

ABSTRACT

INTRODUKTION OG FORMÅL – Parodontitis forekommer oftere hos gravide end hos ikke-gravide. Ubehandlet kan parodontitis føre til tandtab, men parodontitis kan også øge risikoen for graviditets- og fødselskomplikationer. Formålet med dette kontrollerede interventionsstudie er at bestemme effekten af parodontalbehandling under graviditeten på ændringer i den metaboliske, inflammatoriske og hormonelle biomarkørprofil samt bestemme risikoen for udvikling af gestationel diabetes, præeklampsi, præterm fødsel og lav fødselsvægt.

MATERIALE OG METODER – PROBE-studiet udfoldes i et kontrolleret interventionsdesign. Gravide kvinder med fødested på enten Holbæk eller Nykøbing Falster Sygehus rekrutteres ved nakkefoldsscanningen. Studiet indeholder en interventionsdel (n = 300) og en kontrol del (n = 300). I begge dele tilbydes standardbehandling for parodontitis, men i den første del af studiet tilbydes behandlingen under graviditeten, mens den i den anden del af studiet udskydes til efter fødslen. Alle screenede får taget en blodprøve forud for det parodontale screeningsbesøg og har en afsluttende undersøgelse for parodontitis i graviditetsuge 35. Desuden udfyldes et spørgeskema om bl.a. livsstil og tandplejevaner. Der tages i alt tre blodprøver under graviditeten, ligesom der tilsendes spørgeskema om barnet efter fødslen.

DISKUSSION – Studiet gennemføres i henhold til bestemmelserne for "Good Clinical Practice" og er godkendt hos Videnskabsetisk Komité i Region Hovedstaden samt af Datatilsynet og af de respektive sygehusledelser, ligesom der indhentes informeret samtykke hos de deltagende gravide. Studiets fund vil blive publiceret i peer-reviewede tidsskrifter og blive formidlet på nationale og internationale konferencer samt via sociale medier.

EMNEORD Periodontitis | pregnancy | inflammation | pregnancy complications | birth outcomes



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:
KAROLINE WINCKLER
karoline.winckler@regionh.dk

PROBE-studiet – parodontal behandling under graviditeten

KAROLINE WINCKLER, cand.scient., ph.d., Enheden for Epidemiologisk Kostforskning, Parker Institut, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

KATHERINE HANSEN-BUKKHAVE, tandlæge, ph.d.-studerende, Enheden for Epidemiologisk Kostforskning, Parker Institut, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

LISE TARNOW, dr.med., Steno Diabetes Center Sjælland

PETER BINDSLEV IVERSEN, programchef, ph.d., Steno Diabetes Center Sjælland

CHRISTIAN DAMGAARD, lektor, ph.d., Odontologisk Institut, Københavns Universitet

SISSE BOLM DITLEV, centerleder, ph.d., Center for Translationel forskning, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

ALLAN KOFOED-ENEVOLDSEN, centerchef, læge, Endokrinologisk Afdeling, Nykøbing Falster Sygehus

SIGNE CAMILLA HJULER DUEHOLM, vicechefjordemoder, Jordemoder, Obstetrisk og gynækologisk afdeling, Holbæk Sygehus

JEANNET LAUENBERG, cheflæge, ph.d., MPG, Afdeling for Kvindesygdomme, Graviditet og Fødsel, Herlev og Gentofte Hospital

BERIT LILIENTHAL HEITMANN, professor, ph.d., Enheden for Epidemiologisk Kostforskning, Parker Institut, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, The Boden Group, Charles Perkins Centre, University of Sydney, Australien, og Institut for Folkesundhedsvidenskab, Almen medicin, Københavns Universitet

► Accepteret til publikation den 1. maj 2024.

Oprindelig publikation: PLOS ONE 2024, May 13.

Tilgængelig fra: URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0302010>

[Online før print]

P

PARODONTITIS ER EN HYPPIGT FOREKOMMENDE MULTIFAKTORIEL inflammatorisk sygdom i tændernes støttevæv, som ubehandlet kan medføre tandtab. Parodontitis kan af tandfagligt personale diagnosticeres tidligt, mens patienter uden tilknytning til tandplejesystemet typisk først opdager, at de lider af parodontitis, når sygdommen er meget fremskreden. På trods heraf er der et

gode potentiale for at forebygge sygdommen (1,2).

