

ABSTRACT

Sammenhæng mellem marginal parodontitis og medicinske sygdomme

Nærværende artikel præsenterer en oversigt over den foreliggende væsentligste viden om sammenhængen mellem marginal parodontitis og en række medicinske sygdomme, herunder hjerte-kar-sygdomme, diabetes mellitus, reumatoid arthritis, osteoporose, Parkinsons sygdom, Alzheimers sygdom, psoriasis og visse lungeinfektioner. Der er i vekslende grad dokumentation for de nævnte sammenhænge især mht. kausalitet, men en række undersøgelser peger på, at parodontalbehandling kan have gunstig effekt på forløbet af iskæmisk hjertesygdom, diabetes, reumatoid arthritis og på risikoen for pneumoni hos særligt udsatte. For de fleste af de nævnte sygdomme skyldes sammenhængen antagelig ligheder i deres inflammatoriske patogenese. Med baggrund i forøget oplysning om den udbredte komorbiditet og de bidirektionelle sygdomsmekanismer bør samarbejdet mellem læger og tandlæger styrkes mhp. optimal behandling af hele patienten med MP.

Komorbiditet ved marginal parodontitis: To sider af samme sag?

Palle Holmstrup, professor, adjungeret professor, dr.odont., ph.d., Afdeling for Parodontologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet og Health, Aarhus Universitet

Christian Damgaard, adjunkt, ph.d., Afdeling for Parodontologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ingar Olsen, professor, dr.odont., Afdeling for Oral Biologi, Odontologisk Fakultet, Universitetet i Oslo

Björn Klinge, dekan, professor, odont.dr., Odontologisk Fakultet, Malmö Högskola og Odontologisk Institut, Karolinska Institutet, Stockholm

Allan Flyvbjerg, dekan, professor, dr.med., Health, Aarhus Universitet

Claus Henrik Nielsen, professor, dr.med., Afdeling for Parodontologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet og Institut for Inflammationsforskning, Center for Reumatologi og Rygsygdomme, Rigshospitalet

Peter Riis Hansen, overlæge, forskningslektor, dr.med., Kardiologisk Afdeling, Herlev-Gentofte Hospital

Accepteret til publikation den 25. maj 2016

Det er velkendt, at marginal parodontitis (MP) er en sygdom, hvis spor i mundhulen akkumuleres med stigende alder. Ofte kan man have indtryk af, at MP opfattes i befolkningen som en naturlig, nærmest uundgåelig følge af det at blive ældre. I Danmark understøttes denne opfattelse ved brugen af udtrykket "paradentose", som er en forældet betegnelse for sygdommen, der i sin tid blev anvendt i Tyskland og i Skandinavien, før sygdommens årsag og patogenese var kendt. Betegnelsen "paradentose" fastholder den forældede opfattelse af en tilstand med ukendt baggrund, hvorfor man i vore nabolande, også i folkemunde, heldigvis for længst har forladt og erstattet den med en korrekt diagnose,

der angiver en inflammatorisk tilstand. Sådan bør det også blive i Danmark. Det er vigtigt at ændre den forældede opfattelse, så befolkningen og den samlede sundhedssektor forstår, at der er tale om en inflammatorisk sygdom, hvis

EMNEORD

Periodontitis;
comorbidity;
inflammation;
medical diseases



Henvendelse til forfatter:
Palle Holmstrup, email: pah@sund.ku.dk

baggrund i betydelig grad er knyttet til det enkelte menneskes immunsystem (1). Som det fremgår nedenfor, har en række andre almindelige medicinske sygdomme også inflammatorisk baggrund, hvilket kan være en væsentlig del af forklaringen på komorbiditeten ved MP. Vigtigt er det også at skabe forståelse for, at behandling af MP hos de ældre har lige så stor berettigelse som hos yngre patienter og kan gennemføres med gode resultater. Der kan selvfølgelig især i den ældre del af befolkningen være komplicerende forhold med komorbiditet og medicinering, som kræver særlige forholdsregler hos den enkelte patient, men det væsentlige er, at ældre patienter også responderer på parodontalbehandling (2).

Der har i de senere år været betydelig videnskabelig interesse for sammenhængen af MP med en række medicinske sygdomme, hvoraf flere har stor udbredelse i den ældre del af befolkningen. Budskabet om de nævnte sammenhænge kan medvirke til at udbygge forståelsen af MP som en sygdom med systemiske komplikationer, og det er vigtigt, at dette når ud til dem, der er ansvarlige for behandlingen af ældregruppen og til de bevillende myndigheder. I biologien findes der ofte ikke "beviser", i dette ords rigide betydning, for kausale sammenhænge mellem sygdomsgrupper, bl.a. fordi dokumentation i form af randomiserede kliniske undersøgelser ikke lader sig gennemføre. I relation til MP og fx hjerte-kar-sygdom skyldes det bl.a. problemer med blinding af deltagernes tandbehandling og etiske forbehold ved at lade MP være ubehandlet i placebogruppen. Derfor må man i sådanne sammenhænge arbejde ud fra en akkumuleret sandsynlighedsregning. Grundlaget for en gavnlig effekt af parodontalbehandling på de forskellige sygdomme vil dermed formentlig i evighed forblive baseret på en dynamisk sum af indirekte evidens.

MP og hjerte-kar-sygdomme

Aterosklerose, som er den dominerende årsag til hjerte-kar-sygdom, er en inflammatorisk sygdom, der udvikler sig i de store arterier og er ansvarlig for iskæmisk hjertesygdom, apopleksi og perifer arteriesygdom. Ateromatøse plakker er sædvanligvis asymptomatiske, indtil de bliver ustabile med plakruptur/-erosion og trombosering, hvilket medfører de kliniske manifestationer og er associeret til øget inflammatorisk aktivitet både i arterievæggen og systemisk i organismen (3). Sammenhængen mellem MP og hjerte-kar-sygdomme har tidligere været omtalt i de nordiske fagblade (4-6). Et væsentligt spørgsmål, der af etiske grunde er vanskeligt at afklare, er, som anført, om den beskrevne sammenhæng er kausal, og i nærværende artikel vil der blive fokuseret på den nyeste kliniske litteratur, som belyser dette spørgsmål, samt på de mulige konsekvenser heraf. De talrige spændende eksperimentelle undersøgelser, som understøtter sammenhængen, ligger uden for nærværende gennemgang.

I den helt nye svenske "PAROKRANK"-undersøgelse baseret på 805 patienter under 75 år med førstegangs-myokardieinfarkt og 805 matchede kontrolpersoner uden myokardieinfarkt, gennemførtes klinisk tandundersøgelse og panorama-røntgenoptagelse på alle. MP verificeret med radiologisk bedømt knogle-

tab var mere almindelig hos patienterne med myokardieinfarkt end hos kontrolpersonerne. Der var en øget (+49 %) risiko for myokardieinfarkt blandt parodontitispatienterne. Risikoen forblev signifikant (+28 %) efter justering for kovariabler (rygning, diabetes, socio-økonomiske faktorer). Disse fund fra den hidtil største og mest velgennemførte *case-control*-undersøgelse understreger, at der kan være en uafhængig sammenhæng mellem MP og myokardieinfarkt (7).

