

Periodontal sykdom og metabolsk syndrom:
Er det en sammenheng?
En litteraturgjennomgang

Lovise Torvik Refsnes
Silje Engebretsen Ryttervold

Veileder: Professor Hans Ragnar Preus



Masteroppgave ved Det odontologiske fakultet
Avdeling for periodonti

UNIVERSITETET I OSLO

2018

Periodontal sykdom og metabolsk syndrom: Er det en sammenheng?

En litteraturgjennomgang

© Forfatter: Lovise Torvik Refsnes, Silje Engebretsen Ryttervold

Veileder: Professor Hans Ragnar Preus

År: 2018

Tittel: Periodontitt og metabolsk syndrom: Er det en sammenheng?

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Sammendrag:

Periodontitt og metabolsk syndrom er begge vanlig forekommende lidelser i befolkningen. Man har lenge visst at forekomsten av metabolsk syndrom har en genetisk predisposisjon. Alvorligheten av tilstanden kan øke på grunn av forandring i levevaner med lite fysisk aktivitet, usunne kost - og drikkevaner, dvs en uttalt ubalanse mellom energiinntak og forbruk, samt kronisk stress og psykososiale betingelser. Metabolsk syndrom øker risiko for hjerte- og karsykdommer og andre systemiske sykdommer, og er definert av Verdens Helseorganisasjon (WHO) som et globalt problem.

Periodontitt er en inflammasjonssykdom i tennenes festeapparat som er forårsaket av bakteriebelegg på tennene. Denne sykdommen forekommer hyppig i befolkningen. Det er i dag dokumentert sammenheng mellom periodontitt og en rekke andre tilstander, for eksempel diabetes mellitus, hypertensjon, psoriasis og aterosklerose.

I denne litteraturstudien har vi ønsket å se om det er dokumentasjon for påstandene om sammenheng mellom periodontitt og metabolsk syndrom. Overvekt ser ut til å påvirke veksten av samtlige risikofaktorer for metabolsk syndrom. Økt midjemål, som er et uttrykk for overvekt, er altså en av hovedfaktorene i utviklingen av denne lidelsen, og ved forstyrrelser i tarmfloraen vår kan endret energimetabolisme føre til økt lipidakkumulering. En ubalanse i tarmfloraen kan derfor påvirke kroppsvekten. Kliniske studier viser også økte serumnivåer av produkter som stammer fra oksidativt stress hos pasienter med periodontitt og metabolsk syndrom. Vi har gjennomgått 15 artikler og 6 reviews, og sett på eventuelle assosiasjoner mellom periodontitt og fedme, tarmflora, og oksidativt stress for å kunne undersøke påstanden om en forbindelse mellom metabolsk syndrom og periodontitt.

Resultatet av litteraturstudien viser at det antagelig er en sammenheng mellom metabolsk syndrom og periodontitt, men det er for få og for dårlige studier til å kunne konkludere. Ingen studier har funnet en klar sykdomsmekanisme som kan forklare relasjonen mellom tilstandene. En av årsakene til dette kan være at det er mange ulike faktorer og kriterier som bestemmer om en har metabolsk syndrom. Vi har heller ingen entydige diagnostiske kriterier for å stille diagnosen periodontitt. Uten en presis sykdomsbeskrivelse er det vanskelig å trekke klare sammenhenger mellom disse to tilstandene, og ikke minst forklare mekanismen bak denne sammenhengen. Mange av studiene finner en svak forbindelse, men de poengterer at det trengs flere og bedre undersøkelser rundt temaet.

INNHold:

Periodontitt og metabolsk syndrom: Er det en sammenheng?	III
Sammendrag:	IV
METABOLSK SYNDROM	1
Bakgrunn og definisjoner	1
Abnormal overvekt	2
Epidemiologi	3
Metabolsk syndrom - mekanismer	3
Tiltak	6
Tarmflora - en driver for metabolsk syndrom	7
PERIODONTITT	9
Definisjon	9
Epidemiologi	9
Mikrobiologi	12
Immunologi	14
Oksidativt stress	16
Livsstil	17
SAMMENHENG MELLOM PERIODONTITT OG METABOLSK SYNDROM	19
Fedme og periodontitt	21
Metabolsk syndrom og periodontitt	23
BMI og behandling av periodontitt	24
KONKLUSJON:	25
Litteraturliste	27
Vedlegg	

METABOLSK SYNDROM

Bakgrunn og definisjoner

Metabolsk syndrom (MetS) er ikke en sykdom, men en definisjon på en samling tilstander som gir økt risiko for kardiovaskulære sykdommer. Symptomene inkluderer overvekt, spesielt forhøyet midjemål, dyslipidemi, hypertensjon, insulinresistens, og proinflammatoriske og protrombotiske tilstander (Li Y). MetS er altså en tilstand med mange inklusjonskriterier, og det er derfor satt retningslinjer for å hjelpe til med diagnostiseringen. Det nasjonale utdanningsprogrammet Adult Treatment Panel III (ATP III) er retningslinjer fra 2001 utviklet av The National Cholesterol Education Program (NCEP). ATP III fokuserte kun på risikoen for kardiovaskulære sykdommer, og ikke tilstedeværelse av abnormale verdier av glukose eller insulin, selv om abnormal glykemi er ett av kriteriene. Kriteriene for MetS, i henhold til ATP III, ble oppdatert i 2005 i en uttalelse fra American Heart Association (AHA)/National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (Meigs, jan 2017).

I henhold til NCEP/ATP III's definisjon må minst tre av følgende komponenter være tilstede for at en tilstand skal kunne defineres som metabolsk syndrom:

- **Abnormal overvekt, definert ved et midjemål > 102 cm hos menn og > 88 cm hos kvinner**
- **Serum triglyserider > 1,7 mmol/l eller medisinsk behandling for forhøyet triglyseridnivåer**
- **HDL-kolesterol < 1 mmol/l hos menn og < 1,3 mmol/l hos kvinner**
- **Blodtrykk > 130/85 mm Hg, eller medisinsk behandling for forhøyet blodtrykk**
- **Fastende plasmaglukose > 5,6 mmol/l, eller medisinsk behandling for forhøyet blod-glukose**

The International Diabetes Federation (IDF) oppdaterte sine kriterier for metabolsk syndrom i 2006. De legger vekt på økt midjemål med ulike verdier for ulike etniske grupper. Deretter følger de samme kriteriene som ATP III har, hvor man skal ha minst to av disse, i tillegg til økt livvidde (Meigs, jan 2017). Disse kriteriene er ikke følgeårsaker av MetS, men metabolske faresignaler som kan føre til sykdom dersom pasienten ikke gjør tiltak for å forbedre hver enkelt verdi. Fedme og MetS brukes ofte om hverandre i litteraturen, men er ikke synonymmer. Dette er forvirrende når man skal gjennomføre en litteraturstue, og vil være hemmende på muligheten

for å dra konklusjonene. På en generell basis vil pasienter med fedme også ha metabolsk syndrom på grunn av fedmens følgetilstander, som hypertensjon og lav HDL (Helsedirektoratet, 2010).

Abnormal Overvekt

Ett av symptomene på MetS er overvekt. Fedme er den mest utbredte næringsforstyrrelsen i den vestlige verden i dag. Globalt sett er menneskene som «spiser seg i hjel», i betydningen dør av konsekvensene av feil- og overspising, flere enn de som sulter i hjel. Flere internasjonale overvåkningsprogrammer og sammenligninger, gir mulighet til å følge den eksplosjonsartede utviklingen av overvektsproblematikken (Rössner). Fedme, eller adipositas er generelt kvantifisert ved hjelp av Body Mass Index (BMI), og ifølge World Health Organization 2000 (WHO 2000) er BMI $>30 \text{ kg/m}^2$ kategorisert som fedme. BMI gir et mål på mengde kroppsfett alt i alt, men ikke på selve distribusjonen av fett. Derfor har man i tillegg, blant annet valgt midjemål som kvantifiserer abdominal fedme (Linden G J, 2013; 40: 8-19). Det er altså en klar begrensning i at BMI ikke sier noe om kroppsfettets distribusjon, fordi vi i dag vet at mortalitet og mange sykdommer er mer relatert til det viscerale fettets akkumulering, ikke den generelle kroppsfedme (Rost S, 2018; 18(1): 427). En overvektig person har en BMI større eller lik 25, og en syklig overvektig person har en BMI større eller lik 30 (Rost S, 2018; 18(1): 427).

Fedme kan skape alvorlige problemer for livskvalitet, helse og trivsel. En BMI over 30 øker risikoen for blant annet hjerteinfarkt, hjerneslag, høyt blodtrykk, type-2 diabetes, gallesten, psykiske lidelser, ikke-alkoholisert fettlever, urinsyregikt, åreknuter og infertilitet ifølge en rapport utgitt av Helsedirektoratet (Helsedirektoratet, 2010). Fedme er derfor en stor utfordring for folkehelsen. Studier utført av Helsedirektoratet viser at en av fem nordmenn har en BMI > 30 . Dette viser en dobling av andelen i befolkningen med fedme i løpet av de siste 20 årene. Økningen i vekt er høyest i de yngste aldersgruppene. For personer med vektrelaterte tilleggslidelser vil fysisk aktivitet og dermed vektreduksjon redusere sykdomsrisiko. Fysisk aktivitet og kostholdets sammensetning har direkte effekt på sentrale risikofaktorer som blodlipider og blodtrykk (Helsedirektoratet, 2010).

