

Komorbiditet ved parodontitis

Niels-Christian R. Holm¹, Palle Holmstrup¹ & Peter Riis Hansen^{2,3}

STATUSARTIKEL

- 1) Fagområdet Parodontologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
 2) Hjertemedicinsk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital
 3) Institut for Klinisk Medicin, det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
 2019;181:V11180758

Parodontitis (PA) (i lægsprog ofte betegnet »paradentose«) er en polymikrobielt induceret kronisk inflammation i tændernes støttevæv, dvs. gingiva, det parodontale ligament og den alveolære knogle [1]. PA ses i varierende grad hos op imod 40% af den voksne danske befolkning og medfører et øget systemisk inflammatorisk respons bl.a. med øget plasmakoncentration af proinflammatoriske cytokiner og C-reaktivt protein (CRP) [1]. PA viser stor interindividuel variation i sygdomsaktivitet, og undertiden er der sygdomsaktivitet trods god mundhygiejne. I Danmark omfatter behandling af PA forebyggelse med f.eks. ryggestop, forbedring af oralhygiejnen, diabeteskontrol og tandlægebehandling i form af tandrodsrensning (deputation) evt. suppleret med kirurgisk parodontalbehandling. PA har mange af de samme risikofaktorer som hjerte-kar-sygdomme, f.eks. rygning, diabetes mellitus (DM) og lav socioøkonomisk status [1]. Det er således ikke uventet, at PA er associeret til øget risiko for aterosklerotisk sygdom, særligt iskæmisk hjertesygdom, men PA har også vist sig at være knyttet til en række andre sygdomme, og meget tyder på, at kronisk lavgraderet inflammation er en patogenetisk fællesnævner for alle disse lidelser [2, 3]. Associationen af PA med iskæmisk hjertesygdom har tidligere været omtalt i Ugeskrift for Læger [4]. Vi ønsker derfor at give en kort status over den øvrige komorbiditet ved PA og belyse den kliniske relevans heraf.

DIABETES MELLITUS

Der ses en bidirektionel sammenhæng mellem PA og DM, dvs. at DM disponerer til udvikling af PA, mens PA er associeret til øget risiko for overvægt, insulinresistens, type 2-DM og DM-komplikationer [5]. Ved DM er

der øget risiko for udvikling af PA relateret til et hyperreaktivt inflammatorisk respons såvel lokalt i gingiva, hvor der f.eks. ses opregulering af receptor for *advanced glycation end products* (AGE), AGE-ligander, inflammatoriske cytokiner og vævsnedbrydende matrixmetalloproteinaser (MMP), som systemisk, bl.a. med øget aktiveringsgrad af cirkulerende leukocytter [6]. Tilsvarende er øget risiko for insulinresistens og DM ved PA knyttet til et øget systemisk inflammatorisk respons [5]. Da DM ofte er udiagnosticeret, og prædiabetes er en hyppig tilstand, ses sådanne patienter oftere hos tandlægen end hos den praktiserende læge, og i en nyligt publiceret undersøgelse fra Odontologisk Institut på Københavns Universitet fandt man ved måling af niveauet af glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}) hos 291 patienter med uerkendt DM, at ni (3,1%) havde DM og 79 (27,1%) havde prædiabetes, ligesom PA forekom hyppigst i sidstnævnte gruppe [3]. Regelmæssig tandlægekontrol kan derfor være velegnet til screening for HbA_{1c}-niveau, særligt hos patienter med PA. Desuden tyder en del mindre undersøgelser på, at nonkirurgisk parodontalbehandling af PA hos patienter med DM kan reducere HbA_{1c}-niveauet med op til 0,65% efter 3-6 måneder, men disse undersøgelser kan kritiseres for metodologiske problemer, og langtidseffekter af aggressiv parodontalbehandling på f.eks. forekomst af mikrovaskulære komplikationer ved DM kendes ikke [3, 7].

