



**NMT**

• • • • •  
• • • • •  
• • • • •  
• • • • •  
• • • • •  
• • • • •  
• • • • •  
• • • • •  
• • • • •  
• • • • •

Nederlandse Maatschappij

tot bevordering

der Tandheelkunde

## **Gezonde mond, gezond lichaam!**

*Literatuuronderzoek naar de relatie tussen  
mondziekten en andere ziekten*

drs. E. Hospes  
dr. B.A.F.M. van Dam  
prof. dr. J.J.M. Bruers

*Rapportage 14.01*

**NMT**

*Nieuwegein  
april 2014*

Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Tandheelkunde (NMT)  
Postbus 2000  
3430 CA Nijmegen

Telefoon 030 6076327 / 030 6076248  
E-mail [b.van.dam@nmt.nl](mailto:b.van.dam@nmt.nl) / [j.bruers@nmt.nl](mailto:j.bruers@nmt.nl)  
Internet [www.nmt.nl](http://www.nmt.nl) / [www.staatvandemondzorg.nl](http://www.staatvandemondzorg.nl)

Hospes E. Dam, BAFM van, Bruers JJM. Gezonde mond. gezond lichaam! Literatuuronderzoek naar de relatie tussen mondziekten en andere ziekten (rapportage 14.01). Nieuwegein, NMT, 2014.

# Inhoud

	Samenvatting en conclusies	
1	Inleiding	1
1.1	Onderzoeksvraag	1
1.2	Cariës	2
1.3	Parodontitis	2
2	Methoden	3
2.1	Zoekstrategie	3
2.2	Selectie relevante artikelen	3
3	Mondgezondheid en diabetes mellitus	5
3.1	Inleiding	5
3.2	Parodontitis en diabetes mellitus	6
3.3	Parodontitis en de glycemische controle en effect parodontale behandeling	8
3.4	Andere mondaandoeningen en diabetes mellitus	8
3.5	Conclusie	9
4	Mondgezondheid en hart- en vaatziekten	11
4.1	Inleiding	11
4.2	Parodontitis en hart- en vaatziekten	11
4.3	Verklarende mechanismen	12
4.4	Effect parodontale behandeling	13
4.5	Conclusie	14
5	Mondgezondheid en reumatoïde artritis	15
5.1	Inleiding	15
5.2	Parodontitis en reumatoïde artritis	15
5.3	Effect parodontale behandeling	17
5.4	Conclusie	17
6	Mondgezondheid en overgewicht	19
6.1	Inleiding	19
6.2	Cariës en overgewicht	19
6.3	Parodontitis en overgewicht	20
6.4	Andere mondaandoeningen en overgewicht	22
6.5	Conclusie	22
7	Mondgezondheid en zwangerschapscomplicaties	23
7.1	Inleiding	23
7.2	Maternale parodontitis en zwangerschapscomplicaties	23
7.3	Effect parodontale behandeling	24
7.4	Conclusie	25

8	Mondgezondheid en chronische nierinsufficiëntie	27
8.1	Inleiding	27
8.2	Parodontitis en chronische nierinsufficiëntie	27
8.3	Effect parodontale behandeling	28
8.4	Mondgezondheid en diabetische nefropathie	28
8.5	Conclusie	28
9	Mondgezondheid en longaandoeningen	29
9.1	Inleiding	29
9.2	Astma en cariës	29
9.3	Longaandoeningen en parodontitis	30
9.4	Mondgezondheid en aspiratiepneumonie bij kwetsbare ouderen	30
9.5	Conclusie	31
	Geraadpleegde literatuur	33
	Bijlage A Literatuuroverzicht van niet afzonderlijk besproken individuele studies met betrekking tot parodontitis en hart- en vaatziekten	41

## Samenvatting en conclusies

De mond wordt in de gezondheidszorg niet zelden beschouwd als een separaat deel van het lichaam. Echter, meer en meer wordt ingezien dat de mondgezondheid onlosmakelijk is verbonden met de algemene gezondheid en het algemeen welbevinden. In toenemende mate is er dan ook wetenschappelijke aandacht voor enerzijds de relatie tussen gezondheidsproblemen en de mondgezondheid en anderzijds die tussen aandoeningen in de mond en bepaalde (chronische) aandoeningen elders in het lichaam.

Alle professionals in de gezondheidszorg zouden zich bewust moeten zijn van het belang van een gezonde mond en zouden hun patiënten waar nodig moeten wijzen op het belang van preventieve mondzorgmaatregelen en regelmatige tandheelkundige controle. Andersom, voor zover (chronische) aandoeningen in het lichaam de mondgezondheid beïnvloeden, kan de mond wellicht aanwijzingen geven voor het bestaan daarvan. Dit betekent dat tandartsen en mondhygiënisten een rol kunnen spelen bij vroegtijdige signalering en/of monitoring van bepaalde (chronische) aandoeningen, door patiënten tijdig te verwijzen naar de huisarts of een andere zorgverlener. Mondzorgverleners moeten zich dus bewust zijn en moeten kennis hebben van de mogelijke relatie tussen mondziekten en aandoeningen elders in het lichaam.

Om nader zicht te krijgen op de relatie tussen mondgezondheid en algemene gezondheid is een literatuurstudie uitgevoerd. Daarin heeft de aandacht zich gericht op de vraag of er in de wetenschappelijke literatuur bewijs is te vinden voor relaties tussen mondziekten en ziekten elders in het lichaam en zo ja, hoe deze relaties kunnen worden geduid en verklaard. Na een eerste globale literatuurverkenning is de studie in het bijzonder gericht op de relatie tussen mondgezondheid enerzijds en diabetes mellitus, hart- en vaatziekten, reumatoïde artritis, overgewicht, zwangerschapscomplicaties, chronische nierinsufficiëntie en longziekten anderzijds. In het navolgende worden de resultaten per aandoening kort samengevat. Aan het slot worden enkele algemene conclusies geformuleerd.

### Mondgezondheid en diabetes mellitus

De stofwisselingsziekte diabetes mellitus (DM) kenmerkt zich door een verstoring van de glucosestofwisseling in het lichaam. Bij diabetes mellitus type 1 (DM1) is sprake van een absoluut tekort aan insuline door destructie van de insuline-producerende cellen in het lichaam. Bij diabetes mellitus type 2 (DM2) heeft de patiënt een relatief tekort aan insuline, veroorzaakt door een verminderde gevoeligheid van lichaamscellen voor insuline en een verminderde insulinesecretie door insuline-producerende cellen.

Al lange tijd bestaan er aanwijzingen voor een bidirectionele relatie tussen DM en mondgezondheid. Zo lijken patiënten met DM een verhoogde kans te hebben op gingivitis en parodontitis, mogelijk als gevolg van een verhoogde infectiegevoeligheid. Andersom lijkt parodontitis negatief van invloed te zijn op de bloedglucosespiegel bij patiënten met DM. Een langdurige hyperglykemie kan leiden tot onder meer veranderingen in de bloedvaten, aantasting van zenuwen, een hogere vatbaarheid voor infecties en een verhoogde kans op hart- en vaatziekten.

Uit de literatuur komt naar voren dat bij volwassenen een duidelijk verband bestaat tussen de prevalentie van DM2 en de prevalentie van parodontitis. Het is echter nog onbekend of hierbij ook andere (causale) mechanismen een rol spelen. Met name bij patiënten met DM2 zijn er aanwijzingen dat parodontitis een negatieve invloed heeft op de bloedglucosespiegel. Hierin kan verbetering optreden door een effectieve behandeling van parodontitis.

In vrijwel geen van de studies is nagegaan of en in hoeverre de sociaal economische status (SES) van patiënten een rol speelt in de relatie tussen de mondgezondheid en DM. Dit zou immers een denkbare invalshoek kunnen zijn, omdat bepaalde leefstijlfactoren die samenhangen met SES, zoals bijvoorbeeld voedingsgewoonten, zowel de kans vergroten op mondaandoeningen als een risicofactor vormen voor DM.

### **Mondgezondheid en hart- en vaatziekten**

Hart- en vaatziekten is de verzamelnaam voor alle aandoeningen aan het hart- en vaatstelsel, zoals een beroerte of een hartinfarct. Hart- en vaatziekten en parodontitis hebben beide als kenmerk dat er sprake is van een ontstekingsproces. Daarnaast zijn er gemeenschappelijke risicofactoren zoals roken, DM en leeftijd. In verscheidene studies is aangetoond dat onder patiënten met parodontitis de prevalentie van coronaire hartziekten (aandoeningen die worden veroorzaakt door vernauwingen in de kransslagaders) hoger is.

Er kan echter niet worden geconcludeerd dat er sprake is van een causale relatie tussen beide aandoeningen en dat parodontitis dus een risicofactor zou zijn voor het ontstaan van coronaire hart ziekten of andersom. Wel zijn er aanwijzingen dat verschillende biologische factoren een rol kunnen spelen in de relatie tussen beide aandoeningen (genvariëaties, moleculaire mimicry, parodontale bacteriën, systemische inflammatie), maar vooralsnog is onvoldoende bekend of en zo ja, op welke wijze deze aspecten causaal op elkaar ingrijpen.

Het effect van een parodontale behandeling bij paro-patiënten met coronaire hartziekten is tot nu toe voornamelijk op korte termijn onderzocht. Daarbij worden alleen verbeteringen gevonden in de systemische inflammatoire status en bij patiënten met endotheeldysfunctie. Een effect in de zin van een vermindering van de kans op c.q. de ernst van coronaire hartziekten is vooralsnog niet gevonden.

### **Mondgezondheid en reumatoïde artritis**

Reumatoïde artritis (RA) is de meest voorkomende (gegeneraliseerde) auto-immuunziekte, waarbij het afweersysteem lichaamseigen cellen en stoffen als lichaamsvreemd ziet en daartegen antistoffen aanmaakt. Wat betreft pathogenese vertoont RA duidelijke overeenkomsten met parodontitis. Beide zijn verder chronische destructieve inflammatoire aandoeningen en bij beide is de oorzaak multifactorieel, waarbij ook sprake is van dezelfde risicofactoren.

De gevonden studies beschrijven in de meeste gevallen onderzoek onder (betrekkelijk) kleine patiëntengroepen, waarbij specifiek allerlei klinische aspecten zijn bekeken, in een vergelijking tussen patiënten met en patiënten zonder RA dan wel parodontitis, al of niet met een gezonde controlegroep. Vastgesteld kan worden dat parodontitis en RA weliswaar veel overeenkomsten vertonen wat betreft de pathogenese, genetische aanleg, risicofactoren en een zekere mate van co-existentie, maar dat, mede als gevolg van de veelheid van mogelijke pathogene mechanismen, de precieze aard van het verband tussen beide aandoeningen wetenschappelijk nog onvoldoende is aangetoond. Parodontale behandeling lijkt wel een positief effect te hebben op de ziekteactiviteit bij RA-patiënten.

### **Mondgezondheid en overgewicht**

De Body Mass Index (BMI) is de verhouding tussen lichaamsgewicht en lichaamslengte. Volwassenen met een BMI tussen 18,5 en 25 kg/m<sup>2</sup> hebben een gezond lichaamsgewicht, bij een BMI hoger dan 25 kg/m<sup>2</sup> is er sprake van overgewicht en bij een BMI hoger dan 30 kg/m<sup>2</sup> wordt gesproken van obesitas. Voor kinderen en jeugd van twee tot en met achttien jaar verschillen de BMI-categorieën per leeftijdsjaar. Overgewicht wordt veroorzaakt door een disbalans in energie-inname en energieverbruik. Genetische factoren, omgevingsfactoren en individuele gedragsfactoren kunnen hierbij van invloed zijn. Mensen met overgewicht en met name mensen met obesitas hebben een verhoogd risico op aandoeningen zoals DM2, hart- en vaatziekten en kanker. Een slechte mondgezondheid en overgewicht hebben enkele risicofactoren gemeen, waaronder ongezonde voedingsgewoonten.

In de studies over de relatie tussen mondgezondheid en (over)gewicht worden in de helft van de gevallen voornamelijk aanwijzingen gevonden voor een verband tussen cariës en lichaamsgewicht. Maar lineair is die relatie niet, want zowel een te laag lichaamsgewicht als een te hoog lichaamsgewicht gaat gepaard met een hogere cariësprevalentie. Daarbij is onduidelijk in hoeverre andere factoren, als voedingsgewoonten, roken en (in samenhang daarmee) SES een rol in het geheel spelen.

Voorts wordt aangetoond dat de prevalentie van parodontitis onder volwassenen met overgewicht is verhoogd. Maar ook hier geldt dat nog onbekend is welke causale mechanismen ten grondslag liggen aan deze relatie en of de hiervoor genoemde factoren hierbij wel of niet een rol spelen.

### **Mondgezondheid en zwangerschapscomplicaties**

Een zwangerschap kan van invloed zijn op de mondgezondheid. Zo kan een verhoogde hormoonspiegel de gevoeligheid van het tandvlees verhogen, met als gevolg een grotere kans op gingivitis. Wanneer deze overgaat in parodontitis kunnen hormonen de ontsteking snel verergeren. Daarnaast kan de mondgezondheid van zwangere vrouwen te lijden hebben van veranderde voedingsgewoonten en braken. Omgekeerd kan parodontitis gevolgen hebben voor de algehele gezondheid en zo ook voor het verloop van de zwangerschap. Zo zouden orale problemen mogelijk kunnen leiden tot een vroeggeboorte (vóór 37 weken), een te laag geboortegewicht (lager dan 2500 gram) van de baby of pre-eclampsie (zwangerschapsvergiftiging).

Uit de studies over de relatie tussen mondgezondheid en zwangerschapscomplicaties komen aanwijzingen dat parodontitis tijdens de zwangerschap kan leiden tot een te laag geboortegewicht van de baby, tot vroeggeboorte of tot preeclampsie, maar de aard van de relaties en de eventuele invloed van andere factoren daarop is nog grotendeels onbekend. In overeenstemming hiermee komt uit de literatuur geen eenduidig bewijs dat een parodontale behandeling de kans op het ontstaan van zwangerschapscomplicaties vermindert.

### **Mondgezondheid en chronische nierinsufficiëntie (CNI)**

Een patiënt met chronische nierinsufficiëntie (CNI) heeft een blijvend verminderde nierfunctie, waarbij afvalstoffen zich opstapelen in het bloed. Aan CNI kunnen uiteenlopende factoren ten grondslag liggen. Veelvoorkomende oorzaken zijn diabetes mellitus, een hoge bloeddruk, een nierfilterontsteking en hart- en vaatziekten.