Epidemiologi

I følge WHO var ca 13% av verdens voksne befolkning (11% menn og 15% kvinner) sykkelig overvektig i 2016. Det er i dag en global pandemi med 500 millioner overvektige mennesker. **(Figur 1 og 2 (Ng M))**

Prevalensen av metabolsk syndrom: De mest aksepterte definisjonene på MetS er satt av WHO, NCEP, ATPIII og IDF. Definisjonene er relativt like, men små forskjeller gjør det likevel vanskelig å estimere prevalensen av MetS i verden, blant ulike land, basert på kjønn og etnisitet. Uavhengig av ulike definisjoner er det en generell antagelse blant forskere at prevalensen av MetS øker i samsvar med økt BMI. IDF har estimert at 25% av verdens befolkning har MetS. En artikkel utgitt av *O'Neill og O'Driscoll* i 2014 (O'Neill S) anslo at prevalensen for MetS var mellom 10-84% avhengig av etnisitet, alder, kjønn og rase (O'Neill S). Mange internasjonale rapporter viser en urovekkende høy forekomst av MetS, både hos barn og voksne. I en europeisk studie (DECODE- Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe) av 6156 menn og 5356 kvinner, uten diabetes, i alderen 30 til 89 år fra Finland, Sverige, Polen, Nederland, Storbritannia og Italia var den aldersstandardiserte prevalensen 16% hos menn og 14% hos kvinner. Prevalensen økte med alderen (Hellénus). I en studie gjort ved Avdeling for preventiv kardiologi, OUS Ullevål, hentet man data fra journaler til pasienter med diagnosen overvekt. De fant at over 70% av de behandlingssøkende pasientene med fedme tilfredsstilte kriteriene for MetS. De fant også at forekomsten var høyere for menn enn kvinner, da de hadde både høyere triglyseridnivå og systolisk blodtrykk (Halvorsen L, 2008). Strukturelle endringer i samfunnet og personlige preferanser har ført til redusert fysisk aktivitet og usunn kost, noe som påstås å være viktige underliggende årsaker til økningen i forekomsten av MetS (Hellénus).

Metabolsk syndrom - mekanismer

Kriteriene som må være oppfylt for å ha MetS er alle tilstander som senere, uten behandling, vil kunne føre til alvorlige sykdommer som hjerteinfarkt, hjerneslag og type-2 diabetes (Meigs,

jan 2017). Hvert enkelt de ovenstående kriterier er i seg selv ugunstig for pasienten, og kommenteres nedenfor:

- **Abnormal overvekt, definert ved et midjemål > 102 cm hos menn og > 88 cm hos kvinner**

Fettvev anses nå å være et aktivt endokrint organ som skiller ut signalstoffer (adipokiner). Disse er blant annet med på regulering av energimetabolisme, appetitt, reproduksjon og cellevekst (Hollung K), i tillegg til produksjon av proinflammatoriske cytokiner som trolig bidrar til et lavnivå av systemisk inflammasjon (Nishimura S). Studier har vist at overvekt induserer kronisk lokal inflammasjon i fettvev, og at celler i det medfødte immunsystemet, spesielt makrofager, er viktige bidragsyttere i systemiske metabolske abnormiteter (Nishimura S). Et av kjennetegnene ved fedme og fedme-relatert patologi er tilstedeværelsen av kronisk lavgradig inflammasjon i kroppen. Lipopolysakkarider (LPS), også kalt endotoksiner, opprinnelig fra den ytre cellemembranen til Gram-negative bakterier, har blitt antatt å initiere inflammasjonsrelaterte prosesser. Disse prosessene er assosiert med fedme og insulinresistens. LPS-molekylet inneholder lipid A i sin struktur og kan krysse den gastrointestinale mukosa via intestinale «tight junctions», eller ved å infiltrere transportlipider i tarmen. Når de så er over i den systemiske sirkulasjonen kan LPS infiltrere vev som fett og lever, og utløse en medfødt immunrespons (Boulangue C L, 2016; 8: 42). *Martinez-Herrera et al.* publiserte en oversiktsartikkel i 2017 (Martinez-Herrera M, 2017; 1;22: 708-15) som viste at hos individer med fedme, skilte adipocytterne ut proinflammatoriske cytokiner som TNF-alfa og IL-6, som stimulerer leverens produksjon av akutt faseproteiner som C-reaktivt protein (CRP). Som reaksjon på dette vil vertens immunforsvar gjøres beredt på bakgrunn av den økte mistanken om infeksjon. I likhet med fedme, er TNF-alfa en av de første proinflammatoriske cytokinene induert i den periodontale patogenese. Akkumulering av fettvev fører til høy BMI og økt livvidde, noe som er hovedkriteriet for MetS (Meigs, jan 2017).

- **Serum triglyserider > 1,7 mmol/l eller medisinsk behandling for forhøyet triglyseridnivåer**
- **HDL-kolesterol < 1 mmol/l hos menn og < 1,3 mmol/l hos kvinner**

Triglyserider utgjør en viktig del av lipidene som sirkulerer i blodet, og brytes ned til glyserol og frie fettsyrer. De frie fettsyrene kan forbrennes eller akkumuleres i fettvev, eller brukes til å

danne kolesterol. Tilstanden hvor man har forhøyede verdier av triglyserider i blodet kalles *hypertriglyseridemi*, og ved fastende triglyseridverdier over 1,5 mmol/l er sannsynligvis risikoen for hjerte- og karsykdom økt. Tilstanden kan være arvelig, men utvikler seg ofte i sammenheng med diabetes eller fedme. Individer med *anorexia nervosa*, bulimi eller personer som opplever uttalt alkoholmisbruk kan få en betydelig økning i hypertriglyseridemi, og hos disponerte individer i disse gruppene øker derfor risikoen for hjerte- og karsykdommer. Hypertriglyseridemi og lave HDL-kolesterolverdier er viktige kjennetegn for MetS (Hexeberg S). Triglyserider omdannes i lever til lipider, ved at de omslutes av en vannløselig proteinkappe. På denne måten vil de kunne fraktes rundt i blodet som store fett-proteinforbindelser, lipoproteiner. Lipoproteinene klassifiseres etter sin størrelse og etter de relative mengdene av fett og proteiner de inneholder. High-density lipoproteiner (HDL) inneholder omtrent like mye fett som proteiner, mens low-density lipoprotein (LDL) inneholder betydelige mengder kolesterol og fosfolipider. Kolesterol er en viktig faktor i utviklingen av kardiovaskulære sykdommer, som til eksempel aterosklerose. Kolesterol brukes ikke som energikilde, men er en naturlig bestanddel i cellemembranen. LDL transporterer kolesterol fra leveren til andre vev, mens HDL frakter kolesterol fra celler til lever. Deretter kan leveren skille ut overflødig kolesterol med gallen. Det er derfor en helsemessig gevinst med høye nivåer av HDL og lave nivåer av LDL (Reiner Z). Dyslipidemi er en betegnelse på et bredt spekter av unormale lipidnivåer, og ofte for høye verdier av LDL og for lave verdier av HDL. Disse to henger ofte sammen; dersom man har for lave verdier av HDL, har man oftest for høye verdier av LDL (Molmen- Hansen HE).

På grunnlag av dette kan man dermed si at lave verdier av HDL er en risiko for kardiovaskulære sykdommer, og et viktig kriterium for å diagnostisere MetS.

De to siste kriteriene som definerer tilstanden metabolsk syndrom kan også ses på som konsekvenser av fedme og fedme-relatert patologi:

- **Blodtrykk > 130/85 mm Hg, eller medisinsk behandling for forhøyet blodtrykk**

Høyt blodtrykk er den vanligste risikofaktoren for kardiovaskulære sykdommer, noe som affiserer ca. 1 milliard mennesker verden over (Jacobsen D). Hypertensjon kan defineres som økning i blodtrykket med ukjent årsak, og fører til økt risiko for hjerne-, hjerte- og nyreslag. Ved hypertensjon er det ugunstig forhold mellom det blodvolumet som hjertet pumper ut til det systemiske kretsløpet, det intravaskulære volumet, og vasokonstriksjonen. Dette fører til økt

stress i arteriene som gir endotelial ødeleggelse, aterosklerose og organsvikt. Mortalitet og morbiditet doubles for hver 20 mmHg økning i systolisk blodtrykk over 115 mmHg, og for hver 10 mmHg økning i diastolisk blodtrykk over 75 mmHg (Jacobsen D).

- **Fastende plasmaglukose > 5,6 mmol/l, eller medisinsk behandling for forhøyet blod-glukose**

Insulin stimulerer transporten av glukose og aminosyrer fra blod inn til cellene. I muskelvev og lever stimuleres syntesen av glykogen og proteiner, og i fettvev stimuleres syntesen av triglyserider. Ved insulinmangel eller insulinresistens blir opptaket av glukose og aminosyrer lavere i de fleste cellene, med unntak av celler i hjernen og i nyrene. Dette fører til at vevsproteiner brytes ned til aminosyrer som tas opp i leveren, hvor glukoneogenesen og glykogenolysen gir en betydelig produksjon av glukose. Dette fører til hyperglykemi som er økt glukose i blodet (Preiss D). Insulinsekresjonen er først og fremst regulert av glukosekonsentrasjonen i det blodet som flyter gjennom bukspyttkjertelen, slik at en økning stimulerer, mens et fall fører til redusert sekresjon. Dette vil si at sekresjonen stimuleres i forbindelse med måltider og er tilpasset den mengde næringsstoffer som absorberes (Reiner Z). Forhøyede plasmaglukose-verdier gir økte helserisikoer som hemming av vaskulær celle-apoptose i glatt muskulatur, stimulering av inflammasjon og oksidativt stress, LDL oksidasjon og økt potensial for trombose (Simmons RK).

TILTAK

Forandringer i levevaner, for eksempel redusert fysisk aktivitet, usunne mat- og drikkevaner, kronisk stress og psykososiale faktorer, kan være viktige underliggende årsaker til økningen i forekomsten av MetS. Her er det også et stort fokus på ubalansen mellom energiopptak og -forbruk. Personer som mosjonerer regelmessig minst 2 ganger i uken, med minst moderat intensitet i 30 minutter eller mer, har 70% lavere risiko for å utvikle MetS enn de som har mindre enn 2 timer lett fysisk aktivitet per uke (Hellénus). Behandling av MetS har til hensikt å minske den framtidige risikoen for sykdom ved å redusere de forskjellige risikofaktorene (Hellénus).