Forklaringsmodeller

Talrige andre befolkningsundersøgelser har påvist en sammenhæng mellem MP og hjerte-kar-sygdomme, og der er stigende evidens for denne sammenhæng (8). Der er en række muligheder for at forklare sammenhængen, hvilket gør den plausibel:

1. Overføring af orale bakterier til ateromatøse plakker.

En oplagt forklaring på sammenhængen mellem MP og hjerte-kar-sygdom er overføring af orale bakterier fra de inflammerede pocher til blodbanen med efterfølgende infektion af aterosklerotiske arterievægge, hvilket kan resultere i plakustabilitet med ruptur og trombedannelse. Det er velkendt, at blodige indgreb i mundhulen medfører bakteriami. Mindre velkendt er det formentlig, at også dagligdags orale procedurer kan medføre bakteriami, herunder tygning, tandbørstning og brug af tandtråd, ligesom bakteriami optræder hyppigere, jo sværere parodontal inflammation, der er til stede (9). Dette indebærer, at behandling af gingivitis og MP kan nedbringe tilbøjeligheden til bakteriami. Flere undersøgelser har med molekylærbiologiske metoder påvist forekomst af bakterielt DNA fra orale bakterier i ateromatøse plakker (10), og enkelte undersøgelser har med avanceret dyrkningsteknik tillige fundet levedygtige orale bakterier (11-12). Forekomst af bakterielt DNA er ikke i sig selv bevis for, at der har været levende bakterier på stedet, men fundet af levedygtige bakterier bekræfter, at orale bakterier via blodbanen kan inficere ateromatøse plakker.

2. Overføring af parodontalt producerede cytokiner til blodbanen.

Inflammationen i de parodontale væv indebærer lokal produktion af proinflammatoriske cytokiner (13), og en anden mulig forklaring er spredning af cytokiner fra det inflammerede parodontale væv til blodbanen med efterfølgende forstærket inflammation i aterosklerotiske arterievægge, hvilket også kan resultere i ustabile plakker som beskrevet ovenfor. Hos patienter med MP er der således konstateret forhøjet niveau af visse proinflammatoriske cytokiner i blodbanen, fx interleukin (IL) 6 og tumornekrotiserende faktor (TNF)-, og MP kan medføre systemisk *low-grade* inflammation (14-17) med deraf betingede systemiske effekter, fx endotel dysfunktion og insulinresistens (se nedenfor).

3. Systemisk produktion af cytokiner.

Øget plasmaniveau af cytokiner som respons på bakteriami →

efter orale procedurer er velbeskrevet. I en dansk undersøgelse (18) fandtes fx øgning af IL-6-niveauet i blodbanen som følge af bakteræmi efter depuration, og dette cytokin er en kendt risikomarkør for hjerte-kar-sygdom, herunder myokardieinfarkt (19,20).

4. Ændring af lipidmetabolismen som følge af MP

Lipidbalancen i blodbanen, som har betydning for udvikling af aterosklerose, forskydes i ugunstig retning med mindre højdensitets-lipoprotein (HDL)- og mere lavdensitets-lipoprotein (LDL)-kolesterol hos patienter med MP (21-22). Der er desuden undersøgelser, der tyder på, at parodontalbehandling kan medføre forbedring af dette forhold (17).

5. Endoteldysfunktion

Endoteldysfunktion (som kan måles noninvasivt) er den tidligste markør for udvikling af aterosklerose, og MP er associeret hermed (23). Desuden synes parodontalbehandling at kunne forbedre endotel(dys)funktionen (24).

6. Fælles genetiske risikofaktorer

I de fleste undersøgelser af sammenhængen mellem MP og hjerte-kar-sygdomme er der korrigeret for fælles kendte risikofaktorer, hvoraf der er adskillige, fx rygning, diabetes og dårlig socio-økonomisk status. Det må dog påregnes, at der også kan være ukendte fælles risikofaktorer af betydning, herunder fælles genetisk profil for patienter med de to sygdomme. Det er således i en dansk undersøgelse beskrevet, at en fælles variant i IL-1 genkomplekset, kunne være en del af baggrunden for samtidig optræden af de to sygdomme, og nyere undersøgelser har påvist en række andre fælles genetiske risikofaktorer (25,26). Disse forhold kan dog ikke fuldt ud forklare den konstaterede sammenhæng.

Betydning af parodontalbehandling

Som det fremgår, er der flere muligheder for, at MP kan påvirke udviklingen af aterosklerose, og spørgsmålet er, om parodontalbehandling kan have indflydelse på denne udvikling. Et nyligt systematisk oversigtsarbejde med meta-analyse konkluderede, at parodontalbehandling forbedrer en række surrogatmål for aterosklerose, herunder endoteldysfunktion samt lipidtal, glykeret hæmoglobin (HbA1c) og biomarkører som fx C-reaktivt protein og IL-6, specielt blandt dem, der allerede lider af hjerte-kar-sygdom og diabetes (17). Et longitudinelt studie fra USA har ydermere vist, at forbedring af de parodontale forhold, belyst ved kliniske pochemål og subgingival forekomst af bakterier associeret med MP blandt 420 deltagere medførte en reduceret progression af a. carotis intima-media-tykkelsen over tre år. Den gennemsnitlige progression i intima-media-tykkelsen var således omvendt korreleret til forbedringen af den parodontale status (27). Ifølge forfatterne understregede undersøgelsen betydningen af parodontalbehandling som en mulig forebyggende sundhedsindsats. Endoteldysfunktion og

carotis intima-media-tykkelse er som nævnt surrogatmål for aterosklerose, og betydningen af parodontalbehandling for kliniske kardio-vaskulære endepunkter er belyst i enkelte epidemiologiske undersøgelser, mens randomiserede forsøg, som anført, næppe vil kunne gennemføres.

En omfattende longitudinel undersøgelse i Taiwan med en gennemsnitlig follow-up-periode på syv år var baseret på et tilfældigt udvalg af en million mennesker (28). Der deltog 10.887 personer, som havde fået tandrensning i perioden. Desuden deltog 10.989 alder-, køn-, og komorbiditets-matchedede personer, der ikke havde fået tandrensning. I tandrenningsgruppen fandtes lavere forekomst af akut myokardieinfarkt (1,6 % vs. 2,2 %, $P < 0,001$) og af apopleksi (8,9 % vs. 10 %, $P = 0,03$). En multivariat analyse viste, at tandrensning var en uafhængig faktor associeret med signifikant mindre risiko for fremtidig udvikling af myokardieinfarkt (hazard ratio [HR] 0,69) og apopleksi (HR 0,85). Der viste sig desuden en dosiseffektsammenhæng, idet forøget frekvens af tandrensning medførte større reduktion af risikoen for akut myokardieinfarkt og apopleksi. En svaghed ved undersøgelsen var dog, at der ikke indgik korrektion for alle kendte risikofaktorer, herunder rygning (28). I et helt nyt longitudinelt studie, ligeledes fra Taiwan, blev 13.573 patienter behandlet i perioden 2001-2010 for mild MP sammenlignet med et tilsvarende antal matchede patienter, behandlet for svær MP (29). Blandt sidstnævnte patienter udviklede de, som var over 60 år, hyppigere kardiovaskulære tilfælde, hvilket kunne tyde på, at sværhedsgraden af MP kan spille en rolle for udvikling af disse tilfælde.

