



*Periodontitis, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease*

W.J. Teeuw

## PARODONTITIS, DIABETES MELLITUS, HART- EN VAATZIEKTEN: EEN BERMUDADRIEHOEK

Parodontitis is een chronische ontstekingsziekte van de weefsels rondom de gebitselementen, waarbij het kaakbot en de bindweefselvezels, waarmee tanden en kiezen vastzitten in het kaakbot, verloren gaan. Het wordt geschat dat de ernstige vorm van parodontitis bij ongeveer 10 tot 15% van de westerse bevolking voorkomt. Het voortschrijdende proces van afbraak verloopt veelal ongemerkt, omdat er zelden pijnklachten zijn. Indien niet gediagnosticeerd en niet behandeld, gaat er uiteindelijk zoveel steunweefsel verloren, dat tanden en kiezen los gaan staan en mogelijk zelfs verwijderd moeten worden. Uit onderzoek is gebleken dat hierdoor het kauwvermogen, de spraak en de esthetiek dusdanig aangetast worden, dat de kwaliteit van leven van de patiënt nadelig beïnvloed wordt.

Het kaakbot en de bindweefselvezels die door parodontitis verloren zijn gegaan, kunnen in de meeste gevallen niet meer hersteld worden. De behandeling van parodontitis richt zich dan ook vooral op het stoppen van het ontstekingsproces en het stabiliseren van de situatie, met als belangrijkste doel: Het behoud van zoveel mogelijk gebitselementen, zodat de functie van het gebit en het welbevinden van de patiënt niet verder aangetast raken. Parodontitis is, zoals veel andere chronische aandoeningen (bijv. diabetes mellitus (suikerziekte), hart- en vaatziekten, reumatoïde artritis, etc.) een complexe ziekte. Dit houdt in dat de vraag: “Waarom krijgt de een wel en de ander geen parodontitis?”, moeilijk te beantwoorden is en dat het antwoord op deze vraag per patiënt verschilt.

Tot op heden wordt verondersteld dat er vijf hoofdgroepen van risicofactoren tegelijkertijd een rol spelen in het ontstaan van parodontitis: i) bacteriën, ii) erfelijkheid, iii) *lifestyle*, waaronder roken, slechte voeding, stress etc., iv) ziekten en/of de daarbij behorende medicatie die de afweer beïnvloeden en v) andere lokale factoren, waaronder overbelasting van tanden en of kiezen, slecht aansluitende restauraties, etc. De behandeling van parodontitis bestaat dan ook uit het beïnvloeden van bovengenoemde factoren, waarbij gedacht kan worden aan i) reiniging van tand- en worteloppervlak, ii) het bereiken van een optimale mondhygiëne, iii) het nastreven van een goede lifestyle (stoppen met roken, goede voeding, etc.), iv) andere onderliggende ziektebeelden behandelen en/of het aanpassen van medicatie en v) het wegnemen van lokale factoren, zoals overhangende restauraties. Veel van de bovengenoemde factoren kunnen binnen de tandheelkundige setting beïnvloed worden, maar bij patiënten, waarbij een onderliggende ziekte en/of medicatie een rol speelt in het ontstaan dan wel verergering van de parodontitis, zal gestreefd moeten worden naar een interdisciplinaire samenwerking.

Naast de nadelige effecten van andere ziekten op parodontitis, is er in de laatste decennia ook veel aandacht gekomen voor het mogelijke effect van parodontitis op de algemene