WHO anbefaler å bruke MetS som et klinisk tegn på en pre-morbid fase av kardiovaskulære sykdommer, og ikke som en diagnose. Dette er fordi MetS er et resultat av en usunn livsstil, og dermed kan symptomene snu ved å endre måten man lever på, før de utvikles videre til

kardiovaskulære sykdommer (Choo J). På grunn av dette ble The Seoul Metabolic Syndrome Management (SMESY) program utviklet i 2011, som er et gratis helsevesen i 25 distrikt i Seoul for innbyggere mellom 30 og 64 år. SMESY programmet fokuserer på livsstilsendringer som inkluderer diett, fysisk aktivitet, røykeslutt og vekttap over en periode på 12 måneder. I en studie hvor de så på ettervirkningene av SMESY programmet fant de at verdiene for livvidde, blodtrykk og fastende glukosenivå minsket signifikant i løpet av disse 12 månedene. De fant også en signifikant økning av HDL-kolesterol (Choo J). I Norge er Helsedirektoratets retningslinjer for behandling av MetS økt fysisk aktivitet, hvor man reduserer den stillesittende tiden og oppfordrer til daglig moderat anstrengende fysisk aktivitet i minst 30 minutter, samt å følge Helsedirektoratets generelle kostanbefalinger (Hellénus).

TARMFLORA - en driver for metabolsk syndrom

MetS oppstår via komplekse samspill mellom arv og miljø (Hellénus). Tarmfloraen er en viktig miljøfaktor og vil kunne innvirke på MetS. Tarmsystem er sett på som et separat endokrint organ som hjelper verten i å opprettholde energihomeostase og stimuleringen av immunitet (Boulangé C L, 2016; 8: 42). Trillioner av mikrober som lever i symbiose med sin vert utgjør vår tarmflora. Koloniseringsprosessen starter allerede før fødsel, via mikrobetransmisjon fra mor til barn. Og mellom 2 og 5-årsalder vil menneskets tarmflora karakteriseres som en voksen mikrobiota. Miljø og diett i de første leveår er derfor helt avgjørende for en fullverdig tarmflora (Boulangé C L, 2016; 8: 42). Hospitalisering og antibiotikabruk i barndommen er også avgjørende for dannelsen av tarmfloraen (Musso G), og kan skape dysbiose allerede fra tidlig alder om slik uheldig påvirkning skjer.

Tarmfloraen vår produserer farmakologisk aktive signalmolekyler som interagerer med vertens metabolisme. For eksempel kan korte fettsyrer produseres av fermenterte fibre i tarmen og kan videre interagere med G-protein koblede reseptorer (GPCRs), som er en reseptorfamilie som aktiverer intern signaltransduksjon og til slutt en cellulær respons. GPCRs har en effekt på insulinsensitiviteten til adipocytene og perifere organer, og dermed reguleringen av energi-metabolismen. Økosystemet i mage og tarm er helt essensielt for å opprettholde vertens fysiologiske responser, og ved en ubalanse i tarmfloraen kan dette systemet trigge mange ulike fysiologiske forstyrrelser. Eksempler på dette er lav-gradig inflammasjon, metabolske forstyrrelser, økt lipidakkumulering og tap av insulinsensitivitet (Boulangé C L, 2016; 8: 42).

LPS binder seg til plasmaproteiner som aktiverer reseptorproteinet CD14 som er lokalisert i plasmamembranen på makrofager. Dette komplekset binder til Toll-like reseptor 4 (TLR4) på overflaten til makrofagen, og trigger transduksjons-signaler. Disse signalene aktiverer ekspresjon av gener som koder for inflammatoriske effektorer, for eksempel kjernefaktor kB (NF-kB) og aktivator-protein 1 (AP-1) (Boulangé C L, 2016; 8: 42).

Systemiske LPS finnes i lave konsentrasjoner i friske individer, men øker i konsentrasjon hos individer med fedme. Denne tilstanden kalles metabolsk endotoxemia. Flere ulike mekanismer bak dette fenomenet er blitt foreslått. Blant annet at permeabiliteten til mucosa i tarmen øker for disse fettsyrene, samt at overdrevent fettinntak via diett trigger økningen i lipidmolekyler i tarmen etter et måltid. En forstyrrelse i lipoprotein-metabolismen hos pasienter med type 2 diabetes har også vist at disse individene har en redusert LPS katabolisme og via den mekanismen øke endotoxemia-relatert inflammasjon (Boulangé C L, 2016; 8: 42).

Sammenhengen mellom tarmfloraen, inflammasjon og energihomeostase er velkjent (Musso G). Dyreforsøk har avdekket at utvikling av overvekt og fedme vil føre til blant annet en endret mikrobiota og insulinresistens via flere ulike mekanismer. Blant annet økt opptak av energi fra dietten, endret fettsyre-metabolisme og endret komposisjon av fettvev i leveren. For å kunne modulere vår tarmflora, må vi kunne forstå mekanismene bak reguleringen av den. Mens vi venter på flere studier vil en sunn livsstil, hvor man blant annet unngår overdrevent inntak av fett i kosten, kanskje forsikre en vennlig tarmflora og positiv effekt på forebygging og behandling av MetS (Musso G). *Benestad* utga en artikkel i 2015 (Benestad) hvor han fant at kalorifrie, kunstige søtningsmidler som sakkarin, sukrose og aspartam endrer tarmens mikrobiom. Hos 381 personer uten diabetes var det en positiv korrelasjon mellom inntak av søtningsmidler og markører for MetS, slik som sentral fedme, fastende blodsukker og glukoseintoleranse, på grunn av endringer i tarmens mikrobiota (Benestad).

PERIODONTITT

Definisjon

Periodontitt er en kronisk inflammatorisk, destruktiv sykdom initiert av dental biofilm og vedlikeholdt med en uregulert immunrespons i gingivalvæsken (Suvan J P. A.). Den kroniske inflammasjonen rammer tennenes støttevev. Denne karakteriseres av en akkumulering av bakteriebelegg i gingivalranden som stimulerer til et inflammasjonsinfiltrat. Dette kan igjen føre til ødeleggelse av bindevevet som utgjør en del av tannens festeapparat, samt resorpsjon av alveolarbenet og i verste fall tap av tenner (Chen H). Prevalensen for periodontitt er globalt høy (Suvan J P. A.).

Epidemiologi

I henhold til dagens definisjoner av periodontal sykdom finnes det to hovedformer for periodontitt – kronisk periodontitt og aggressiv periodontitt. Men i en epidemiologisk sammenheng har det vært vanskelig å skille mellom dem, da en del trekk overlapper hverandre. Dagens periodontale diagnose gir en overestimert prevalens av periodontitt i følge en studie utgitt av *Papapanou og Susin* i 2017 (Papapanou PN). Hvis man kun skal stole på fysiske mål som festetap og lomme- dybde, vil vi underdiagnostisere den faktiske forekomst av periodontitt i befolkningen. Det er i dag uklart om man skal inkludere psykososiale og systemiske forhold i diagnostikken, og om dette eventuelt vil øke eller redusere dagens estimerte prevalens (Papapanou PN).

Til forskjell fra en del andre sykdommer er periodontitt «site»-spesifikk. Med dette mener vi at sykdommen kan affisere ulike flater på én eller flere tenner, mens andre tenner ikke rammes overhodet. Dette innebærer at periodontitt må måles både i utbredelse og alvorlighetsgrad. For å gjøre det ytterligere komplisert, vil biologiske mål som festetap og gingivalindeks, ha biologiske variasjoner og målefeil (Papapanou PN). Hvordan enhver kliniker utfører den kliniske undersøkelsen, vil sette preg på diagnostiseringen.

Klassifisering av periodontale sykdommer: Workshop on Classification of Periodontal Diseases 1999 (Wiebe CB) viser at det ikke er enighet om en entydig definisjon av sykdommen marginal periodontitt (**se tabell 1**). Dette gjør det vanskelig å skaffe nok kunnskap om hvor ofte

sykdommen er utbredt i en befolkning, og årsaken til at den oppstår. Klassifikasjoner har vært utviklet og revidert for å danne rammeverk for forståelsen av etiologi og patogenese, og har i et visst omfang også fungert som veiledning for sykdommens behandling (Aleksejuniene J). Det er også en helt ny klassifikasjon på trappene, men som i sin helhet ikke er publisert enda (tidlig mai, 2018).

Det er i dag enighet om at årsaken til periodontitt er bakterier. I tillegg har vi en rekke risikofaktorer som vil kunne bidra til å forskyve likevekten over mot sykdom. Et eksempel på en slik risikofaktor kan være sykdom som ukontrollert diabetes mellitus. Andre faktorer som påvirker sykdommen er røyking, stress, sosioøkonomiske forhold, alder, kjønn, helseatferd og genetiske faktorer (Jin LJ). Den orale helsen har nok ligget litt i skyggen av den generelle helsen og den medisinske forskningen. Først i senere tid har man registrert at den orale helsen er et verdensomspennende helseproblem og at orale lidelser som karies, periodontitt, oral cancer og orofacial smerte affiserer nesten alle på et eller annet tidspunkt i livet. Flere av sykdommene er kroniske og har en stor innflytelse på den vitale orale funksjonen, selvfølelsen, livskvaliteten og den generelle, totale helsen (Jin LJ). Grunnet den høye prevalensen av tilbakevendende karies og periodontitt, er munnhulen blant de dyreste delene av kroppen å behandle i visse land som Japan, Australia og Tyskland. I EU er den årlige kostnaden på oral helse ca. 79 milliarder euro, og hvis trenden fortsetter vil den kunne stige til 93 milliarder i 2020. I tillegg må vi addere kostnaden i form av smerte, ubehag, sosial og funksjonell begrensning, samt tapt skole- og arbeidstid (Jin LJ).

Basert på definisjonen til US Centers for Disease Control & Prevention (CDC), og American Academy of Periodontology (AAP), viser en studie utført i USA at 8,5% av alle voksne over 30 år har alvorlig periodontitt, som er i samsvar med studier publisert av Lancet i 2009 hvor prevalensen ligger mellom 5-15 %. Konsekvensene av den periodontale sykdommen er for mange ukjent og sykdommen har en «stille» natur, ofte uten uttalt klinisk smertebilde. Dette fører til en forsømmelse av behandlingen (Jin LJ).

Demmer og Papapanou utførte i 2010 (Demmer RT) en tverrsnittsundersøkelse for å summere opp publiserte prevalenser på kronisk- og aggressiv periodontitt siden 1999 (Demmer RT). Totalt 289 publikasjoner ble tatt med i studien. Materialet ble organisert innen tre ulike definisjoner: Èn basert på CDC/ AAP's definisjoner, den andre ut ifra 1999 International Classification Workshop. Den tredje er estimerer ved periodontal sykdom ut ifra utbredelse og

alvorlighet av klinisk festetap. Alvorlig periodontitt hadde en prevalens fra 1% blant 20-29-åringene til 39% blant deltakere ≥ 65 år. Da man så på prevalensen for alvorlig periodontitt i aldersgruppen 40-50 år, varierte denne noe. 21% i Tyskland, 16%, 28% og 32% i ulike populasjoner i USA. Grunnen til denne variasjonen ligger trolig i ulik eksponering av risikofaktorer samt tilgangen til dental terapi (Demmer RT), eller forståelse/klassifikasjon/diagnose av sykdommene.

Ved å bruke definisjonen fra 1999 International Workshop varierte prevalensen mellom 6-50% for generalisert alvorlig periodontitt, høyest med 92% hos individer ≥ 70 år. Det var ikke bare variasjon mellom ulike aldersgrupper, men også stor variasjon mellom ulike land. Dette skyldes trolig ulik praksis i tannekstraksjon, samt tilgjengeligheten for periodontal behandling. Selv om resultatene i studien var sprikende og viste en uttalt internasjonal variasjon, kunne man trekke visse konklusjoner. Disse er dog veletablerte i litteraturen: Menn rammes oftere enn kvinner, og prevalensen øker med alderen (Demmer RT).

En studie utført av *Skudutyte-Rysstad et al.* i 2007 (Skudutyte-Rysstad R) viste at andelen 35-åringene i Oslo med alvorlig periodontitt har sunket fra 21,8 % i 1984 til 8,1 % i 2003. De kliniske registreringene baserte seg på Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN). Den kliniske og radiologiske undersøkelsen ble utført ved Det odontologiske fakultet i Oslo, hvor gruppen ble fulgt over en 30-års periode for å kartlegge trendene innen periodontal helse. Resultatene viste at periodontal sykdom og den orale hygien har forbedret seg blant 35-åringene (Skudutyte-Rysstad R). En epidemiologisk studie fra 2002 konkluderte med at periodontal helse i Europa så ut til å være under forbedring. I aldersgruppen 35-44 år var det under 10% med dype periodontale lommer (≥ 6 mm) i mange vestlige europeiske land, og andelen med moderate patologiske lommer (4-5 mm) lå på 13 – 54%. I tillegg økte andelen individer uten bentap fra 46% i 1973 til 76% i 2003 (Skudutyte-Rysstad R).

Albandar & Rams (Albandar JM) undersøkte den globale forekomst av periodontal sykdom og resultatet ble publisert i *Periodontology 2000* i 2002. Kort oppsummert påpeker de utfordringene ved å sammenlikne ulike studieresultater med ulikt design, ulike parametere for å måle prevalensen og forskjellige forskere. En annen kompliserende faktor var knappheten på representativ data. USA, UK og Skandinavia representerer industrialiserte land som kan vise til gode studier for å vurdere periodontale trender og forandringer. Slike studier er så og si ikke-eksisterende i utviklingslandene, men dagens epidemiologiske bilde av periodontitt avslører at kun en liten andel av den globale befolkningen rammes av alvorlig sykdom som medfører

omfattende tannøstap i løpet av livet (Gjerme).

MIKROBIOLOGI

Det er i dag enighet om at den dentale biofilmen forårsaker sykdommen periodontitt. Men mengden biofilm, sammensetningen av biofilmen med tanke på mikrober og vertens vevsrespons vil avgjøre utfallet av sykdommen. Det er i all hovedsak gram negative bakterier som forårsaker periodontal sykdom. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythus*, visse *Prevotella*-arter og spiroketer assosieres ofte med sykdommen (Gjerme P). Det har gjennom tidene vært diskutert og lagt frem mange ulike infeksjonshypoteser for å forklare sykdomsutbredelse innen odontologien. Angående etiologien til periodontitt har flere økologiske hypoteser blitt foreslått siden 1990-tallet, de fleste av dem er sentrert rundt konseptet om en dysbiose (Chen H).

Munnhulen er en viktig inngangsport for luft og mat med utallige mikrober som kontinuerlig utveksles mellom kroppen og det eksterne miljøet. I dag er minst 700 bakteriearter funnet i den humane munnhulen (Chen H). Både karies, periodontitt og endodontiske infeksjoner er assosiert med det orale mikrobiom. Men munnhulen representerer utvilsomt en høyere forekomst av symbiose mellom bakteriene enn patologi, og denne symbiosen er helt essensiell for å opprettholde en frisk oral helse (Chen H).

Rosier et al. (Rosier BT) ga i 2014 ut en review hvor de beskriver hvordan de ulike plakkhypotesene kom til, og om de hjelper oss til å forstå utvikling av oral sykdom. De konkluderte med det fortsatt mangler en all-omfattende økologisk hypotese som forklarer hvordan oral sykdom oppstår i helt friskt individ (Rosier BT). De ulike hypotesene utviklet siden 1890 er følgende:

Den ikke-spesifikke plakkhypotesen utviklet av Miller (1890), var en ide om at akkumulering av dentalt plakk var årsaken til oral sykdom, uten å diskriminere mellom de ulike nivåene av virulens av bakterier. Konklusjonen var at dersom alt plakk potensielt kan føre til sykdom, ville den beste måten å forhindre dette på være ikke-spesifikk fjerning av så mye plakk som mulig,

ved hjelp av for eksempel tannbørste og tannpirker (Rosier BT). Theilade (1986) utvidet den tradisjonelle ikke-spesifikke plakkhypotesen med teorien om at verten har en øvre grense for hvordan den klarer å detoksifisere bakterielle produkter, for eksempel ved hjelp av salivas nøytraliserende syrer. Sykdom kan da bare utvikle seg dersom denne grensen er passert, og virulensfaktorene ikke lenger kan nøytraliseres (Rosier BT).

Videreutviklet av den tradisjonelle ikke-spesifikke plakkhypotesen i 1986, hadde bakgrunn i at de spesifikke patogenene fra den spesifikke plakkhypotesen var bakterier verten også hadde i frisk tilstand. Den oppdaterte hypotesen hadde hovedfokus på periodontal sykdom, ikke karies, og tok hensyn til at noen ervervede subgingivale bakterier er mer virulente enn andre og at plakkoppbyggingen kan føre til sykdom (Rosier BT).

På grunn av nye teknikker, utviklet på midten av 1900-tallet, for å isolere og identifisere bakterier, ble den tradisjonelle ikke-spesifikke plakkhypotesen fra 1890 forkastet. I 1976 foreslo Loesche at kun noen få arter i den totale mikrobiotaen er aktive ved utvikling av sykdom. Dette ble da kalt den spesifikke plakkhypotesen (Rosier BT). De mest relevante bakteriene var da *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* og laktobasiller. Denne hypotesen foreslo bruk av antibiotika mot disse spesifikke artene for å hindre og kurere utvikling av karies. Men i 1984 fant Helderman at disse bakteriene var en del av vertens naturlige mikroflora, og kunne derfor ikke elimineres fra munnhulen (Rosier BT). Videre utvikling av forskning gjorde det mulig å dyrke anaerobe bakterier på 1970-tallet. Dette utvidet den spesifikke plakkhypotesen til også å gjelde periodontale sykdommer, hvor Loesche i 1986 igjen foreslo antibiotika for å hindre inflammasjon forårsaket av spesifikke periodontale patogener (Rosier BT).

I 1994 utviklet Marsh den økologiske plakkhypotesen, som kombinerte hovedkonseptet til de to øvrige hypotesene (Rosier BT). Denne hypotesen går ut på at sykdom er et resultat av en ubalanse i mikrofloraen på grunn av økologisk stress, noe som resulterer i en økning av enkelte sykdomsrelaterte mikroorganismer. I 2003 utvidet Marsh den økologiske plakkhypotesen ved å relatere endringene i mikrobiell sammensetning til endringer i økologiske faktorer som tilstedeværelse av næring og andre viktige kofaktorer, pH og redokspotensial (Rosier BT).

«The keystone-pathogen hypothesis» er den nyeste plakkhypotesen (Rosier BT). Hypotesen foreslår at noen lavgradige mikrobielle patogener kan gi inflammatorisk sykdom ved å interagere med vertens immunsystem og dermed endre mikrobiotaen. Dette skjer fordi mengden av den normale mikrobiotaen øker og dens sammensetning endres (Rosier BT). Vertens immunsystem er i denne prosessen kritisk, da et friskt individs periodontale vev inneholder en vegg av nøytrofiler mellom plakk og epiteloverflaten, noe som hindrer utviklingen av sykdom (Rosier BT). Se **tabell 2** for sammenligning av de ulike plakkhypotesene.