Hypertension

Hypertension og alvorlig hypertension er associeret med MP (30,31), og disse tilstande optræder hyppigere hos patienter med større fæstetab (32). Da hypertension er en risikofaktor for hjerte-kar-sygdom, som kan behandles, er det væsentligt at identificere patienter med hypertension. Det kan overvejes, om tandlægerne kan bidrage hertil, da patienter ofte kommer mere regelmæssigt til tandlægen end til lægen, når der ikke er kendt sygdom. For tandlægen er det også væsentligt at vide, om patienten har hypertension med forøget blødning ved kirurgiske indgreb til følge. Desuden får mange patienter med erkendt hypertension behandling med calcium-antagonister, der kan medføre gingivale hyperplasier (33).

MP og type 2-diabetes

Det er velkendt, at der er en sammenhæng mellem diabetes mellitus og MP. Da der som følge af fedmeepidemien er en betydelig vækst i antallet af type 2-diabetikere (34), må det fremover påregnes, at tandlægen får et stigende antal af sådanne patienter til behandling, ikke mindst fra den ældre del af befolkningen. Som mange vil erindre, benævntes type 2-diabetes tidligere "gammelmandsdiabetes". Sammenhængen, der går begge veje, indebærer dels, at diabetes prædisponerer for MP (35), dels, at MP kan forværre forløbet af diabetes, for aktuel oversigt se (36).



Forklaringsmodeller

Der er flere måder, hvorpå MP og type 2-diabetes kan interferere med hinanden. Diabetes kan påvirke udviklingen af MP via en ændring af den orale mikrobiota, selvom der fortsat er usikkerhed, om en sådan ændring faktisk finder sted (37). Den væsentligste faktor for den øgede tilbøjelighed til udvikling af MP blandt diabetikere er formentlig dannelsen af advanced glycation end products (AGE), hvilket indbefatter glykering af proteiner og lipider (38). Ved forhøjet blodsukker, karakteristisk for dårligt regulerede diabetikere, er dannelsen af AGE forøget, og receptorerne for AGE (RAGE) ligeledes opreguleret, hvilket bl.a. medfører øget produktion af proinflammatoriske cytokiner, øget vævsnedbrydning, herunder forstærket knogle-resorption og reduceret knogledannelse (39-40). I tillæg hertil er der undersøgelser, som tyder på ændret funktion af de neutrofile granulocytter, som spiller en væsentlig rolle i MP's patogenese (41). Det er dog vigtigt at understrege, at velregulerede diabetespatienter hverken viser øget risiko for at udvikle MP eller andre infektioner. Det er således vigtigt for tandlægen at få oplysninger om blodsukkerkontrollen hos den enkelte patient. På den anden side er MP i epidemiologiske undersøgelser fundet ledsaget af insulinresistens og synes at være en uafhængig prædikator for udvikling af diabetes (42,43).

Udiagnosticeret diabetes

Ikke alle type 2-diabetikere er klar over, at de har sygdommen, og i Danmark anslår man, at ca. 200.000 personer endnu er udiagnosticerede, dvs. næsten lige så mange som antallet af diagnosticerede patienter. En medvirkende årsag hertil er, at type 2-diabetes ikke opstår fra den ene dag til den anden, men i stedet udvikler sig over tid.

Prædiabetes er en tilstand, hvor blodsukkerniveauet ligger over det normale, men endnu ikke er kvalificerende for diagnosen diabetes mellitus. Denne tilstand, der disponerer for udvikling af manifest diabetes, er også kendt under betegnelsen nedsat glukosetolerance.

Da det er afgørende for forebyggelse af diabetesfølgesygdomme, herunder øjenssygdom, nyresygdom, neuropati og kredsløbs-sygdom, at diabetes diagnosticeres så tidligt som muligt, er det både menneskeligt og samfundsøkonomisk uheldigt, at dette ikke altid er tilfældet. Det er også uheldigt for behandlingen hos tandlægen, at den diabetiske tilstand er ukendt. I det ovenfor nævnte svenske PAROKRANK-studie (7), hvor patienter med et første myokardieinfarkt blev sammenlignet med kontroller uden hjertesygdom, blev glukosemetabolismen undersøgt med oral glukosetolerancetest. Den viste, at 9,3 % af patienterne med hjerteinfarkt og 5,2 % af kontrolgruppen havde udiagnosticeret diabetes. Et andet nyligt studie afslørede, at 3,1 % af 291 patienter uden kendt diabetes, der søgte behandling på Tandlægeskolen i København, havde HbA1c over grænseværdien for diabetes, og tilsvarende havde 27,1 % HbA1c over grænseværdien for prædiabetes (44). Patienter med MP havde hyppigere forhøjede HbA1c end kontrolgruppen uden MP. Da det er nemt, hurtigt og billigt at

KLINISK RELEVANS

For klinikerer er det vigtigt at kende til sammenhængen mellem marginal parodontitis og en række medicinske sygdomme, således at relevant diagnostik, profylakse og behandling kan iværksættes. Det er i den forbindelse bl.a. vigtigt,

at inflammationen i de parodontale væv reduceres. Meget tyder således på, at der herved kan opnås betydelige fordele for individets samlede sundhed med færre menneskelige omkostninger og samfundsøkonomiske fordele til følge.

gennemføre screening for forhøjet HbA1c, og da mange patienter kommer mere regelmæssigt hos tandlægen end hos lægen, uanset om de føler sig raske eller ej, er det en oplagt mulighed, at man på udvalgte risikopatienter gennemfører HbA1c-screening i tandklinikkerne med viderehenvielse til praktiserende læge i tilfælde med forhøjede værdier.

Betydning af parodontalbehandling

Der foreligger efterhånden en del undersøgelser af parodontalbehandlings rolle for forløbet af diabetes. Undersøgelserne er ikke alle optimalt gennemført, blandt andet savnes undertiden sufficient confounder-kontrol og oplysning om parodontalbehandlings effekt på parodontiet. Flere meta-analyser af de foreliggende studier har dog vist, at ikke-kirurgisk parodontalbehandling reducerer HbA1c-niveauet signifikant i størrelsesordenen 0,31-0,65 % (45,46). Det ser måske ikke ud af meget, men selv små reduktioner i HbA1c har stor betydning. Således har et større britisk studie vist, at der kan opnås 35 % reduktion af mikrovaskulære komplikationer for hver procentpoint formindelse af HbA1c, og en gennemsnitlig reduktion af HbA1c på 0,2 % er relateret til en 10 % lavere mortalitet (47). Den reduktion på 0,31-0,65 %, der kan opnås ved parodontalbehandling, kan dermed give stor menneskelig og samfundsøkonomisk gevinst.

MP og reumatoid arthritis

Reumatoid arthritis (RA) er en autoimmun sygdom, der i den vestlige verden afficerer 0,5-1 % af befolkningen. Sygdommen indebærer inflammation i leddene med nedbrydning af brusk og knogle med deformiteter, hævelse og smerte til følge (48). RA minder om MP i kraft af den kronisk inflammatoriske tilstand, som fører til nedbrydning af vævet, og en del undersøgelser har efterhånden påvist sammenhæng mellem dem; for aktuel oversigt se (49). På trods af begrænsede deltagerantal tyder de studier, som foreligger, på, at der både hos yngre og ældre patienter med RA er en øget disposition for at udvikle fæstetab (50-53). Dette kunne tale for etablering af et parodontalprofylakse-program som en del af rutinen for behandling af patienter med RA (50,53).

Forklaringsmodeller

Også for MP og RA kan der være en tovejsassociation. Begge sygdomme har forhøjede niveauer af inflammationsmarkører og cytokinprofiler med vævsnedbrydende karakter, herunder med forhøjet produktion af IL-1 og TNF- α (50,54). RA er desuden karakteriseret ved dannelsen af autoantistoffer, herunder reumafaktorer rettet mod IgG (55) og antistoffer mod citrullinerede proteiner. Sidstnævnte ses hos ca. $\frac{3}{4}$ af RA-patienter, der tillige har et karakteristisk udtryk af vævstypemolekyler, som er i stand til at binde citrullinerede peptider (56). En tilstand, hvor immunsystemet således reagerer med citrullinerede proteiner, anses af mange for at udgøre en særlig sygdomsform. Posttranslatorisk konvertering af aminosyren arginin til citrullin katalyseres af enzymer, betegnet peptidylarginin deaminaser, og disse anses for væsentlige i sygdomsudviklingen ved RA (55). Patienter med antistoffer mod citrullinerede proteiner synes hyppigere at have MP end patienter med osteoarthritis (57), hvilket er interessant, idet *Porphyromonas gingivalis* som den eneste bakterie er kendt for at danne peptidylarginin deaminase, der ligesom det tilsvarende humane enzym er i stand til at konvertere arginin til citrullin (58). Dertil kommer, at forekomst af antistoffer mod *P. gingivalis* har vist sig at være signifikant hyppigere i patienter med RA end i raske kontrolpersoner (59). Rygning, der øger risikoen for MP, er også den stærkeste livsstilsfaktor, som kan kobles til udvikling af RA. Rygning menes i øvrigt at fremme udskillelsen af peptidylarginin deaminase fra leukocytter i lungerne og dermed igangsætte citrullinering (60).

Betydning af parodontalbehandling

Flere studier har vurderet effekten af parodontalbehandling på RA og på biomarkører for sygdommen (53). De foreliggende studier er imidlertid små og kortvarige, men de peger på, at non-kirurgisk parodontalbehandling muligvis kan reducere kliniske symptomer og biomarkører for aktiv RA. Større interventionsstudier på RA-patienter med MP, herunder patienter med antistoffer mod citrullinerede proteiner, er imidlertid nødvendige for at konkludere mere sikkert om denne effekt.

MP og osteoporose

Den mulige association mellem MP og osteoporose blev beskrevet allerede i 1968 (61). Osteoporose er en systemisk skeletal sygdom karakteriseret ved generelt nedsat knogledensitet. Osteoporose inddeles klinisk i 1) en idiopatisk form, som optræder tidligt i livet og rammer mænd og kvinder lige hyppigt, samt 2) en involuntar form, som underinddeles i to typer, hvoraf den første inkluderer postmenopausale kvinder, og den anden er aldersrelateret og rammer både aldrende mænd og kvinder (62). Postmenopausal osteoporose er den mest prævalente form, hvorfor der i nærværende artikel fokuseres på den mulige sammenhæng mellem postmenopausal osteoporose og MP.

Hovedparten af de kliniske studier, som adresserer den mulige sammenhæng mellem osteoporose og MP, har været tværsnitstudier med få forsøgsparticipanter, dog alle postmenopausale

kvinder (63-70). En ny tværsnitstudie fra Taiwan med inklusion af 35.127 osteoporosepatienter og 50.498 raske kontroller fandt, at MP efter korrektion for køn, alder og komorbiditet medførte forøget risiko for osteoporose (odds ratio [OR] = 1,29), samt at risikoen steg med graden af parodontal inflammation (71). Ydermere medførte osteoporose seks gange forøget risiko for samtidig tilstedeværelse af MP i forhold til raske. Disse resultater bakkes op af en anden tværsnitstudie fra Sydkorea, som fandt en positiv korrelation mellem MP og osteoporose på OR = 1,21 efter korrektion for alder (72). På trods heraf mangler der fortsat longitudinale studier for at kunne sandsynliggøre en kausal sammenhæng mellem MP og osteoporose.

Forklaringsmodeller

Forskellige systemiske risikofaktorer, såsom genetik, alder, køn, D-vitaminmangel, medicinsk hormonbehandling, kost, rygning, fedme og fysisk aktivitet, påvirker udviklingen af osteoporose (73,74), men er samtidig også risikofaktorer for udviklingen af MP (75). Knogledensiteten ændrer sig livet igennem, men ved menopausen indtræffer et fald i østrogenproduktionen, som synes at være associeret med øget risiko for at udvikle osteoporose. Det har i forlængelse heraf været foreslået, at østrogenniveauet påvirker knogleremodelleringen mod faldende knogledensitet hos postmenopausale kvinder. Nedsat knogledensitet, herunder i kæbeknoglerne, gør det nærliggende, at osteoporose kan medføre accelereret knogletab hos individer med MP (67,68,76,77). Østrogen påvirker foruden knogledensitet også de øvrige parodontale væv og immunresponsen mod den parodontale biofilm i en proinflammatorisk retning (76).

Betydning af parodontalbehandling

Ingen studier har på nuværende tidspunkt vurderet effekten af parodontalbehandling på osteoporose. Det er ydermere stadig uklart, om bisfosfonatbehandling af postmenopausale patienter med osteoporose vil forværre eller forbedre de parodontale parametre. Én undersøgelse peger dog på, at bisfosfonatbehandling ikke fører til mindre alveolært knogletab hos osteoporosepatienter med MP (77).

MP og Parkinsons sygdom

Parkinsons sygdom er en kronisk neurodegenerativ sygdom, som medfører et selektivt tab af dopaminerge neuroner i hjernens substantia nigra. I takt med progression af Parkinsons sygdom sker der en gradvis degeneration af de nigrostriatale forbindelser, hvilket medfører kognitive, motoriske og psykiske symptomer. Der foreligger fortsat ikke solid evidens for, at MP influerer på patogenesen af Parkinsons sygdom (78). Der foreligger imidlertid studier, som peger på, at MP forekommer hyppigere hos parkinsonpatienter (79,80). Der mangler både større longitudinale studier og randomiserede case-control- eller case-kohortestudier til at underbygge den mulige association mellem MP og Parkinsons sygdom.

Forklaringsmodeller

Parkinsons sygdom medfører motorisk hæmning, som vanskeliggør udførelsen af simple orale dagligdagsprocedurer, såsom tandbørstning, hvilket uundgåeligt vil føre til akkumulering af plak. Ydermere kan de kognitive ændringer, som Parkinsons sygdom fører med sig, influere på kvaliteten og frekvensen af hjemmetandplejevaner (samt på tandlægers villighed til at udføre parodontalbehandling), hvilket samlet set bidrager til øget plakakkumulering og dermed risiko for udvikling af MP. En række studier peger desuden på, at systemisk low-grade inflammation, som bl.a. MP kan inducere (13,15,18), bidrager til neural dysfunktion i tidlige stadier af Parkinsons sygdom (78). Meget tyder også på, at patogenesen ved Parkinsons sygdom har en inflammatorisk komponent, og fx synes forhøjet plasma IL-6 at medføre øget risiko for sygdommen (81,82). Der foreligger ingen publicerede undersøgelser af effekten af parodontalbehandling på Parkinsons sygdom.

MP og Alzheimers sygdom

Alzheimers sygdom (AS) er en anden neurodegenerativ sygdom og det almindeligste eksempel på en gruppe af sygdomme, der manifesterer sig som demens. Inden 2050 vil skønsmæssigt 13-14 millioner mennesker i USA lide af AS med store samfundsmæssige konsekvenser. Sygdommen er således en stor økonomisk belastning for samfundet, og der er aktuelt ingen behandling. Den forekommer i to former: tidlig AS og sen AS. Den sidste udgør hele 98 % af tilfældene. Sen AS har formentlig mange årsager, mens en genetisk komponent er essentiel for den tidlige form. Karakteristisk for sen AS er bl.a. inflammation i hjernen, som kan være initieret af lokal eller perifer infektion (83). Blandt de mikroorganismer, som hyppigst sættes i forbindelse med AS, er bakterier som spirokæter, *P. gingivalis*-, *Prevotella*-arter, fusobakterier, *Actinomyces*-arter og *Chlamydomphila pneumoniae*. Tilsvarende sættes også herpes virus (Epstein-Barr virus og cytomegalovirus) og gærsvampe af slægten *Candida* i forbindelse med AS. Bortset fra *C. pneumoniae* kan alle disse mikroorganismer forekomme i mundhulen (84).

Forklaringsmodeller

1. Association af AS med orale bakterier

I 14 studier er orale spirokæter, som er neurotrope, blevet påvist i hjernen fra AS-patienter. Syv forskellige spirokæter blev identificeret i 14 af 16 AS-hjerner (85-86). Spirokæterne producerede biologiske og patologiske karakteristika for AS (plakansamlinger af amyloid-beta og neurofibrillære tråde) efter eksponering af neuronale celler og gliaceller i organkulturer. Lipopolysaccharid (LPS) fra *P. gingivalis* blev desuden påvist i humane hjerner med AS, men ikke i kontrolhjerner (87). I en undersøgelse baseret på 2.355 personer over 60 år blev der fundet en sammenhæng mellem MP og kognitiv svækkelse og mellem antistoffer mod *P. gingivalis* og evnen til at udføre kognitive tests (88,89).

2. Hvordan når orale mikroorganismer og inflammatoriske mediatorer hjernen?

Orale mikroorganismer og inflammatoriske mediatorer kan bringes fra inflammatorisk parodontium til hjernen via blodbanen. Permeabiliteten af blod-hjerne-barrieren øges gerne med alderen, og APOE ϵ 4-genet er også associeret med øget permeabilitet via en kompleks (inflammatorisk) mekanisme, der ligesom TNF- α kan øge penetrationen over blod-hjerne-barrieren (90). Mikroorganismer, deres produkter og inflammatoriske mediatorer kan dermed passere denne barriere. De kan også passere via cirkumventrikulære organer og perivaskulære rum i hjernen, fordi disse mangler blod-hjerne-barriere (91). Olfaktoriske nerver og trigeminusnerven omgår også blod-hjerne-barrieren (92). Det samme gør olfaktoriske celler, der optræder som trojanske heste, som kan fragte mikroorganismer til hjernen (93). Det er muligt, at ovennævnte sammenhæng mellem diabetes og MP yderligere kan forstærke inflammationsreaktioner i hjernen som en del af sygdomsudviklingen ved AS (94-96). Type 2-diabetes er som ovenfor anført også i sig selv en hyppig komorbid tilstand ved MP, som kan forværre forløbet af AS (97).

3. Konsekvenser for hjernen som bærer af orale bakterier

Bakterier i hjernen vil føre til vedvarende inflammation. Spirokæter inducerer en latent og langsomt progredierende infektion ved at omgå værtsforsvaret, og de har vist sig at kunne producere plak og medføre amyloidaflejringer i hjernen (88,89). Spirokæter begunstiger muligvis deres egen overlevelse og formering ved at blokere komplementkaskaden. *P. gingivalis* har LPS med uens lipid A strukturer. Dette gør det vanskeligt for værten at genkende bakterien, som kan angribe neuroner i hjernen.

4. Genetik, miljø og ernæring som risikofaktorer for AS

En meget vigtig risikofaktor for AS er APOE ϵ 4-genet, som fremmer infektion og øger ekspressionen af inflammatoriske mediatorer (98). Totalt er 20 forskellige genetiske loci anslået at kunne øge modtageligheden for AS, heriblandt APOE ϵ 4. Til disse hører ligeledes generne for IL-1 og TNF- α , der også er knyttet til udviklingen af MP. Ved udvikling af AS foregår sandsynligvis et samspil mellem gener, mikroorganismer/toksiner og miljøfaktorer. Mangelfuldt næringsindtag er almindeligt hos ældre og demente personer. Dette kan medføre gradvist tab af nervesynapser.

5. Klinisk sammenhæng mellem MP og AS

Der fremkommer stadig ny dokumentation for en sammenhæng mellem MP og AS. Sammenhængen er vist bl.a. i tværsnits- og longitudinelle studier ved at sammenholde forskellige kliniske tegn på MP og antistoffer mod bakterier associeret med MP med kognitiv funktion efter justering for kovariabler (99). Negligering af eller manglende evne til oral hygiejne hos ældre fremmer inflammation i parodonti-

et, hvilket kan begünstige transport af mikroorganismer og deres produkter samt inflammatoriske mediatorer til hjernen. Tab af tænder, som ofte er et resultat af MP, er desuden forbundet med dårlig hukommelse (100).

MP og psoriasis

Psoriasis er en kronisk inflammatorisk sygdom med en prævalens på helt op til 8,5 % af befolkningen i de nordiske lande. Sygdommen er også karakteriseret ved udbredt komorbiditet i form af fx hjerte-kar-sygdom og diabetes, formentlig på baggrund af fælles inflammatoriske mekanismer (101-103). Der er herunder påvist en association mellem psoriasis og kronisk MP, ligesom der i snyt fra patienter med psoriasis er påvist øget koncentration af proinflammatoriske cytokiner, fx TNF- α og IL-1 β (104-106). Resultaterne fra en stor epidemiologisk undersøgelse fra Taiwan tyder desuden på, at intensiv behandling af kronisk MP kan nedsætte risikoen for psoriasis (107). Aktiverede T-hjælper (Th) 17-celler med produktion af IL-17 udgør en central patogenetisk aktør ved psoriasis, og det er bemærkelsesværdigt, at *P. gingivalis* kan fremme Th-17-polarisering af immunapparatet, og der er fundet aktiverede Th-17-celler i parodontale læsioner samt øget IL-17-niveau i pocheekssudat ved svær MP (108-110).

Lungesygdomme og mundhygiejne

Kolonisering i mundhulen med respirationsvejspatogener, som ansamles ved manglende mundhygiejne og MP, kan kobles til udvikling af pneumoni. Der findes stærk videnskabelig dokumentation fra randomiserede kliniske studier for, at interventioner, som forbedrer mundhygiejnen, har positiv effekt ved at forebygge pneumoni og at reducere pneumoni-relaterede dødsfald, især hos ældre plejeafhængige patienter (86). En norsk undersøgelse (111) har også vist, at kronisk MP forekommer hyppigere hos patienter med alvorlig kronisk obstruktiv lungesygdom selv efter justering for risikofaktorer som alder, rygning, overvægt, brug af kortikosteroider og nedsat knogledensitet.

Konklusion

Som det fremgår, foreligger der talrige studier, der viser en sammenhæng mellem MP og en række medicinske sygdomme. Det er ikke overraskende, eftersom mundhulen jo er en del af den samlede organisme, omend der kan være mistanke om, at mundhulen og tænderne ofte fejlagtigt, endog blandt fagfolk, opfattes som isoleret derfra. Disse medicinske sygdomme (MP's komorbiditet) er især hyppige i den ældre del af befolkningen, og meget tyder på, at parodontalbehandling kan have gavnlig effekt på flere af dem. Det er her oplagt, at samarbejdet mellem læger og tandlæger bør styrkes, og en væsentlig forudsætning herfor er øget oplysning og vidensdeling om de i nærværende artikel omtalte sammenhænge. Low-grade inflammation anses for at være en af de fremtrædende forbindelser mellem MP og en del af de nævnte medicinske sygdomme.

Der er akkumuleret en betydelig viden om sammenhængen mellem MP og hjerte-kar-sygdomme, med voksende evidens for en kausal sammenhæng. Der foreligger således plausible mekanistiske data (herunder eksperimentelle resultater, som ikke skal refereres her), og meget tyder på, at parodontalbehandling kan nedsætte risikoen for aterosklerotisk sygdom.

Der er også omfattende dokumentation for, at dårlig blodsukkerkontrol hos type 2-diabetikere medfører øget risiko for udvikling af MP med øget sværhedsgrad og udbredelse, ligesom MP medfører øget risiko for diabetes. Den voksende prævalens af type 2-diabetes vil derfor formentlig medføre øget udvikling af MP, som igen kan aggrave forløbet af diabetes. De to sygdomme er således forbundet via en bidirektionel mekanisme, formentlig pga. et fællesskab af immunologiske reaktioner. Kliniske undersøgelser peger desuden på, at non-kirurgisk parodontalbehandling kan forbedre den metaboliske kontrol, hvilket kan reducere udviklingen af diabetiske senkomplikationer. Der er således god grund til at etablere systematiserede undersøgelses-, profylakse- og terapiforløb mhp. MP hos diabetikere.

Meget tyder på, at der også for MP og RA kan være en bidirektionel mekanisme, der indebærer øget risiko for MP hos patienter med RA og forværring af RA ved samtidig optræden af MP. Non-kirurgisk parodontalbehandling kan muligvis reducere kliniske symptomer og biomarkører ved aktiv RA. Den øgede tilbøjelighed til fæstetab hos patienter med RA kan desuden tale for etablering af et parodontal-profylakseprogram som en del af rutinen for behandling af disse patienter. Studier af patienter med osteoporose tyder også på, at der er en øget tilbøjelighed til udvikling af fæstetab.

MP er ligeledes associeret til visse neurologiske sygdomme. Parkinsons sygdom indebærer motorisk hæmning og kognitive ændringer, som bl.a. kan indebære forringelse af hjemmetandplejevanerne. Desuden kan low-grade inflammation, fx som følge af MP, bidrage til neurologisk dysfunktion i tidlige stadier af Parkinsons sygdom. AS har en kompleks og multifaktoriel ætiologi, og oral infektion kan være en af flere risikofaktorer for AS. Der er således påvist forekomst af orale bakterier og deres produkter i hjernen hos AS-patienter. Infektionen kan indtræde flere årtier, før AS manifesterer sig. Forbedret mundhygiejne kan være et vigtigt profylaktisk tiltag, men det kan desværre være udfordrende, fordi patienterne ikke altid er samarbejdsvillige.

Psoriasis er også karakteriseret ved udbredt komorbiditet i form af fx hjerte-kar-sygdom, diabetes og MP, hvilket formentlig har baggrund i fælles inflammatoriske mekanismer. Endelig er der videnskabelig dokumentation for, at forbedret mundhygiejne har positiv effekt mhp. at forebygge pneumoni, især hos ældre plejeafhængige patienter.

ABSTRACT (ENGLISH)

Periodontitis and comorbidity: Two aspects of similar processes

Increasing evidence has suggested an independent association between periodontitis and a range of comorbidities, e.g., cardiovascular disease, diabetes, rheumatoid arthritis, osteoporosis, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, psoriasis, and respiratory infections. Shared inflammatory pathways are likely to contribute to this association, but distinct causal mechanisms

remain to be defined. Some of these comorbid conditions may improve by periodontal treatment, and a bidirectional relationship may exist, where, for example, treatment of diabetes can improve periodontal status. The present article presents an overview of the evidence linking periodontitis with selected systemic diseases and calls for increased cooperation between dentists and medical doctors to provide optimal screening, treatment and prevention of both periodontitis and its comorbidities.