Parodontal inflammation initieres af bakteriel plak på tænderne, og hos genetisk disponerede patienter resulterer det i et destruktivt immunrespons med nedbrydning af fæste og den tandbærende kæbeknogle (1). Parodontitis medfører øget systemisk lavgraderet inflammation og bidrager derigennem til det inflammatoriske drev i sygdomme udenfor mundhulen såsom type 2-diabetes og hjerte-kar-sygdomme (3-5). Parodontitis hos gravide er vist at øge risikoen for gestationel diabetes (6) og patologiske forstyrrelser relateret til placenta, som kan resultere i udvikling af præeklamsi, for tidlig fødsel og lav fødselsvægt (7).

Omvendt er genetisk disponerede gravide kvinder også i øget risiko for at udvikle parodontitis som følge af de hormonelle og immunologiske forandringer, der er relateret til graviditetstilstanden (8). Desuden er de immunologiske ændringer under graviditet afgørende for at drive den dysbiotiske forandring i det orale mikrobiom, som opstår under graviditeten (9). Adskillige studier har forbundet en lavgraderet systemisk inflammation med parodontitis, også under graviditet, med en øget vaskulær permeabilitet, forhøjede niveauer af inflammationsmarkører og ændringer i sammensætningen af den parodontale mikrobiota (10,11). Som konsekvens kan parodontitis hos den gravide kvinde påvirke afkomets sundhed gennem flere mekanismer, herunder eksponering for øget inflammatorisk belastning og etablering af en dysbiose i det intrauterine mikromiljø, samt lede til epigenetiske forandringer hos afkommet (11).

Parodontitis kan i vid udstrækning forebygges eller minimeres ved at opretholde en god mundhygiejne i løbet af graviditeten. Regelmæssig tilknytning til tandplejen er i sig selv en sundhedskompetence, og i tillæg får den gravide mulighed for tidlig diagnostik og behandling af parodontitis, hvilket også forbedrer prognosen for succesfuld behandling heraf.

Prævalensen af parodontitis hos danske gravide er ikke systematisk opgjort, hvilket forhindrer fuldt overblik over sygdommens omfang i denne gruppe. I de få eksisterende studier varierer prævalensen ligeledes signifikant fra mellem 12 % (12) og 61 % (13). Den store variation skyldes formentlig delvist forskellige definitioner af parodontitis gennem tiden og på tværs af lande (14).

Optimal mundhygiejne og gode tandplejevaner bliver stadig nedprioriteret, og tal fra den Danske Tandlægeforening viser, at op mod 40 % af danske kvinder i den fødedygtige alder (18-39 år) ikke går regelmæssigt til tandlægen (1). Det fremgår yderligere af tandlægenes refusionssystem fra 2017, at Region Sjælland er den region i landet med den højeste andel kvinder diagnosticeret med parodontitis (diagnosekode 1011). Fæstetab på 2 mm eller mere, ledsaget af tegn på inflammation i gingiva (blødning, pusflåd fra pochebunden) på samme site udløser diagnosen parodontitis. I alt 25 % af de kvinder (18-39 år), der regelmæssigt gik til tandlæge i Region Sjælland, blev i 2017 diagnosticeret med parodontitis. Der foreligger ikke tal for forekomsten af parodontitis hos de ca. 40 %, der ikke går regelmæssigt til tandlæge, men da der er en social skævhed i forhold til, om man går til tandlæge, og da der tillige er en social ulighed i tandsundhed, kan man antage, at andelen med parodontitis blandt personer, der ikke går til tandlæge, formentlig er højere end blandt dem, der gør.

Hvis parodontitis efterlades ubehandlet, kan de forhøjede niveauer af inflammatoriske mediatorer, der produceres som respons på parodontitisassocierede bakterier og toksiner, bidrage yderligere til den systemisk lavgraderede inflammation med forhøjede cirkulerende cytokiner, såsom tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-8 og IL-1 β . Den parodontitisassocierede bakterie *Porphyromonas gingivalis* er fundet i fostervandet hos kvinder med præterm fødsel samt i placenta hos kvinder, der havde en intrauterin infektion (15,16).

