17: 234-6.
67. Laurell L, Hugoson A, Håkansson J, Pettersson B, Sjöström L, Berglöf FE, et al. General oral status in adults with rheumatoid arthritis. *Community Dent Oral Epidemiol* 1989; 17: 230-3.
68. Arneberg P, Bjertness E, Storhaug K, Glennas A, Bjerkhoel F. Remaining teeth, oral dryness and dental health habits in middle-aged Norwegian rheumatoid arthritis patients. *Community Dent Oral Epidemiol* 1992; 20: 292-6.

69. Elliott MJ, Maini RN. Anti-cytokine therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1995; 9: 633-52.
70. Mangge H, Kensian H, Gallistl S, Neuwirth G, Liebmann P, Kaulfersch W, et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. Correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 211-20.
71. Müller K, Herner EB, Stagg A, Bendtzen K, Woo P. Inflammatory cytokines and cytokine antagonists in whole blood cultures of patients with systemic juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 562-9.
72. Kjeldsen M, Holmstrup P, Bendtzen K. Marginal periodontitis and cytokines: a review of the literature. *J Periodontol* 1993; 64: 1013-22.
73. Kjeldsen M, Holmstrup P, Lindemann RA, Bendtzen K. Bacterial-stimulated cytokine production of peripheral mononuclear cells from patients of various periodontitis categories. *J Periodontol* 1995; 66: 139-44.
74. Havemose-Poulsen A, Holmstrup P. Factors affecting IL-1-mediated collagen metabolism by fibroblasts and the pathogenesis of periodontal disease: a review of the literature. *Crit Rev Oral Biol Med* 1997; 8: 217-36.
75. Kornman KS, Crane A, Wang H-Y, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 72-7.
76. Pociot F, Molvig J, Wogensen L, Worsaae H, Nerup J. A taqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 396-402.
77. Galbraith GMP, Steed RB, Sanders JJ, Pandey JP. Tumor necrosis factor alpha production by oral leukocytes: influence of tumor necrosis factor genotype. *J Periodontol* 1998; 69: 428-33.
78. McDowell TL, Symons JA, Ploski R, Førre O, Duff GW. A genetic association between juvenile rheumatoid arthritis and a novel interleukin-1 α polymorphism. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 221-8.
79. Vinasco J, Beraun Y, Nieto A, Fraile A, Mataran L, Pareja E, et al. Polymorphism at the TNF loci in rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 1997; 49: 74-8.
80. Brinkman BM, Huizinga TW, Kurban SS, van der Velde EA, Schreuder GM, Hazes JM, et al. Tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms in rheumatoid arthritis: association with susceptibility to, or severity of, disease. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 516-21.
81. Elliott MJ, Feldmann M, Maini RN. TNF α blockade in rheumatoid arthritis: rationale, clinical outcomes and mechanisms of action. *Int J Immunopharmacol* 1995; 17: 141-5.
82. Bendtzen K, Nielsen H, Petersen J. Behandling af reumatoid artrit med anti-TNF α -antistof. *Ugeskr Læger* 1995; 157: 1689-90.
83. Choy EHS, Kingsley GH, Panayi GS. Monoclonal antibody therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 484-90.
84. Elliott MJ, Woo P, Charles P, Long-Fox A, Woody JN, Maini RN. Suppression of fever and the acute-phase response in a patient with juvenile chronic arthritis treated with monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α (cA2). *Br J Rheumatol* 1997; 36: 589-93.
85. Østergaard L, Andersen PL. Etiology of community-acquired pneumonia. Evaluation by transtracheal aspiration, blood culture, or serology. *Chest* 1993; 104: 1400-7.
86. Ries K, Levison ME, Kaye D. Transtracheal aspiration in pulmonary infection. *Arch Intern Med* 1974; 133: 453-8.
87. Pollock HM, Hawkins EL, Bonner JR, Sparkman T, Bass Jr JB. Diagnosis of bacterial pulmonary infections with quantitative protected catheter cultures obtained during bronchoscopy. *J Clin Microbiol* 1983; 17: 255-9.
88. Bartlett JG, O'Keefe P, Tally FP, Louie TJ, Gorbach SL. The bacteriology of hospital-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1986; 146: 868-71.
89. Craven DE, Steger KE, Barber TW. Preventing nosocomial pneumonia: state of the art and perspectives for the 1990s. *Am J Med* 1991; 91 (suppl 3B): 44-53.
90. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972; 77: 701-6.
91. Bartlett JG. Anaerobic bacterial infections of the lung. *Chest* 1987; 91: 901-9.
92. Wahlin YB, Holm AK. Changes in the oral microflora in patients with acute leukemia and related disorders during the period of induction therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65: 411-7.
93. Sedgley CM, Samaranyake LP. Oral and oropharyngeal prevalence of *Enterobacteriaceae* in humans: a review. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 104-13.
94. Scannapieco FA, Stewart EM, Mylotte JM. Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1992; 20: 740-5.
95. Scannapieco FA, Mylotte JM. Relationships between periodontal disease and bacterial pneumonias. *J Periodontol* 1996; 67: 1114-22.
96. Lorenz KA, Weiss PJ. Capnocytophagal pneumonia in a healthy man. *West J Med* 1994; 160: 79-80.
97. Venkataramani A, Santo-Domingo NE, Main DM. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* pneumonia with possible septic embolization. *Chest* 1994; 105: 645-6.
98. Terpenning M, Bretz W, Lopatin D, Langmore S, Doninguez B, Loesche W. Bacterial colonization of saliva and plaque in the elderly. *Clin Infect Dis* 1993; 16 (Suppl 4): 314-6.
99. Slots J, Rams TE, Listgarten MA. Yeasts, enteric rods and pseudomonads in the subgingival flora of severe adult periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1988; 3: 47-52.
100. Slots J, Feik D, Rams TE. Prevalence and antimicrobial sensitivity of *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae* and *Acinetobacter* in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1990; 5: 149-54.
101. Dahlen G, Wikstrom M. Occurrence of enteric rods, staphylococci and *Candida* in subgingival samples. *Oral Microbiol Immunol* 1995; 10: 42-6.
102. Goteiner D, Sonis ST, Fasciano R. Cavernous sinus thrombosis and brain abscess initiated and maintained by periodontally involved teeth. *J Oral Med* 1982; 37: 80-3.
103. Marks PV, Patel KS, Mee EW. Multiple brain abscesses secondary to dental caries and severe periodontal disease. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1988; 26: 244-7.
104. Anderson WC, Horton HL. Parietal lobe abscess after routine periodontal recall therapy. Report of a case. *J Periodontol* 1990; 61: 243-7.