Referenser

- Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontol* 2000;13:62:203-17.
- Papapanou PN, Lindhe J, Sterrett JD et al. Considerations on the contribution of ageing to loss of periodontal tissue support. *J Clin Periodontol* 1991;18:611-5.
- Libby P, Hansson GK. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. *Circ Res* 2015;116:307-11.
- Klinge B, Holmstrup P. Parodontit och almanisjukdomar. *Tandlägebladet* 2004;108:116-25. (Parallellpublikationer: Tandläkartidningen 2004;96:26-35 og Nor Tannlegeforen Tid 2014;114:72-9.
- Holmstrup P, Klinge B, Sigurd B. Sammenhæng mellem marginal parodontitis og hjertesygdom. *Tandlägebladet* 2012;116:92-5.
- Hansen GM, Holmstrup P, Tolker-Nielsen T et al. Mulig sammenhæng mellem marginal parodontitis og iskæmisk hjertesygdom. *Ugeskr Læger* 2014;176:1752-4.
- Rydén L, Buhlin K, Ekstrand E et al. Periodontitis increases the risk of a first myocardial infarction: a report from the PAROKRANK study. *Circulation* 2016;133:576-83.
- Stewart R, West M. Increasing evidence for an association between periodontitis and cardiovascular disease. *Circulation* 2016;133:549-51.
- Förner L, Larsen T, Kilian M et al. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006;33:401-7.
- Fiehnik NE, Larsen T, Christiansen N et al. Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. *J Periodontol* 2005;76:731-6.
- Kozarov EV, Dom BR, Shelburne CE et al. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:e17-8.
- Rafferty B, Jönsson D, Kalachikov S et al. Impact of monocytic cells on recovery of uncultivable bacteria from atherosclerotic lesions. *J Intern Med* 2011;270:273-80.
- Gamonal J, Acevedo A, Bascones A et al. Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol* 2000;71:1535-45.
- Houcken W, Teeuw WJ, Bizzarro S et al. Arterial stiffness in periodontitis patients and controls. A case-control and pilot intervention study. *J Hum Hypertens* 2016;30:24-9.
- Teeuw WJ, Laine ML, Bizzarro S et al. A lead ANRIL polymorphism is associated with elevated CRP levels in periodontitis: A pilot case-control study. *PLoS One* 2015;10:e0137335.
- Nicu EA, Van der Velden U, Nieuwland R et al. Elevated platelet and leukocyte response to oral bacteria in periodontitis. *J Thromb Haemost* 2009;7:162-70.
- Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H et al. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2014;41:70-9.
- Förner L, Nielsen CH, Bendtzen K et al. Increased plasma levels of IL-6 in bacteremic periodontitis patients after scaling. *J Clin Periodontol* 2006;33:724-9.
- Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal disease to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol* 2013;84 (Supp 4):S51-69.
- Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101:1767-72.
- Nibali L, D'Aiuto F, Griffiths G et al. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2007;34:931-7.
- Monteiro AM, Jardim MA, Alves S et al. Cardiovascular disease parameters in periodontitis. *J Periodontol* 2009;80:378-88.
- Amar S, Gokce N, Morgan S et al. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1245-9.
- Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Eng J Med* 2007;356:911-20.
- Geismar K, Enevold C, Sørensen LK et al. Involvement of interleukin-1 genotypes in the association of coronary heart disease with periodontitis. *J Periodontol* 2008;79:2322-30.
- Schaefer AS, Bochenek G, Jochens A et al. Genetic evidence for PLASMINOGEN as a shared genetic risk factor of coronary artery disease and periodontitis. *Circ Cardiovasc Genet* 2015;8:159-67.
- Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR et al. Changes in clinical and microbiological periodontal profiles relate to progression of carotid intima-media thickness: the oral infection and vascular disease epidemiology study. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000254.
- Chen ZY, Chiang CH, Huang CC et al. The association of tooth scaling and decreased cardiovascular disease: a nationwide population-based study. *Am J Med* 2012;125:568-75.
- Chou SH, Tung YC, Lin YS et al. Major adverse cardiovascular events in treated periodontitis: A population-based follow-up study from Taiwan. *PLoS One* 2015;10:e0120807.
- Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR Jr et al. Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *J Hypertens* 2010;28:1413-21.
- Darnaud C, Thomas F, Pannier B et al. Oral Health and Blood Pressure: The IPC Cohort. *Am J Hypertens* 2015;28:1257-61.
- Cortsen B. Sammenhæng mellem sundhed og generel sundhed, livsstil, medicinforbrug samt forbrug af tandplejeydelse. Resultater fra Tandundersøgelsen ved KRAM-undersøgelsen. Det Nationale Institut for Kommuner og Regioners Analyse og Forskning. København 2012.
- Livada R, Shiloah J. Calcium channel blocker-induced gingival enlargement. *J Hum Hypertens* 2014;28:10-4.
- Carstensen B, Kristensen JK, Ottosen P et al. The Danish national diabetes register: trends in incidence prevalence and mortality. *Diabetologia* 2008;51:2187-96.
- Casanova L, Hughes FJ, Preshaw PM. Diabetes and periodontal disease: a two way relationship. *Br Dent J* 2014;217:433-7.
- Holmstrup P, Flyvbjerg A. Linkage between periodontal disease and diabetes mellitus. Pedersen AML, ed. Oral infections and general health: From molecule to chairside. Switzerland: Springer International Publishing, 2016;35-44.
- Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol* 2013;40:S113-34.
- Chapple IL, Genco R. Working group 2 of the joint EFP/AAP workshop. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol* 2013;40:S106-12.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-20.
- Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis: oral complication of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42:849-67.
- Sima C, Rhourida K, Van Dyke TE et al. Type 1 diabetes predisposes to enhanced gingival leukocyte margination and macro molecule extravasation in vivo. *J Periodontol*