Uit de nog beperkte beschikbare literatuur over de relatie tussen mondgezondheid en CNI komen weliswaar aanwijzingen dat er een verband is tussen parodontitis en CNI, maar het wetenschappelijk bewijs is nog onvoldoende om definitieve conclusies te trekken. Over de biologische processen die een rol spelen bij deze relatie is nog te weinig bekend. Verder zijn er voorzichtige aanwijzingen voor het positieve effect van de behandeling van parodontitis op de nierfunctie van paro-patiënten met CNI, maar ook hier geldt dat het bewijs te zwak is voor een ondubbelzinnige conclusie.

### **Mondgezondheid en longaandoeningen**

De meest voorkomende longaandoeningen zijn astma en chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Al langere tijd wordt onderzocht of er een relatie bestaat tussen longaandoeningen en mondgezondheid. Veel onderzoek richt zich op de mogelijke relatie tussen astma en het ontstaan van cariës bij kinderen, omdat deze twee aandoeningen bij kinderen de meest voorkomende chronische gezondheidsproblemen zijn, maar onduidelijk is of en hoe ze samenhangen. Verder is er aandacht voor de mogelijke relatie tussen longaandoeningen (voornamelijk COPD) en parodontitis. Ook hierbij is onduidelijk of er een biologische samenhang is, of dat wellicht roken een onderliggende factor is die ze met elkaar verbindt. Ten slotte is er steeds meer aandacht voor de mogelijke relatie tussen mondgezondheid en aspiratiepneumonie bij kwetsbare ouderen. Dit is een longontsteking, die wordt veroorzaakt doordat voedsel of vloeistof in de longen terecht komt. Dit gebeurt relatief vaak bij

kwetsbare ouderen en een slechte mondgezondheid kan hierbij een rol spelen, doordat eten en drinken als gevolg daarvan moeizamer gaan.

Uit de studies over de relatie tussen mondgezondheid en longaandoeningen komen aanwijzingen voor een relatie tussen astma en het ontstaan van cariës. Een mogelijke verklaring hiervoor is een lage speekselproductie, die onder andere veroorzaakt kan worden door de astma zelf, door medicatiegebruik of door het chronisch ademen via de mond in plaats van via de neus. Er is echter geen sterk bewijs voor het bestaan van een causale relatie tussen astma en cariës.

Verder is zowel de relatie tussen longaandoeningen en parodontitis als die tussen mondgezondheid en aspiratiepneumonie bij kwetsbare ouderen nog te marginaal onderzocht om hierover concrete uitspraken te kunnen doen.

## **Conclusies**

De centrale vraag die aanleiding vormde voor de ondernomen literatuurstudie was of er wetenschappelijk bewijs is voor relaties tussen mondziekten en ziekten elders in het lichaam en zo ja, hoe deze relaties kunnen worden geduid en verklaard. Op basis van de uitkomsten van de literatuurstudie kunnen deze vragen als volgt worden beantwoord.

### *Duidelijke relatie tussen mondgezondheid en algehele gezondheid*

Op basis van deze literatuurstudie kan onomstotelijk worden gesteld dat er op vele vlakken relaties bestaan tussen mondziekten en de in ogenschouw genomen ziekten elders in het lichaam. Zo is sprake van een samenhang tussen de prevalentie van parodontitis enerzijds en het voorkomen van DM2, van hart- en vaatziekten, van reumatoïde artritis, van enkele zwangerschapscomplicaties (vroeggeboorte en een te laag geboortegewicht van de baby) en van chronische nierinsufficiëntie anderzijds. Verder zijn er aanwijzingen voor een verband tussen cariës en zowel een te laag als een te hoog lichaamsgewicht en voor een verband tussen astma en het ontstaan van cariës.

### *Causaliteit en effect van onderliggende factoren nog onduidelijk*

De vraag naar de verklaring van de gevonden relaties is lastiger te beantwoorden. Er is namelijk nog betrekkelijk weinig zicht op de causaliteit van de gevonden relaties. Onduidelijk is nog bijvoorbeeld of parodontitis een risicofactor is voor het ontstaan van andere aandoeningen of dat de 'werking' andersom is gericht. Of dat er wellicht sprake is van een bidirectionele samenhang, of van een indirecte samenhang waarbij ook andere factoren zijn betrokken.

Er bestaan weliswaar in een aantal gevallen duidelijke vermoedens welke onderliggende biologische processen en factoren mogelijk een rol spelen, maar hoe die dan precies op elkaar ingrijpen is veelal nog onvoldoende bekend. Bovendien is er ook sprake van een samenhang tussen de verschillende in ogenschouw genomen algemene aandoeningen. Zo is bijvoorbeeld diabetes mellitus een risicofactor voor hart- en vaatziekten en voor chronische nierinsufficiëntie, vormen hart- en vaatziekten een risicofactor voor chronische nierinsufficiëntie en is overgewicht een risicofactor voor DM2 en voor hart- en vaatziekten. Voorts hebben verschillende aandoeningen bepaalde risicofactoren gemeen. Dat geldt bijvoorbeeld voor de aandoeningen DM2, cariës en overgewicht, die elk een ongezond voedingspatroon als risicofactor hebben.

Opvallend is verder dat in onderzoek over het algemeen nauwelijks aandacht wordt besteed aan leefgewoonten van patiënten, al dan niet in relatie tot de sociaaleconomische status (SES).

In veel studies worden verklaringen voor de gevonden relaties gesuggereerd en in sommige ook verkend, maar zonder uitzondering wordt bepleit dat nader onderzoek om beter te kunnen begrijpen hoe de gevonden relaties tussen mondgezondheid en algehele gezondheid moeten worden geduid.

### *Belang van mondgezondheid*

Hoewel er dus nog veel onduidelijkheid bestaat over de precieze aard van de relaties tussen mondaandoeningen en aandoeningen elders in het lichaam, mag in het algemeen wel worden gesteld



dat een goede mondgezondheid van belang is voor de algemene gezondheid. Daarmee is ook een goede zelfzorg en regelmatige zorg door tandartsen en/of andere mondzorgverleners belangrijk. Tandartsen kunnen aandoeningen in de mond immers tijdig signaleren en alert zijn op een mogelijke samenhang met aandoeningen elders in het lichaam.

Bovendien lijkt het erop dat behandeling van mondziekten ook de algemene gezondheid bevordert. Althans bij patiënten met DM2, patiënten met hart- en vaatziekten, patiënten met reumatoïde artritis en patiënten met nierinsufficiëntie zijn er (sterke) aanwijzingen dat in voorkomende gevallen de behandeling van parodontitis leidt tot verbeterde condities ten aanzien van de genoemde aandoeningen. Voorts zou ook de behandeling van zwangere vrouwen met parodontitis de kans op zwangerschapscomplicaties verkleinen, alhoewel het bewijs hiervoor niet eenduidig is.

#### *Rol van de tandarts*

De rol van de tandarts ligt vanzelfsprekend in hoofdzaak op de preventie, de diagnostiek en de behandeling van aandoeningen en afwijkingen in de mond. Daarbij hoort het (her)kennen van allerlei manifestaties van algehele gezondheidsproblemen in de mond (Vissink, 2004). Meer kennis van de causale relaties tussen mondziekten en meer algemene gezondheidsproblemen, zoals in deze studie beschreven, zou deze rol kunnen verbreden. Als uit inzicht in die relaties zou blijken dat bepaalde manifestaties in de mond van bijvoorbeeld diabetes mellitus, hart- en vaatziekten, reumatoïde artritis, chronische nierinsufficiëntie en longziekten traceerbaar zijn, dan zou de signaleringsfunctie van tandartsen zich ook daarop kunnen richten. Juist omdat tandartsen als enige eerstelijnszorgverleners veruit het grootste deel van de bevolking tenminste jaarlijks zien, kan dit van belang zijn.

#### *Meer samenwerking in de eerstelijnszorg*

Als deze studie één ding duidelijk maakt dan is dat wel de noodzaak dat de mondzorg meer aandacht verdient in de algemene eerstelijnszorg. Nog te vaak blijkt dat de samenwerking tussen huisartsen en tandartsen geen vanzelfsprekendheid is, terwijl overduidelijk is geworden dat in relatie tot verschillende algemene aandoeningen het risico op mondziekten groter is. Huisartsen zouden te weinig gericht zijn op tandheelkunde, waarschijnlijk doordat hieraan in de geneeskundeopleiding weinig of geen aandacht wordt besteed. Daardoor kunnen artsen soms lang zoeken naar de oorzaak van klachten die, zonder dat zij daaraan denken, wel eens met de mond te maken kunnen hebben (Doeleman, 2013).

Een andere reden voor samenwerking heeft te maken met de aanwijzingen dat behandeling van mondziekten bij patiënten met algemene gezondheidsproblemen kan leiden tot verbetering van die gezondheidsproblemen. Het is dan ook een goede zaak dat in de recent herziene NHG-standaard Diabetes mellitus type 2 als richtlijn is opgenomen dat deze patiënten tweemaal per jaar voor controle naar een tandarts of mondhygiënist dienen te gaan (Rutten et al., 2013).

Ook demografische ontwikkelingen geven aanleiding tot meer samenwerking in de eerstelijnszorg tussen mondzorgverleners en huisartsen. De groep ouderen met nog eigen tanden en kiezen vormt nu al een substantiële groep in de bevolking en zal in de toekomst alleen maar toenemen (De Baat, 2004). Juist deze groep patiënten, waar de prevalentie van onder meer DM2, hart- en vaatziekten, nierinsufficiëntie en reumatoïde arteritis naar verhouding hoog zal zijn, is gebaat bij adequate aandacht voor eventuele mondgezondheidsproblemen in relatie tot de genoemde algemene aandoeningen. Waar de tandarts vanuit de klinische blik op de mond oog moet hebben voor eventuele algemene gezondheidsproblemen, moet de huisarts vanuit de klinische blik op het lichaam aandacht hebben voor eventuele mond- en gebitsaandoeningen. Zonder erkenning van ieders rol, regelmatige onderlinge afstemming en samenwerking is dit niet mogelijk.

Tot slot, maar niet in de laatste plaats, is voor een actieve rol van de tandarts in de preventieve screening van manifestaties van algemene ziekten in de mond ook van belang dat patiënten hierover goed worden geïnformeerd. Zij moeten zich ervan bewust zijn dat het tijdig onderkennen door

tandartsen van signalen in de mond van een algemene aandoening voor hen een gezondheidsbelang heeft. Hiermee hangt samen dat zij accepteren dat de tandarts bespreekt wat hij/zij ziet en de patiënt zo nodig verwijst naar de huisarts of een andere zorgverlener. Het kan immers gaan om aandoeningen waarvan de patiënt zelf nog geen klachten ondervindt.



# 1 Inleiding

Op het gebied van gezondheid en zorg wordt de mond vaak beschouwd als een separaat deel van het lichaam. De mond is echter een integraal onderdeel van het menselijk lichaam en de mondgezondheid is dan ook onlosmakelijk verbonden met de algemene gezondheid en het algemeen welbevinden. De Gezondheidsraad beschrijft in haar adviesrapport 'De mondzorg van morgen' dat er steeds meer aandacht komt voor de relatie tussen de mondgezondheid en de algemene gezondheid. In toenemende mate wordt onderzoek gedaan naar enerzijds het effect van gezondheidsproblemen op de mondgezondheid en anderzijds het effect van de mondgezondheid op het ontstaan van bepaalde (chronische) aandoeningen elders in het lichaam (Gezondheidsraad, 2012). Martens et al. (2009) wijzen professionals in de gezondheidszorg op het belang van adequate mondzorg voor hun patiënten en op de samenhang tussen mondgezondheid en algemene gezondheid. Zij stellen dat een aantal (chronische) aandoeningen de gezondheid van de mond kunnen beïnvloeden en dat anderzijds mondaandoeningen gevolgen kunnen hebben elders in het lichaam. Verder geven ze aan dat 'een gezonde mond in een gezond lichaam' hoog in het vaandel dient te staan van zorgprofessionals en dat dezen hun patiënten moeten wijzen op het belang van preventieve mondzorgmaatregelen en regelmatige tandheelkundige controle. Anderzijds, voor zover (chronische) aandoeningen de mondgezondheid beïnvloeden, kan de mond in principe aanwijzingen geven voor het bestaan van deze aandoeningen. Dit betekent dat tandartsen en mondhygiënisten een rol zouden kunnen spelen in vroegtijdige diagnostisering van bepaalde (chronische) aandoeningen en patiënten tijdig kunnen verwijzen naar de huisarts. Daarom moeten mondzorgverleners zich te allen tijde bewust zijn van de mogelijke relatie tussen mondaandoeningen en aandoeningen elders in het lichaam.

Vooralsnog zijn er signalen dat binnen de eerstelijnsgezondheidszorg het belang van de mondzorg en de relatie tussen mondgezondheid en algehele gezondheid nog onvoldoende worden ingezien. Zo signaleert althans voorzitter Muris van de Vereniging Medisch Tandheelkundige Interactie (VTMI) (Doeleman, 2013) dat huisartsen weinig interesse hebben in tandheelkunde. Waarschijnlijk wordt hieraan in de geneeskundeopleiding weinig of geen aandacht besteed, waardoor artsen soms lang zoeken naar de oorzaak van klachten die, zonder dat zij daaraan denken, wel eens in de mond kunnen liggen. Uit NMT-onderzoek blijkt ook dat tandartsen nog betrekkelijk weinig samenwerken met andere zorgverleners in de eerste lijn. Zo zei in 2010 desgevraagd 4% structureel zorginhoudelijk en 5% structureel facilitair samen te werken met een huisarts (NMT, 2011).

## 1.1 Onderzoeksvraag

Het is daarom van belang om zicht te hebben op de samenhang tussen mondgezondheid en algemene gezondheid. Meer in het bijzonder op welke patiëntengroepen een hoger risico hebben op een slechte mondgezondheid en welke mondaandoeningen een risicofactor vormen voor algemene gezondheidsproblemen. Oostwoud Wijdenes et al. (2009) brachten in opdracht van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) op basis van een uitgebreide inventarisatie van vakliteratuur reeds de relatie in kaart tussen een groot aantal medische aandoeningen en behandelingen enerzijds en de mondgezondheid anderzijds. Loos et al. (2009) onderzochten in opdracht van CVZ, eveneens op basis van een literatuursearch, bij welke medische aandoeningen parodontale hulp tot meetbare algemene gezondheidswinst leidt.

De voorliggende literatuurstudie is wat beperkter van aard en concentreerde zich op de literatuur in de periode 2008 tot en met 2013. Daarbij stond de volgende onderzoeksvraag centraal: *is er wetenschappelijk bewijs voor het bestaan van relaties tussen aandoeningen in de mond en ziekten c.q. aandoeningen elders in het lichaam? En zo ja, hoe is die samenhang te verklaren?*

Op basis van een eerste globale literatuurverkenning is ervoor gekozen om de studie in het bijzonder te richten op de relatie tussen mondgezondheid en diabetes mellitus, hart- en vaatziekten, reumatoïde artritis, overgewicht, zwangerschapscomplicaties, chronische nierinsufficiëntie en longziekten.

Aanvankelijk was in deze lijst ook osteoporose opgenomen, maar omdat met betrekking tot de samenhang met deze aandoening nauwelijks literatuur is gevonden, is deze aandoening buiten beschouwing gelaten. In de meeste gevonden publicaties worden specifiek de mondaandoeningen cariës en parodontitis onderzocht in samenhang met andere aandoeningen en met de algemene gezondheid. Daarom ter oriëntatie eerst een korte aanduiding van deze mondziekten.

## **1.2 Cariës**

Het tandweefsel (glazuur en dentine) is voortdurend onderhevig aan demineralisatie en remineralisatie, oftewel het oplossen en weer neerslaan van de mineralen in en respectievelijk uit het weefsel. Wanneer demineralisatie de overhand krijgt, ontstaat cariës. Bacteriën zetten door uitscheiding van zuren het demineralisatieproces in gang. Deze bacteriën bevinden zich voornamelijk in tandplak, een vrijwel onzichtbaar, zacht, kleverig laagje op de tanden en kiezen. In eerste instantie vindt er demineralisatie plaats van het tandglazuur, de bovenste laag van het tandweefsel. Beginnende cariës is te herkennen aan een witte, doffe plek (laesie). Dit kan zich nog vanzelf herstellen (remineralisatie). Echter, wanneer het cariësproces voortschrijdt, wordt het glazuur aangetast en krijgen bacteriën op den duur toegang tot de dentine (het onderliggende tandbeen). De bacteriën tasten het dentine rechtstreeks aan. In dat stadium is geen natuurlijk herstel meer mogelijk, maar is behandeling door de tandarts noodzakelijk voor (functie)herstel en het wegnemen van pijnklachten (Ten Cate, 2000).

## **1.3 Parodontitis**

Wanneer tandplak niet dagelijks goed wordt verwijderd, kan het verkalken tot tandsteen. Op tandsteen kan zich gemakkelijk weer een nieuw laagje tandplak en daarmee nieuw tandsteen hechten. De bacteriën in tandplak kunnen gingivitis veroorzaken, een ontsteking van het tandvlees. Ontstoken tandvlees kenmerkt zich door een roedere kleur, zwelling en bloeding. Van nature is altijd een ruimte (pocket) van maximaal 3 mm aanwezig tussen tand en tandvlees. Maar bij een ontsteking, opzwellend tandvlees en/of terugtrekkend kaakbot wordt deze ruimte dieper, waardoor de patiënt deze zelf niet meer goed kan schoonhouden. Uiteindelijk kan ook het onderliggende kaakbot worden aangetast, waardoor tanden en kiezen los komen te zitten. Een tandvleesontsteking die zich heeft uitgebreid naar het kaakbot, wordt parodontitis genoemd. Als de ontsteking zich diep in het tandvlees verspreidt, kan het gebeuren dat de signalen ervan, namelijk roodheid, zwelling, bloeding, slechte adem, niet worden opgemerkt. Daarbij komt dat gingivitis en parodontitis zelden pijnklachten geven. De patiënt merkt dus niet de ernst van de situatie (Loveren en Soet, 2009).

De preventie van tandvleesontsteking begint bij goede zelfzorg door de patiënt. Het tandplak op de tanden en kiezen wordt verwijderd door tandenpoetsen. Voor het weghalen van tandplak tussen de tanden en kiezen zijn hulpmiddelen als tandenstokers, ragers en/of floss nodig. Voor de verwijdering van tandsteen is een professionele behandeling door de tandarts of mondhygiënist noodzakelijk (Palenstein Helderma en Weijden, 2009).

De meest voorkomende vorm van parodontitis is de chronische vorm, welke langzaam ontstaat en voornamelijk bij volwassenen voorkomt. Wanneer in dit onderzoeksrapport wordt gesproken over parodontitis, wordt chronische parodontitis bedoeld. Indien het om een andere vorm van parodontitis gaat, zal dit worden benoemd.

In het navolgende worden de uitkomsten van de literatuurstudie beschreven. Daarbij wordt om te beginnen in hoofdstuk 1 beschreven op welke wijze de studie is uitgevoerd. Vervolgens worden in afzonderlijke hoofdstukken de bevindingen uit de literatuur beschreven wat betreft de relatie tussen de mondgezondheid c.q. aandoeningen in de mond en achtereenvolgens diabetes mellitus (hoofdstuk 2), hart- en vaatziekten (hoofdstuk 3), reumatoïde artritis (hoofdstuk 4), overgewicht (hoofdstuk 5), zwangerschapscomplicaties (hoofdstuk 6), chronische nierinsufficiëntie (hoofdstuk 7) en longziekten (hoofdstuk 8).

## 2 Methoden

Om inzicht te verkrijgen in de relatie tussen de mondgezondheid en verschillende andere lichamelijke aandoeningen is een uitgebreide literatuursearch uitgevoerd via PubMed, een omvangrijke online database van biomedische literatuur uit wetenschappelijke tijdschriften en boeken. In dit hoofdstuk wordt de zoekstrategie en het selectieproces van relevante artikelen besproken.

### 2.1 Zoekstrategie

Voor de literatuursearch in PubMed zijn de volgende zoektermen (MeSH Terms of All Fields') gebruikt:

"periodontitis" OR "dental caries" OR "caries" OR "tooth erosion" OR "dental erosion" OR "oral health" OR "dental health" AND "diabetes mellitus" OR "cardiovascular diseases" OR "arthritis reumatoide" OR "obesity" OR "kidney diseases" OR "lung diseases" OR "preterm" OR "birth weight".

Deze literatuursearch leverde 5.353 titels op. Dit aantal is beperkt door een selectie te maken van alleen die studies die zijn gepubliceerd in de periode 2008 tot en met 2013 en door verder alleen de 'human studies' mee te nemen. Dit resulteerde in een totaal van 1.529 artikelen.

### 2.2 Selectie relevante artikelen

Deze 1.529 artikelen zijn vervolgens alle gescreend op basis van titel en samenvatting en vervolgens ook 'full-tekst'. Een artikel is relevant bevonden wanneer daarin verslag wordt gedaan van een onderzoek of van meer onderzoeken (systematische reviews), waarvan de centrale vraag aansluit bij de algemene onderzoeksvraag van de literatuurstudie. Bij de nadere screening hierop zijn in totaal 1.392 artikelen geëxcludeerd, waarbij ook enkele andere criteria hiervoor aanleiding gaven. Tabel 2.1 geeft hiervan een overzicht.

2.1 Overzicht aantallen geëxcludeerde artikelen en criteria	
585	geen/onvoldoende aansluiting op de onderzoeksvraag
300	studies uit niet-Westerse landen <sup>1</sup>
189	beschrijvende of beschouwende artikelen/reviews <sup>#1</sup>
96	niet in Engelse of Nederlandse taal beschikbaar
71	geen wetenschappelijke publicaties
72	te specifiek bevonden case-reports/patiëntengroepen
40	niet 'full-tekst' beschikbaar
22	individuele studies onderdeel van relevant bevonden systematische reviews
17	laboratoriumonderzoeken
#1	voor zover relevant wel vermeld als literatuurverwijzing

Al met al resteerden 137 relevante artikelen, die zijn bestudeerd en worden besproken in deze literatuurstudie. In deze selectie komen uiteenlopende vormen van onderzoek aan de orde. Bij de presentatie van de bevindingen zal steeds worden aangegeven om wat voor soort onderzoek of studie het gaat. Een beschrijving van de verschillende soorten onderzoek staat in tabel 2.2.

1 Er is voor gekozen om alleen studies mee te nemen die zijn uitgevoerd in Westerse landen, te weten: West-Europa, Scandinavië, Groot-Brittannië, Ierland, Verenigde Staten, Canada, Australië en Nieuw-Zeeland.

## 2.2 Beschrijving van de verschillende soorten onderzoek

Case-control onderzoek	<i>Observationeel onderzoek waarbij een groep patiënten met een ziekte/aandoening of blootstelling aan een bepaalde factor (cases) wordt vergeleken met een groep controles waarbij deze ziekte/aandoening of blootstelling ontbreekt (controls).</i>
Cohortstudie	<i>Observationeel, longitudinaal onderzoek waarbij een groep personen (cohort) gedurende een bepaalde tijd wordt gevolgd. Een cohortstudie kan zowel prospectief (vooruitkijkend in de tijd) als retrospectief (terugkijkend in de tijd) worden gevolgd.</i>
Cross-sectioneel (vergelijkend) onderzoek	<i>Observationeel onderzoek waarbij op één tijdstip gegevens over risicofactoren en/of uitkomsten worden verzameld in een of meer onderzoekspopulatie(s).</i>
Epidemiologisch onderzoek	<i>Onderzoek naar het vóórkomen en de verspreiding van ziekten onder de bevolking en de factoren, bijvoorbeeld leefgewoonten of andere aandoeningen, die daarbij een rol spelen.</i>
Longitudinaal (vergelijkend) onderzoek	<i>Onderzoek waarin de waarnemingen of metingen bij ieder individu in een of meer dezelfde onderzoekspopulatie(s) op een aantal achtereenvolgende tijdstippen worden herhaald.</i>
Meta-analyse	<i>Onderzoek waarbij resultaten van verschillende studies worden samengevoegd om tot één, meer betrouwbare uitkomst te komen.</i>
Observationeel onderzoek	<i>Het bestuderen van groepen van patiënten, vanuit de bestaande situatie, waarbij geen ingrijpen (interventie) van een onderzoeker plaatsvindt.</i>
Randomized controlled trial (RCT)	<i>Klinisch vergelijkend onderzoek, waarbij een random (willekeurig) samengestelde groep een bepaalde interventie ondergaat en wordt vergeleken met een andere random groep zonder interventie. Beide groepen worden gevolgd in de tijd. Het wordt gezien als de gouden standaard binnen het wetenschappelijk onderzoek.</i>
Systematische review	<i>Onderzoek waarbij op systematische wijze gezocht wordt naar wetenschappelijke literatuur over een specifiek onderwerp en waarbij een literatuuroverzicht wordt verkregen.</i>

## 3 Mondgezondheid en diabetes mellitus

### 3.1 Inleiding

In dit hoofdstuk staat de relatie tussen de mondgezondheid en diabetes mellitus (DM) centraal. DM is een stofwisselingsziekte, waarbij de glucosestofwisseling in het lichaam is verstoord. Er zijn verscheidene mechanismen in het menselijk lichaam die ervoor zorgen dat het bloedglucosegehalte op een gezond niveau blijft, dit is tussen de 4 en 8 mmol/L. Wanneer het bloedglucose te hoog wordt, gaat de insulineproductie van het lichaam omhoog. Insuline zorgt ervoor dat glucose uit het bloed opgenomen wordt in lichaamscellen en als glycogeen wordt opgeslagen in de lever en in spier- en vetweefsel. Wanneer het bloedglucose te laag wordt neemt de insulineproductie af, wordt glycogeen weer omgezet in glucose en gaat de lever glucose produceren. Bij DM is de normale glucosestofwisseling verstoord door insulinedeficiëntie. Bij DM type 1 (DM1) is er een absoluut tekort aan insuline door destructie van de insuline-producerende cellen in het lichaam. Bij DM type 2 (DM2) is er een relatief tekort aan insuline, veroorzaakt door een verminderde gevoeligheid van lichaamscellen voor insuline en een verminderde insulinesecretie door insuline producerende cellen (Tack en Stehouwer, 2010).

DM1 ontstaat vrij acuut en wordt vooral gediagnosticeerd bij kinderen en adolescenten. Over de etiologische factoren bij DM1 is weinig bekend. Bij het ontstaan van DM2 spelen vooral erfelijkheid en het hebben van overgewicht een belangrijke rol. DM2 wordt vooral op volwassen leeftijd gediagnosticeerd, alhoewel het door de toenemende prevalentie van overgewicht op steeds jongere leeftijd al ontstaat. Met een juiste behandeling kan DM redelijk goed onder controle worden gehouden. Bij patiënten met DM wordt af en toe de HbA1c bepaald, een maat voor het gemiddelde bloedglucosegehalte over een bepaalde periode.<sup>2</sup> Een te hoge bloedglucosespiegel wordt hyperglykemie genoemd. Langdurige hyperglykemie kan onder andere leiden tot veranderingen in de bloedvaten, aantasting van zenuwen, een hogere vatbaarheid voor infecties en een verhoogde kans op hart- en vaatziekten (Tack en Stehouwer, 2010).

Volgens registratiegegevens van het Landelijk Informatie Netwerk Huisartsenzorg (LINH) lag in 2012 de prevalentie van DM op 66,3 per 1.000 personen en de incidentie op 4,5 per 1.000 patiëntjaren (Ursum et al., 2012).<sup>3</sup> Dit zijn echter alleen de bekende gevallen. Uit een epidemiologische studie van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) over 2009-2010, bij een steekproef uit de Nederlandse bevolking tussen de 30 en 70 jaar, bleek dat bij ongeveer een kwart van het totaal aantal diabeten de ziekte nog niet was gediagnosticeerd (Blokstra et al., 2011). De werkelijke prevalentie en incidentie in Nederland liggen dus waarschijnlijk hoger dan die gemeten in de LINH. Vroege diagnostisering van DM kan bijdragen aan een betere controle van de aandoening en hierdoor op een verminderde kans op complicaties.