En nyere systematisk gennemgang tyder på, at parodontitis under graviditeten kan øge risikoen for præmatur fødsel (fødsel før graviditetsuge 37) og lav fødselsvægt (under 2.500 g) (17,18). Undersøgelser antyder, at behandling under graviditeten kan mindske risikoen for præmatur fødsel, lav fødselsvægt og potentielt også reducere risikoen for både præeklamsi og graviditetsrelaterede sygdomme (16,19). De biologiske mekanismer, der forbinder parodontitis med ugunstige graviditetsudfald, er endnu ikke fuldt forstået (20), men skyldes formentlig, at den systemiske inflammation forårsaget af parodontitis påvirker moderkagens funktion og dermed risikoen for negative graviditetsudfald (21).

Langsigtet risiko og omkostninger relateret til præmaturitet

Børn, der er født for tidligt eller med lav fødselsvægt, er i større risiko for spædbarnsdød (22) samt tidlige respiratoriske og gastrointestinale infektioner, hvilket fører til hyppigere kontakt til sundhedsvæsenet samt flere og længere hospitalsindlæggelser (23). Ny forskning viser endvidere en stærk sammenhæng mellem lav fødselsvægt og udvikling af type 2-diabetes senere i livet samt udvikling af diabetiske følgesygdomme (24). Endvidere ses en tidligere debut af type 2-diabetes og et mere alvorligt og medicinkrævende sygdomsforløb hos personer født med lavere fødselsvægt sammenlignet med personer født med højere fødselsvægt (25). Endelig viser studier stærke associationer mellem udvikling af gestationel diabetes mellitus (GDM) og senere udvikling af type 2-diabetes (26).

En engelsk undersøgelse fra 2006 vurderede, at et præmaturt barn (født før graviditetsuge 37) koster sundhedsvæsenet i gennemsnit 136.191 kr. mere indtil dets 18. år end et barn født til termin (27,28). Samme validerede "economic burden of illness"-model er brugt i et canadisk studie fra 2014, som fandt, at denne udgift var 51.136 kr. fra fødsel til barnets 10. år. Studiet inkluderede både direkte medicinske udgifter, forældres udgifter, uddannelsesomkostninger samt omkostninger ved præmaturitet (29). Udover de direkte omkostninger bør indirekte omkostninger, fx ved forældres tabte arbejdsfortjeneste, også indgå i de sundhedsøkonomiske overvejelser. Der findes ikke tilsvarende danske analyser, men det antages, at disse internationale tal giver en indikation for omkostninger i en dansk kontekst, også selv om de præsenterede estimater er fra henholdsvis 2006 og 2014.

Formål

Formålet med PROBE-studiet er at forbedre den parodontale sundhed hos gravide og samtidig bidrage til at forebygge ►

forekomsten af negative graviditets- og fødselsudfald (for tidlig fødsel, lav fødselsvægt, risiko for udvikling af præeklamsi og gestationel diabetes). Desuden at forstå de inflammatoriske, metaboliske og hormonelle mekanismer, der forbinder parodontitis med disse ugunstige graviditets- og fødselsudfald.

De folkesundhedsmæssige implikationer af forskningsprojektet er potentielt vidtrækkende, idet dets resultater kan have gavnlig betydning for både mor og barn på flere parametre samt tillige kan forventes at bidrage til reducerede sundhedsomkostninger.

METODE

Design og forsøgsdeltagere

PROBE-studiet udfoldes i et kontrolleret interventionsdesign. Alle gravide, der kommer til nakkefoldsscanning på Holbæk Sygehus eller Nykøbing Falster Sygehus, bliver inviteret til at deltage i forskningsprojektet og får tilbudt en parodontal forundersøgelse. De gravide, som til forundersøgelsen bliver diagnosticeret med parodontitis, bliver inviteret til deltagelse i interventionsprojektet. Studiet indeholder en interventionsdel og en kontrol del. I begge dele tilbydes standardbehandling for parodontitis. I interventionsdelen af studiet tilbydes behandlingen under graviditeten, mens behandlingen i kontrol delen af studiet udskydes til efter fødslen. Fælles for begge behandlingsarme er, at der ligger et screeningsbesøg med parodontal undersøgelse i uge 13-20 og et opfølgingsbesøg i graviditetsuge 35-36. Det antages, at studiet skal rekruttere 1.200 gravide i alt for at identificere 600 gravide med parodontitis, svarende til 300 gravide i hver behandlingsarm. Den engelske version af protokollen for studiet er allerede publiceret i PLOS ONE.

Dataindsamling

Den gravide får foretaget op til fem parodontalbehandlinger og får taget tre blodprøver i forbindelse med nakkefoldsscanningen omkring graviditetsuge 11-13 og i graviditetsugerne 20-22 og 35-37. Udover blodprøverne og de parodontale behandlinger indhentes der data om demografi og oplysninger om kost, søvn, mundhygiejne, tandplejevaner, medicinforbrug, anden sygdom, rygevaner, fysisk aktivitet og privatliv i form af fire spørgeskemaer, som den gravide får tilsendt i e-boks. Spørgeskemaerne udsendes i graviditetsuge 13-20 og 34-37 samt to og seks måneder efter fødslen. Spørgeskemaerne efter fødslen omhandler tillige data om barnets vækst, infektioner og ernæring i de første seks måneder, om moderens tilfredshed med at deltage i projektet, eventuelle ændringer i mundhygiejne som følge af deres deltagelse samt om faderens højde, vægt og demografiske data. Herudover er der givet tilladelse til at indhente oplysninger om barnet ved fødslen og fremtidige data omkring vækst, indlæggelser/diagnoser og tandstatus fra registre og journaler. De parodontale behandlinger finder sted på fire forskellige omsorgstændplejeklinikker i Holbæk, Kalundborg, Vordingborg og Maribo, alle i Region Sjælland og tæt på de gravides bopæl, for at øge compliance og facilitere en potentiel implementering af projektet efterfølgende.

Patientinvolvering

Et mindre pilotstudie (30) forud for PROBE-studiet undersøgte årsager til, at gravide ikke går regelmæssigt til tandlæge (defineret som ingen besøg hos tandlægen indenfor de seneste 18 måneder og/eller to eller færre tandlægebesøg indenfor de seneste fem år). Pilotstudiet viste, at de gravide var interesserede i at deltage i interventionsstudiet og mente, at der burde være mere opmærksomhed omkring tandpleje under graviditeten, ligesom de fandt det naturligt, at gratis tandpleje burde blive implementeret som en fast del af svangreomsorgen. Studiet viste ligeledes, at de primære årsager, kvinderne angav for ikke at gå regelmæssigt til tandlæge, var manglende økonomi og lav prioritering af tandsundhed.

Sundhedsøkonomi

At tilbyde gratis tandlægehjælp under graviditeten i Danmark kan vise sig at være en mulig strategi til at reducere nogle af de negative graviditets- og fødselsudfald i Danmark. Det vil derfor i forbindelse med projektet blive vurderet, om det er omkostningseffektivt at tilbyde gratis tandlægehjælp under graviditeten, både i forhold til den gravide og i forhold til barnet, og på længere sigt for samfundet. For at vurdere dette er der planlagt en sundhedsøkonomisk analyse baseret på studiets resultater.

Udfaldsmålninger

De primære udfaldsmålninger består af gestationslængde (dage) og fødselsvægt (g). Sekundære udfaldsmålninger indeholder risikomarkører for præeklamsi (defineret som hypertension ledsaget af proteinuri) og gestationel diabetes (defineret som glukoseintolerance diagnosticeret for første gang under graviditet). Langsigtede udfaldsmålninger omfatter barnets vækst, infektioner, brug af medicin og hospitalsindlæggelser. Disse målninger vil blive indsamlet fra den praktiserende læge, registre og fra sundhedsjournaler indtil toårsalderen.

Parodontal status og -behandling

Undersøgelser og behandlinger i interventions- og kontrolarmene bliver varetaget og gennemført af den samme tandlæge. Parodontitis diagnosticeres ud fra nyeste klassifikation vedtaget i 2017 (31) og defineres som en tilstand med et fæstetab på mindst 1 mm approksimalt på mindst to tænder, som ikke er nabotænder, eller hvis der kan konstateres fæstetab på mindst 3 mm facialt eller lingvalt på mindst to tænder. Parodontitis inddeles i fire stadier (I-IV) efter sværhedsgrad, og hvert stadium inddeles yderligere i tre grader (A, B, C) efter progressionshastighed. Desuden angives, hvor udbredt sygdommen er i tandsættet: Plakindeks (PI), blødning ved pochemåling (BOP), pochedybde og fæstetab bliver målt ved baseline i graviditetsuge 11-20 og igen ved graviditetsuge 35-36 og beregnes efter gældende standard (32). PI vil blive målt til hvert behandlingsbesøg (op til fire behandlinger pr. deltager før graviditetsuge 35).

Blodprøver og salivaprøver

Alle rekrutterede kvinder vil få taget en blodprøve på deres respektive fødested, dvs. på Klinisk Biokemisk Afdeling på enten Holbæk eller Nykøbing Falster Sygehus. Prøver af centrifugeret

og isoleret plasma opbevares hos Region Sjællands Biobank for senere analyse. Blodprøveanalyserne vil blive udført på Center for Translational Forskning, Bispebjerg Hospital. Blodprøverne tages på tre tidspunkter under graviditeten, ved baseline i graviditetsuge 11-13 (fra alle rekrutterede gravide, n = 1.200) og i graviditetsuge 20-22 og i graviditetsuge 35-37 fra alle inkluderede gravide (n = 600). Inflammatoriske markører IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-17 α , og TNF- α , hormoner (insulin, leptin, growth differentiation factor (GDF)-15, adiponectin, resistin). Glykæmiske markører, haemoglobin A1c (HbA1c) samt højsensitivt C-reaktivt protein (CRP) bliver løbende analyseret samme dag, som blodprøven bliver taget. Proceduren er ens for både interventions- og kontrolgruppen. Alle gravide, der screenes fra februar 2024 og indtil endt dataindsamling, vil blive bedt om at aflevere en stimuleret salivaprøve (1 ml) ved det første besøg hos tandlægen med henblik på senere bestemmelse af mundhulens specifikke bakterier og bakterier med særlig betydning for udvikling af parodontitis (*P. gingivalis*). Alle gravide i interventionen vil tillige aflevere yderligere en salivaprøve (1 ml) ved det sidste besøg hos tandlægen i graviditetsuge 35-37.

Styrkeberegning

En styrkeberegning er blevet foretaget forud for studiets start for at beregne, hvor mange gravide der minimalt skal indrulleres, for at studiets resultater har tilstrækkelig styrke. Minimale målbare effekter for de primære udfaldsmål, gestationslængde (dage) og fødselsvægt (g) med 80 % power og et signifikansniveau på 0,05, med forventet deltagelse af 600 gravide (antal indrullerede) eller 400 gravide (200 gravide med frafald og eller manglende datainformation), er præsenteret i tabellen nedenfor (Tabel 1):

Udfald	Forventet gennemsnit (SD)	Minimal målbar effekt (n = 600)	Minimal målbar effekt (n = 400)
Gestationslængde (dage)	272 (9)	2,1	2,5
Fødselsvægt (g)	3490 (567)	130	159

Tabel 1. Oversigt over styrkeberegning ved inklusion af 600 gravide og 400 gravide med gestationslængde og fødselsvægt som udfald.

Table 1. Power calculation of 600 and 400 included pregnant women and length of gestation and birth weight as outcome measures.

Statistik

Baselinekarakteristika af de gravide vil blive opsummeret ved brug af deskriptiv statistik (gennemsnit og standard deviation for normalfordelte kontinuerte variable, median og range for ikkenormalfordelte variable, frekvens og proportioner for kategoriske/binære variable) for både interventions- og kontrolgruppen. Alle analyser vil blive udført ud fra "intention-to-treat"-tilgangen, hvor alle patienter inkluderes i analysen uanset frafald eller afvigelse fra studiets protokol med last "measurement carried forward". Effekten af den pa-

Klinisk relevans

For tidlig fødsel er en af de hyppigste årsager til neonatal mortalitet, morbiditet og blivende skrøbelighed og handicap. Vi undersøger, om behandling af parodontitis under graviditeten kan bidrage til, at færre børn fødes for tidligt. Vi håber med dette arbejde tillige at bidrage til, at tandsundhed og -pleje under graviditeten vil blive sat på den politiske dagsorden i Danmark. Da systematisk undersøgelse og behandling for parodontitis i graviditeten let bør kunne etableres, håber vi, at projektet vil få betydning for fremtidig folkesundhed på det odontologiske område.

rodontale behandling vil blive analyseret ved regressionsanalyser justeret for relevante "confounders". Ændringer i hormonelle, metaboliske og inflammatoriske markører for begge behandlingsarme vil også blive testet med samme statistiske analyser. For at undersøge effekten af interventionen vil interaktionsanalyser (inflammatoriske og hormonelle markører, glykæmisk kontrol og parodontal status) samt ANOVA-analyser gennemføres. Statistisk software (SPSS (version 19, Chicago IBM)) vil blive anvendt; P-værdi < 0,05 betragtes som statistisk signifikant.

DISKUSSION

Studiet er godkendt hos De Videnskabetiske Komitéer for Region Hovedstaden (journal nummer H-20083249), anmeldt hos Clinical Trials.gov (NCT06110143) og hos Styrelsen for Datasikkerhed.

Projektets dataindsamling forventes at være afsluttet ultimo 2025, hvorefter en række planlagte artikler vil blive udarbejdet og søgt publiceret i peer-reviewede tidsskrifter, herunder Tandlægebladet, samt præsenteret ved nationale og internationale konferencer. Derudover vil resultaterne blive kommunikeret via sociale medier, præsenteret ved akademiske møder og delt i relevante netværk. Platformen REDCap, en GDPR-sikker platform til opbevaring af persondata, bliver brugt til at indsamle information om deltagernes demografi, målinger fra de parodontale undersøgelser og data genereret fra de fire spørgeskemaer.

Når forskningsprojektet er afsluttet, forventes studiets resultater at kunne bidrage til at øge den politiske bevågenhed omkring betydningen af parodontalbehandling før og under graviditeten, muligvis som et oplæg til en dialog om implementering af gratis tandpleje til sårbare gravide i Danmark. Den sundhedsøkonomiske analyse forventes at kunne give indikationer af, om en sådan implementering er omkostningseffektiv. Indlejringen af forskningsprojektet i den eksisterende omsorgstandpleje og svangreomsorg giver en mulig god model for, at projektets resultater senere kan implementeres.

Projektets resultater forventes at kunne:

- Give en mere dybtgående forståelse af effekten af parodontal behandling på ugunstige gaviditets- og fødselsudfald hos danske gravide kvinder med parodontitis. ▶

- Give indgående kendskab til betydningen af ændringer i relevante inflammatoriske markører.
- Følge behandlingseffekterne på en række udfaldsparametre hos barnet (vækst, infektioner, brug af medicin og indlæggelser) over tid.

TAK

Projektgruppen vil gerne takke deltagerne, de gravide kvinder, i studiet for deres deltagelse. En stor tak skal også lyde både til lægesekretærerne på svangreambulatorierne på Holbæk og Nykøbing Falster Sygehus for deres store indsats med rekruttering af patienter samt til de deltagende tandklinikker for deres samarbejde. ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

THE PROBE STUDY – PERIODONTAL TREATMENT DURING PREGNANCY

INTRODUCTION AND AIM – Pregnancy increases the risk of periodontitis, due to increased levels of progesterone and oestrogen, and is associated with development of adverse pregnancy- and birth related outcomes. The aim of this study is to determine, whether periodontal treatment during pregnancy can reduce low grade systemic inflammation and thereby lower the risk of adverse pregnancy- and birth related outcomes.

MATERIALS AND METHODS – The PROBE study is a controlled intervention study conducted among 600 pregnant women with periodontitis. The women are recruited among all pregnant women at two Danish hospitals in Region Zealand during their nuchal translucency scan and are subsequently

screened for periodontitis. The intervention group includes 300 pregnant women, who are offered state-of-the-art periodontal treatment during pregnancy. The control group includes additional 300 pregnant women, who are offered periodontal treatment after giving birth. Inflammatory, hormonal and glycaemic markers are collected from all screened women and further during pregnancy week 20 and pregnancy week 35 for women enrolled in the intervention.

DISCUSSION – Approval was granted by the regional Ethics Committee and the Danish Data Protection Agency. The study is conducted in accordance with the Helsinki Declaration and guidelines for Good Clinical Practice. The study's findings will be published in peer reviewed journals and disseminated at national and international conferences and through social media.

LITTERATUR

1. Rosing K, Christensen LB, Damgaard C. Periodontal care attendance in Denmark in 2012-2016 – a nationwide register-based study. *Acta Odontol Scand* 2022;80:264-72.
2. Rosing K, Leggett H, Csikar J et al. Barriers and facilitators for prevention in Danish dental care. *Acta Odontol Scand* 2019;77:439-51.
3. Tonetti MS, Van Dyke TE. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on periodontitis and systemic diseases. *J Clin Periodontol* 2013;40 (Supp 14):S24-9.
4. Wu CZ, Yuan YH, Liu HH et al. Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *BMC Oral Health* 2020;20:204.
5. Sanz M, Del Castillo AM, Jepsen S et al. Periodontitis and cardiovascular diseases. consensus report. *Glob Heart* 2020;15:1.
6. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res* 2004;83:156-60.
7. Bi WG, Emami E, Luo ZC et al. Effect of periodontal treatment in pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021;34:3259-68.
8. Zachariassen RD. The effect of elevated ovarian hormones on periodontal health: oral contraceptives and pregnancy. *Women Health* 1993;20:21-30.
9. Cullinan MP, Seymour GJ. Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough? *Periodontol* 2000 2013;62:271-86.
10. Zi MY, Longo PL, Bueno-Silva B et al. Mechanisms involved in the association between periodontitis and complications in pregnancy. *Front Public Health* 2015;2:290.
11. Starzyńska A, Wychowański P, Nowak M et al. Association between maternal periodontitis and development of systematic diseases in offspring. *Int J Mol Sci* 2022;23:2473.
12. Borgo PV, Rodrigues VA, Feitosa AC et al. Association between periodontal condition and subgingival microbiota in women during pregnancy: a longitudinal study. *J Appl Oral Sci* 2014;22:528-33.
13. Usin MM, Tabares SM, Parodi RJ et al. Periodontal conditions during the pregnancy associated with periodontal pathogens. *J Investig Clin Dent* 2013;4:54-9.
14. Manau C, Echeverria A, Agueda A et al. Periodontal disease definition may determine the association between periodontitis and pregnancy outcomes. *J Clin Periodontol* 2008;35:385-97.
15. León R, Silva N, Ovalle A et al. Detection of *Porphyromonas gingivalis* in the amniotic fluid in pregnant women with a diagnosis of threatened premature labor. *J Periodontol* 2007;78:1249-55.
16. Boggess KA, Beck JD, Murtha AP et al. Maternal periodontal disease in early pregnancy and risk for a small-for-gestational-age infant. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1316-22.
17. Chambrone L, Guglielmetti MR, Pannuti CM et al. Evidence grade associating periodontitis to preterm birth and/or low birth weight: I. a systematic review of prospective cohort studies. *J Clin Periodontol* 2011;38:795-808.
18. Matevosyan NR. Periodontal disease and perinatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:675-86.
19. Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP et al. Progressive periodontal disease and risk of very

- preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2006;107:29-36.
20. Daalderop LA, Wieland BV, Tomisin K et al. Periodontal disease and pregnancy outcomes: overview of systematic reviews. *JDR Clin Trans Res* 2018;3:10-27.
 21. Bobetsis YA, Graziani F, Gürsoy M et al. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. *Periodontol 2000* 2020;83:154-74.
 22. Lain SJ, Nassar N, Bowen JR et al. Risk factors and costs of hospital admissions in first year of life: a population-based study. *J Pediatr* 2013;163:1014-9.
 23. Stephens AS, Lain SJ, Roberts CL et al. Hospitalisations from 1 to 6 years of age: effects of gestational age and severe neonatal morbidity. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2015;29:241-9.
 24. Wibaek R, Andersen GS, Linneberg A et al. Low birthweight is associated with a higher incidence of type 2 diabetes over two decades independent of adult BMI and genetic predisposition. *Diabetologia* 2023;66:1669-79.
 25. Hansen AL, Thomsen RW, Brøns C et al. Birthweight is associated with clinical characteristics in people with recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetologia* 2023;66:1680-92.
 26. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773-9.
 27. Le QA, Eslick GD, Coulton KM et al. Differential impact of periodontal treatment strategies during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Dent Pract* 2022;22:101666.
 28. Mangham LJ, Petrou S, Doyle LW et al. The cost of preterm birth throughout childhood in England and Wales. *Pediatrics* 2009;123:e312-27.
 29. Johnston KM, Gooch K, Korol E et al. The economic burden of prematurity in Canada. *BMC Pediatr* 2014;14:93.
 30. Winckler K, Rasmussen MU, Laugenborg J et al. Barriers for why pregnant women do not visit a dentist on a regular basis: using group concept mapping methodology. *Acta Odontol Scand* 2024;83:30-37.
 31. Klausen B, Holmstrup P. Ny klassifikation af parodontal sygdom. *Tandlægebladet*. 2018;122:1060-7.
 32. Löe H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *J Periodontol*. 1967;38 (Supp):610-6.