Forskjellig komposisjon av den periodontale mikrobiota kan være en mulig forklaring på den kliniske assosiasjonen som er registrert mellom periodontal sykdom og fedme. Men forholdet mellom fedme og oral mikrobiota har fått lite oppmerksomhet forskningsmessig. *Maciel et al.* (Maciel SS) gjennomførte en studie mellom juli 2011 og desember 2014 hvor 160 individer mellom 31 og 65 år deltok. Resultatet viste at individer med økt BMI og kronisk periodontitt hadde høyere nivåer av periodontale patogener i den subgingivale biofilmen enn normalvektige med kronisk periodontitt. Funnene inkludert *A. Actinomycetemcomitans*, *E. Nodatum*, *F. Nucleatum ss vincentii*, *P. Micra*, *P. Inermedia*, *T. Forsythia*, *P. Melaninogenica* og *T. Socranskii*. Forfatterne konkluderte med at fedme, en veldig vanlig systemisk tilstand, muligens kan affisere sammensetningen av den subgingivale mikrobiota, og på den måten øke faren for periodontitt (Maciel SS). Den underliggende mekanismen bak dette funnet er ukjent. I medisinsk sammenheng har fedme blitt assosiert med økt infeksjonsfare, trolig på grunn av en uregulert immunfunksjon. Avvik fra lymfoid vevsintegritet, forandring i leukocyt-utvikling, fenotype og aktivitet i koordinasjonen av immunologisk respons har alle blitt introdusert som bivirkninger ved overvekt og fedme. Disse immunologiske forandringene bidrar til en økt mottakelighet for infeksjon og kronisk sykdom (Maciel SS).

IMMUNOLOGI

Immunsystemet kan enkelt deles inn i to; det humorale og det cellulære. Begge systemene vil igangsettes ved en infeksjon, men de aktiveres og responderer på ulike måter. I dag antar man at det er det humorale immunsystemet som vil forårsake vevsødeleggelsen ved periodontal sykdom. Alle individer vil ha en varierende grad av respons i de to systemene. Sånn sett vil periodontal sykdom kunne være genetisk styrt, til en viss grad (Gjerme P).

Det er viktig å presisere at periodontitt er en multifaktoriell sykdom. Den bakterielle biofilmen vil medføre infeksjon via antigener og endotoksiner, som igjen stimulerer til vevsmetabolisme. Verten svarer med antistoffer og polymorfnukleære leukocytter på en begynnende infeksjon i gingiva. Selve betennelsesreaksjonen vil frigjøre cytokiner og enzymer som, avhengig av verten det skjer i, avgjør immunforsvarets svar på dette.

Inflammasjon er den fysiologiske responsen på mange ulike skader som blant annet varme, kjemiske agenter og bakterieinfeksjoner. Ved den akutte fasen er responsen rask og kortvarig. Hvis skaden ikke fjernes, vil responsen gå over i en kronisk fase. Denne kan ofte karakteriseres som ikke-fysiologisk eller patologisk. Både det medfødte og det ervervede immunsystemet må koordineres og sikre at det skadde vevet gjenoppretter sin homeostase, noe som er en viktig del av tilhelingsprosessen etter en inflammasjon. Immunsystemet vil da både reparere, men også drive regenerasjon av skadet vev (Cekici A). Årsaken til periodontitt er bakterier, men lidelsen har en kompleks etiologi som påvirker flere nivåer. På mikrobiologisk nivå baserer man seg på en tilstedeværelse av et dysbiotisk, mikrobielt samfunn med et potensial for destruktiv inflammasjon. På vertsnivå ser man på de genetiske faktorene som kan predisponere for eller forsvare mot sykdommen. På miljømessige nivå ser man på risikofaktorer/ modifierende faktorer og systemisk helsetilstand som enten bidrar til ytterligere destruksjon eller beskyttelse. Med andre ord vil ikke en dysbiose i seg selv nødvendigvis føre til sykdom, men den kan initiere periodontitt (Cekici A).

De første kliniske funnene man gjør ved den initiale inflammasjonen er dannelsen av supragingival og subgingival biofilm, ofte ledsaget av tannstein og gingivitt. Denne første fasen av inflammasjon regnes mer som en forsvarsmekanisme enn en patologisk tilstand. *Page & Schroeder* definerte i 1976 utviklingen fra gingivitt til periodontitt i ulike stadier som beskrevet under (Cekici A).

«*The initial lesion*»: Residentens leukocytter og endotelceller vil respondere på bakteriene i biofilmen. Ingen klinisk inflammasjon kan ses, men forandringene i vevet kan ses histologisk. De metabolske produktene, dannet av bakteriene, trigger celler i lommeepitelet til å produsere cytokiner og stimulere nevroner til å produsere neuropeptider, og medfører vasodilatasjon av lokale blodårer. Nøytrofiler migrerer til inflammasjonsstedet via kjemotakse. Celler som er til stede er makrofager, nøytrofiler, lymfocytter, plasmaceller og mastceller. Mengden gingivalvæske øker og blødninger i gingiva kan oppstå.

«*The established lesion*»: Nå trer det ervervede immunsystemet inn, makrofager, plasmaceller samt B- og T-lymfocytter dominerer. Blodstrømmen er hemmet, og kollagenproduksjonene av fibroblastene øker. Klinisk ser man nå mer alvorlig gingivitt, ofte blødning i gingiva og konturforandring av slimhinnen.

«*The advanced lesion*»: Nå har vi utviklet en periodontitt, og skaden er irreversibel med tap av festeapparatet til tannen.

Mekanismer: Destruksjonen av periodontalt vev skjer ved at bakteriemetabolitter og cytokiner skaper en ubalanse mellom osteoblastenes og osteoklastenes aktivitet som fører til en inflammasjons-indusert benresorpsjon. Osteoklastaktiviteten reguleres blant annet gjennom RANKL, IL-1_{beta}, IL-6, TNF_{alfa} og PgE₂ (Cekici A). TNF_{alfa} vil stimulere osteoklastdannelse og medføre alveolar bendestruksjon og bindevevsdegradering. Det er videre antatt at TNF_{alfa} hovedsakelig bidrar under et tidlig stadium i den periodontale sykdomsutviklingen. I likhet med periodontitt, er TNF_{alfa} et av de første proinflammatoriske cytokinene indusert i patogenesen ved fedme. IL-6 sin rolle i periodontal utvikling er uklar, da cytokinet har både pro- og antiinflammatoriske effekter, men det er vist at fedme modulerer vertens immunrespons og øker faren for infeksjon via frigjøring av IL-6. Serum adiponectin, et hormon produsert i fettvevet, har en antiinflammatorisk effekt. Dette hormonet tenderer til å minke hos pasienter med periodontitt. Resistin, et proinflammatorisk hormon som modulerer insulinresistens i individer med diabetes type II og fedme (Jiang S), vil øke (Martinez-Herrera M, 2017; 1;22: 708-15). Den systemiske proinflammatoriske tilstanden man ser hos overvektige mennesker har vist seg å ha en negativ effekt på sårtilheling, men mekanismene er fremdeles ikke kjent (Suvan J P. A.). Man tror også at fedme påvirker mengden dental biofilm og dens sammensetning, og at kombinasjonen av disse to, inflammasjon og mengde biofilm, vil øke risikoen for periodontitt. Fettvev kan i tillegg endre makrofager samt T- og B-cellefunksjon. Disse faktorene spiller en sentral rolle i den periodontale sykdomsutviklingen (Suvan J P. A.). Fettvev frigjør altså proinflammatoriske cytokiner og hormoner, globalt referert som adipocytokiner, som induserer inflammasjonsprosesser og oksidativt stress. Denne mekanismen er svært lik den patofysiologiske prosessen til periodontitt.

OKSIDATIVT STRESS

D'Aiuto et al. (D'Aiuto F) undersøkte i en klinisk studie sammenhengen mellom alvorlig periodontitt og behandling med oksidativt stress, da periodontitt er assosiert med en kronisk inflammasjonstilstand (D'Aiuto F). Reaktive oksygenradikaler (ROS) dannes av oksygen og er viktige signalmolekyler i cellulære prosesser, men de kan svært ofte forårsake cellulære skader på proteiner, lipider og DNA. Oksidativt stress og alvorlig periodontitt viste seg å ha en sammenheng, med en økende odds på 3,6 uavhengig av røykevaner og lipidforskjeller. Det ble utført en case-control studie med 145 deltakere som hadde fått diagnosen periodontitt og 56 kontroller. Det ble samlet inn blodprøver 1, 3, 5, 7 og 30 dager etter periodontal behandling. Blodprøvene ble analysert med fokus på reaktive oksygen-metabolitter, antioksidant-potensiale og CRP. Studien viste at en lavgradig inflammasjon forårsaket av periodontitt kunne assosieres med en systemisk oksidativ stresstilstand og en redusert global anti-oksidant kapasitet, og at ROS er en viktig faktor i patogenesen av periodontal vevsødeleggelse. Rekrutteringen av nøytrofiler til gingiva og frigjøringen av proteolytiske enzymer og ROS er i dag betraktet som de to viktigste aspektene i vevsresponsen mot antigenene som produseres av bakteriene i biofilmen hos det periodontitt-utsatte individet (D'Aiuto F).

Videre beskriver *Bullon et al.* (Bullon P) at alle komponenter som forårsaker Mets kommer fra en proinflammatorisk tilstand, karakterisert med insulinresistans og oksidativt stress, hvor sistnevnte representerer en kjent link med periodontitt i en likevektsrelasjon. Produkter fra oksidativ ødeleggelse og avanserte glykerte endeprodukter kan promotere periodontal sykdom. Samtidig kan periodontitt selv være en kilde til oksidativt stress, muligens gjennom å forandre sirkulerende nivå av adipocytokiner som leptin. Leptin vil igjen kunne akselerere utbruddet av insulinresistans og dermed MetS (Chaffee BW). Høye nivåer av ROS sammen med en nedgang i antioksidanter i periodontalt vev resulterer i en kronisk aktivering av inflammasjon og vevsødeleggelse. Denne kroniske inflammasjonen og det oksidative stresset kan føre til utviklingen av insulin resistens (IR). Nylig har det blitt foreslått at IR spiller en rolle i patogenesen av periodontitt (Martinez-Herrera M, 2017; 1;22: 708-15).

LIVSSTIL

Kongstad et al. utførte i 2017 (Kongstad J) en studie som så på sammenhengen mellom periodontitt og livsstil. 3665 individer mellom 18 og 96 år ble trukket ut fra «Danish Health

Examination Survey» (DANHES), og det ble utført en periodontal eksaminasjon av halve munnen med seks registreringer per tann. Det ble registrert probing depth (PD), klinisk festetap (CAL), og periodontitt ble definert etter European Workshop of Periodontology 1999. Det ble gjort en multivariabel regresjon, hvor man så på assosiasjonene mellom periodontitt og variablene alder, kjønn, røykestatus, diabetes mellitus, utdanningsnivå, alkoholforbruk, BMI, fysisk aktivitet, kroppsfett i prosent, midjemål, triglyserider, totalt kolesterol og CRP.

Det er per i dag ingen entydig definisjon på periodontitt som har fått generell internasjonal godkjenning. Denne heterogeniteten gjør forskning på sykdommen vanskelig, og bidrar til et noe feiltolket bilde når ulike studier sammenliknes. Tross denne inkonsistensen har flere studier vist en assosiasjon mellom periodontitt og diabetes mellitus type II (DMt2) og atherosklerotiske vaskulære sykdommer (Kongstad J).

Kongstad et al (Kongstad J) utførte derfor en kohort studie i 2017 hvor de inkluderte fem ulike definisjoner på periodontitt, og kunne dermed få mer troverdige resultater ut ifra disse. Kun 224 av deltakerne ble definert til å ha periodontitt innen alle fem definisjonene. 2189 ble kategorisert til ikke å ha periodontitt innen noen av definisjonene, og 1476 hadde periodontitt ut ifra i hvert fall en definisjon. Proporsjonene av menn med periodontitt sammenliknet med kvinner var høyere i alle fem definisjonene. 52 % av deltakerne rapporterte å være ikke-røykere, 35 % tidligere røykere og 13 % nåværende røykere. DMt2 varierte fra 13% til 47 % mellom de ulike definisjonene, og 43,4 % av deltakerne hadde ≥ 15 -års skolegang. BMI, midjemål, kroppsfett i prosent, triglyserider, total kolesterol og CRP avdekket svært liten forskjell mellom de ulike definisjonene. Dette er i kontrast til mange andre studier og en mulig forklaring kan være seleksjons bias. Selv om studien inkluderte et bredt spekter av kropps-sammensetninger og periodontale mål, kan seleksjonen av individer mer friske enn den generelle populasjonen ha blitt valgt ut. En signifikant høyere odds ratio for alle definisjonene av periodontitt ble funnet med økende alder. Samt en signifikant assosiasjon mellom alle definisjonene for periodontitt og røyking.

Studien viser at røyking, alder og kjønn er assosiert med periodontitt, men dette er allerede kjent. Kohorten klarte ikke finne noen assosiasjon mellom periodontitt og livsstilsfaktorer som alkoholkonsum, utdanning og fysisk aktivitet. Det er kjent at livsstilsfaktorer og helse potensielt kan interagere med hverandre, noe som gjør slike studier vanskelig å utføre (Kongstad J).

SAMMENHENG MELLOM PERIODONTITT OG METABOLSK SYNDROM

Vi har sett på 15 artikler og 6 reviews som er listet opp i tabellen under og kategorisert dem inn i gruppene: «Sammenheng» eller «Ikke sammenheng».

Videre har vi kort sammenfattet hvilke slutninger hver enkelt studie konkluderte med, for å kunne undersøke påstanden om en assosiasjon mellom periodontitt og metabolsk syndrom. For en mer ryddig oversikt er dette avsnittet delt inn i underkapitler: «Periodontitt og fedme» og «Periodontitt og metabolsk syndrom». Da fedme er et av hovedkriteriene for MetS er det lagt mye fokus på artikler som omhandler dette. Til slutt har vi sett på forholdet mellom BMI og periodontal terapi, og om økt BMI vil kunne påvirke utfallet og responsen på periodontal behandling.

Type studie	Referanse	Antall studier	Sammenheng	Ikke sammenheng
Review	Marchetti et al 2012	IKKE OPPGITT	JA	
Review	Winning og Linden 2017	IKKE OPPGITT	JA	
Klinisk studie	Li et al 2015	1	JA	
Klinisk studie	Kim et al. 2017	5078	JA	

Tverrsnittstudie	Musskopf et al 2017	1	JA	
Case-controll studie	D'Aiuto et al 2010	1	JA	
Review	Bullon et al 2009	IKKE OPPGITT	JA	
Artikkel	Boulangè et al 2016	IKKE OPPGITT	JA	
Artikkel	Musso et al 2010	1		NEI
Kohort studie	Nascimento et al 2017	1	JA	
Metaanalyse	Chaffee og Weston 2010	57	JA	
Artikkel	Linden et al 2013	2		NEI
Review	Martinez-Herrera et al 2017	28	JA	
Metaanalyse	Moura-Grec et al 2014	2	JA	
RCT	Maciel et al 2016	1	JA	
RCT	Kongstad et al 2017	1		NEI
RCT	Gaio et al 2016	1	JA	
Artikkel	Suvan et al 2014	5	JA	
Artikkel	Martens et al 2017	7	JA	

Review	Nascimento et al 2015	5	JA	
Review	Suvan et al 2011	19	JA	
Totalt			18	3

Fedme og periodontitt

Nascimento et al. publiserte i 2017 (Nascimento GG P. K.-C.) en populasjonsbasert kohort studie hvor de undersøkte effekten av abdominal og generell fedme med periodontitt på en gruppe brasilianske voksne. 166 deltok i studien. **Pasienter med generell overvekt viste en høyere risiko for periodontal sykdom med effekt på BoP og klinisk festetap.** De konkluderte med at abdominal fedme har en direkte effekt på ugunstige periodontale forhold (Nascimento GG P. K.-C.). For å kunne avdekke eventuelle forbindelser mellom overvekt og periodontal sykdom utførte *Chaffee & Weston 2010* (Chaffee BW) en metaanalyse basert på epidemiologiske studier. 70 studier møtte inklusjonskriteriene, hvor 41 av dem forslo en positiv korrelasjon der forhøyet BMI økte oddsen for periodontal sykdom. Men med få kvalitetssikrede longitudinale studier er det vanskelig å avgjøre om fedme kan forårsake periodontitt, eller om periodontitt kan forårsake vektøkning. Ved å sammenlikne resultater fra 57 uavhengige studier fant *Chaffee & Weston* (42) en **positiv assosiasjon mellom periodontal sykdom og fedme** (Chaffee BW). *Linden et al.* konkluderte i 2013 (Linden G J, 2013; 40: 8-19) med en beskjeden positiv assosiasjon mellom fedme og prevalent periodontitt, hvor de baserte seg på to systematiske oversiktsartikler (42,49). Til tross for dette skriver de videre at disse generaliseringene kan settes spørsmålstegn ved. **Fedme kan være en markør for en usunn livsstil, som dermed kan øke faren for periodontitt, men også andre sykdommer som diabetes mellitus type II** (Linden G J, 2013; 40: 8-19).

Martinez-Herrera et al. ga i 2017 (Martinez-Herrera M, 2017; 1;22: 708-15) ut en review basert på 28 artikler som så på assosiasjonen mellom fedme og periodontitt. Noen av studiene analyserte proinflammatoriske molekyler i serum i et forsøk på å identifisere en mulig kausal årsak mellom fedme og periodontitt. De fleste studier påpekte en mulig sammenheng (Martinez-Herrera M, 2017; 1;22: 708-15). *Moura-Grec et al.* ga i 2014 (Moura-Grec PG) ut

en systematisk oversiktsartikkel for å bidra til en høyere forskningsbasert evidens rundt assosiasjonen mellom fedme og periodontitt, og en meta-analyse ble utført for å undersøke signifikansen av funnene. En av mekanismene som kan forklare sammenhengen er leverforstyrrelser. **Fettvevet skiller ut proinflammatoriske cytokiner som kan linke patogenese til disse to sykdommene sammen.** Det er foreslått at TNF_{alfa} i gingivalvæsken kommer fra adipøst vev. I tillegg vil en økning i serumnivå av IL-6 og resistin, begge skilt ut av adipocytter kunne skape en lavgradig inflammasjon, og dermed kanskje relateres til periodontitt (Moura-Grec PG).

Maciel et al. utga i 2016 (Maciel SS) en studie der de så på om overvekt affiserer den subgingivale mikrobiota hos pasienter med kronisk periodontitt. 166 deltok i studien hvor 40 av disse hadde kronisk periodontitt og 42 pasienter var overvektige med kronisk periodontitt. Seks subgingivale biofilmprøver ble analysert per pasient. **Overvektige pasienter med kronisk periodontitt viste høyere nivåer av periodontale patogener enn kontrollgruppen,** og forfatterne konkluderte med at overvekt er assosiert med økte nivåer av periodontale patogener (Maciel SS). *Kongstad et al* (Kongstad J) så på assosiasjoner mellom livsstilsfaktorer og risiko for periodontitt. Variablene alder, kjønn, røykestatus, diabetes mellitus, utdanningsnivå, alkoholforbruk, BMI, fysisk aktivitet, kroppsfett i prosent, midjemål, triglyserider, totalt kolesterol og CRP ble undersøkt. De fant en signifikant assosiasjon mellom alder og røyking hos alle definert med periodontitt og menn med alvorlig periodontitt. **Overvektige og pasienter med hyperlipidemi hadde ingen faktorer relatert til periodontitt** (Kongstad J). *Gaio et al* undersøkte i 2016 (Gaio EJ) effekten overvekt og fedme hadde på progresjonen av periodontalt klinisk festetap i en populasjon fra Sør-Brasil. De gikk ut fra en studie gjort i 2001, hvor 1586 individer ble undersøkt for periodontitt. I sin studie undersøkte de 755 personer fra den opprinnelige studien, hvor 582 ble inkludert. Eksklusjonskriteriene var selvrapporert diabetes, undervekt og pasienter med mindre enn seks tenner. Resultatet deres var at hos menn (333/582) var det ingen sammenheng mellom fedme og klinisk festetap, men hos kvinner (249/582) var det statistisk signifikant høyere risiko for klinisk festetap for overvektige enn hos normalvektige (Gaio EJ). *Suvan et al.* (Suvan J P. A.) så på 5 kliniske studier om ikke-kirurgisk periodontal terapi over en periode på syv år. **De konkluderte med at det finnes en lineær assosiasjon mellom økt BMI og alvorlighetsgraden og utbredelsen av periodontitt.** Dette funnet var uavhengig av forskjeller i alder, kjønn, røykestatus og plakkindeks (Suvan J P. A.). *Martens et al.* (Martens L) undersøkte assosiasjonen mellom overvekt, fedme og periodontal sykdom på barn og unge. Totalt ble syv artikler valgt ut til meta-

analyse. **De så en positiv assosiasjon mellom overvekt, fedme og periodontal sykdom** (Martens L). *Nascimento et al.* ga i 2015 (Nascimento GG L. F.) ut en systematisk review hvor de undersøkte effekten vektoppgang har på insidensen av periodontitt hos voksne. De gjorde et elektronisk søk fra og med februar 2015 på artikler som omhandlet dette tema. Alle studiene de så på hadde en klar beskrivelse av BMI og midjemål, samt en klar definisjon på periodontitt. **Ut fra 5 artikler konkluderte de med at de pasientene som gikk opp i vekt presenterte en høyere risiko for å utvikle periodontitt sammenlignet med de som holdt normalvekt** (Nascimento GG L. F.). En review utgitt av *Suvan et al.* i 2011 (Suvan J D. F.) undersøkte forfatterne assosiasjonen mellom overvekt/fedme og periodontitt. Ut fra 19 av 526 artikler fikk de resultater som **indikerte en positiv assosiasjon mellom fedme og periodontitt** (Suvan J D. F.).

Metabolsk syndrom og periodontitt

Marchetti et al. (Marchetti E) prøvde i en review å forklare hvordan ulik patologi assosiert med metabolsk syndrom kan relateres til periodontitt. **De konkluderte med at oksidativt stress er en høy risikofaktor i etiopatogenesen til periodontal sykdom.** Kjemiske molekyler med antioksidative egenskaper kan forebygge oksidativt stress, men de ønsker mer forskning på dette. Behandlingen vil gå ut på livsstilsendringer og en balansert diett for å kontrollere kroppsvekt, hyperlipidemi og hypertensjon. I tillegg vil røykeslutt og opprettholdelse av god oral hygiene bidra til bedre sykdomskontroll (Marchetti E). *Winning og Linden* (Winning L) **fant i sin review en assosiasjon mellom diabetes, metabolsk syndrom, overvekt og progresjonen av periodontitt.** Men ønsker flere studier på dette, da forstyrrende variabler, såkalt «confounding factors», fortsatt utgjør en betydelig utfordring i slike studier (Winning L). *Li et al.* ga i 2015 (Li Y) ut en klinisk studie med hypotesen om at metabolsk syndrom øker risikoen for å utvikle periodontitt. De fant, ved å injisere *A. Actinomysetemcomitans* LPS i mus, **at mus med metabolsk syndrom hadde et økt alveolært bentap, økt osteoklastogenese og benresorpsjon** sammenliknet med mus uten metabolsk syndrom (Li Y). I «The Dong-gu study» undersøkte *Kim et al.* (Kim OS) 5078 menn og kvinner over 50 år. **De fant en positiv assosiasjon mellom metabolsk syndrom og alvorlighetsgraden av periodontitt hos menn, men ikke hos kvinner.** Hos menn så de at alvorlig periodontitt viste en høyere risiko for metabolsk syndrom enn hos de med ingen eller mild periodontitt. **De kunne derfor konkludere med at periodontal inflammasjon muligens er en påvirkende faktor for utvikling av**

metabolsk syndrom (Kim OS). En tversnittstudie i 2017 av *Musskopf et al.* (Musskopf ML) med 363 individer **konkluderte med at det er en svak assosiasjon mellom både metabolsk syndrom og klinisk festetap og metabolsk syndrom og tanntap**. De anbefaler derfor at pasienter med metabolsk syndrom bør screenes for periodontal sykdom fordi de har en høyere risiko for klinisk feste- og bentap (Musskopf ML).

D'Aiuto et al. ga i 2010 (D'Aiuto F) ut en case-controll studie hvor 145 cases og 56 kontroller ble undersøkt, i tillegg til en pilotstudie som ble utført med 14 pasienter under periodontal behandling. **De fant en positiv assosiasjon mellom alvorlig periodontitt og oksidativt stress** (D'Aiuto F). I 2009 skrev *Bullon et al.* (Bullon P) en review om patologiske mekanismer som kan forklare forholdet mellom periodontitt og kardiovaskulære sykdommer. **De undersøkte alle kriteriene for metabolsk syndrom og fant at i begge tilstandene var det økt serumnivå av produkter derivert fra oksidativt stress** (Bullon P).

Boulangé et al. utga en artikkel i 2016 (Boulangé C L, 2016; 8: 42) hvor de ville se på tarmfloraens effekt på inflammasjon, overvekt og metabolske sykdommer. **De fant at det er en økt forståelse for at tarmfloraen spiller en rolle i utviklingen av fedme og metabolske sykdommer**. Men det er usikkert hvordan eksterne faktorer som for eksempel diett, stress, alder og medisiner påvirker tarmfloraens mikrobiota., da også med kliniske studier på dyr. Ved å gjøre flere studier kan man være i stand til å starte tidlig behandling ut ifra individuelle vaner og predisposisjoner for metabolske sykdommer (Boulangé C L, 2016; 8: 42). *Musso et al.* (Musso G) ønsket å forstå rollen tarmflora har i patogenesen til fedme, insulinresistans, diabetes og deres potensielle terapeutiske rolle. Selv om mye eksperimentell data viser at manipulasjon av tarmflora kan ha en positiv effekt på adipositas og glukosemetabolisme, må det fortsatt bevises hos mennesker. **Nåværende data foreslår en assosiasjon mellom tarmflora, vestlig spisevane og fedme, men det ønskes mer forskning på feltet** (Musso G).

BMI OG BEHANDLING AV PERIODONTITT

Fedme gir en økt prevalens for sårkomplikasjoner, hematomer og seromadannelse, trykksår og venøse sår. Majoriteten av disse komplikasjonene kan komme av lokalisert hypoperfusjon og ishemi grunnet sårspenning og en hemmet immunrespons linket til systemiske faktorer som stress, angst og depresjon (Wilson JA). For å undersøke om overvekt og fedme har en prediktiv rolle på den kliniske responsen etter en ikke-kirurgisk periodontal terapi hos pasienter med

alvorlig periodontitt, gjorde *Suvan et al.* i 2014 (Suvan J P. A.) en sekundæranalyse hvor databasen til slutt bestod av 260 individer fra 27-77 år. 93 av disse hadde en BMI klassifisert som overvektig og 55 av de hadde en BMI målt til fedme. Det viste seg at individer med fedme hadde en gjennomsnittlig PPD på 0,14 mm mer enn individene med normal BMI etter 2 måneder. Et beskjedent resultat, men det interessante var at for røykere var gjennomsnittlig PPD 0,18 mm mer enn for ikke-røykere etter behandling. Den kliniske relevansen på effekten av økt BMI og fedme på periodontal terapi etter 2 måneder med tilheling er fortsatt ukjent. Resultatet kan være påvirket av studiets begrensede størrelse og ulik BMI-kategorisering (Suvan J P. A.).

Martinez- Herrera et al. (Martinez-Herrera M, 2017; 1;22: 708-15) så på ni studier som evaluerte fedmens kliniske og biokjemiske effekt på periodontal behandling. Seks av artiklene konkluderte med at fedme ikke hadde noen negativ effekt på resultatet etter ikke-kirurgisk behandling, mens tre studier konkluderte med at fedme hadde en negativ effekt på behandlingsutfallet. Ingen slutning kunne derfor trekkes ut ifra disse resultatene (Martinez-Herrera M, 2017; 1;22: 708-15).

KONKLUSJON:

Forholdet mellom fedme og metabolsk status, inkludert hypoglykemi, er komplisert, og det er vanskelig å avdekke deres relative bidrag til effekter på periodontitt. Likevel viser nylig publiserte metaanalyser en statistisk signifikant positiv sammenheng mellom fedme og periodontitt (Chaffee BW) (Suvan J D. F.) Det er imidlertid få studier med longitudinell design, og samlet effekt synes å være beskjeden (Nascimento GG P. K.-C.) (Gaio EJ).

Validiteten til BMI som et målverktøy er kontroversiell. Den sier ingenting om visceralt fett eller om kroppssammensetningen til et individ. Skal vi kunne forstå den underliggende sykdomsmekanismen må vi ha mer nøyaktige verdier med i beregningene, men dette er vanskelig å utføre.

Utviklingen av insulin-resistens, som en konsekvens av kronisk inflammasjon og oksidativt stress, kan være en link mellom periodontitt og fedme. Det trengs flere prospektive kliniske studier designet for å definere omfanget av denne assosiasjonen.

Det er også verdt å nevne at mange studier gjort på periodontal lidelse er utført på individer med alvorlig periodontitt. Denne populasjonen er i utgangspunktet liten og representerer ikke den globale sannheten. De fleste som rammes av periodontal sykdom vil ha en mild til moderat alvorlighetsgrad. Mye av dagens forskning kan derfor ikke anvendes på hele populasjonen.