gezondheid. Verschillende onderzoeken suggereren dat vanwege de lokale chronische ontsteking in de mond, de rest van het lichaam ook in een verhoogde staat van chronische ontsteking komt. Vanwege deze chronische ontsteking kunnen vitale processen, zoals bloedsuikerregulatie en mechanismen, die zorgen voor een goede conditie van het hart- en vaatstelsel, verstoord raken. Om die reden heeft parodontitis mogelijk effect op het ontstaan en/of verergeren van diabetes mellitus (DM) en hart- en vaatziekten (HVZ). Omdat vanuit onderzoek ook duidelijk is geworden dat er een sterke relatie bestaat tussen DM en HVZ onderling, is in dit proefschrift de hypothese geformuleerd dat er mogelijk een driehoeksrelatie bestaat tussen parodontitis, DM en HVZ. De aard van het bewijs van het bestaan van deze driehoeksrelatie en de daarbij horende eventuele implicaties voor de dagelijkse praktijk, hebben veel weg van die van de Bermudadriehoek (Figuur 1). Met het onderzoek dat beschreven is in dit proefschrift, is geprobeerd een bijdrage te leveren aan een beter begrip van de relatie tussen parodontitis en DM en parodontitis en HVZ.

## PARODONTITIS EN DIABETES MELLITUS

DM is een chronische ziekte, waarbij de suikerregulatie verstoord is, met als gevolg vaak te hoge bloedsuikerwaarden. Door te hoge bloedsuikerwaarden raken verschillende organen, maar ook vitale processen ontregeld, die betrokken zijn bij het onderhoud van het hart- en vaatstelsel, de wondgenezing en de afweer tegen infecties. Op langere termijn ontstaan vooral complicaties op het gebied van HVZ. Vanwege de verhoogde kans op infecties en de slechte wondgenezing, wordt parodontitis twee tot drie keer vaker gediagnosticeerd bij diabetespatiënten. Vandaar dat al sinds de jaren '90 parodontitis genoemd wordt als een complicatie van deze ziekte.

Er worden verschillende typen DM onderscheiden, waarbij het type een aanduiding is voor de onderliggende etiologie. Veruit de meerderheid ( $\pm 90\%$ ) van de diabetespatiënten lijdt aan Type 2 (DM2). Bij dit type is de werking van insuline, een cruciaal hormoon dat de bloedsuikerwaarden reguleert, ten gevolge van insulineresistentie verminderd. Vanwege de afwezigheid van klachten gedurende de beginfase van DM2, wordt het geregeld pas jaren later gediagnosticeerd. Vanwege deze late diagnose zijn er al vaak vitale processen onherstelbaar beschadigd, met een verhoogde kans op ernstige complicaties later in het leven. Het diagnosticeren van DM2 in de beginfase kan eventuele ernstige complicaties op langere termijn voorkomen en/of verminderen. Daarom is er vanuit de diabeteszorg veel aandacht voor het vinden van nieuwe aanwijzingen, die in een vroeg stadium duiden op de aanwezigheid van DM2. Omdat parodontitis een complicatie van DM is, zou de aanwezigheid van parodontitis op die manier kunnen fungeren als een vroege aanwijzing.

In **Hoofdstuk 2** van dit proefschrift is onderzocht of er onder parodontitispatiënten inderdaad mensen met niet-gediagnosticeerde DM aanwezig zijn. Uit de resultaten bleek

dat mensen met ernstige parodontitis gemiddeld hogere bloedwaarden van geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) hadden, dan mensen zonder parodontitis. De hoeveelheid HbA1c in het bloed is een belangrijke parameter, omdat het de bloedsuikerregulatie over een langere periode weerspiegelt. Een verhoogde HbA1c waarde in het bloed geeft aan dat er sprake is van een slechte bloedsuikerregulatie. Bovendien zijn verhoogde HbA1c waarden gerelateerd aan een toegenomen risico op complicaties op het gebied van HVZ. Op basis van de individuele HbA1c waarden in het beschreven onderzoek in **Hoofdstuk 2**, bleek dat er in de groep met ernstige parodontitis bijna twee keer zoveel *nieuwe* diabetespatiënten (18%) werden gevonden, ten opzichte van de groep met milde tot matige parodontitis of geen parodontitis (9-10%). Op basis van deze bevindingen kan worden geconcludeerd, dat ernstige parodontitis mogelijk een vroege aanwijzing kan zijn voor DM (Figuur 1) en dat de tandheelkundige praktijk om die reden een goede locatie kan zijn voor het screenen op DM.

Een van de oorzaken waarom de suikerregulatie bij diabetespatiënten is ontregeld, is de aanwezigheid van een chronische ontsteking. Vanwege chronische ontstekingsprocessen raakt de werking van het hormoon insuline verstoord. Insuline is een hormoon dat door de alveesklier wordt geproduceerd en een essentiële functie heeft in de bloedsuikerregulatie. Door eiwitten, die betrokken zijn bij ontstekingsprocessen, ontstaat er insulineresistentie. Het gevolg daarvan is verhoging van de bloedsuikerwaarden, wat weer kan leiden tot de bekende diabetescomplicaties. Onderzoeken hebben aangetoond, dat parodontitis bij kan dragen aan een verhoogde ontstekingsgraad van het lichaam. Op deze manier kan de werking van insuline, en daarmee de bloedsuikerregulatie, nadelig beïnvloed worden. Omgekeerd geredeneerd zou het wegnemen van de parodontale ontsteking, middels een parodontale behandeling, dan ook moeten leiden tot een verbetering in de bloedsuikerregulatie van diabetespatiënten met parodontitis. **Hoofdstuk 3** beschrijft een uitgebreid literatuuronderzoek, waarin de bovenstaande stellingname getoetst is. Alle beschikbare studies onderzochten het effect van de parodontale behandeling op de HbA1c waarden van diabetespatiënten type 2 met parodontitis en vergeleken het effect van de behandeling met een groep diabetespatiënten type 2 met parodontitis, maar dan zonder parodontale behandeling. Het onderzoek laat zien dat na de parodontale behandeling, de HbA1c waarde bij diabetespatiënten type 2 daalde. Inmiddels is deze bevinding ook door verschillende andere onderzoeken bevestigd en wekt het de suggestie dat de parodontale behandeling bij diabetespatiënten type 2 met parodontitis, bijdraagt aan een verbeterde bloedsuikerregulatie (Figuur 1).

Hoewel een gezonde mond bij diabetespatiënten wenselijk is, is er tot op heden nauwelijks sprake van samenwerking tussen de medische en de tandheelkundige disciplines. De diabeteszorg is in Nederland strak geprotocolleerd, waarin voornamelijk gestreefd wordt naar het voorkomen van complicaties van deze ziekte. Vanwege de