Marginal parodontit

105. Andrew M, Farnham S. Brain abscess secondary to dental infection. *Gen Dent* 1990; 38: 224-5.
106. Murdoch DA, Mitchelmore IJ, Tabaqchali S. *Peptostreptococcus micros* in polymicrobial abscesses. *Lancet* 1988; 1 (8585): 594.
107. Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ, Genco RJ. Type 2 diabetes and periodontal disease. *J Am Dent Assoc* 1990; 121: 532-6.
108. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, et al. Assessment of risk for periodontal disease; risk indicators of periodontal attachment loss. *J Periodontol* 1994; 65: 260-7.
109. Williams RC, Mahan CJ. Periodontal disease and diabetes in young adults. *JAMA* 1960; 172: 776-8.
110. Miller LS, Manwell MA, Newbold D, Reding ME, Rasheed A, Blodgett J, et al. The relationship between reduction in periodontal inflammation and diabetes control; a report of 9 cases. *J Periodontol* 1992; 63: 843-9.
111. Thorstensson H, Kuylenstierna J, Hugoson A. Medical status and complications to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 194-202.
112. Grossi SG, Skrepcinski FB, Decaro T, Zambon JJ, Commins D, Genco RJ. Response to periodontal therapy in diabetics and smokers. *J Periodontol* 1996; 67: 1094-102.
113. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1996; 67: 1085-93.
114. Collins JG, Windley HW, Arnold PR, Offenbacher S. Effects of a *Porphyromonas gingivalis* infection on inflammatory mediator response and pregnancy outcome in hamsters. *Infect Immun* 1994; 62: 4356-61.
115. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996; 67: 1103-13.
116. Seymour RA, Steele JG. Is there a link between periodontal disease and coronary heart disease? *Br Dent J* 1998; 184: 33-8.

Forfattere

Palle Holmstrup, professor, dr.odont., og Anne Havemose Poulsen, adjunkt, tandlæge, ph.d.

Afdeling for Parodontologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Nils-Erik Fiehn, lektor, dr.odont.

Afdeling for Oral Mikrobiologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet