

ABSTRACT

INTRODUKTION OG FORMÅL – Parodontitis og aldersrelateret maculadegeneration (AMD) er begge udbredte og alvorlige sygdomme med inflammationsbiologiske fællestræk. AMD er en nethindesygdom, hvor der akkumuleres affaldsstoffer i macula, som fører til synstab. Det er den mest udbredte årsag til blindhed i vestlige lande. Ved begge tilstande ses forhøjede niveauer af systemiske inflammatoriske markører. Formålet med denne systematiske oversigtsartikel og metaanalyse var at undersøge et potentielt overlap i forekomsten af parodontitis og AMD.

MATERIALE OG METODER – Der blev gennemført en systematisk søgning i 11 videnskabelige databaser efter studier, der undersøgte sammenhængen mellem diagnosticeret parodontitis og prævalent eller incident AMD. Studievalg, dataekstraktion og biasevaluering blev udført i henhold til PRISMA-retningslinjerne.

RESULTATER – Syv studier med i alt 149.217 personer blev inkluderet. Studierne varierede i design, diagnosticering og definitioner af både parodontitis og AMD. Metaanalysen viste en signifikant association mellem parodontitis og AMD (odds ratio 1,42; 95 % CI: 1,12-1,78; P = 0,003).

KONKLUSION – Parodontitis er associeret med AMD. Denne sammenhæng er vigtig at kende, da parodontitis kan forebygges og behandles, i modsætning til de ikkemodificerbare faktorer til AMD, såsom genetisk disposition og alder. Et øget fokus på tandsundheden hos patienter i risikogrupper for at udvikle AMD kan potentielt forebygge og bremse udviklingen af både tandtab og blindhed.

EMNEORD Periodontitis | age-related macular degeneration | inflammation | association | meta-analysis



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:
SOPHIE BOBERG-ANS
sophie.boberg-ans@rsyd.dk

Parodontitis og aldersrelateret maculadegeneration – systematisk oversigtsartikel og metaanalyse

SOPHIE BOBERG-ANS, tandlæge, Nord Specialtandlæger, Kongens Lyngby, og Kæbekirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital, og Klinisk Institut, Syddansk Universitet

FREDERIKKE ARNOLD-VANGSTED, tandlæge, Odontologisk Institut, Københavns Universitet

ANNA BONDE SCHEEL-BECH, hoveduddannelseslæge, Afdeling for Øjensygdomme, Rigshospitalet

LARS CHRISTIAN BOBERG-ANS, hoveduddannelseslæge, Oftalmologisk Afdeling, Region Syddanmark og Øyeafdelingen, Innlandet Hospital Trust, Norge

ANDREAS ARNOLD-VANGSTED, hoveduddannelseslæge, Afdeling for Øjensygdomme, Region Syddanmark, Oftalmologisk Afdeling, Region Syddanmark

CHRISTIAN JAKOBSEN, cheftandlæge, Kæbekirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital

KASPER STOKBRO, forskningsansvarlig overtandlæge, ph.d., specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi, klinisk lektor, Afdelingen for Kæbekirurgi, Odense Universitetshospital, og Institut for Klinisk Forskning, Syddansk Universitet

YOUSIF SUBHI, speciallæge i oftalmologi, klinisk lektor, ph.d., Institut for Klinisk Forskning, Syddansk Universitet, Oftalmologisk afdeling, Rigshospitalet, og Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet

Artiklen er oprindeligt publiceret i J Pers Med 2025;15:145.

[Online før print]

PARODONTITIS er en kronisk inflammatorisk sygdom, som medfører tab af alveolær knogle og i sidste ende tandtab (1). Flere studier har vist, at parodontitis er forbundet med systemisk lav grad af inflammation, hvor proinflammatoriske mediatorer, såsom interleukin-1, interleukin-6 og tumor-nekrose-faktor-alfa, frigives til kredsløbet og medfører forhøjede niveauer af C-reaktivt protein (1-8).

Denne type inflammation er associeret til en række systemiske sygdomme, herunder metaboliske sygdomme (fx diabetes mellitus) og kardiovaskulære sygdomme (fx aneurismer, forhøjet blodtryk o.l.) (3).

Aldersrelateret maculadegeneration (AMD) er den hyppigste årsag til irreversibelt synstab blandt ældre i den vestlige verden (9). Tilstanden inddeles i en tør og våd form, og oftest udvikler den tørre form sig til den våde. Den tørre type skyldes gradvis celledød i macula grundet ophobning af lipoproteiner, mens den våde type opstår ved utætte blodkar, som danner væske under nethinden (10,11). Symptomerne viser sig som synsnedsættelse og billedforvrængning. Sygdommens ætiologi er kompleks og involverer en kombination af genetisk disposition, aldersbetingede ændringer i både retina og immunsystemet samt systemisk lav grad af inflammation (12-22).

Kronisk lav grad af inflammation er således fundamental ved både parodontitis og AMD. Sammenhængen kan skyldes en fælles patofysiologisk virkningsmekanisme udløst af en lav grad af inflammation eller patientrelaterede faktorer, som påvirker kroppens respons på den lave grad af inflammation. Genetiske faktorer og høj alder kan ikke ændres, mens parodontitis er en tilstand, der kan behandles og potentielt elimineres. Sammenhængen mellem de to sygdomme kan potentielt have klinisk betydning, men yderligere forskning er nødvendig for at afgøre, om en individualiseret tilgang til forebyggelse af parodontitis kan nedsætte risikoen for AMD.

Formålet med denne systematiske oversigtsartikel og metaanalyse er at sammenfatte den eksisterende litteratur og beregne et samlet estimat for den statistiske association mellem parodontitis og AMD.

METODE

Denne undersøgelse blev udført som en systematisk litteraturgennemgang med metaanalyse af inkluderede studier. Arbejdet fulgte retningslinjerne i Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions og blev udført i overensstemmelse med Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (23,24). Protokollen blev registreret i PROSPERO (journalnummer CRD42025643558). Ifølge dansk lovgivning kræver systematiske litteraturgennemgange ikke godkendelse fra en videnskabsetisk komité.

Søgestrategi og udvælgelse af studier

Den 16. december 2024 blev der udført en systematisk søgning i 11 videnskabelige databaser: PubMed, Embase, Cochrane Central, Web of Science, BIOSIS Previews, Current Contents Connect, Data Citation Index, Derwent Innovations Index, KCI-Korean Journal Database, Preprint Citation Index, ProQuest Dissertations & Theses Citation Index og Scielo Citation Index. Søgningen omfattede alle tilgængelige studier i databaserne fra oprettelsen til søgedatoen.

Titler og abstracts blev gennemgået for dubletter og studier, der ikke opfyldte inklusionskriterierne, hvorefter potentielt relevante artikler blev vurderet i fuld tekst. Inklusionskriterierne omfattede studier af voksne mennesker, hvor der var diagnosticeret parodontitis, og hvor prævalent eller incident AMD var angivet som udfald. Alle observationsstudier (tværnsnits-, casekontrol- og kohortestudier) blev inkluderet, mens kasuistikker, konference-resuméer og ikkefagfællebedømte studier blev ekskluderet. Kun engelsksprogede artikler blev inkluderet (Fig. 1).

FAKTABOKS 1

Hvad er AMD?

Aldersrelateret maculadegeneration (AMD) er en øjensygdom, der rammer nethindens macula (skarpsynscenter). Ved AMD bliver de lysfølsomme celler i macula langsomt beskadiget, ofte pga. aldersbetingede forandringer og betændelseslignende processer i øjets væv. I begyndelsen ses små gule aflejringer (druser), som kan udvikle sig til to former af sygdommen:

- Tør AMD, hvor cellerne i macula langsomt går til grunde.
- Våd AMD, hvor utætte blodkar vokser ind under nethinden og giver hurtigere synstab.

AMD er den hyppigste årsag til svær synsnedsættelse hos ældre i den vestlige verden. Tidlig opsporing, rygestop, sund kost og et velreguleret blodtryk kan bl.a. nedsætte risikoen for sygdommens udvikling.

FAKTABOKS 2

Parodontitis og AMD – to sygdomme med fælles inflammationsfor tegn

Parodontitis er en kronisk tandkødssygdom, som fører til knogletab og systemisk lav grad af inflammation. Ny forskning viser, at denne inflammation kan øge risikoen for aldersrelateret maculadegeneration (AMD), som er den hyppigste årsag til blindhed hos ældre.

En systematisk gennemgang af syv studier (over 149.000 deltagere) viser, at personer med parodontitis har ca. 40 % øget risiko for AMD. Da parodontitis er behandlingsbar, kan et tæt samarbejde mellem tandlæger og øjenlæger bidrage til en mere målrettet forebyggelse af AMD. Fokus på mundhygiejne og regelmæssig tandpleje kan dermed få betydning langt ud over det orale helbred.

Dataudtræk og kvalitetsvurdering

Studiernes resultater blev indsat i standardiserede skemaer med oplysninger om studiedesign, population, diagnostiske metoder for parodontitis og AMD samt resultater. Risiko for ►

Studieudvælgelse (PRISMA)

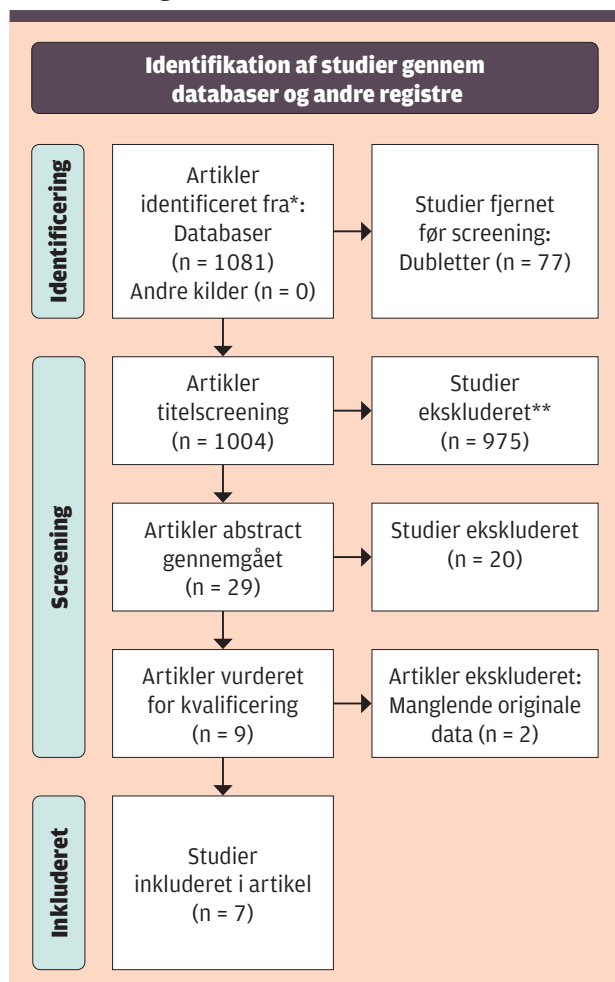


Fig. 1. Udvælgelsesprocessen for de inkluderede studier i den systematiske litteraturgennemgang i henhold til PRISMA-retningslinjerne.

Fig. 1. The study selection process for the systematic literature review according to the PRISMA guidelines.

bias i de enkelte studier blev vurderet med Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)-tjeklisten for tværssnitsstudier (25). Dataudtræk og vurdering af bias blev udført uafhængigt af to forfattere, og uenigheder blev afgjort i samråd med en seniorforfatter.

Statistisk analyse

Data blev udtrukket i standardiserede skemaer, og den statistiske analyse (herunder metaanalyse) blev gennemført i MetaXL 5.3 (EpiGear International, Australien). Den primære effektparameter var sammenhængen mellem parodontitis og AMD udtrykt som odds ratio (OR). Hvor det var muligt, blev OR udtrukket direkte fra de enkelte studier eller beregnet ud fra de rapporterede data. Metaanalysen blev udført ved brug af random effects-modellen for at tage højde for heterogenitet. Risiko for publikationsbias blev vurderet med funnel-plot, og robustheden af estimatet blev testet ved hjælp af en sensitivitetstest, hvor hvert studie blev fjernet enkeltvis.

GENNEMGANG AF FORELIGGENDE VIDENSKABELIG LITTERATUR

I alt syv studier opfyldte inklusionskriterierne og blev inkluderet i den kvalitative og kvantitative analyse, svarende til i alt 149.217 deltagere (Fig. 1) (26-32). Seks studier var prospektive, og ét var retrospektivt. Fem studier anvendte et tværssnitsdesign, og to var casekontrolstudier. Studierne var udført i USA, Finland, Italien, Sydkorea, Storbritannien og Taiwan. Deltagerens gennemsnitsalder varierede fra 56 til 76 år (Tabel 1).

De diagnostiske metoder for at fastslå parodontitis varierede betydeligt mellem studierne. Fire studier anvendte kliniske tandundersøgelser med vurdering af fæstetab, pochemål og radiologisk knogletab, mens to studier benyttede spørgeskemaer, og ét studie anvendte nationale registerdata baseret på ICD-diagnosekoder. Diagnosen af AMD blev typisk baseret på fundusfotografi eller optisk kohærenstomografi (OCT) i de nyere studier, mens to studier anvendte selvrapporterede oplysninger eller diagnosekoder (Tabel 2) (27,30).

Oversigt over inkluderede studier

Reference	Land	Studiedesign	Studiepopulation	Deltagerkarakteristika
Di Spirito et al., 2021	Italien	Casekontrol-studie	80 deltagere	Gennemsnitsalder 73 år, 63 % kvinder
Karesvuo et al., 2013	Finland	Tværssnitsstudie	1.751 deltagere	Gennemsnitsalder 66 år, 70 % kvinder
Klein et al., 2008	USA	Tværssnitsstudie	5.887 deltagere	Gennemsnitsalder 61 år
Shin et al., 2017	Sydkorea	Tværssnitsstudie	13.072 deltagere	Gennemsnitsalder 64 år, 62 % kvinder
Sun et al., 2020	Taiwan	Registerkohorte	83.322 deltagere	Gennemsnitsalder 60 år, 51 % kvinder
Wagley et al., 2015	USA	Tværssnitsstudie	8.208 deltagere	68 % > 60 år, 52 % kvinder
Wagner et al., 2024	Storbritannien	Tværssnitsstudie	36.897 deltagere	Gennemsnitsalder 56 år, 54 % kvinder

Tabel 1. Tabellen viser en samlet oversigt over de inkluderede studier med land, studiedesign, population og deltagerkarakteristika.

Table 1. The table presents an overview of the included studies, including country, study design, population, and demographics.

Diagnostiske metoder for parodontitis og AMD

Reference	Diagnose af parodontitis	Diagnose af AMD	Kommentar
Di Spirito et al., 2021	Klinisk undersøgelse og røntgen (fæste- og knogletab)	OCT og klinisk fundus-vurdering	Viste klar sammenhæng mellem svær parodontitis og AMD
Karesvuo et al., 2013	Panorama-røntgen	Selvrappor- teret AMD-status	Risiko for recall bias
Klein et al., 2008	Spørgeskema om tandstatus	Fundusfoto	Objektiv AMD-vurdering, men usikker tandstatus
Shin et al., 2017	WHO CPI-score ved klinisk undersøgelse	Fundusfoto	Nationalt repræsen- tativt datasæt
Sun et al., 2020	Registerdata (ICD-koder)	ICD-koder	Stor population, men risiko for misklassifikation
Wagley et al., 2015	Klinisk undersøgelse	Fundusfoto	Justeret for socio- økonomi og livsstil
Wagner et al., 2024	Spørgeskema om tandtab og blødning	OCT	Vurderede foto- receptortykkelse som surrogat for AMD

Tabel 2. Tabellen beskriver de anvendte diagnostiske metoder for parodontitis og aldersrelateret maculadegeneration i de respektive studier.
Table 2. The table describes the diagnostic methods used for periodontitis and age-related macular degeneration in each study.

Justerede variabler i analyserne

Reference	Justerede variabler
Di Spirito et al., 2021	Alder, køn, blodtryk, kolesterol
Karesvuo et al., 2013	Alder, diabetes, rygning, systolisk BT, bakterieforekomst
Klein et al., 2008	Alder, køn, etnicitet, center
Shin et al., 2017	Alder, køn, uddannelse, indkomst, rygning, hypertension, CVD, BMI
Sun et al., 2020	Alder, køn, hypertension, diabetes, hyperlipidæmi, astma/COPD, nyresygdom
Wagley et al., 2015	Alder, køn, race, uddannelse, BMI, hypertension, CVD, CRP
Wagner et al., 2024	Alder, køn, etnicitet, diabetes, hypertension, rygning, alkohol, refraktion

Tabel 3. Tabellen viser de variabler, der blev inkluderet i analyserne for at kontrol- lere for konfunderende faktorer.
Table 3. The table lists the variables included in the analyses to adjust for potential confounding factors.

klinisk perspektiv

Aldersrelateret maculadegeneration (AMD) er den hyppigste årsag til blindhed i vestlige lande. Kurativ behandling er ikke mulig, hvorfor forebyggelse er særlig vigtig. Resultater fra dette studie viser, at parodontitis er markant associeret med aldersrelateret maculadegeneration gennem tilstedeværelsen af lav grad af inflammation. Etablering af en association er første skridt på vejen til at fastslå, om der findes en kausalitet mellem de to sygdomme. For klinikerer betyder det, at behandling og forebyggelse af parodontitis kan have betydning for både oral sundhed og samtidig reducere risikoen for synstab hos ældre patienter.

Seks studier justerede for alder, køn og systemiske sygdomme, såsom hypertension og diabetes, for at tage højde for potentielle influerende faktorer (Tabel 3) (27-32). Samlet set vurderes risikoen for bias som lav til moderat på samtlige inkluderede studier ifølge AHRQ-tjeklisten (Tabel 4).

Metaanalyse af sammenhæng mellem parodontitis og AMD

Tre ud af syv inkluderede studier fandt en statistisk signifikant association mellem parodontitis og AMD, mens de resterende studier viste en ikkesignifikant tendens i samme retning (27,30,32). I metaanalysen blev den samlede odds ratio beregnet til 1,42 (95 % konfidensinterval: 1,12-1,78; P = 0,003), hvilket indikerer, at personer med parodontitis har en signifikant øget risiko for at have eller udvikle AMD. Der var anseelig heterogenitet på tværs af studierne ($I^2 = 88\%$), hvilket afspejler forskelle i studiedesign, populationskarakteristika og diagnostiske definitioner (Fig. 2).

Tre studier fandt, at alderen havde en betydning for sammenhængen mellem parodontitis og AMD (29-31). Yngre personer (< 60-65 år) udviste en stærkere sammenhæng mellem AMD og parodontitis, mens sammenhængen var svagere eller ikke signifikant hos ældre deltagere (29,31).

To studier fandt omvendt tegn på en sammenhæng mellem parodontitis og tidlige retinale forandringer (28,32). Et studie fra USA viste, at personer med parodontitis oftere havde pigmentforandringer i retina, som anses for tidlige markører for AMD (28). Ligeledes viste et studie fra England, at personer med udtalt parodontitis havde signifikant tyndere fotoreceptorlag på OCT (32).

Bias og metodologiske begrænsninger

De inkluderede studier var generelt veludviklede, men kvaliteten varierede. De fleste beskrev tydeligt inklusionskriterier, studiedesign og rekrutteringsperiode. Den største kilde til bias var variationen i diagnostiske metoder for både parodontitis og AMD. Enkelte studier baserede sig på selvrapporerede oplysninger om tandstatus eller øjensygdom, hvilket kan føre til fejl i klassifikationen. Desuden var der forskelle i de variable, som blev justeret for i de statistiske analyser – typisk alder, ►

Risiko for bias

Reference	Definerer kilde	Inklusions- og eksklusionskriterier	Angivet tidsperiode	Konsekutiv rekruttering	Kvalitetssikring beskrevet	Forklaring af eksklusioner
Di Spirito et al., 2021	Ja	Ja	Nej	Nej	Nej	Ikke relevant
Karesvuo et al., 2013	Ja	Ja	Ja	Ja	Nej	Ja
Klein et al., 2008	Ja	Ja	Ja	Ja	Nej	Ja
Shin et al., 2017	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Sun et al., 2020	Ja	Ja	Ja	Ja	Nej	Ikke relevant
Wagley et al., 2015	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Wagner et al., 2024	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Tabel 4. Tabellen viser vurderingen af risiko for bias i de inkluderede studier baseret på Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)-tjeklisten. Vurderingen omfatter seks hovedpunkter: definition af datakilde, angivelse af inklusions- og eksklusionskriterier, specificeret tidsperiode, fortløbende rekruttering, beskrivelse af kvalitetssikring samt forklaring af eventuelle eksklusioner.

Table 4. The table presents the risk of bias assessment of the included studies based on the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) checklist. The evaluation includes six key criteria: defined data source, stated inclusion/exclusion criteria, specified time period, consecutive recruitment, described quality assurance, and explanation of exclusions.

Metaanalyse-forest plot

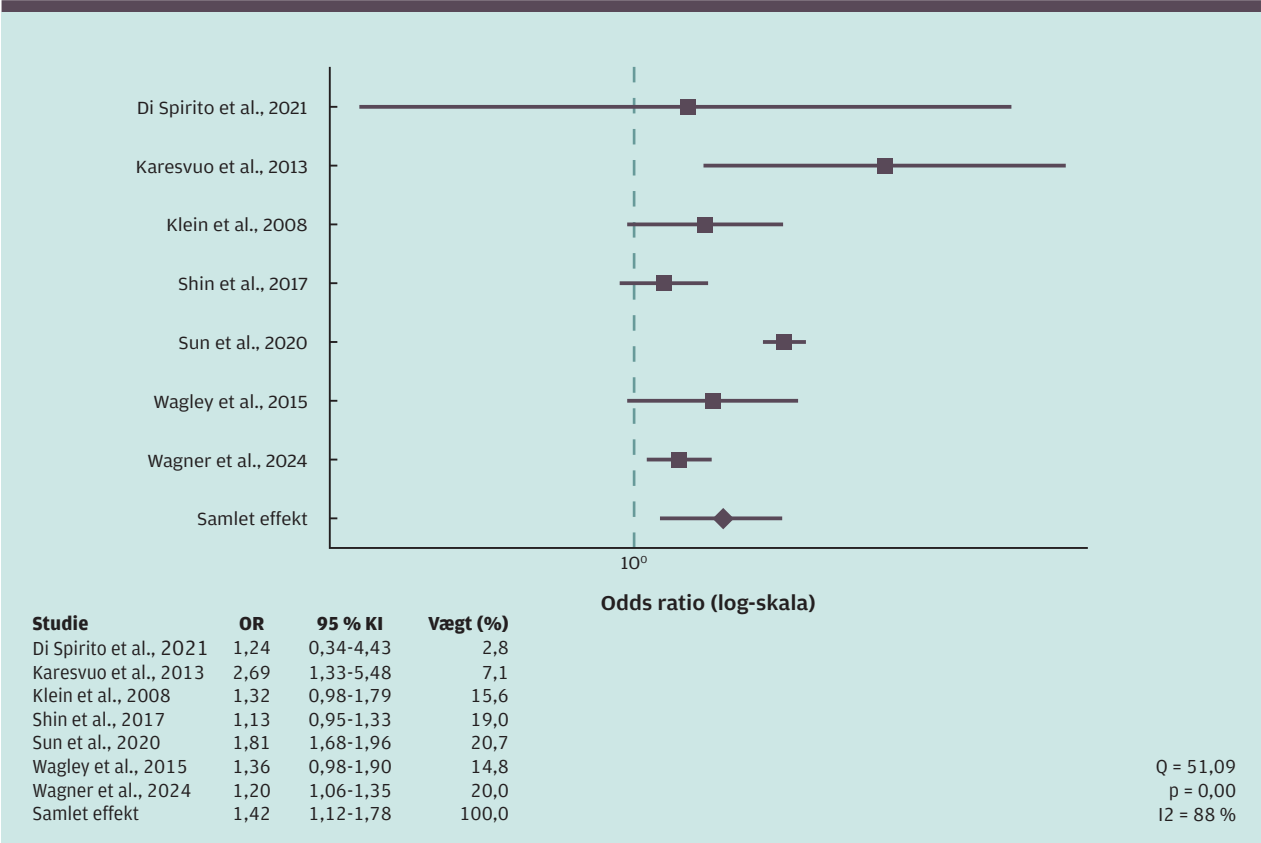


Fig. 2. Forest plot, som viser den samlede estimerede sammenhæng mellem parodontitis og aldersrelateret maculadegeneration. Den samlede odds ratio (OR) var 1,42 (95 % CI: 1,12-1,78; P = 0,003). De enkelte studiers OR-værdier vises som firkanter og den samlede effekt som en diamant.

Forkortelser: OR = odds ratio; CI = konfidensinterval.

Fig. 2. Forest plot showing the pooled estimate of the association between periodontitis and age-related macular degeneration. The summary odds ratio (OR) was 1.42 (95% CI: 1.12 - 1.78; P = 0.003). Individual study estimates are depicted as squares and the summary estimate as a diamond.

Abbreviations: OR = odds ratio; CI = confidence interval.

køn og kardiovaskulære risikofaktorer, men ikke altid livsstilsfaktorer såsom kost, BMI eller rygestatus.

Metaanalysen viste ingen tydelig tegn på publikationsbias, og sensitivitetstests viste, at resultaterne var robuste. Eksklusion af enkelte studier ændrede ikke effektens retning eller størrelsesorden væsentligt.

DISKUSSION

Denne systematiske oversigtsartikel og metaanalyse bekræftede, at der eksisterer en sammenhæng mellem parodontitis og AMD, men kan dog ikke fastslå en direkte årsagssammenhæng. Der foreligger dog en biologisk plausibel forklaring på denne association: Parodontitis medfører systemisk lav grad af inflammation med forhøjede niveauer af C-reaktivt protein og proinflammatoriske cytokiner, som potentielt kan påvirke den okulære mikrocirkulation og fremme inflammatoriske forandringer i retina. Flere studier har ligeledes påvist forhøjede niveauer af nævnte inflammatoriske markører hos patienter med AMD. Det påfaldende aldersmønster, hvor sammenhængen mellem parodontitis og AMD var tydeligst i den yngre befolkningsgruppe, kan skyldes, at andre aldersrelaterede faktorer, såsom vaskulære eller genetiske forhold, overskygger den inflammatoriske effekt af parodontitis i den ældre befolkning. I denne sammenhæng kan parodontitis derfor ses som en tidlig markør for systemisk inflammation.

Lav grad af inflammation er også kendt som en central faktor i den patofysiologiske mekanisme bag både den tørre og våde type AMD (33). Kronisk oral inflammation kan derfor teoretisk bidrage til denne proces gennem vedvarende systemisk cytokinpåvirkning. Den kausale relation kan dog ikke fastslås ud fra

de nuværende data, da væsentlige kriterier såsom tidsmæssig rækkefølge og biologisk evidens endnu ikke er opfyldt (34).

Sammenligning med tidligere oversigtsartikler

Tre tidligere systematiske oversigtsartikler (2019-2021) har rapporteret tilsvarende resultater med odds ratio i intervallet 1,3-1,6 baseret på fire til fem studier med ca. 100.000 deltagere (35-37). Denne oversigtsartikel inkluderede syv studier med ca. 149.000 personer og viste en 42 % øget risiko for AMD blandt personer med parodontitis. Trods det øgede datagrundlag forbliver estimatet stabilt, selv efter justering for væsentlige konfunderende faktorer.

KONKLUSIONER

Denne systematiske oversigtsartikel og metaanalyse viser, at der er en sammenhæng mellem parodontitis og AMD. Den tilgængelige evidens består udelukkende af observationsstudier med metodologiske begrænsninger, herunder variation i diagnostiske kriterier og potentielle konfunderende faktorer. Ikke desto mindre peger den samlede evidensretning på, at kronisk oral inflammation kan spille en rolle i patogenesen ved synstruende AMD.

Parodontitis kan behandles og forebygges i modsætning til genetiske risikofaktorer og alder. Dette vidner om behov for en mere individualiseret og tværfaglig tilgang omkring AMD, hvorfor der opfordres til en markant øget opmærksomhed på tandstatus hos ældre eller genetisk disponerede patienter. Fremtidige prospektive studier og interventionsforsøg bør undersøge, om behandling af parodontitis kan reducere risikoen for udvikling eller progression af AMD. ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

ASSOCIATION BETWEEN PERIODONTITIS AND AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

BACKGROUND AND OBJECTIVE - Periodontitis and age-related macular degeneration (AMD) are both common and clinically significant diseases with shared inflammatory characteristics. AMD is a retinal disease characterized by the accumulation of metabolic waste products in the macula, leading to progressive central vision loss. It is the leading cause of blindness in Western countries. Both conditions are associated with elevated levels of systemic inflammatory markers.

The aim of this systematic review and meta-analysis was to investigate whether a statistical association exists between periodontitis and AMD.

METHODS - A systematic literature search was conducted in 11 scientific databases for studies examining the association

between clinically diagnosed periodontitis and prevalent or incident AMD. Study selection, data extraction, and risk of bias assessment were performed in accordance with PRISMA guidelines.

RESULTS - Seven studies with a total of 149,217 individuals were included. The studies varied in design and in their diagnostic definitions of both periodontitis and AMD. Meta-analysis demonstrated a significant association between periodontitis and AMD (odds ratio 1.42; 95% CI: 1.12 - 1.78; P = 0.003).

CONCLUSIONS - Periodontitis is associated with AMD. This association is clinically relevant, as periodontitis is a preventable and treatable condition, in contrast to non-modifiable AMD risk factors such as age and genetic predisposition. Increased attention to oral health in individuals at risk of AMD may help reduce the likelihood of both tooth loss and vision impairment.

LITTERATUR

- DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17038.
- Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Periodontal inflammation and systemic diseases: an overview. *Front Physiol* 2021;12:709438.
- Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol* 2021;21:426-40.
- Zimmerman MA, Selzman CH, Cothren C et al. Diagnostic implications of C-reactive protein. *Arch Surg* 2003;138:220-4.
- Rifai N. C-reactive protein and coronary heart disease: diagnostic and therapeutic implications for primary prevention. *Cardiovasc Toxicol* 2001;1:153-7.
- Ridker PM, Moorthy MV, Cook NR et al. Inflammation, cholesterol, lipoprotein(a), and 30-year cardiovascular outcomes in women. *N Engl J Med* 2024;391:2087-97.
- Tuomisto K, Jousilahti P, Sundvall J et al. C-reactive protein, interleukin-6 and TNF-alpha as predictors of incident coronary events and total mortality: a population-based prospective study. *Thromb Haemost* 2006;95:511-8.
- Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res* 2016;118:145-56.
- Wong WL, Su X, Li X et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2:e106-16.
- Roziog MP, Durhuus JA, Krogh Nielsen M et al. Age-related macular degeneration: a two-level model hypothesis. *Prog Retin Eye Res* 2020;76:100825.
- Fleckenstein M, Keenan TDL, Guymer RH et al. Age-related macular degeneration. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:31.
- Kwong A, Zawistowski M, Fritsche LG et al. Whole genome sequencing of 4,787 individuals identifies gene-based rare variants in age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2024;33:374-85.
- Fritsche LG, Fariss RN, Stambolian D et al. Age-related macular degeneration: genetics and biology coming together. *Annu Rev Genom Hum Genet* 2014;15:151-71.
- Harris J, Subhi Y, Sørensen TL. Effect of aging and lifestyle on photoreceptors and retinal pigment epithelium: cross-sectional study in a healthy Danish population. *Pathobiol Aging Age Relat Dis* 2017;7:1398016.
- Subhi Y, Forshaw T, Sørensen TL. Macular thickness and volume in the elderly: a systematic review. *Ageing Res Rev* 2016;29:42-9.
- Subhi Y, Nielsen MK, Molbech CR et al. T-cell differentiation and CD56+ levels in polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular AMD. *Aging* 2017;9:2436-52.
- Feng C, Krogh Nielsen M, Sørensen TL, Subhi Y. Systemic levels of C-reactive protein in patients with age-related macular degeneration: a systematic review with meta-analyses. *Mech Ageing Dev* 2020;191:111353.
- Nahavandipour A, Krogh Nielsen M, Sørensen TL et al. Systemic levels of interleukin-6 in patients with age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol* 2020;98:434-44.
- Liu X, Cao Y, Wang Y et al. Systemic inflammatory regulators and age-related macular degeneration: a bidirectional mendelian randomization study. *Front Genet* 2024;15:1391999.
- Khan AH, Pierce CO, De Salvo G et al. Systemic TNF-alpha and complement pathway activity on outcomes of VEGF inhibition in neovascular AMD. *Eye* 2022;36:2192-9.
- Seddon JM, George S, Rosner B et al. Progression of age-related macular degeneration: assessment of C-reactive protein, interleukin 6, and other cardiovascular biomarkers. *Arch Ophthalmol* 2005;123:774-82.
- Subhi Y, Sørensen TL. New neovascular AMD is associated with systemic leucocyte activity. *Acta Ophthalmol* 2017;95:472-80.
- Higgins J, Thomas J, Chandler J et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 6.5. Cochrane* 2024.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- Zeng X, Zhang Y, Kwong JS et al. Methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med* 2015;8:2-10.
- Di Spirito F, La Rocca M, De Bernardo M et al. Possible association of periodontal disease and macular degeneration: a case-control study. *Dent J* 2020;9:1.
- Karesvuo P, Gursay UK, Pussinen PJ et al. Alveolar bone loss associated with age-related macular degeneration in males. *J Periodontol* 2013;84:58-67.
- Klein R, Knudtson MD, Klein BE et al. Inflammation, complement factor H, and age-related macular degeneration: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology* 2008;115:1742-9.
- Shin YU, Lim HW, Hong EH et al. Association between periodontal disease and age-related macular degeneration in the Korea National Health and Nutrition Examination Survey: a cross-sectional study. *Medicine* 2017;96:e6418.
- Sun KT, Hsia NY, Chen SC et al. Risk of age-related macular degeneration in patients with periodontitis: a nationwide population-based cohort study. *Retina* 2020;40:2312-8.
- Wagley S, Marra KV, Salhi RA et al. Periodontal disease and age-related macular degeneration: results from NHANES III. *Retina* 2015;35:982-8.
- Wagner SK, Patel PJ, Huemer J et al. Periodontitis and outer retinal thickness: a cross-sectional analysis of the UK Biobank cohort. *Ophthalmol Sci* 2024;4:100472.
- Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2010;10:31.
- Fedak KM, Bernal A, Capshaw ZA, Gross S. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol* 2015;12:14.
- Javed F, Sculean A, Romanos GE. Association between AMD and periodontal and peri-implant diseases: a systematic review. *Acta Ophthalmol* 2021;99:351-6.
- Pockpa ZAD, Struillou X, Kone D et al. Periodontal diseases and AMD: is there a link? a review. *Perm J* 2019;23:18.260.
- Lv X, Li W, Fang Z et al. Periodontal disease and AMD: a meta-analysis of 112,240 participants. *Biomed Res Int* 2020;2020:4753645.