Al lange tijd zijn er aanwijzingen voor een bidirectionele relatie tussen DM en mondgezondheid (Oostwoud Wijdenes et al., 2009; Otomo-Corgel et al., 2012). Mogelijk hebben patiënten met DM een verhoogde kans op gingivitis en parodontitis, wat veroorzaakt zou kunnen worden door de verhoogde infectiegevoeligheid. Aan de andere kant lijkt parodontitis bij patiënten met DM een negatieve invloed te hebben op de bloedglucosespiegel (Nesse et al., 2006b; Bensch, 2009). Er zijn in totaal 27 relevante studies gevonden waarin de relatie tussen mondgezondheid en DM is onderzocht.

2 Ook wel de glycemische controle genoemd: de mate waarin de bloedglucosewaarden onder controle (op het gezonde niveau; 4-8 mmol/l) worden gehouden. De HbA1c-waarde is hiervoor de parameter.

3 De prevalentie is het aantal gevallen van een bepaalde aandoening per 1.000 of per 100.000 personen in de bevolking (of in een patiëntengroep) op een specifiek moment. De incidentie is het aantal nieuwe gevallen van een ziekte per tijdseenheid, per aantal van de bevolking. Deze wordt meestal opgegeven per 1.000 of soms per 100.000 personen per jaar.



### 3.2 Parodontitis en diabetes mellitus

In deze paragraaf wordt een aantal studies besproken waarin de relatie tussen DM en parodontitis is onderzocht. In een aantal daarvan werd de prevalentie van parodontitis bij patiënten met en zonder DM onderzocht. In enkele andere werd andersom de prevalentie van DM bij volwassenen met en zonder parodontitis nagegaan.

#### *Prevalentie parodontitis bij patiënten met diabetes mellitus*

Chávarry et al. (2009) publiceerden een systematische review, inclusief meerdere meta-analyses, waarin in totaal 49 cross-sectionele studies en acht longitudinale studies zijn meegenomen. In alle studies werden verschillende parodontale parameters (waaronder pocketdiepte en 'bleeding on probing') vergeleken tussen diabetici en niet-diabetici. In ongeveer de helft van de studies verschild er minstens één parodontale parameter tussen beide groepen. Twee meta-analyses over de relatie tussen DM1 en verschillende parodontale parameters toonden geen significante associatie. Hierbij zij opgemerkt dat de geïnccludeerde studies zijn uitgevoerd onder jeugdige DM1 patiënten van 15 jaar of jonger: een groep van patiënten waarin de prevalentie van parodontitis bij voorbaat erg laag is. Uit twee andere meta-analyses bleek dat bij volwassen patiënten met DM2 de parodontale parameters significant hoger waren ten opzichte van patiënten zonder DM2.

Naast deze systematische review zijn nog enkele individuele studies gepubliceerd waarin de prevalentie van parodontitis is onderzocht onder volwassenen met of zonder DM1 en/of DM2. Jimenez et al. (2012) toonden in een twintig jaar durende cohortstudie aan dat onder Amerikaanse mannen met DM2 zowel de prevalentie van parodontitis als het verlies van gebitselementen hoger was dan onder mannen zonder DM2. In een grote case-control studie (Kaur et al., 2009) onder meer dan 4.000 Duitse volwassenen bleek dat zowel DM1 als DM2 significant geassocieerd was met parodontitis. Een case-control studie (López-López et al., 2011) laat zien dat volwassen patiënten met goed gecontroleerde DM2 een grotere kans hadden op apicale parodontitis dan patiënten zonder DM2. Newton et al. (2011) toonden in een cross-sectionele analyse in een groot Amerikaans bevolkingscohort aan dat de prevalentie van parodontale zorg (als maat voor parodontitis) significant hoger was onder volwassenen met DM (voornamelijk DM2) dan onder volwassenen zonder DM. Deze associatie nam af naarmate de leeftijd toenam. Een kanttekening bij deze studie is dat het ontbreken van parodontale zorg niet per definitie het ontbreken van parodontitis hoeft te betekenen. Daarentegen bleek in een cross-sectionele studie (Hodge et al., 2012) onder de prevalentie van parodontitis bij volwassenen met DM1 niet significant hoger dan bij volwassenen zonder DM1.

#### *Prevalentie diabetes mellitus bij patiënten met parodontitis*

Verder zijn enkele studies uitgevoerd waarin juist de prevalentie van DM1 en/of DM2 is onderzocht onder volwassenen met of zonder parodontitis. In de retrospectieve studie van Marjanovic en Buhlin (2013) bleek dat onder patiënten met ernstige parodontitis de prevalentie van DM (onbekend welk type) hoger was dan onder patiënten zonder parodontitis. Deze resultaten kunnen niet worden gegeneraliseerd naar de algemene (Zweedse) bevolking. De studiepopulatie bestond namelijk uit patiënten die allemaal parodontaal door een tandarts werden behandeld, waardoor hun mondgezondheid voor en/of tijdens de behandeling gemiddeld waarschijnlijk slechter was dan die van de totale bevolking. Boland et al. (2013) toonden in een dossierstudie aan dat de prevalentie van zowel DM1 als DM2 bij volwassenen met parodontitis hoger was dan bij volwassenen zonder parodontitis. Deze resultaten zijn evenwel niet generaliseerbaar naar de algemene bevolking, aangezien de gehele studiepopulatie onder medische behandeling van een ziekenhuis was. In een cohortstudie (Choi et al., 2011) bleek dat volwassenen met slechte parodontale parameters een significant grotere kans hadden op een verstoord bloedglucosegehalte en op DM (zowel type 1 als type 2).

Davies et al. (2011) zijn de enigen die in een case-control onderzoek de relatie tussen agressieve parodontitis en DM hebben onderzocht. In tegenstelling tot alle voorgaande studies, waarin het ging om chronische parodontitis, bleek de prevalentie van DM niet significant hoger bij patiënten met agressieve parodontitis dan bij parodontaal gezonde volwassenen.

Samenvattend geldt dat er bij volwassenen sprake is van een duidelijke relatie tussen de prevalentie van DM en de prevalentie van parodontitis. Zo blijkt uit verschillende studies dat parodontitis bij volwassenen met DM2 significant vaker voorkomt dan bij volwassenen zonder DM2. Ook andersom vertonen deze gezondheidsproblemen samenhang, althans uit verschillende studies komt naar voren dat bij volwassenen met parodontitis de prevalentie van diabetes hoger ligt.

#### *Verklarende factoren en mechanismen*

Gezien het observationele en vaak cross-sectionele karakter van de genoemde studies kunnen op basis van de onderzoeksuitkomsten geen uitspraken worden gedaan over de causaliteit van de relatie of mechanismen die eraan ten grondslag liggen. Wel geven enkele studies aanwijzingen voor mogelijke factoren die een rol spelen in de relatie tussen DM en parodontitis.

Zo zijn verscheidene studies gevonden waaruit blijkt dat in het speeksel of tandvlees van patiënten met DM aanwijzingen zijn gevonden voor een hogere gevoeligheid voor parodontitis. In een kleine studie onder 54 volwassenen bleken zowel patiënten met DM1 als patiënten met DM2 in het speeksel een significant hoger gehalte te hebben aan bepaalde beschadigde eiwitten (Zizzi et al., 2012). Bij een langdurig hoge bloedglucose kan het overtollige glucose zich binden aan (weefsel)eiwitten, waardoor deze eiwitten onherstelbaar beschadigd raken. Het bleek dan ook in het onderzoek dat hoe langer een patiënt gediagnosticeerd was met DM, hoe hoger het gehalte aan beschadigde eiwitten was. Deze resultaten verklaren mogelijk waarom een slechte glycemische controle (hoog HbA1C) kan zorgen voor een grotere kans op parodontitis en voor het feit dat bij die omstandigheden de parodontitis vaak ook ernstiger van aard is. In een studie van Isola et al. (2010) bleken patiënten met DM1 en patiënten met DM2 een verlaagd gehalte te hebben aan statherine, een eiwit dat op verschillende manieren zorgt voor bescherming van de orale weefsels. In de studie van Yoon et al. (2012) bleek de aanwezigheid van orale ontstekingsparameters onafhankelijk geassocieerd met zowel parodontitis als DM2. Voor parodontitis was deze associatie logischerwijs het sterkst, aangezien dit ook een daadwerkelijke ontsteking in de mond is. Gezien de observationele aard van de studie kan echter geen uitspraak worden gedaan over de causaliteit van de gevonden associatie tussen de orale ontstekingsactiviteit en DM2. Field et al. (2012) onderzochten of de aanwezigheid van bepaalde orale bacteriën samenhangen met parodontitis en DM2. Dit bleek wel het geval voor parodontitis, maar niet voor DM2. Deze bacteriën lijken dus niet verklarend voor de relatie tussen parodontitis en DM2.

Naast factoren in het speeksel of tandvlees zijn nog enkele andere aanwijzingen gevonden. Zo bleek in de studie van Venza et al. (2010) dat bij patiënten met slecht gecontroleerde DM2, andere inflammatoire mediators van invloed zijn op het ontstaan van parodontitis dan bij patiënten met goed gecontroleerde DM2 of zonder DM. Daarnaast blijkt ook dat hoe langer een patiënt is gediagnosticeerd met DM2, hoe groter de invloed is op de pro-inflammatoire mediators. In een onderzoek van Aspriello et al. (2009) worden aanwijzingen gevonden voor de mogelijke invloed van vasculaire veranderingen bij DM1 en DM2 op het ontstaan van parodontitis bij deze patiënten. Ten slotte bleek in de studie van Lappin et al. (2009) dat patiënten met DM1 wellicht minder in staat zijn tot herstel van botverlies en dat dit een mogelijke verklaring is voor de ernst van parodontitis bij patiënten met DM1.

Er blijken dus veel factoren een rol te kunnen spelen in de relatie tussen parodontitis en DM. Vooralsnog is onvoldoende duidelijk welke (causale) mechanismen een rol spelen in de relatie tussen parodontitis en DM. Hierover kan dan ook geen uitspraak worden gedaan.

### **3.3 Parodontitis en de glycemische controle en effect parodontale behandeling**

Naast observationele studies naar de relatie tussen DM en parodontitis, is veel onderzoek gedaan naar de relatie tussen parodontitis en de glycemische controle bij patiënten met DM. Vaak wordt daarbij het effect van de behandeling van parodontitis op de bloedglucosespiegel gemeten. Er zijn twee systematische reviews gevonden waarin deze relatie is onderzocht. In een review van Simpson et al. (2010) werden zeven randomized controlled trials (RCT's) geïnccludeerd, waarvan er drie werden samengenomen in een meta-analyse. Deze drie studies vergeleken HbA1c waarden van patiënten met DM1 of DM2, bij wie drie of vier maanden parodontale behandeling was uitgevoerd, met HbA1c waarden van patiënten met DM die geen of standaard tandheelkundige behandeling kregen. In de meta-analyse bleek dat het gemiddelde verschil in HbA1c na drie tot vier maanden statistisch significant lager was (-0,40%), ten gunste van de patiënten met parodontale behandeling. Dit is relevant, omdat verbetering van de bloedglucosespiegel een verlagend effect heeft op het ontstaan van eventuele diabetische complicaties (Rutten et al., 2013).

Teeuw et al. (2009) hebben een meta-analyse uitgevoerd met vijf studies, waaruit blijkt dat een parodontale behandeling na drie maanden bij patiënten met DM2 en parodontitis leidt tot een significante daling in HbA1c van 0,40%, ten opzichte van patiënten zonder behandeling. Dit resultaat komt overeen met het resultaat van de meta-analyse van Simpson et al. (2010). Beide systematische reviews laten dus een klinisch relevant effect zien van parodontale behandeling op de bloedglucosespiegel van patiënten met parodontitis en DM. Wel zijn in beide reviews het aantal studies beperkt en is de methodologische kwaliteit van de studies niet optimaal.

Engelbrechtson en Kocher (2013) voerden een meta-analyse uit op negen random controlled trials (RCT's) die op basis van een aantal criteria waren geselecteerd uit een groot aantal onderzoeken bij diabetespatiënten naar het effect van een parodontale behandeling. Bij die selectie is onder meer gelet op de kwaliteit en de duur van de onderzoeken en een vergelijkbare uitkomstmaat. In de meta-analyse waren uiteindelijk 719 patiënten met DM2 opgenomen, van wie er 398 wel en 321 niet parodontaal werden behandeld. In alle onderzoeken was vooraf en achteraf de HbA1c gemeten. Uit de meta-analyse bleek dat een parodontale behandeling bij de onderzochte patiënten een positieve invloed had op de glycemische controle in vergelijking met patiënten die geen parodontale behandeling hadden ondergaan. Daarbij moet wel worden opgemerkt dat alle geïnccludeerde onderzoeken afzonderlijk slechts een beperkt aantal patiënten omvatten en slecht in één centrum waren uitgevoerd.

Naast deze drie systematische reviews zijn nog vijf individuele studies gevonden waarin de relatie tussen parodontitis en de glycemische controle centraal staat. Deze bevestigen de conclusies van de eerder genoemde twee systematische reviews. In een RCT onder volwassenen (Koromantzou et al., 2010) bleek een parodontale behandeling na zes maanden te leiden tot een significante verbetering van de parodontale gezondheid en de bloedglucosespiegel. In een niet-gerandomiseerd onderzoek van Calabrese et al. (2011) bleek dat bij zowel patiënten met DM1 als bij patiënten met DM2 en een matige parodontitis een intensieve parodontale behandeling na acht maanden een significante verbetering van de parodontale gezondheid en glycemische controle te zien gaf. Ten slotte zijn drie cross-sectionele studies gevonden, die aantonen dat onder volwassenen met DM2 (Allen et al., 2011; Nesse et al., 2009) en volwassenen met DM1 (Silvestre et al., 2009) de aanwezigheid van parodontitis is geassocieerd met een slechtere bloedglucosespiegel.

### **3.4 Andere mondaandoeningen en diabetes mellitus**

Ten slotte zijn twee studies gevonden, waarin DM werd onderzocht in relatie met andere mondaandoeningen dan parodontitis. In een case-controlstudie van Tagelsir et al. (2011) werd de prevalentie van cariës en tandheelkundige zorg bij kinderen en adolescenten met DM1 onderzocht. In deze studie bleken geen significante verschillen in prevalentie te bestaan ten opzichte van kinderen en adolescenten zonder DM1.

In een cross-sectioneel onderzoek van Azogui-Lévy et al. (2012) werd de orale gezondheidsstatus van volwassenen met en zonder DM (niet gespecificeerd welk type) met elkaar vergeleken. Hierbij werd ook onderzocht of sociaal economische factoren als inkomen, opleidingsniveau, zorgverzekeringsstatus, woonplaats en geboorteplaats van invloed waren op de orale gezondheidsstatus bij patiënten met DM. De orale gezondheidsstatus werd uitgedrukt in de aanwezigheid van dentale problemen (cariës, parodontale gezondheid en/of aanwezigheid van frequente orale ontstekingen) en gebruik van tandheelkundige zorg. De orale gezondheidsstatus onder volwassenen met DM bleek significant slechter dan volwassenen zonder DM. Daarnaast kwam naar voren dat bij patiënten met DM de aanwezigheid van dentale problemen significant hoger was naarmate het inkomen lager was. De andere sociaal economische factoren vertoonden geen samenhang met de orale gezondheidsstatus. Een kanttekening die bij de studie geplaatst dient te worden, is dat de uitkomstmaten zijn gebaseerd op zelf-gerapporteerde gegevens. Die kunnen een minder valide en minder betrouwbaar beeld geven. Overigens stellen Oostwoud Wijdenes et al. (2009) vast dat er in de wetenschappelijke literatuur tegenstrijdig bewijs is met betrekking tot de relatie tussen DM en cariës.

### 3.5 Conclusie

Op basis van de literatuur kan worden geconcludeerd dat bij volwassenen een duidelijke relatie bestaat tussen de prevalentie van DM2 en de prevalentie van parodontitis. Het is echter nog onbekend welke verklarende (causale) mechanismen een rol spelen in deze relatie. Volgens Oostwoud Wijdenes et al. (2009) loopt deze relatie via de glycemische controle. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat parodontitis een negatieve invloed heeft op de glycemische controle, die het sterkst is bij patiënten met DM2.

Verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat een effectieve behandeling van parodontitis kan leiden tot verbetering van de bloedglucosespiegel. Dit is in lijn met wat Loos et al. (2009) vaststellen op basis van hun literatuuresearch. Alhoewel de meeste onderzoekspopulaties van de hier gerapporteerde onderzoeken betrekkelijk klein zijn en de gehanteerde methodologie niet optimaal kan worden genoemd, bieden de onderzoeken alles bijeengenomen wel voldoende aanwijzingen voor de relatie tussen parodontitis en de glycemische controle. Deze conclusie wordt ook getrokken door het Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG). In een door dit genootschap uitgebrachte richtlijn is daarom opgenomen dat patiënten met DM2 tweemaal per jaar voor controle naar de tandarts of de mondhygiënist dienen te gaan (Rutten et al., 2013).

Een kanttekening die geplaatst dient te worden, is dat in vrijwel geen van de gevonden studies aandacht is besteed aan de invloed van de sociaal economische status (SES) van de patiënt op de relatie tussen mondgezondheid en DM.<sup>4</sup> Het is aannemelijk dat SES een rol speelt, aangezien SES van invloed is op leefstijlfactoren, die het risico op mondaandoeningen (Schuller et al., 2013) en op DM (Baan et al., 2013) kunnen verhogen. Voorbeelden van leefstijlfactoren zijn onder meer voedingsgewoonten en lichamelijke verzorging.

4 De sociaaleconomische status staat voor de positie van mensen op de maatschappelijke ladder met het daaraan verbonden aanzien en prestige. Omdat de SES niet op een directe manier gemeten kan worden, gebruiken onderzoekers hiervoor vaak een aantal indicatoren. De belangrijkste zijn opleidingsniveau en hoogte van het inkomen, en daarmee samenhangende kenmerken zoals de buurt waarin men woont en de kwaliteit van de woning.



## 4 Mondgezondheid en hart- en vaatziekten

### 4.1 Inleiding

Hart- en vaatziekten is een verzamelnaam voor alle aandoeningen aan het hart- en vaatstelsel, zoals een beroerte of een hartinfarct. Vaak ligt arteriosclerose, in de volksmond aderverkalking genoemd, hieraan ten grondslag. Arteriosclerose is een langzaam progressieve aandoening, waarbij vetachtige stoffen, voornamelijk LDL-cholesterol, worden afgezet op de vaatwand van slagaders. De ophoping van de vetachtige stoffen kan zich steeds verder uitbreiden en de vaatwand beschadigen. Door die beschadiging ontstaan ontstekingen in de vaatwand. De vetachtige stoffen en de beschadigde ontstekingscellen vormen samen de zogenoemde atherosclerotische plaque, een dikke verharde plek in de vaatwand. Hierdoor ontstaat bloedvatvernauwing, waardoor de bloedvoorziening naar het achterliggende weefsel, spieren of organen minder wordt en een verminderde functie of zelfs ischemie met pijn van het orgaan kan ontstaan. Meestal gebeurt dit in combinatie met inspanning. Als het gaat om de kransslagaderen rondom het hart spreekt men van coronaire hartziekten (CHZ). Een vernauwing van deze slagaderen kan tot gevolg hebben dat de hartspier onvoldoende bloed krijgt, waardoor het hart langzamer gaat kloppen. De patiënt krijgt last van een pijnlijk, drukkend gevoel op de borst, angina pectoris genoemd. Een slagader kan ook helemaal geblokkeerd raken, bijvoorbeeld wanneer er zich een bloedstolsel vormt op de plaque. Door zo'n afsluiting van een slagader kan vervolgens een hartinfarct (acuut myocardinfarct) ontstaan, het afsterven van een deel van de hartspier, of een herseninfarct (Voors en Boer, 2010).

Hart- en vaatziekten zijn in Nederland een belangrijk probleem. Uit epidemiologisch onderzoek van de Hartstichting blijkt dat in 2012 meer dan 1 miljoen Nederlanders leven met een hart- of vaatziekte. Verder werden in totaal om en nabij 213.200 mannen en 161.500 vrouwen als gevolg hiervan in het ziekenhuis opgenomen. De sterfte ligt echter hoger onder vrouwen dan onder mannen, dagelijks overlijden 57 vrouwen en 50 mannen aan hart- en vaatziekten (Vaartjes et al., 2013).

Al lange tijd wordt onderzoek gedaan naar de relatie tussen parodontitis en hart- en vaatziekten. Beide aandoeningen worden immers gekenmerkt door de aanwezigheid van een ontstekingsproces, bij de ene lokaal, bij de andere systemisch. Daarnaast hebben de aandoeningen gemeenschappelijke risicofactoren als rookgedrag, leeftijd en DM (Nesse et al., 2006a; Martens et al., 2009b). Het is daarom biologisch plausibel dat beide aandoeningen met elkaar samenhangen. Oostwoud Wijdenes et al. (2009) stellen op basis van hun literatuurstudie dat er voldoende wetenschappelijk bewijs is voor het bestaan van een relatie tussen mondgezondheid en hartaandoeningen. Zeker gezien de hoge prevalentie van hart- en vaatziekten in Nederland is het van belang dat daarin meer inzicht wordt verkregen. Er zijn 36 relevante artikelen gevonden waarin de relatie tussen mondgezondheid en hart- en vaatziekten is bestudeerd.

### 4.2 Parodontitis en hart- en vaatziekten

Lockhart et al. (2012) laten in een grote systematische review met meer dan veertig observationele studies zien dat parodontitis is geassocieerd met arteriosclerose. In het merendeel van de individuele studies blijkt de prevalentie daarvan bij patiënten met parodontitis significant hoger dan bij patiënten zonder parodontitis. Gezien het observationele karakter van de studies kan echter niet worden geconcludeerd dat parodontitis een risicofactor is voor het ontstaan van hart- en vaatziekten. De onderzoekers stellen wel vast dat het biologisch plausibel is dat parodontitis een risicofactor is, maar dat dit op basis van de onderzoeksuitkomsten niet zonder meer mag worden geconcludeerd. Een vergelijkbaar beeld ontstaat uit de systematische review van Blaizot et al. (2009). Hierin werden 47 voornamelijk observationele studies geïnccludeerd waarin de relatie centraal staat tussen parodontitis en coronaire hartziekten, angina pectoris en acuut myocardinfarct. Uit een meta-analyse met 22 case-control en cross-sectionele studies bleek dat patiënten met parodontitis een significant hogere prevalentie van deze ziekten hadden dan patiënten zonder parodontitis. In een meta-analyse

met zeven cohortstudies bleek dat patiënten met parodontitis een significant hogere kans hadden op het ontwikkelen van deze ziekten. Een belangrijke kanttekening hierbij is echter de grote verscheidenheid in de definiëring van parodontitis en in de gebruikte uitkomstmaten voor hart- en vaatziekten. Deze heterogeniteit maakt dat de meta-analyses met enige voorzichtigheid dienen te worden geïnterpreteerd. Evenals in de review van Lockhart et al. (2012) leveren de geïnccludeerde studies ook geen bewijs voor een causale relatie tussen parodontitis en hart- en vaatziekten. Naast deze systematische reviews zijn er nog drie cohortstudies, zeven case-controle onderzoeken en zeven cross-sectionele studies gevonden die niet zijn geïnccludeerd in de twee genoemde systematische reviews van Lockhart et al. (2012) en/of Blaizot et al. (2009). Deze zeventien individuele studies worden hier niet inhoudelijk besproken, aangezien de resultaten ervan in overeenstemming zijn met de conclusies die worden getrokken in de systematische reviews. Voor een overzicht van de literatuurreferenties van deze zeventien studies wordt verwezen naar bijlage A.

#### **4.3 Verklarende mechanismen**

Zonder daarvoor het wetenschappelijk bewijs te hebben aangeleverd, concluderen de onderzoekers in beide van de hiervoor besproken systematische reviews dat het biologisch plausibel is dat parodontitis een risicofactor is. Of tenminste dat er factoren zijn die bijdragen aan een grotere gevoeligheid voor zowel parodontitis als hart- en vaatziekten (Lockhart et al., 2012; Blaizot et al., 2009). Lockhart et al. (2012) benoemen in hun systematische reviews verschillende mogelijke verklarende mechanismen voor die relatie, die hier achtereenvolgens aan de orde komen. Bij elke mogelijke verklaring worden ook individuele studies besproken die niet zijn geïnccludeerd in één van de twee genoemde systematische reviews.

##### *Genvariëties*

Ten eerste wordt gesteld dat in de etiologie van parodontitis en hart- en vaatziekten wellicht gemeenschappelijke genvariëties een rol spelen (Lockhart et al., 2012). In twee case-control studies, van Ernst et al. (2012) en van Schaefer et al. (2008), blijkt bij blanke volwassenen dat een specifieke genvariëtie is geassocieerd met zowel agressieve parodontitis als met coronaire hartziekten. Mucci et al. (2009) tonen dit in een grote studiepopulatie van meer dan 15.000 tweelingen aan voor een andere genvariëtie, ofschoon in deze studie de vorm van parodontitis niet was gespecificeerd. Ook in de studie van Schulz et al. (2012) bleken bepaalde genvariëties onder volwassenen met coronaire hartziekten significant geassocieerd te zijn met parodontitis. Echter, in een studie van Geismar et al. (2008) zijn onder volwassenen verschillende genvariëties onderzocht zonder dat duidelijke associaties met het ontstaan van parodontitis of coronaire hartziekten werden aangetoond.

##### *Moleculaire mimicry*

Een tweede mogelijke verklaring is de zogeheten moleculaire mimicry. Wanneer een pathogeen, bijvoorbeeld een bacterie, in het lichaam komt, start het immuunsysteem een afweerreactie tegen een specifiek eiwitfragment van deze pathogeen. Soms kunnen die eiwitfragmenten sterk lijken op een bepaald lichaamseigen eiwit, waardoor het immuunsysteem ook het lichaamseigen eiwit gaat bestrijden. Dit wordt moleculaire mimicry of een kruisreactie genoemd. Lockhart et al. (2012) melden dat een aantal voornamelijk niet-humane studies aantoont dat een eiwitfragment van de parodontale bacterie *P. gingivalis* een kruisreactie kan hebben met een bepaald eiwit dat een beschermende rol heeft tegen het ontstaan van hart- en vaatziekten. Echter, in de studie van Alfakry et al. (2011) is deze kruisreactie onderzocht bij volwassenen en zijn geen aanwijzingen gevonden voor het bestaan ervan.

##### *Parodontale bacteriën*

Verondersteld wordt ook dat parodontale bacteriën een directe invloed hebben op het ontstaan van hart- en vaatziekten. Volwassenen hebben meer dan een miljard bacteriën in hun mond. Het gebied daarbinnen met de meeste risico's voor arterosclerose zijn de pockets bij patiënten met parodontitis. Bacteriën verplaatsen zich vanuit de mond naar elders in het lichaam en komen bijvoorbeeld in de

bloedbaan terecht. Lockhart et al. (2012) beschrijven een aantal onderzoeken waarin verschillende parodontale bacteriën werden gevonden in de plaque van patiënten met (een risico op) vasculaire infecties (Lockhart et al., 2012). Hyvärén et al. (2012), Yakob et al. (2011), Holmlund et al. (2011) en Stein et al. (2009) vonden in hun onderzoeken onder volwassenen aanwijzingen voor een associatie tussen verschillende parodontale bacteriën en (vroeg tekenen van) hart- en vaatziekten. De parodontale bacterie waarvoor de sterkste aanwijzingen bestaan is *P. gingivalis*.

#### *Systemische inflammatie*

Ten slotte blijkt dat zowel parodontitis als hart- en vaatziekten geassocieerd zijn met systemische inflammatie (ontsteking). Lockhart et al. (2012) concluderen dat het aannemelijk is dat dit een indirecte verklaring is voor de samenhang tussen beide aandoeningen. In observationele studies van Alexander et al. (2011), Carallo et al. (2010) en Bullon et al. (2011) wordt bevestigd dat parodontitis en cardiovasculaire aandoeningen, zoals atherosclerose, significant geassocieerd zijn met dezelfde inflammatoire processen. Daarentegen konden Yakob et al. (2010) deze associatie in hun studie niet vaststellen.