nauwe relatie tussen parodontitis en DM, zou het goed zijn om tijdens de regelmatige diabetescontroles ook te letten op tekenen van parodontitis. Een grote stap in de goede richting werd gezet, toen in 2013 mondgezondheid werd opgenomen in de richtlijn voor Type 2 diabeteszorg voor huisartsen. Al snel kwam men er echter achter dat, hoewel aan de huisarts/internist werd geadviseerd te letten op tekenen van parodontitis bij diabetespatiënten, het de medisch beroepsoefenaar aan kennis en middelen ontbrak om de aanwezigheid van parodontitis te onderkennen. Vanwege de goed georganiseerde tandheelkundige zorg in Nederland, zou een goede samenwerking tussen huisarts/internist enerzijds en de tandarts anderzijds zeer wenselijk zijn. Met de studie, zoals beschreven in [Hoofdstuk 4](#), is een poging gedaan om de mogelijkheid voor bovengenoemde samenwerking te onderzoeken. Tijdens de jaarlijkse diabetescontrole bij de internist, werd met behulp van een aantal vragen geïnformeerd naar de mondgezondheid. Daarnaast werden de patiënten verwezen naar hun tandarts om, met een speciaal voor dit doel ontwikkelde vragenlijst, gedetailleerde informatie over de mondgezondheid van de tandarts te ontvangen. Met behulp van de verkregen informatie van de tandarts, was de internist in staat om een volledig beeld te krijgen van de algehele gezondheid (lichamelijke- en mondgezondheid gezamenlijk). Uit het onderzoek, beschreven in [Hoofdstuk 4](#) van dit proefschrift, bleek dat zowel internisten als tandartsen niet gewend waren aan deze vorm van samenwerking. Internisten vergaten regelmatig vragen over mondgezondheid te implementeren in hun onderzoek en tandartsen kwamen er vaak niet aan toe om mee te werken aan het verstrekken van informatie over de mondgezondheid van hun patiënten. Wel blijkt uit de geretourneerde vragenlijsten van de tandarts aan de internist, dat de ontwikkelde vragenlijst over mondgezondheid voor de internist een goed hulpmiddel is om diabetespatiënten met onbehandelde parodontitis te traceren. Op basis van dit onderzoek kan dan ook geconcludeerd worden, dat een nauwe samenwerking tussen de diabetesbehandelaar en tandarts wenselijk is, om nog niet-behandelde orale complicaties eerder op te merken en te behandelen en zo bij te dragen aan een betere mondgezondheid. Op basis van eerder onderzoek ([Hoofdstuk 3](#)), zou de behandeling van parodontitis ook kunnen bijdragen aan een betere bloedsuikerregulatie en dus aan een betere algehele gezondheid van de diabetespatiënt.

## **PARODONTITIS EN HART- EN VAATZIEKTEN**

Hart- en vaatziekten (HVZ) is een verzamelnaam van aandoeningen, die het hart en/of bloedvaten aantasten en is in de westerse wereld een van de belangrijkste doodsoorzaken. Net als parodontitis en DM zijn HVZ complexe aandoeningen. Vaak is atherosclerose (slagaderverkalking) de onderliggende oorzaak. Atherosclerose kan uiteindelijk leiden tot een complete verstopping en/of scheuring van een grote of kleine slagader. Hierdoor zal een verder gelegen stuk lichaamsweefsel (of een orgaan) niet meer worden voorzien van zuurstofrijk bloed en mogelijk afsterven. Een bekend verschijnsel van

HVZ is pijn op de borst (angina pectoris) en bij ernstige vormen van HVZ valt te denken aan een beroerte (dat is een herseninfarct) of hartinfarct.

Al lange tijd is bekend dat er een nauwe relatie bestaat tussen parodontitis en HVZ. Veel onderzoeken laten zien dat mensen met parodontitis ook vaker HVZ hebben. Een mogelijke verklaring voor deze nauwe relatie zijn gezamenlijke risicofactoren. Uit onderzoek is gebleken, dat bepaalde genetische variaties zowel bij parodontitis als HVZ een rol spelen. Daarnaast hebben verschillende lifestylefactoren, zoals roken, overgewicht, slechte voeding, stress, etc. een grote invloed op beide ziektebeelden.