REUMATOID ARTRITIS

Reumatoid arthritis (RA) er en kronisk inflammatorisk sygdom, hvor vævsnedbrydningen i den inflammatoriske zone ligesom ved PA er karakteriseret ved f.eks. leukocytinfiltration, citrullinering af vævsproteiner og opregulering af f.eks. interleukin (IL)-1, tumornekrosefaktor (TNF)- α og MMP [8]. I lighed med relationen mellem DM og PA synes der at foreligge en bidirektionel sammenhæng mellem RA og PA, hvor PA er forbundet med øget risiko for RA og omvendt [3]. Antistoffer mod citrullinerede proteiner ses hos de fleste patienter med RA (hvor de bl.a. er knyttet til øget ledererosion og hjerte-kar-sygdom) og er associerede med forekomst af PA både hos patienter med og hos patienter uden RA, ligesom de ved RA er forbundet med mere aggressiv PA [9, 10]. Det er i denne sammenhæng bemærkelsesværdigt, at *Porphyromonas gingivalis*, en gramnegativ anaerob mundhulebakterie, der anses for at være central i PA's patogenese, er den eneste human-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Parodontitis (PA) er en bakterielt udløst kronisk inflammatorisk sygdom i tændernes støttevæv. Den ses hos op imod 40% af den voksne danske befolkning og er associeret med betydelig komorbiditet.
- ▶ Lavgraderet inflammation er en fællesnævner for denne komorbiditet, og behandling af PA kan formentlig føre til bedring af komorbiditeten, f.eks. ved diabetes mellitus og reumatoid arthritis.
- ▶ Viden hos både læger og tandlæger om behovet for behandling af PA hos patienter med de nævnte komorbiditeter bør resultere i hyppigere gensidige henvisninger, og tættere samarbejde mellem tandlæger og læger kan få stor betydning for folkesundheden.

patogene bakterie, som udtrykker enzymet peptidylarginindeiminase, som genererer citrullinerede proteiner [11]. Antistoffer imod *P. gingivalis* er associerede til PA, og både sådanne antistoffer og antistoffer mod citrullinerede proteiner synes at prædiktere senere udvikling af RA [12]. *P. gingivalis*-medieret citrullinering af proteiner kan derfor være et patogenetisk forbindelsesled mellem PA og RA via dannelse af citrullinerede autoantigener, der fremmer autoimmune RA-mekanismer [11]. Præliminære undersøgelser tyder da også på, at PA-behandling hos patienter med begge disse sygdomme kan føre til bedring af RA, ligesom biologisk RA-behandling, f.eks. med TNF- α -hæmmer, kan føre til bedring af PA, hvorfor rutinemæssig forebyggende behandling af PA er relevant hos patienter med RA [3, 13].

OSTEOPOROSE

Både PA og osteoporose karakteriseres af knogleresorption, ligesom de har fælles risikofaktorer, f.eks. alder, rygning, menopause, alkoholmisbrug samt kalk- og D-vitaminmangel. Normal aldring er i sig selv associeret med kronisk, lavgraderet systemisk inflammation, og inflammatoriske cytokiner bidrager til øget knogleresorption, særligt via *receptor activator of nuclear factor kappa-beta ligand*, som bl.a. fremmer differentiering og aktivering af osteoklaster [14]. I dyremodeller forværes eksperimentel PA af østrogenmangel, og der er særligt hos postmenopausale kvinder fundet en association mellem PA og osteoporose, ligesom østrogenbehandling hos disse kvinder synes at være forbundet med lavere forekomst af svær PA [15]. I en nyligt publiceret undersøgelse fra Taiwan fandt man, at PA var associeret med op til seks gange øget risiko for osteoporose hos begge køn, specielt hos personer med dårlig oralhygiejne, ligesom risikoen steg med sværhedsgraden af PA [16]. Kliniske interventionsstudier savnes, men resultaterne tyder på, at god oralhygiejne og forebyggelse af PA kan indgå i behandlingen af osteoporose.

ALZHEIMERS SYGDOM

PA er associeret med Alzheimers sygdom (AS) og andre former for demens [3, 17]. Det er velkendt, at neuroinflammation bidrager til kognitivt tab og AS, samt at cirkulerende inflammatoriske markører (f.eks. CRP) kan være prædiktorer herfor [18]. Derudover er relationen til PA specielt påvisning af en negativ korrelation mellem kognitiv funktion og både PA, tandtab og antistoffer imod *P. gingivalis* hos ældre, tilstedeværelse af orale patogener (f.eks. spirokæter) og *P. gingivalis*-lipopolysakkarid i hjernen ved AS samt til eksperimentelle og kliniske resultater vedr. sammenhængen mellem systemisk inflammation eller infektion og immunaktivering i hjernen, herunder f.eks. svækkelse af blod-hjerne-barrieren [3, 18, 19]. Ud over det potentielt fælles inflammatoriske drev ved PA og kognitivt tab skal sammen-



Parodontitis med pus, plak og tandsten samt store gingivale retraktioner.

hængen mellem PA og AS naturligvis ses på baggrund af kovariater som f.eks. socioøkonomisk status, præmorbid kognition (forringet kognition og motorisk kontroltab ved AS kan selvfølgelig bidrage til dårlig odontologisk status og PA), aterosklerotisk sygdom, diabetes og depression. Det er uvist, om forbedret oralhygiejne og PA-behandling kan medvirke til forebyggelse af kognitivt tab.