#### **4.4 Effect parodontale behandeling**

In de al genoemde systematische review van Lockhart et al. (2012) wordt geconcludeerd dat de geïncludeerde onderzoeken duiden op een positief effect van parodontale behandeling op de systemische inflammatoire status. Zoals beschreven in de vorige paragraaf lijken parodontitis en cardiovasculaire aandoeningen geassocieerd met dezelfde systemische inflammatoire processen. Een verbetering van de systemische inflammatoire status door parodontale behandeling, zou kunnen leiden tot een verminderd risico op het ontstaan van cardiovasculaire aandoeningen. Dit laatste is echter slechts een aanname, die nog niet is aangetoond via wetenschappelijk onderzoek. Lockhart et al. (2012) concluderen tevens dat onderzoek aanwijzingen geeft voor een positief effect van parodontale behandeling op endotheeldysfunctie (een verminderde functie van de bloedvaten). Deze vorm van disfunctie is een vroege vasculaire manifestatie van hart- en vaatziekten en is geassocieerd met verschillende risicofactoren van cardiovasculaire aandoeningen. Het positieve effect van de parodontale behandeling op endotheliale disfunctie zou dus kunnen duiden op een remmend effect op het ontstaan van cardiovasculaire aandoeningen. Ook hierbij geldt echter dat dit een indirecte aanname is en dat de directe relatie in wetenschappelijk onderzoek nog niet is aangetoond. In de review van Lockhart et al. (2012) zijn verder geen onderzoeken meegenomen waarin het effect is onderzocht op het daadwerkelijk ontstaan cardiovasculaire aandoeningen op lange termijn.

Er is één randomized controlled trial (RCT) gevonden waarin het effect van een parodontale behandeling op langere termijn is onderzocht (Payne et al., 2011). In de tweejarige RCT onder postmenopauzale vrouwen bleek een parodontale behandeling, in de vorm van een dagelijkse lage dosis antibiotica, de systemische inflammatoire status significant te verbeteren. Daarnaast werd in de subgroep van vrouwen die vijf jaar of langer postmenopauzaal waren een significante verhoging van het (goede) HDL-cholesterol vastgesteld, hetgeen kan leiden tot een verlaagd risico op hart- en vaatziekten (overigens hebben de onderzoekers ook het schadelijke LDL-cholesterol gemeten, maar aan de uitkomsten daarvan worden geen conclusies verbonden). Deze RCT geeft dus een voorzichtige aanwijzing voor een positief effect van parodontale behandeling op het ontstaan van hart- en vaatziekten, althans bij postmenopauzale vrouwen.

Daarnaast zijn twee RCT's gevonden waarin de effecten van parodontale behandeling op korte termijn zijn onderzocht. Bokhari et al. (2012) tonen aan dat bij patiënten met parodontitis en hart- en vaatziekten een parodontale behandeling na twee maanden een significant positief effect heeft op de parodontale gezondheid en op de systemische ontstekingsparameters. In een studie van Taylor et al. (2010) wordt vastgesteld dat bij parodontale behandeling na twee maanden de systemisch inflammatoire status van patiënten met hart- en vaatziekten is verbeterd. Er werd evenwel geen verlaging vastgesteld van de gemeten markers voor cardiovasculaire risico's.



#### 4.5 Conclusie

Geconcludeerd kan worden dat in verscheidene studies is aangetoond dat onder patiënten met parodontitis de prevalentie van coronaire hartziekten hoger is dan onder patiënten zonder parodontitis. Er kan echter niet worden geconcludeerd dat er een causale relatie bestaat tussen beide aandoeningen en dat parodontitis dus een risicofactor zou zijn voor het ontstaan van coronaire hartziekten of andersom.

Wel zijn er aanwijzingen dat verschillende biologische mechanismen in potentie een rol kunnen spelen in de relatie tussen beide, maar vooralsnog is onvoldoende bekend hoe deze relatie causaal moet worden geduid.

Het effect van parodontale behandeling bij patiënten met parodontitis en coronaire hartziekten is tot nu toe voornamelijk op korte termijn onderzocht. Daarbij worden alleen verbeteringen gevonden in de systemische inflammatoire status en bij patiënten met endotheeldysfunctie. Het effect van een parodontale behandeling op het ontstaan van coronaire hartziekten is vooralsnog onbekend. Dit is in lijn met de bevindingen van Loos et al. (2009). De door hen gevonden onderzoeken zijn onvoldoende eenduidig om te kunnen vaststellen dat parodontale behandeling leidt tot preventie van een cardiovasculaire gebeurtenis, tot preventie van hart- en vaatziekten en/of tot verbetering van de cardiovasculaire conditie. Hetzelfde geldt specifiek met betrekking tot DM-patiënten: er is geen bewijs dat parodontale behandeling bij deze patiënten leidt tot verbetering van (bloed)waarden van markers die mogelijk het ontstaan van hart- en vaatziekten voorspellen.

## 5 Mondgezondheid en reumatoïde artritis

### 5.1 Inleiding

In dit hoofdstuk staat de relatie tussen mondgezondheid en reumatoïde artritis centraal. Reumatoïde artritis (RA) is een auto-immuunziekte. Bij auto-immuunziekten bemerkt het afweersysteem (immuunsysteem) het verschil niet tussen lichaamsvreemde indringers, die normaliter onschadelijk worden gemaakt, en lichaamseigen cellen en stoffen. Het ziet ook deze eigen weefsels als lichaamsvreemd en gaat daartegen antistoffen aanmaken. Daarbij kan het gaan om een gerichte aanval op specifieke organen in het lichaam of om een gegeneraliseerde vorm, die zich richt tegen het gehele lichaam. RA is een van zo'n gegeneraliseerde auto-immuunziekte.

Auto-immuunziekten zijn moeilijk te behandelen en over de oorzaken ervan is nog weinig bekend. Van RA is duidelijk dat de afweercellen zich richten tegen de synoviale gewrichten en de gewrichtskapsels. Daarbij kunnen ook pezen en spieren of organen worden aangedaan en soms ook bloedvaten of zenuwen. De ziekte is in veel gevallen progressief en resulteert in pijnlijke, gezwollen en stijve gewrichten. Wat betreft de oorzaak van RA is duidelijk dat deze multifactorieel is, waarbij zowel genetische als omgevingsfactoren een rol spelen. Zo is de leeftijd van invloed en is roken een mogelijke risicofactor. De prevalentie van RA wordt in Noord-Europa geschat op 0,5 tot 1,1% (Tobón et al., 2010). De incidentie ligt tussen de 12 en 1.200 nieuwe patiënten per 100.000 inwoners per jaar (Smit et al., 2013). Daarmee is RA de meest voorkomende auto-immuunziekte.

Er is een groeiende belangstelling voor de associatie tussen mondgezondheid en systemische ziekten (Otomo-Corgel et al., 2012; Bingham en Moni, 2013). Meer specifiek geldt dat voor de relatie tussen parodontitis en RA (Ogrendik 2009; Janssen et al., 2013; Smit et al., 2013) en de factoren die daarbij een rol kunnen spelen (Smit et al., 2011). De pathogenese, dat wil zeggen de wijze waarop de ziekten ontstaan en zich ontwikkelen, vertoont duidelijk overeenkomsten. Verder zijn het beide chronische destructieve inflammatoire aandoeningen en is ook bij parodontitis de oorzaak multifactorieel. RA en parodontitis delen bovendien risico-indicatoren als leeftijd, roken en bepaalde genetische eigenschappen. Beide aandoeningen worden gekenmerkt door perioden van opvlammingen en remissie. Ook zijn er verschillende genetische associaties (Berthelot, 2010; Smolik et al., 2011; Ogrendik, 2012; Janssen et al., 2013) en bestaat er een bepaalde mate van co-existentie: parodontitis heeft een hogere prevalentie bij patiënten met RA en omgekeerd (Nesse et al., 2006; Farquharson et al., 2011; Ogrendik, 2012; Smit et al., 2012). Onderzoekers stellen vast dat er over de relatie tussen parodontitis en RA nog te weinig bekend is wat betreft de specifieke pathogene processen (Detert et al. 2010) en dat de gevonden associaties nog onzeker zijn (Pablo et al., 2009). Er zijn in totaal 11 relevante studies gevonden waarin de relatie tussen mondgezondheid en RA is onderzocht.

### 5.2 Parodontitis en reumatoïde artritis

De meeste gevonden studies beschrijven onderzoek onder (betrekkelijk) kleine patiëntengroepen, waarbij specifiek allerlei klinische aspecten zijn bekeken, in een vergelijking tussen patiënten met en patiënten zonder RA dan wel parodontitis, al of niet met een gezonde controlegroep.

Zo voerden Esen et al. (2012) een cross-sectionele vergelijkende studie uit naar de relatie tussen parodontitis en RA. Zij stelden vast dat de parameters plaque index (PI), gingival index (GI), bleeding on probing (BOP), periodontal pocket depths (PD) en clinical attachment level (CAL) voor chronische parodontitis weliswaar hoger waren in patiëntengroepen met parodontitis en patiëntengroepen met zowel parodontitis als RA (in vergelijking met de groep gezonde personen), maar dat de beide patiëntengroepen hierop onderling niet verschilden. Wat betreft een aantal speeksel- en bloedwaarden gold dat de total oxidant status (TOS) van de groep met zowel parodontitis als RA en de groep met alleen parodontitis hoger lagen dan bij de groep met alleen RA. Verder was de oxidatieve stress index (OSI) in de groep met parodontitis én RA hoger dan die in de groep met alleen RA, maar deze twee groepen verschilden niet wat betreft de TOS- en de OSI-waarden. Ook bleek dat de

aanwezigheid van RA geen effect had op de zogeheten oxidatieve stressindex.<sup>5</sup> De onderzoekers concluderen dat een belangrijke beperking van hun studie is, dat geen informatie was verkregen over het medicijngebruik (NSAIDs) van de RA-patiënten, omdat dat de ernst van de ontstekingsactiviteit maskeert. Verder merken zij op dat RA vaak tot gevolg heeft dat patiënten minder goed in staat zijn tot het adequaat op peil houden van de mondhygiëne, wat op zich al kan leiden tot accumulatie van plaque en dus tot parodontitis.

Ook Sezer et al. (2013) onderzochten in een cross-sectionele vergelijkende studie de invloed van de parodontale status op de oxidatieve stress. Hiertoe bekeken zij patiëntengroepen, ingedeeld op basis van al of geen parodontitis en al of geen RA. Ze stelden vast dat hoewel parodontitis en RA beide zorgen voor een verhoging van oxidatieve stress, de onderzoekpopulatie te klein was om hieraan stellige conclusies te verbinden.

Cetinkaya et al. (2013) bekeken in een cross-sectioneel vergelijkend onderzoek patiënten met parodontitis en patiënten met RA wat betreft niveaus van proinflammatoire en anti-inflammatoire cytokinen in speeksel en in bloed.<sup>6</sup> Er werden geen significante verschillen gevonden tussen beide groepen. De gevonden lagere prevalentie van parodontitis bij patiënten met RA is mogelijk een gevolg van het gebruik van NSAIDs (ontstekingsremmers) in deze groep; een conclusie die ook Esen et al. (2012) trokken.

Ishida et al. (2012) gingen in een cross-sectioneel vergelijkend onderzoek na of de methylering van DNA (een noodzakelijk biochemisch proces) coderend voor interleukine-6 (IL-6) uniek is voor patiënten met RA en voor patiënten met chronische parodontitis. De uitkomsten wijzen op overeenkomsten in de pathogenese van RA en die van chronische parodontitis.

Okada et al. (2011) vonden bij een random samengestelde groep van RA-patiënten dat het niveau van bepaalde antistoffen (Pg IgG) samenhangt met RA en mogelijk een effect heeft op de zogeheten reumafactoren (RF)<sup>7</sup> en de parodontale conditie.

Mirrielees et al. (2010) onderzochten in een cross-sectioneel case-controlled studie onder RA-patiënten (al dan niet met parodontitis), patiënten met parodontitis en gezonde personen onder meer verschillen in drie biomarkers (IL-1 $\beta$ , MMP-8 en TNF- $\alpha$ ) van speeksel. Zij vonden daarbij voor één van deze markers een verschil tussen patiënten met parodontitis en gezonde personen, maar de groep parodontitis en de groep RA-patiënten met lichte parodontitis verschilden niet wat betreft twee van de genoemde markers. De RA-patiënten hadden een hoger niveau van parodontale ontsteking dan de gezonde personen. De onderzoekers stellen vast dat de drie onderzochte biomarkers klinisch bruikbare parameters zijn voor de inschatting van parodontitis.

In een studie van Ziebolz et al. (2011) werd op basis van klinisch en microbiologisch onderzoek bij een random groep van 66 patiënten met RA (merendeels rokers) vastgesteld dat zij allen leden aan gingivitis of (ernstige) parodontitis. Daarbij werd echter geen verband gevonden tussen de zogeheten reuma factor en de parodontale en microbiologische parameters.

Garib et al. (2011) gingen in een cross-sectioneel vergelijkend onderzoek de relatie na tussen (de ernst van de) RA en de parodontale conditie (en tempomandibulaire dysfunctie) van patiënten met parodontitis, van wie de helft zonder en de helft met RA.. De RA-groep bestond merendeels uit vrouwen, die de aandoening al gedurende lange tijd hadden. Patiënten met RA hadden significant vaker tempomandibulaire dysfunctie. Hun parodontale conditie hing samen met de duur van de RA, hoewel geen verschil werd gevonden in plaque index en bleeding index. De onderzoekers stellen niettemin vast dat patiënten met langdurige RA een grotere kans hebben op het ontwikkelen ernstige parodontitis ten opzichte van patiënten met alleen parodontitis en gezonde personen.

5 Oxidatieve stress is een stofwisselingstoestand waarbij meer dan de normale fysiologische hoeveelheid reactieve zuurstofverbindingen in de lichaamscellen wordt gevormd of aanwezig is. Hierdoor gaan cellen meer energie verbruiken, hetgeen mede leidt tot een versnelling van het verouderingsproces.

6 Cytokinen zijn moleculen die een rol spelen in de immuunafweer en het activeren van bepaalde receptoren. Er bestaan zowel pro-inflammatoire (neiging tot ontsteking) als anti-inflammatoire cytokinen.

7 RF is een verzamelnaam van een groep van auto-antistoffen, gericht tegen lichaamseigen IgG antistoffen, die wordt gevonden in het bloed van 80% van de volwassenen met RA.