Det er en voksende evidens om at tarmfloraen er en bidragsyter i oppstart av fedme og metabolsk syndrom. Visse metabolske forstyrrelser i verten er assosiert med inflammasjonsrelaterte tilstander i tarmen. Hvordan eksterne faktorer som diett, stress, alder og alkoholkonsum affiserer tarmens mikrobiota i mennesker, er fortsatt ukjent. Det er derfor viktig med videre epidemiologiske studier og dyreforsøk, slik at man i fremtiden kanskje kan finne en assosiasjon mellom metabolsk syndrom og tarmfloraen og den oral bakteriefloras rolle, og på bakgrunn av dette reetablere en sunn mikrobiota som en del av terapien til metabolsk syndrom.

Til sist kan man ikke utelukke at individer selektert til å delta i studier for overvekt/fedme kan ha hatt udiagnostisert glukose-intoleranse eller pre-diabetes, noe vi vet kan påvirke den periodontale helsen. Mange av studiene er velbalanserte med tanke på alder, kjønn, etnisitet og tobakk, men heller noe begrenset i antall og størrelse.

Mens vi venter på flere svar, bør man gjøre visse livsstilsendringer som inkluderer en mer balansert diett for å kontrollere kroppsvekt, hyperlipidemi og hypertensjon hos pasienter med metabolsk syndrom. Røykeslutt og vedlikehold av god oral hygiene i periodontal terapi, og til slutt etablere gode spisevaner og medikamentelt kontrollere diabetikere oppfordres.

En stor takk til Hans Ragnar Preus for god veiledning.

Litteraturliste

- Albandar JM, R. T. (n.d.). *Global epidemiology of periodontal diseases:an overview*. *Periodontol* 2000. 2002;29:7-10.
- Aleksejuniene J, H. D. (n.d.). De periodontale sykdommers epidemiologi og klassifikasjon. *Nor Tannlegeforen Tid* 2004;114:14-9.
- Benestad. (n.d.). *Paradoksal virkning av kunstige søtningmidler*. *Tidsskriftet Den Norske Legeforening* 2015;135:321.
- Boulangé C L, N. A.-E. (2016; 8: 42). Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Medicine*.
- Bullon P, M. J.-T. (n.d.). Metabolic syndrom and periodontitis: is oxidative stress a common link? *J. Dent. Res.*2009;88(6):503-18.
- Cekici A, K. A. (n.d.). Inflammatory and immune-pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2014;64(1):57-80.
- Chaffee BW, W. S. (n.d.). Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*.2010;81(12):1708-24.
- Chen H, P. S. (n.d.). Oral microbial community assembly under the influence of periodontitis. *PLoS One*. 2017 2016;12(8):e0182259.
- Choo J, Y. S.-J.-S.-S. (n.d.). The Seoul Metropolitan Lifestyle Intervention Program and Metabolic Syndrome Risk: A Retrospective Database Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2016; 13(7):667.
- D'Aiuto F, N. L. (n.d.). Oxidative Stress, systematic Inflammation, and severe periodontitis. *J Dent Res*.2010;89(11):1241-6.

- Demmer RT, P. P. (n.d.). Epidemiologic patterns of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000. 2010;53:28-44.
- Gaio EJ, H. A. (n.d.). *Effect of obesity on periodontal attachment loss progression: a 5-year population-based prospective study.* J Clin Periodontol 2016;43:557-565.
- Gjermeo. (n.d.). Impact of periodontal preventive programmes on the data from epidemiologic studies. *J Clin Periodontol* 2005; 32 (suppl.6): 294-300.
- Gjermeo P, A. A. (n.d.). Periodontitt – en systematisk behandlingstilnærmselse. *Nor Tannlegeforen Tid* 2003;113:118-22.
- Halvorsen L, T. S. (2008). Metabolsk syndrom hos pasienter med fedme. Den norske legeforening Tidsskriftet 2008; 128: 2305-7.
- Hellénus. (n.d.). Aktivitetshåndboken- Fysisk aktivitet i forebygging og behandling. Helsedirektoratet 2009; 404-420.
- Helsedirektoratet. (2010). *Nasjonale faglige retningslinjer. Forebygging, utredning og behandling av overvekt og fedme hos voksne. Nasjonale retningslinjer for primærhelsetjenesten.*
- Hexeberg S, R. K. (n.d.). Hypertriglyseridemi - diagnostikk, risiko og behandling. Tidsskriftet Den norske Legeforening 2004; 124: 2746-9.
- Hollung K, R. J. (n.d.). Fettvevets betydning for utvikling av fedme og diabetes mellitus type 2. Tidsskriftet Den norske legeforening 2003;123:311-4.
- Jacobsen D, K. S. (n.d.). *Sykdomslære, indremedisin, kirurgi og anestesi.* Gyldendal akademisk 2001: 305.
- Jiang S, P. D. (n.d.). *Human resistin promotes neutrophil proinflammatory activation and neutrophil extracellular trap formation and increases severity of acute lung injury.* J Immunol.2014 15;192(10):4795-803.
- Jin LJ, L. I. (n.d.). Global burden of oral diseases: emerging concepts, management and interplay with systemic health. *Oral Dis.*2016;22(7):609-19.
- Kim OS, S. M. (n.d.). The severity of periodontitis and metabolic syndrome in Korean population: The Dong-gu study. J Periodontal Res 2017; doi: 10.1111.
- Kongstad J, E. C. (n.d.). Impact of Periodontitis Case Criteria: A Cross-Sectional Study of Lifestyle. *J Periodontol.*2017;88(6):602-609.
- Li Y, L. Z.-V. (n.d.). Metabolic Syndrome Exacerbates Inflammation and Bone Loss in Periodontitis. J Dent Res 2015; 94 (2):362-370.
- Linden G J, L. A. (2013; 40: 8-19). Periodontal systemic associations: Review og the evidence. *Journal of Periodontology.*
- Maciel SS, F. M. (n.d.). Does obesity influence the subgingival microbiota composition in periodontal health and disease? *J Clin Periodontol.* 2016;43(12):1003-1012.
- Marchetti E, M. A. (n.d.). Periodontal disease: the influence og metabolic syndrome. *Nutr Metab (Lond).* 2012;9(1):88.

- Martens L, D. S. (n.d.). *Association between overweight/obesity and periodontal disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis*. Eur Arch Paediatr Dent 2017;18(2): 69-82.
- Martinez-Herrera M, S.-R. J. (2017; 1;22: 708-15). Association between obesity and periodontal disease. A systematic review of epidemiological studies and controlled clinical trials. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*.
- Meigs. (jan 2017). *The metabolic syndrome*. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/the-metabolic-syndrome-beyond-the-basics#H1>
- Molmen- Hansen HE, S. T. (n.d.). High intensity aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. Eur J Prev Cardiol 2012;19(2): 151-60.
- Moura-Grec PG, M. J.-P. (n.d.). Obesity and periodontitis: systematic review and meta-analysis. *Cien Saude Colet*. 2014;19(6):1763-72.
- Musskopf ML, D. L. (n.d.). Metabolic syndrome as a risk indicator for periodontal disease and tooth loss. Clin Oral Investig 2017; 21(2): 675-683.
- Musso G, G. R. (n.d.). Obesity, Diabetes, and Gut Microbiota. Diabetes Care 2010; 33(10):2277-2284.
- Nascimento GG, L. F. (n.d.). *Is weight gain associated with the incidence of periodontitis? A systematic review and meta-analysis*. J Clin Periodontol. 2015;42(6):495-505.
- Nascimento GG, P. K.-C. (n.d.). Obesity and Periodontal Outcomes: A Population-Based Cohort Study in Brazil. *J Periodontol*. 2017;88(1):50-58.
- Ng M, F. T.-R. (n.d.). Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global burden of Disease Study 2013. The Lancet 2014;123:311-4.
- Nishimura S, M. I. (n.d.). Adipose Tissue Inflammation in Obesity and Metabolic Syndrome. Discovery Medicine 2000; 8(41):55-60.
- O'Neill S, O. L. (n.d.). *Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies*. Obesity reviews 2014: <https://doi.org/10.1111/obr.12229>.
- Papapanou PN, S. C. (n.d.). Periodontitis epidemiology: is periodontitis under-recognized, over-diagnosed, or both? *Periodontol 2000*. 2017;75(1):45-51.
- Preiss D, W. P. (n.d.). Fasting plasma glucose in non-diabetic participants and the risk for incident cardiovascular events, diabetes, and mortality: results from WOSCOPS 15-year follow-up. Eur Heart Journal 2010;31(10):1230-6.
- Reiner Z, C. A.-R. (n.d.). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European heart journal 2016; 37(39): 2999-3058.
- Rosier BT, D. J. (n.d.). Historical and contemporary hypotheses on the development of oral disease: are we there yet? *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2014;4:92.
- Rost S, F. D. (2018; 18(1): 427). New indexes of body fat distribution and sex-specific risk of total and cause-specific mortality: a prospective cohort study. BMC Public Health.
- Rössner. (n.d.). *Aktivitetshåndboken - Overvekt og fedme*. Helsedirektoratet 2009; kapittel 35:466-481.

- Simmons RK, A. K.-N. (n.d.). The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO expert consultation. *Diabetologica* 2010;53(4): 600-5.
- Skudutyte-Rysstad R, E. H. (n.d.). Trends in periodontal health among 35-year-olds in Oslo, 1973-2003. *J Clin Periodontol.*2007;34(10):867-72.
- Suvan J, D. F. (n.d.). *Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systemativ review.* Obesity reviews International Association for the Study of Obesity 2011;12:381-404.
- Suvan J, P. A. (n.d.). Body Mass Index as a Predictive Factor of Periodontal Therapy Outcomes. *J Dent Res* 2014; 93(1):49-54.
- Wiebe CB, P. E. (n.d.). The Periodontal Disease Classification System of the American Academy of Periodontology - An Update. (*J Can Dent Assoc* 2000; 66:594-7).
- Wilson JA, C. J. (n.d.). Obesity: impediment to postsurgical wound healing. *Adv Skin Wound Care.*2004;17(8):426-35.
- Winning L, L. G. (n.d.). Periodontitis and Systemic Disease: Association or Causality? *Current Oral Health Rep.*2017; 4(1):1-7.