PARKINSONS SYGDOM

Parkinsons sygdom (PS), som er den næsthyppigste neurodegenerative sygdom efter AS, har også en neuroinflammatorisk komponent. Således kan der ved PS ses inflammatoriske forandringer i bl.a. basalganglierne (herunder substantia nigra) samt øget niveau af inflammatoriske biomarkører i plasma og cerebrospinalvæske, ligesom inflammatoriske mekanismer eksperimentelt kan bidrage til mikroglia-medieret neurotoksicitet og dopaminerg neuronød [20]. PS har desuden et genetisk fællesskab med andre kroniske inflammatoriske sygdomme, specielt inflammatorisk tarmsygdom og RA [21]. Der er hos patienter med PS fundet forringet odontologisk status og mere PA, men om dette mest betinges af tandplejemæssige konsekvenser af motorisk og kognitivt funktionstab, eller om det har direkte relation til PA-associeret lavgraderet systemisk inflammation, vides ikke [22]. Resultaterne fra en nyligt publiceret registerundersøgelse tyder dog på, at regelmæssig odontologisk behandling er forbundet med nedsat risiko for PS hos patienter med og uden PA [23].

PSORIASIS

Psoriasis er en anden kronisk inflammatorisk sygdom, der viser bidirektionel sammenhæng med PA, dvs. at PA er forbundet med øget risiko for psoriasis og omvendt [24, 25]. Risikoen synes at være direkte korreleret til den respektive sygdomsintensitet, dvs. at f.eks. svær psoriasis er forbundet med større risiko for PA end mild psoriasis, ligesom rygning er en væsentlig fælles patogenetisk faktor. I lighed med PA (med og uden RA) ses antistoffer mod citrullinerede proteiner også hos en del patienter med psoriasis (specielt psoriasisarthritis), og da aktivering af T-hjælper (Th)17-celler med IL17-

produktion er en central komponent i psoriasispatogenesen, er det interessant, at der ved PA ses infiltration af Th17-celler i det inflammære parodontium, og at *P. gingivalis* kan fremme polarisering af Th-celler i retning af Th17 in vitro [26]. I en enkelt registerundersøgelse har man også fundet association mellem odontologisk behandling og reduceret risiko for psoriasis hos patienter med PA, hvorfor skærpet klinisk opmærksomhed på relationen mellem de to lidelser forekommer at være velbegrunderet [3].

ANDEN KOMORBIDITET

Der er i litteraturen også beskrevet associationer mellem PA og en række andre sygdomme, f.eks. non-alkoholisk fedtleverssygdom, levercirrose og øget cirrosemortalitet, visse cancerformer, nosokomielle luftvejsinfektioner, inflammatorisk tarmsygdom, kronisk nyreinsufficiens og depression, ligesom visse af disse fund er blevet knyttet til mulige ætiologiske faktorer for PA, f.eks. forekomst af *P. gingivalis* i saliva eller cirkulerende antistoffer rettet mod *P. gingivalis* [27-30]. Skønt inflammatoriske mekanismer er foreslået som fællesnævner for PA og alle disse lidelser, er en evt. mere kausal rolle for PA ikke afklaret.

KONKLUSION

PA er associeret med betydelig komorbiditet, som ud over aterosklerotisk sygdom omfatter DM, RA, osteoporose, AS, PS, psoriasis og en række andre lidelser. Meget tyder på, at kronisk lavgraderet inflammation er en patogenetisk fællesnævner, og at behandling af PA kan forbedre nogle af disse lidelser. Komorbiditeten ved PA understreger, at mundhulen er en integreret del af organismen, og det må forventes, at behandling af PA i tiltagende grad vil blive integreret i behandlingen af komorbiditeten, ligesom fremtidig forskning forventes at give nærmere indblik i disse sygdomssammenhænge.

SUMMARY

Niels-Christian R. Holm, Palle Holmstrup & Peter Riis Hansen:
Comorbidity of periodontitis
Ugeskr Læger 2019;181:V1180758

Periodontitis is a highly prevalent chronic inflammatory disease, which is associated with a range of comorbid conditions, for which chronic low-grade inflammation is a common pathogenetic denominator. This review provides a summary of the current evidence on comorbidity of periodontitis and highlights some of the potential clinical implications.