Naast de hierboven beschreven onderzoeken die zijn uitgevoerd bij (betrekkelijk) kleine groepen patiënten zijn twee meer grootschalige studies gevonden. Nesse et al. (2010) verrichten een statusonderzoek op basis van 1.276 random geselecteerde patiënten uit een algemene en een parodontologiepraktijk, daarbinnen vergeleken ze drie patiëntengroepen (patiënten zonder parodontitis, patiënten met parodontitis die de algemene praktijk bezochten en patiënten die de parodontiepraktijk bezochten). Alle patiënten hadden een gezondheidsvragenlijst ingevuld. De onderzoekers stelden vast dat de prevalentie van RA (en van DM en van hoge bloeddruk) significant hoger was onder patiënten met parodontitis, maar dat daarbij sprake was van confounding factors (versturende factoren). Gecorrigeerd voor sekse, leeftijd en rookgedrag bleek parodontitis alleen een predictor voor DM. Wat betreft RA gaf de nadere analyse onvoldoende uitsluitsel vanwege de lage prevalentie van deze aandoening in de onderzoeksgroepen.

Demmer et al. (2011) onderzochten in een omvangrijke longitudinale epidemiologische studie in de Verenigde Staten of bepaalde parameters van parodontitis waren geassocieerd met de ontstekingsactiviteit van RA. Hoewel bleek dat onder personen met parodontitis of met vijf of meer missende elementen de prevalentie en incidentie van RA hoger was dan onder personen zonder parodontitis, waren de meeste uitkomsten niet statistisch significant. De onderzoekers stellen vast dat de data niet uitwijzen dat parodontitis een belangrijke risicofactor is voor de ontwikkeling van RA in de bevolking.

### **5.3 Effect parodontale behandeling**

Wat betreft de mogelijke gunstige effecten van een parodontale behandeling is één studie gevonden. Ortiz et al. (2009) onderzochten in een RCT het effect van een niet-chirurgische parodontale behandeling op de ontstekingsactiviteit bij patiënten met RA. Hiertoe werden 40 patiënten met een gemiddelde of ernstige vorm van RA en met ernstige parodontitis gerandomiseerd in twee groepen, waarvan de een wel en de andere geen parodontale behandeling (scaling, rootplaning en instructie mondhygiëne) kreeg. Bij aanvang en na zes weken werd bij beide groepen de ziekteactiviteit van de RA gemeten (met de DAS28-score) en ook van de parodontitis middels de pocket probing depth (PPD), clinical attachment level (CAL), bleeding on probing (BOP), gingival index (GI) en de plaque index (PI). De onderzoekers stelden bij de patiënten in de behandelgroep een significante verlaging van de gemiddelde DAS28 vast, in vergelijking met de controlegroep. Ze concludeerden dat de toegepaste niet-chirurgische parodontale behandeling bij RA-patiënten een gunstig effect heeft.

### **5.4 Conclusie**

Vastgesteld kan worden dat parodontitis en RA weliswaar veel overeenkomsten vertonen wat betreft de pathogenese, genetische aanleg, risicofactoren en een zekere mate van co-existentie, maar dat de precieze aard van het verband tussen beide aandoeningen wetenschappelijk nog onvoldoende is aangetoond. De veelheid van mogelijke pathogene mechanismen maakt dit niet eenvoudig. De gevonden onderzoeken richten zich vaak op specifieke microbiologische en immunologische factoren. Er zijn geen systematische reviews gevonden. Parodontale behandeling lijkt een positief effect te hebben op de ziekteactiviteit bij RA-patiënten, maar het gaat hier slechts om één studie.

## 6 Mondgezondheid en overgewicht

### 6.1 Inleiding

Mondgezondheid en overgewicht hebben een aantal overeenkomstige risicofactoren. Daarom wordt ook aandacht besteed aan de relatie tussen deze beide fenomenen. De mate van over- en ondergewicht wordt uitgedrukt in de zogenoemde Body Mass Index (BMI). De BMI (gewicht/lengte<sup>2</sup>) is de verhouding tussen lichaamsgewicht en lichaamslengte, op basis waarvan het lichaamsgewicht in verschillende categorieën kan worden ingedeeld. Volwassenen met een BMI tussen 18,5 en 25 kg/m<sup>2</sup> hebben een gezond lichaamsgewicht, bij een BMI hoger dan 25 kg/m<sup>2</sup> is er sprake van overgewicht en bij een BMI hoger dan 30 kg/m<sup>2</sup> wordt gesproken van obesitas. Voor kinderen en jeugd van twee tot en met achttien jaar verschillen de BMI-categorieën per leeftijdsjaar (Van Binsbergen et al., 2010). In Nederland had in 2012 53% van de volwassen mannen overgewicht, van wie bij 11% sprake was van obesitas. Bij de vrouwen lag dat op respectievelijk 44% en 14% (Gezondheidsmonitor GGD'en, CBS en RIVM, 2012). In 2009 had 14% van de kinderen en adolescenten in Nederland overgewicht, van wie 2% leed aan obesitas. Bij jongens komt overgewicht en obesitas vaker voor dan bij meisjes (TNO, 2010). In de afgelopen dertig jaar is de prevalentie van overgewicht en obesitas sterk gestegen. De laatste jaren is deze stijging onder volwassenen minder sterk geworden, maar onder kinderen stijgt de prevalentie onverminderd door (CBS Statline, 2013; TNO, 2010).

Overgewicht wordt veroorzaakt door een disbalans in energie-inname en energieverbruik. Genetische factoren, omgevingsfactoren en individuele gedragsfactoren kunnen van invloed zijn op deze energiebalans. Overgewicht gaat gepaard met een verhoogd risico op verscheidene aandoeningen zoals DM2, hart- en vaatziekten. Verder wordt het in verband gebracht met het risico op verschillende vormen van kanker, zoals slokdarm-, schildklier-, dikke darm- nierkanker (Renehan et al., 2008). Bij obesitas zijn deze risico's nog hoger. Een te hoog lichaamsgewicht is daarom zowel bij kinderen als volwassenen geassocieerd met een verminderde levensverwachting (Thijs et al. 2010).

Er bestaat aandacht voor de mogelijke relatie tussen verscheidene mondgezondheidsproblemen en overgewicht. Logischerwijs zou deze relatie kunnen ontstaan door bijvoorbeeld voedingsgewoonten, omdat die van invloed zijn op het ontstaan van beide gezondheidsproblemen. Er zijn 19 relevante wetenschappelijke artikelen gevonden waarin de relatie tussen mondgezondheid en overgewicht is onderzocht.

### 6.2 Cariës en overgewicht

Hooley et al. (2012a) includeerden in een systematische review in totaal 49 studies onder kinderen en/of adolescenten. In zeventien daarvan werd een positieve relatie gevonden tussen cariës en lichaamsgewicht en in negen studies een negatieve relatie. De overige drieëntwintig studies lieten geen relatie zien. Er is dus sprake van inconsistente resultaten, waardoor het onduidelijk blijft óf er een relatie bestaat tussen cariës en lichaamsgewicht en of deze relatie dan wel positief of negatief is. De onderzoekers hebben verschillende verklaringen voor deze inconsistentie. Ten eerste lijkt het aannemelijk dat er een niet-lineaire associatie bestaat tussen cariës en BMI, waarbij zowel personen met een laag gewicht als personen met een hoog gewicht een verhoogd risico hebben op cariës. In veel studies zijn niet alle BMI-groepen (ondergewicht, normaal gewicht, overgewicht en obesitas) in gelijke mate vertegenwoordigd, waardoor een vertekend beeld kan ontstaan van deze mogelijke niet-lineaire relatie tussen cariës en gewicht. Daarnaast verschilt de methodologie in de studies. Er is bijvoorbeeld een grote variëteit wat betreft onder andere de studiepopulatie en de wijze waarop het tandheelkundig onderzoek is uitgevoerd. Zo blijkt dat in veel van de studies waarin een positieve relatie tussen cariës en overgewicht werd gevonden, de studiepopulatie een intensief tandheelkundig onderzoek onderging, waardoor het aannemelijk is dat ook beginnende cariës werd ontdekt. Hooley et al. (2012a) benoemen dat de sociaal economische status (SES) mogelijk van invloed kan zijn op de relatie tussen cariës en lichaamsgewicht, maar dat in de individuele studies van de systematische review die relatie onvoldoende is onderzocht. Deze gedachte is niet vreemd, want SES

is van invloed op bepaalde leefstijlfactoren (e.g. voedingsgewoonte en lichamelijke verzorging), die een risico vormen voor het ontstaan van zowel cariës (Schuller et al., 2013) als overgewicht (Uiters et al., 2012).

Verder zijn nog enkele individuele studies uitgevoerd, die onderling eveneens inconsistente resultaten laten zien. Twee studies onder jonge kinderen (Hooley et al., 2012b, Norberg et al., 2012) tonen wel een significante associatie tussen cariës en een te laag lichaamsgewicht, maar geen associatie met een te hoog lichaamsgewicht. In de retrospectieve cohortstudie van Werner et al. (2012) worden geen verschillen in cariësprevalentie gevonden tussen kinderen en adolescenten met ondergewicht, een gezond gewicht, overgewicht en obesitas. Wel blijkt dat de groep met een gezond gewicht en die met ondergewicht een hogere prevalentie van beginnende cariës heeft dan de groep met overgewicht en obesitas.

Hooley et al. (2012b) en Werner et al. (2012) namen respectievelijk voedingsfactoren en SES mee in hun onderzoek. In de studie van Hooley et al. (2012b) bleek zowel cariës als overgewicht significant geassocieerd met een hoge inname van suiker- en vetrijke dranken en voedingswaren, maar waren cariës en overgewicht dus niet direct met elkaar geassocieerd. In de studie van Werner et al. (2012) bleek SES van de kinderen en adolescenten niet geassocieerd met de prevalentie van (beginnende) cariës en lichaamsgewicht.

Voorts is een cross-sectionele studie gedaan naar de relatie tussen cariës en lichaamsgewicht bij 1.000 volwassenen vrouwen (Östberg et al., 2012). Hieruit blijkt dat de cariësprevalentie bij vrouwen met obesitas niet significant verschilt van die bij vrouwen met een gezond gewicht of overgewicht.

### **6.3 Parodontitis en overgewicht**

Ook wordt verwacht dat er sprake is van een relatie tussen parodontitis en overgewicht. Omdat de prevalentie van parodontitis onder volwassenen veel hoger is dan onder kinderen en adolescenten, worden de studies van beide groepen afzonderlijk besproken.

Parodontitis is bij kinderen en adolescenten relatief zeldzaam, gezien de lange periode die voorafgaat aan het daadwerkelijk ontstaan ervan. Er wordt bij deze groep dan ook gesproken over parodontale gezondheid, omdat bij hen vooral voorstadia van parodontitis zichtbaar zijn.

#### *Volwassenen*

Er zijn twee systematische reviews gevonden waarin de relatie tussen parodontitis en overgewicht is onderzocht. Suvan et al. (2011) hebben 33 voornamelijk observationele studies geïnccludeerd en met een deel daarvan verscheidende meta-analyses uitgevoerd. Deze meta-analyses laten zien dat zowel bij patiënten met overgewicht als bij patiënten met obesitas de prevalentie van parodontitis significant hoger is dan bij mensen met een normaal gewicht. Voor obese patiënten is deze relatie het sterkst. Hierbij moet worden opgemerkt dat de heterogeniteit in de meta-analyses groot is. Dit betekent dat de uitkomsten van de verschillende individuele studies significant van elkaar verschillen. Resultaten van een dergelijke meta-analyse dienen dan ook met de nodige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd. Mogelijke verklaringen voor de heterogeniteit in uitkomsten zijn verschillen in studie-opzet en studiepopulatie en de verscheidenheid aan factoren die mogelijk ten grondslag liggen aan de relatie tussen parodontitis en overgewicht. Het is verder onbekend of factoren die een rol spelen in de etiologie van beide aandoeningen, zoals voedingsgewoonten, roken en SES, de relatie kunnen beïnvloeden. Concluderend wordt wel gesteld dat via observationeel onderzoek in voldoende mate is aangetoond dat er sprake is van een relatie tussen parodontitis en overgewicht.

Deze conclusie is in overeenstemming met die van de systematische review van Chaffee et al. (2010), waarin 57 individuele observationele studies waren betrokken. Met de studies van deze systematische review zijn ook enkele meta-analyses uitgevoerd, welke een significante relatie aantonen tussen parodontitis en overgewicht. Ook deze meta-analyses laten heterogene resultaten zien. De observationele aard van de individuele studies maakt dat er geen uitspraak gedaan kan worden over de causaliteit van de relatie tussen parodontitis en overgewicht. Desalniettemin verwachten de

onderzoekers wel in de klinische praktijk een hogere prevalentie van parodontitis te vinden onder volwassenen met overgewicht.

Naast de twee zojuist genoemde systematische reviews zijn nog drie individuele studies gepubliceerd, waarin een relatie is gevonden tussen parodontitis en overgewicht. Gorman et al. (2012a; 2012b) deden twee onderzoeken bij studiepopulaties in een cohort van blanke Amerikaanse mannen, dat zij bijna dertig jaar volgden. De uitkomsten laten zien dat een matige tot snelle toename van lichaamsgewicht, middelomtrek of armomtrek bij blanke mannen met een normaal gewicht of overgewicht geassocieerd is met een significant grotere kans op het ontwikkelen van parodontitis én progressie van reeds bestaande parodontitis. Dit in vergelijking met personen met geen tot weinig gewichtstoename (Gorman et al., 2012a). In de tweede studie van Gorman et al. (2012b) blijken obesitas en centrale obesitas (obesitas gecentreerd rond de buik) te zijn geassocieerd met een significant groter risico op matige tot ernstige progressie van parodontitis. De resultaten van beide studies kunnen niet worden gegeneraliseerd naar vrouwen, omdat zij een andere lichaamssamenstelling hebben dan mannen. In een studie van Saxlin et al. (2011) onder Zweedse volwassenen bleek dat naarmate de BMI toenam, ook de prevalentie van parodontitis significant hoger werd.

Daarentegen blijkt uit twee studies geen relatie tussen parodontitis en overgewicht. In een vierjarige studie van Saxlin et al. (2010) hadden Zweedse volwassenen met overgewicht en obesitas geen significant grotere kans op het ontstaan van parodontitis dan volwassenen met een gezond gewicht. Verder waren overgewicht en obesitas in een studie van Benguigui et al. (2012) onder Franse volwassenen evenmin geassocieerd met parodontitis. Er bestond wel een significante associatie met de parodontale parameters pocketdiepte en plaque index, die beide kunnen wijzen op een voorstadium van parodontitis.