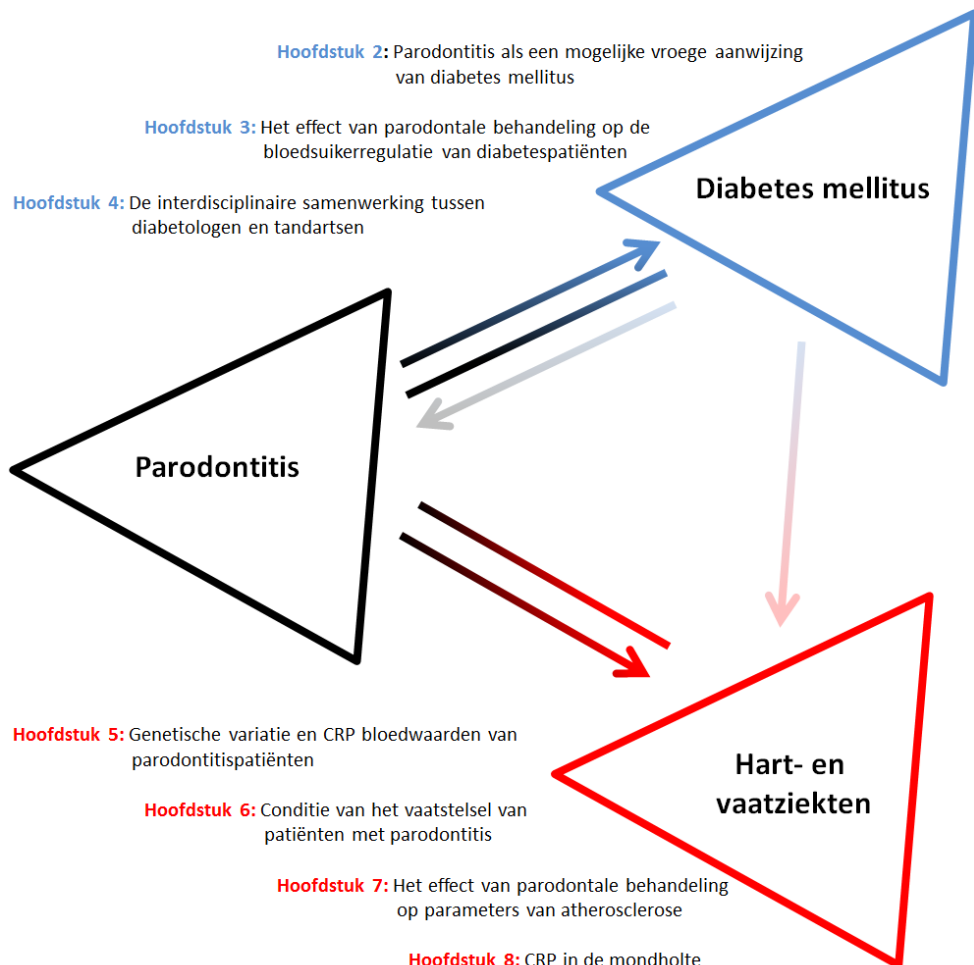
Een andere verklaring voor de relatie tussen parodontitis en HVZ, is het feit dat parodontitis mogelijk een direct effect heeft op het proces van atherosclerose. Uit de literatuur is bekend, dat een chronische ontsteking het proces van atherosclerose kan versnellen en zo het risico op HVZ kan vergroten.

Bovenstaande inzichten over de complexe relatie tussen parodontitis en HVZ zijn aanleiding geweest om de onderzoeken, zoals beschreven in **Hoofdstuk 5-7**, uit te voeren en zo een bijdrage te leveren aan een beter begrip van deze relatie tussen parodontitis en HVZ.

Ondanks het feit dat veel onderzoeken aantonen dat patiënten met parodontitis gemiddeld een hogere ontstekingsgraad in het lichaam hebben, zijn er toch parodontitispatiënten, die een opvallend lage ontstekingswaarde in het bloed hebben. De studie in **Hoofdstuk 5** behandelt de vraag of genetische variatie bij parodontitispatiënten mede de verschillen in de totale ontstekingsgraad zou kunnen verklaren. Een belangrijke parameter voor ontsteking is het ontstekingseiwit C-reactief proteïne (CRP). Daarnaast is een verhoogde bloedwaarde van CRP in de literatuur beschreven als een marker voor atherosclerose en duidt een hogere CRP waarde op een mogelijk verhoogd risico op HVZ. Omdat parodontitis en HVZ gezamenlijke risicogenen hebben, is onderzocht of een bepaalde overlappende genetische variant de verschillen in CRP bloedwaarden zou kunnen verklaren. Uit de onderzoeksresultaten blijkt dat dit inderdaad het geval is. Deze observatie wekt het idee, dat genetische variaties mogelijk een rol spelen in de complexe relatie tussen parodontitis en HVZ (Figuur 1).

Om nog meer inzicht te krijgen in de relatie tussen parodontitis en HVZ, is onderzocht of parodontitispatiënten gemiddeld een slechtere conditie van het vaatstelsel hebben dan gezonde mensen zonder parodontitis (**Hoofdstuk 6**). De conditie van het vaatstelsel werd in het onderzoek bepaald middels de elasticiteit. Hoe minder elastisch het vaatstelsel is, des te meer is er sprake van atherosclerose. De resultaten van dit onderzoek tonen aan dat parodontitispatiënten, t.o.v. patiënten zonder parodontitis, gemiddeld een minder

elastisch vaatstelsel hebben en geven wederom aan, nu met een nieuwe parameter, dat parodontitis en HVZ gerelateerd zijn (Figuur 1).



**Figuur 1** De relatie tussen parodontitis, diabetes mellitus en hart- en vaatziekten is weergegeven in de vorm van de Bermudadriehoek. De onderzoeken, beschreven in dit proefschrift, betreffen voornamelijk de relatie tussen parodontitis en diabetes mellitus (zwart-blauwe lijn) en parodontitis en hart- en vaatziekten (zwart-rode lijn). De resultaten van de studies suggereren een associatie (rechte lijn) dan wel een causaal verband (pijl). Sommige onderzoeken behandelen ook indirect andere bestaande relaties (licht gekleurde pijl).

Naast het feit dat parodontitis en HVZ met elkaar verband houden, suggereren verschillende onderzoeken ook dat parodontitis, via het effect op de totale ontstekingsgraad van het lichaam, direct bijdraagt aan het proces van atherosclerose en zo aan een verhoogd risico op HVZ. Omgekeerd geredeneerd zou het wegnemen van de parodontale ontsteking middels een parodontale behandeling dan ook moeten leiden tot

verlaging van de totale ontstekingsgraad in het lichaam. Dat zou inhouden dat parodontale behandeling het proces van atherosclerose tegengaat en het risico op HVZ vermindert. **Hoofdstuk 7** beschrijft een uitgebreid literatuuronderzoek, waarin bovenstaande stellingname getoetst is. Alle beschikbare studies onderzochten het effect van de parodontale behandeling bij patiënten met parodontitis op verschillende parameters van atherosclerose en HVZ, en vergeleken dit behandelingseffect met een groep patiënten met parodontitis die geen behandeling ondergingen. Dit onderzoek laat zien dat, na parodontale behandeling, de conditie van het vaatstelsel gemiddeld verbetert en dat de totale ontstekingsgraad in het lichaam daalt. Hieruit zou geconcludeerd kunnen worden dat parodontale behandeling leidt tot minder atherosclerose en daarmee tot een lager risico op HVZ. Hoewel dit gemiddeld waar lijkt te zijn, is voorzichtigheid geboden bij het trekken van verregaande conclusies. Er waren namelijk grote verschillen tussen de onderzoeken. Zo lieten sommige een duidelijk effect na parodontale behandeling zien, maar andere onderzoeken niet. Ook verschilden veel studies wat betreft de onderzoekspopulatie. Resultaten van deelanalyses lieten namelijk zien dat de grootste daling in CRP (en ook andere markers van ontsteking) na parodontale behandeling, voornamelijk werd gezien bij patiënten met parodontitis die ook al leden aan een andere chronische ziekte, zoals DM en HVZ. Ook bleek dat andere factoren, zoals overgewicht en roken, het positieve effect van de parodontale behandeling op de totale ontstekingsgraad mogelijk teniet doen. Hieruit kan geconcludeerd worden, dat parodontale behandeling voornamelijk bij patiënten met parodontitis *en* met DM of HVZ bij kan dragen aan een betere conditie van het vaatstelsel en een verlaging van de totale ontstekingsgraad van het lichaam (Figuur 1). Andere negatieve lifestylefactoren lijken dit effect echter teniet te doen.