KORRESPONDANCE: Peter Riis Hansen. E-mail: prh@dadlnet.dk

ANTAGET: 23. januar 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 25. marts 2019

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Holmstrup P, Reinholdt J, Poulsen AH. Marginal parodontitis er en af de almindeligste inflammatoriske sygdomme. Ugeskr Læger 2010;172:3029-32.
- Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA. Periodontal systemic associations: review of the evidence. J Periodontol 2013;84(suppl 4):S8-S19.
- Holmstrup P, Damgaard C, Olsen I et al. Comorbidity of periodontal disease: two sides of the same coin? J Oral Microbiol 2017;9:1332710.
- Hansen GM, Holmstrup P, Tolker-Nielsen T et al. Mulig sammenhæng mellem marginal parodontitis og iskæmisk hjertesygdom. Ugeskr Læger 2014;176:V01140065.
- Nascimento GG, Leite FRM, Vestergaard P et al. Does diabetes increase the risk of periodontitis? Acta Diabetol 2018;55:653-67.
- 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-S134.
- Teshome A, Yitayeh A. The effect of periodontal therapy on glycemic control and fasting plasma glucose level in type 2 diabetic patients: systematic review and meta-analysis. BMC Oral Health 2016;17:31.
- Kaur S, White S, Bartold PM. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. J Dent Res 2013;92:399-408.
- Mikulic TR, Payne JB, Yu F et al. Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol 2014;66:1090-100.
- Gonzalez SM, Payne JB, Yu F et al. Alveolar bone loss is associated with circulating anti-citrullinated protein antibody (ACPA) in patients with rheumatoid arthritis. J Periodontol 2015;86:222-31.
- Potempa J, Mydel P, Koziel J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol 2017;13:606-20.
- Johansson L, Sherina N, Kharlamova N et al. Concentration of antibodies against Porphyromonas gingivalis is increased before the onset of symptoms of rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2016;18:201.
- Han JY, Reynolds MA. Effect of anti-rheumatic agents on periodontal parameters and biomarkers of inflammation: a systematic review and meta-analysis. J Periodontol Implant Sci 2012;42:3-12.
- Pietschmann P, Mechtcheriakova D, Meshcheryakova A et al. Immunology of osteoporosis: a mini-review. Gerontology 2016;62:128-37.
- Wang CJ, McCauley LK. Osteoporosis and periodontitis. Curr Osteoporosis Rep 2016;14:284-91.
- 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.
- Leira Y, Dominguez C, Seoane J et al. Is periodontal disease associated with Alzheimer's disease? Neuroepidemiology 2017;48:21-31.
- Bettcher BM, Kramer JH. Longitudinal inflammation, cognitive decline, and Alzheimer's disease: a mini-review. Clin Pharmacol Ther 2014;96:464-9.
- Kamer AR, Morse DE, Holm-Pedersen P et al. Periodontal inflammation in relation to cognitive function in an older adult Danish population. J Alzheimers Dis 2012;28:613-24.
- Chao Y, Wong SC, Tan EK. Evidence of inflammatory system involvement in Parkinson's disease. Biomed Res Int 2014;2014:308654.
- Witoelar A, Jansen IE, Wang Y et al. Genome-wide pleiotropy between Parkinson disease and autoimmune diseases. JAMA Neurol 2017;74:780-92.
- Kaur T, Uppoor A, Naik D. Parkinson's disease and periodontitis – the missing link? Gerodontology 2016;33:434-8.
- Chen CK, Huang JY, Wu YT et al. Dental scaling decreases the risk of Parkinson's disease: a nationwide population-based nested case-control study. Int J Environ Res Public Health 2018;15:E1587.
- Ungrasert P, Wijarnprecha K, Wetter DA. Periodontitis and risk of psoriasis: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017;31:857-62.
- Egeberg A, Mallbris L, Gislason G et al. Risk of periodontitis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017;31:288-93.
- Moutsopoulos NM, Kling HM, Angelov N et al. Porphyromonas gingivalis promotes Th17 inducing pathways in chronic periodontitis. J Autoimmun 2012;39:294-303.
- Ladegaard Gronkjaer L, Holmstrup P, Schou S et al. Severe periodontitis and higher cirrhosis mortality. United European Gastroenterol J 2018;6:73-80.
- Corbella S, Veronesi P, Galimberti V et al. Is periodontitis a risk indicator for cancer? PLoS One 2018;13:e0195683.
- Papageorgiou SN, Hagner M, Nogueira AV et al. Inflammatory bowel disease and oral health: systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol 2017;44:382-93.
- Deschamps-Lenhardt S, Martin-Cabezas R, Hannedouche T et al. Association between periodontitis and chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. Oral Dis 27. jan 2018 (e-pub ahead of print).