- tal Res 2010;45:748-56.
42. Demmer RT, Squillaro A, Papanou PN et al. Periodontal infection, systemic inflammation, and insulin resistance: results from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Diabetes Care* 2012;35:2235-42.
 43. Demmer RT, Jacobs DR Jr, Desvarieux M. Periodontal disease and incident type 2 diabetes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study. *Diabetes Care* 2008;31:1373-9.
 44. Holm NC, Belstrøm D, Østergaard JA et al. Identification of individuals with undiagnosed diabetes and pre-diabetes in a Danish cohort attending dental treatment. *J Periodontol* 2016;87:395-402.
 45. Corbella S, Francetti L, Taschieri S et al. Effect of periodontal treatment on glycemic control of patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2013;4:502-9.
 46. Sgolastra F, Severino M, Pieteropoli D et al. Effectiveness of periodontal treatment to improve metabolic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Periodontol* 2013;84: 958-73.
 47. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
 48. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010;376:1094-108.
 49. Holmstrup P, Nielsen CH. Linkage between periodontal disease and rheumatoid arthritis. Pedersen AML, ed., Oral infections and general health: From molecule to chairside. Switzerland: Springer International Publishing, 2016;45-51.
 50. Havemose-Poulsen A, Sørensen LK et al. Cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2005;76:2276-85.
 51. Käßer UR, Gleissner C, Dehne F. Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:2248-51.
 52. Fuggle NR, Smith TO, Kaul A et al. Hand to mouth: A systematic review and meta-analysis of the association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Front Immunol* 2016;7:80. doi: 10.3389/fimmu.2016.00080. eCollection 2016.
 53. Kaur S, Bright R, Proudman SM et al. Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:113-22.
 54. Kaur S, White S, Bartold PM. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Dent Res* 2013;92:399-408.
 55. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998;101:273-81.
 56. Hill JA, Southwood S, Sette A et al. Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule. *J Immunol* 2003;171:538-41.
 57. Mikuls TR, Payne JB, Yu F et al. Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2014;66:1090-100.
 58. McGraw WT, Potempa J, Farley D et al. Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from Porphyromonas gingivalis, peptidylarginine deiminase. *Infect Immun* 1999;67:3248-56.
 59. Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA et al. Antibody response to Porphyromonas gingivalis in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol* 2009;9:38-42.
 60. Catrina AI, Joshua V, Klareskog L et al. Mechanisms involved in triggering rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* 2016;269:162-74.
 61. Groen JJ, Mencil Z, Shapiro S. Chronic destructive periodontal disease in patients with presenile osteoporosis. *J Periodontol* 1968;39:19-23.
 62. Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr Rev* 2010;31:266-300.
 63. von Wowern N, Klausen B, Kollerup G. Osteoporosis: a risk factor in periodontal disease. *J Periodontol* 1994;65:1134-8.
 64. Mohammad AR, Brunsvold M, Bauer R. The strength of association between systemic postmenopausal osteoporosis and periodontal disease. *Int J Prosthodont* 1996;9:479-83.
 65. Mohammad AR, Bauer RL, Yeh CK. Spinal bone density and tooth loss in a cohort of postmenopausal women. *Int J Prosthodont* 1997;10:381-5.
 66. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG et al. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol* 2000;71:1492-8.
 67. Singh A, Sharma RK, Siwach RC et al. Association of bone mineral density with periodontal status in postmenopausal women. *J Investig Clin Dent* 2014;5:275-82.
 68. Hernández-Vigueras S, Martínez-Garriga B, Sánchez MC et al. Oral microbiota, periodontal status, and osteoporosis in postmenopausal females. *J Periodontol* 2016;87:124-33.
 69. Alves RC, Félix SA, Rodriguez-Archilla A et al. Relationship between menopause and periodontal disease: a cross-sectional study in a Portuguese population. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:11412-9.
 70. Passos JS, Vianna MI, Gomes-Filho IS et al. Osteoporosis/osteopenia as an independent factor associated with periodontitis in postmenopausal women: a case-control study. *Osteoporos Int* 2013;24:1275-83.
 71. Huang YF, Chang CT, Liu SP et al. The impact of Oral hygiene maintenance on the association between periodontitis and osteoporosis: A nationwide population-based cross sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2348.
 72. Lee JH, Lee JS, Park JY et al. Association of lifestyle-related comorbidities with periodontitis: A nationwide cohort study in Korea. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e1567.
 73. Penoni DC, Torres SR, Farias ML et al. Association of osteoporosis and bone medication with the periodontal condition in elderly women. *Osteoporos Int* 2016;27:1887-96.
 74. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2359-81.
 75. Reynolds MA. Modifiable risk factors in periodontitis: at the intersection of aging and disease. *Periodontol* 2000 2014;64:7-19.
 76. Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann Periodontol* 2001;6:197-208.
 77. Grgić O, Kovačev-Zavišić B, Veljović T et al. The influence of bone mineral density and bisphosphonate therapy on the determinants of oral health and changes on dental panoramic radiographs in postmenopausal women. *Clin Oral Investig* 2016 Mar 3. [Epub ahead of print].
 78. Kaur T, Uppoor A, Naik D. Parkinson's disease and periodontitis – the missing link? A review. *Gerodontology* 2015 Feb 9 [Epub ahead of print].
 79. Hanaoka A, Kashiwara K. Increased frequencies of caries, periodontal disease and tooth loss in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2009;16:1279-82.
 80. Einarsdóttir ER, Gunnsteinsdóttir H, Hallsdóttir MH et al. Dental health of patients with Parkinson's disease in Iceland. *Spec Care Dentist* 2009;29:123-7.
 81. Chao Y, Wong SC, Tan EK. Evidence of inflammatory system involvement in Parkinson's disease. *Biomed Res Int* 2014;2014:308654.
 82. Chen H, O'Reilly EJ, Schwarzschild MA et al. Peripheral inflammatory biomarkers and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2008;167:90-5.
 83. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2015;14:388-405.
 84. Olsen I, Singhrao SK. Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? *J Oral Microbiol* 2015; 7:29143-http doi:10.3402/jom.v7.29143.
 85. Miklossy J. Alzheimer's disease – a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria. *J Neuroinflammation* 2011;8:90. doi: 10.1186/1742-2094-8-90.
 86. Miklossy J. Emerging roles of pathogens in Alzheimer disease. *Expert Rev Mol Med* 2011;13:e30 doi: 10.1017/S1462399411002006.
 87. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L et al. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *J Alzheimers Dis* 2013;36:665-77.
 88. Noble JM, Borrell LN, Papanou PN et al. Periodontitis is associated with cognitive impairment among older adults. *Analyses of NHANES-III. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1206-11.
 89. Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2012;8:196-203.
 90. Bell RD, Winkler EA, Singh I et al. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A. *Nature* 2012;485:512-6.
 91. Fry M, Ferguson AV. The sensory circumventricular organs: brain targets for circulating signals controlling ingestive behavior. *Physiol Behav* 2007;91:413-23.
 92. Danielyan L, Schäfer R, von Ameln-Mayerhofer A et al. Intranasal delivery of cells to the brain. *Eur J Cell Biol* 2009;88:315-24.
 93. Leung JY, Chapman JA, Harris JA et al. Olfactory ensheathing cells are attracted to, and can endocytose, bacteria. *Cell Mol Life Sci* 2008;65:2732-9.
 94. Shaik MM, Gan SH, Kamal MA. Epigenomic approach in understanding Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014;13:283-9.
 95. Shaik MM, Ahmad S, Gan SH et al. How do periodontal infections affect the onset and progression of Alzheimer's disease? *CNS Neurol Disord Drug Targets*

- 2014;13:460-6.
96. Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA. Periodontal systemic associations: review of the evidence. *J Periodontol* 2013;40(14 Supp):S8-19.
 97. Degen C, Toro P, Schönknecht P, Sattler C. Diabetes mellitus Type II and cognitive capacity in healthy aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychiatry Res* 2016;240:42-6.
 98. Singhrao SK, Harding A, Chukkapalli S et al. Apolipoprotein E related co-morbidities and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2016;51:935-48.
 99. Kaye EK, Valencia A, Baba N et al. Tooth loss and periodontal disease predict poor cognitive function in older men. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:713-8.
 100. Stein PS, Kryscio RJ, Desrosiers M et al. Tooth loss, apolipoprotein E, and decline in delayed word recall. *J Dent Res* 2010;89:473-7.
 101. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE et al. Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013;133:377-85.
 102. Ahlehoff O, Gislason GH, Lindhardsen J et al. Prognosis following first-time myocardial infarction in patients with psoriasis: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med* 2011;270:237-44.
 103. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26 (Supp 2):3-11.
 104. Preus HR, Khanifam P, Kolltveit K et al. Periodontitis in psoriasis patients: a blinded, case-controlled study. *Acta Odontol Scand* 2010;68:165-70.
 105. Skudutyte-Rysstad R, Slevolden EM, Hansen BF et al. Association between moderate to severe psoriasis and periodontitis in a Scandinavian population. *BMC Oral Health* 2014;14:139.
 106. Ganzetti G, Campanati A, Santarelli A et al. Involvement of the oral cavity in psoriasis: results of a clinical study. *Br J Dermatol* 2015;172:282-5.
 107. Keller JJ, Lin HC. The effects of chronic periodontitis and its treatment on the subsequent risk of psoriasis. *Br J Dermatol* 2012;167:1338-44.
 108. Moutsopoulos NM, Kling HM, Angelov N et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes Th17 inducing pathways in chronic periodontitis. *J Autoimmun* 2012;39:294-303.
 109. Adibrad M, Deyhimi P, Ganjalikhani Hakemi M et al. Signs of the presence of Th17 cells in chronic periodontal disease. *J Periodontol Res* 2012;47:525-31.
 110. Shaker OG, Ghallab NA. IL-17 and IL-11 GCF levels in aggressive and chronic periodontitis patients: relation to PCR bacterial detection. *Mediators Inflamm* 2012;174764.
 111. Leuckfeld I, Obregon-Whittle MV, Lund MB et al. Severe chronic obstructive pulmonary disease: association with marginal bone loss in periodontitis. *Respir Med* 2008;102:488-94.