Het laatst beschreven onderzoek in dit proefschrift (**Hoofdstuk 8**) gaat meer in detail in op de mogelijke werking van de al eerder genoemde belangrijke parameter voor het risico op HVZ: het ontstekings eiwit CRP. Hoewel verhoogde CRP bloedwaarden een aanwijzing zijn voor de aanwezigheid van atherosclerose en kunnen duiden op een verhoogd risico op HVZ, is de echte werking van CRP bij parodontitis onbekend. Uit andere onderzoeken bleek dat CRP zich aan bacteriën kan binden, om vervolgens het afweersysteem van het lichaam te mobiliseren en te activeren. Hierdoor kan een bacteriële infectie effectief bestreden worden. CRP zou dus bij een infectie/ontsteking, zoals parodontitis, een beschermende rol kunnen spelen. Als CRP een rol speelt in het voorkomen en/of bestrijden van infecties in de mond, dan kan verwacht worden dat CRP in ieder geval aanwezig is in de mondholte in zowel gezonde als ontstoken omstandigheden. De resultaten van het onderzoek laten zien dat CRP aanwezig is in tandplak, zowel supra- als subgingivaal (op en onder het tandvlees), en in speeksel van patiënten met en zonder parodontitis. Het feit dat CRP het afweersysteem kan activeren *en* dat dit eiwit voorkomt



in zowel een gezonde als een ontstoken conditie, wekt de indruk dat CRP bijdraagt aan de mondgezondheid.

## CONCLUSIE

Het onderzoek, zoals beschreven in dit proefschrift, levert een bijdrage aan een beter begrip van de complexe relatie tussen parodontitis, DM en HVZ. De relatie is, op basis van de overeenkomsten, voorgesteld als een mogelijke Bermudadriehoek (Figuur 1). Het groeiend aantal onderzoeken in de afgelopen decennia aangaande deze relatie, zorgt er steeds meer voor dat de mist plaats maakt voor inzicht.

Op basis van het feit dat er in de groep met ernstige parodontitis bijna twee keer zoveel *nieuwe* diabetespatiënten werden gevonden ten opzichte van de groep met milde tot matige parodontitis of geen parodontitis, kan geconcludeerd worden dat ernstige parodontitis een vroege aanwijzing kan zijn van DM.

Verder bestaat er een relatie tussen parodontitis en een verminderde conditie van het vaatstelsel en een verhoogde totale ontstekingsgraad in het lichaam. Interessant is, dat een parodontale behandeling gemiddeld zorgt voor een verbeterde bloedsuikerregulatie bij diabetespatiënten, een verbetering van de conditie van het vaatstelsel en een verlaging van de totale ontstekingsgraad. Factoren als genetica, lifestyle en de aanwezigheid van andere chronische ziektebeelden dragen echter bij aan de complexiteit van de bestudeerde relatie.

Op basis van deze en eerdere bevindingen, worden diabetologen, cardiologen en huisartsen geadviseerd om hun patiënten door de tandarts te laten screenen op parodontitis. Bij aanwezigheid van parodontitis, is parodontale behandeling geïndiceerd. Naast het feit dat parodontale behandeling bijdraagt aan het behoud van het gebit, kan het een positief effect hebben op de bloedsuikerregulatie bij diabetespatiënten en verlaagt het mogelijk het risico op HVZ. Daarnaast worden parodontologen geadviseerd, bij patiënten met ernstige parodontitis, gelijktijdige aanwezigheid van DM niet uit te sluiten. Interdisciplinaire samenwerking met de huisarts en internist wordt sterk aangeraden. Vroege diagnostiek en behandeling van DM dragen bij aan een goede bloedsuikerregulatie en het voorkomen van ernstige complicaties. Daarnaast zorgt deze interdisciplinaire aanpak voor een optimaal parodontaal behandelingsresultaat.