Het hier gerapporteerde onderzoek naar de relatie tussen parodontitis en overgewicht is voornamelijk observationeel van aard. Daardoor kunnen geen uitspraken worden gedaan over eventuele causale mechanismen die ten grondslag liggen aan de relatie. Enkele studies geven hiervoor wel aanwijzingen. Dat geldt voor een case-control studie van Rangé et al. (2012) waarvan de uitkomsten erop duiden dat een veranderde eiwitsamenstelling van het speeksel bij patiënten met obesitas kan zorgen voor een verhoogde gevoeligheid voor parodontitis. Omgekeerd kan parodontitis juist ook de eiwitsamenstelling van het speeksel van patiënten met obesitas veranderen. In een andere studie van Rangé et al. (2013) is voor het eerst aangetoond dat de ziekte-ernst van parodontitis de systemische inflammatoire status van patiënten met morbide obesitas (hoger dan 40 kg/m<sup>2</sup>) verandert. Deze ziekte-ernst was namelijk geassocieerd met verhoogde waarden van een specifieke inflammatoire parameter (orosomucoïd). Voorts zijn in een pilotstudie van Perri et al. (2012) aanwijzingen gevonden voor de invloed van bepaalde genen op de relatie tussen parodontitis en obesitas.

#### *Kinderen en adolescenten*

Gezien het feit dat parodontitis bij kinderen en adolescenten relatief zeldzaam is, worden in onderzoek parameters meegenomen die een voorstadium van parodontitis kunnen aantonen. In een case-control studie van Franchini et al. (2011) bleek dat kinderen met obesitas significant meer tandplak en gingivitis hadden dan kinderen zonder obesitas. In de cross-sectionele studie van Modéer et al. (2011) bleek obesitas onder adolescenten niet geassocieerd met parodontitis, maar wel met het voorstadium pathologische parodontale pockets.

#### **6.4 Andere mondaandoeningen en overgewicht**

Tot slot is nog in een tweetal studies aandacht besteed aan de relatie tussen overgewicht en andere mondaandoeningen dan cariës en parodontitis. Uit een cross-sectionele studie onder Duitse volwassenen van Mack et al. (2008) blijkt dat vrouwelijke patiënten met een complete gebitsprothese of enkele implantaten een significant lagere BMI hebben dan patiënten met één of meer missende

tanden. Voor mannen was deze relatie niet significant. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat patiënten met een incompleet gebit meer vloeibaar voedsel nuttigen, hetgeen gepaard kan gaan met een hogere energie-inname.

In een studie van McGuire et al. (2009) is de prevalentie van tanderosie onder Amerikaanse kinderen onderzocht. De prevalentie bleek niet te verschillen tussen kinderen met een normaal gewicht, kinderen met risico op overgewicht en kinderen met overgewicht.

## **6.5 Conclusie**

De literatuur biedt voornamelijk aanwijzingen voor het bestaan van een relatie tussen cariës en lichaamsgewicht en parodontitis en overgewicht. Ongeveer in de helft van de gevonden studies wordt een relatie tussen cariës en lichaamsgewicht aangetoond, in de andere helft niet. Het lijkt erop dat zowel een te laag lichaamsgewicht als een te hoog lichaamsgewicht samenhangt met een hogere cariësprevalentie. Variëteit in studiepopulaties kan aan de verschillende bevindingen ten grondslag liggen. Bovendien is nog onvoldoende bekend in hoeverre andere factoren, als voedingsgewoonten, roken en SES een rol in het geheel spelen.

Er is daarnaast wel voldoende observationeel onderzoek dat aantoont dat de prevalentie van parodontitis onder volwassenen met overgewicht verhoogd is. Maar ook hier geldt dat nog onbekend is welke causale mechanismen ten grondslag liggen aan deze relatie en of ook andere factoren, als voedingsgewoonten, roken en SES, hierbij een rol spelen.

Gezien de toenemende prevalentie van overgewicht onder kinderen en adolescenten, zou het kunnen zijn dat onder hen ook de prevalentie van parodontitis toeneemt. Met name omdat er tekenen zijn dat kinderen met obesitas significant meer tandplak en gingivitis hebben dan kinderen zonder obesitas.

Vandaar dat aandacht voor de parodontale gezondheid onder obese kinderen en adolescenten zeker van belang is.



## 7 Mondgezondheid en zwangerschapscomplicaties

### 7.1 Inleiding

Tijdens de zwangerschap ondergaat het lichaam van de vrouw belangrijke veranderingen die van invloed kunnen zijn op de mondgezondheid. Zo kan een verhoogde hormoonspiegel zorgen voor gevoeliger tandvlees, waardoor het sneller kan gaan bloeden of ontsteken. Gingivitis is dan ook een veelvoorkomend probleem bij zwangere vrouwen. Wanneer gingivitis overgaat in parodontitis kan de veranderde hormoonspiegel ervoor zorgen dat deze ontsteking snel verergert. Daarnaast kan de mondgezondheid van zwangere vrouwen worden aangetast door veranderde voedingsgewoonten en braken (Leroy, 2009). Wanneer de mondverzorging adequaat is, hoeft gingivitis geen gevolgen te hebben voor de verdere mondgezondheid en algehele gezondheid. Wanneer echter de ontsteking in de mond verergert en uitbreidt naar parodontitis, kan dit gevolgen hebben voor de algehele gezondheid en zo ook voor het verloop van de zwangerschap. Zo zouden orale problemen mogelijk kunnen leiden tot een vroeggeboorte (een geboorte vóór 37 weken), een te laag geboortegewicht van de baby (een gewicht lager dan 2500 gram) of preeclampsie (zwangerschapsvergiftiging) (Leroy, 2009). Overigens zou een parodontale behandeling bij zwangeren de kans op een vroeggeboorte of een te laag geboortegewicht van de baby kunnen verminderen (Nesse et al., 2006b). Er zijn 18 relevante wetenschappelijke artikelen gevonden, waarin de relatie tussen mondgezondheid en zwangerschapscomplicaties is onderzocht.

### 7.2 Maternale parodontitis en zwangerschapscomplicaties

Chambrone et al. hebben in 2011 een systematische review van elf cohortstudies uitgevoerd naar de relatie tussen enerzijds maternale parodontitis en anderzijds de kans op een kind met een laag geboortegewicht en de kans op vroeggeboorte. De onderzoekers vonden in negen studies een positieve associatie met één of meer zwangerschapscomplicaties. In die zin dat zwangere vrouwen met parodontitis significant meer kans hebben op een kind met een laag geboortegewicht, op een vroeggeboorte of op een combinatie van beide, in vergelijking met zwangere vrouwen zonder parodontitis. Drie meta-analyses bevestigen deze positieve associaties. Opvallend is dat hoewel de verschillende individuele studies bijna allemaal significante positieve associaties laten zien, de heterogeniteit in alle drie de meta-analyses erg hoog is. De uitkomsten van de verschillende individuele studies blijken dus wel significant van elkaar te verschillen, maar het is voor de onderzoekers onverklaarbaar waardoor deze heterogeniteit wordt veroorzaakt. Die bleef namelijk zelfs bestaan nadat de meta-analyses waren uitgevoerd met alleen studies, waarvan de methodologie aan hoge eisen voldeed of met analyses van subgroepen ingedeeld naar ernst van de parodontitis. Dus alhoewel er consistente en significante associaties zijn gevonden, dienen de resultaten met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd vanwege de hoge en onverklaarbare heterogeniteit (Chambrone et al., 2011a).

De positieve associatie tussen parodontitis en een te laag geboortegewicht wordt bevestigd in een cross-sectionele studie van Guimarães et al. (2012) en in een retrospectieve studie van Boland et al. (2013), beide onder Spaanse vrouwen. In een studie van Schenkhein et al. (2012) werd echter geen verschil gevonden in de kans op een laag geboortegewicht, tussen vrouwen met en vrouwen zonder parodontitis. Het specifieke aan deze studie is overigens dat niet werd gekeken naar chronische parodontitis, maar naar agressieve parodontitis. In een cohortstudie van Michalowicz et al. (2009) bleek progressie van parodontitis gedurende de zwangerschap niet geassocieerd met de kans op een laag geboortegewicht.

De associatie tussen parodontitis en vroeggeboorte wordt bevestigd in drie cross-sectionele studies (Heimonen et al., 2009; Guimarães et al., 2010; Nabet et al., 2010) en in een retrospectieve studie (Boland et al., 2013). In de studie van Michalowicz et al. (2009a) werd daarentegen geen associatie

gevonden tussen progressie van parodontitis gedurende de zwangerschap en de kans op vroeggeboorte. In een studie van Nabet et al. (2010) werd specifiek gekeken naar vroeggeboorte, door te categoriseren naar oorzaak. Daarbij werd onderscheid gemaakt tussen vroeggeboorte als gevolg van pre-eclampsie, van vroeg breken van de vliezen, van een groeiachterstand van de baby of door een spontane oorzaak. In de studiestudiepopulatie werd enkel een associatie gevonden tussen parodontitis en de kans op vroeggeboorte als gevolg van pre-eclampsie. Deze kans was groter naarmate de ernst van de parodontitis erger was.

In een case-control onderzoek van Shub et al. (2009) is aangetoond dat vrouwen met parodontitis een grotere kans hadden op extreme vroeggeboorte (gepaard gaand met perinatale sterfte).

De meeste van de afzonderlijke studies bevestigen de bevindingen in de systematische review van Chambrone et al. (2011a). Toch blijft het bestaande bewijs te beperkt om daadwerkelijk te kunnen concluderen dat parodontitis bij een zwangere vrouw daadwerkelijk de kans op een baby met een laag geboortegewicht en/of de kans op vroeggeboorte verhoogt.

Een tweetal case-control studies waarin is geprobeerd meer inzicht te verkrijgen in het onderliggende mechanisme van de mogelijke relatie geven evenmin duidelijke resultaten (Ebersole et al., 2009; Durand et al., 2009). In beide studies werd onderzocht of de aanwezigheid van bepaalde bacteriën in het speeksel van de zwangere vrouw was geassocieerd met een te laag geboortegewicht van de baby of met een vroeggeboorte. Er werden kleine aanwijzingen gevonden dat bepaalde bacteriën een rol kunnen spelen in de mogelijke relatie, maar deze zijn onvoldoende om er een onweerlegbare conclusie aan te verbinden.

Kunnen et al. (2010) voerden een systematische review uit naar de relatie tussen parodontitis bij zwangere vrouwen en pre-eclampsie. Hierin werden twaalf observationele studies geïnccludeerd, waarvan acht een positieve relatie lieten zien. Vanwege de grote variatie in onder andere studie-opzet en uitkomstmaten was een meta-analyse niet mogelijk. Wanneer alleen de vijf studies met voldoende methodologische kwaliteit werden vergeleken, bleken de resultaten van de individuele studies inconsistent. In twee studies werd een positieve relatie gevonden, in de andere drie werd geen associatie gevonden. Concluderend kan worden gesteld dat er wel aanwijzingen zijn gevonden voor een relatie tussen parodontitis bij zwangeren en pre-eclampsie, maar dat het bewijs te beperkt is om deze conclusie daadwerkelijk te trekken.

### **7.3 Effect parodontale behandeling**

Naast de relatie tussen parodontitis en de kans op zwangerschapscomplicaties is het effect van de behandeling van parodontitis op het ontstaan van dergelijke complicaties onderzocht.

In een systematische review van Chambrone et al. (2011b) richtte de aandacht zich op de behandeling van parodontitis bij de moeder in relatie tot de kans op een baby met een laag geboortegewicht of vroeggeboorte. Er werden dertien randomized controlled trials (RCT's) geïnccludeerd, waarvan acht studies lieten zien dat parodontale behandeling de incidentie van zwangerschapscomplicaties kan verminderen. Elf van de dertien studies zijn geïnccludeerd in verschillende meta-analyses, waarin verschillende uitkomsten werden onderzocht voor geboortegewicht (lager dan 2500 gram, lager dan 1500 gram) en voor vroeggeboorte (minder dan 37 weken, minder dan 35 weken). In geen van de meta-analyses werd een significant effect gevonden van de parodontale behandeling op één van de uitkomsten. Dit is opvallend, omdat in het grootste gedeelte van de individuele studies wel een significant effect werd gevonden.

Een belangrijke kanttekening bij de individuele RCT's is dat er, met uitzondering van één, niet gemeten of beschreven is of de parodontale behandeling ook daadwerkelijk een positief effect had op de parodontale gezondheid van de zwangere vrouwen. Met andere woorden of de toegepaste behandeling dus effectief was. Hierdoor geven de geïnccludeerde studies mogelijk een vertekend beeld van het effect van een succesvolle behandeling van parodontitis op zwangerschapscomplicaties (Chambrone et al. 2011b).

In een systematische review van Kim et al. (2012) zijn exact dezelfde dertien RCT's geïnccludeerd en werden er vergelijkbare, niet significante effecten gevonden in de verschillende meta-analyses. De onderzoekers hebben nog wel extra sub-analyses uitgevoerd, waarbij de studies werden ingedeeld naar het risico op een laag geboortegewicht en vroeggeboorte in de onderzoekspopulatie. In deze sub-analyses werd alleen in de groep met een hoog risico op vroeggeboorte (vier studies) een significant positief effect gevonden van parodontale behandeling op vroeggeboorte. Gezien het kleine aantal studies en het ontbreken van informatie over de effectiviteit van de parodontale behandeling op de parodontitis, kan echter niet zonder meer worden geconcludeerd dat parodontale behandeling bij deze specifieke groep patiënten de kans op vroeggeboorte kan verlagen.

In beide systematische reviews wordt dus geconcludeerd dat er onvoldoende bewijs is voor een positief effect van parodontale behandeling op de kans op een laag geboortegewicht of vroeggeboorte. In lijn hiermee concluderen Loos et al. (2009) dat er op basis van onderzoeken in onder meer de Verenigde Staten weliswaar aanwijzingen zijn dat de incidentie van vroeggeboortes afneemt na parodontaal behandelen van zwangere vrouwen, maar dat deze niet robuust zijn en derhalve zonder aanvullende studies moeilijk zijn te extrapoleren naar de Europese situatie. Verder is er volgens hen onvoldoende bewijs dat de incidentie van een te laag geboortegewicht afneemt na parodontaal behandelen van zwangeren.

Ook in vier afzonderlijke studies is het effect van een parodontale behandeling nagegaan.

In een retrospectieve cohortstudie onder meer dan 23.000 vrouwen werd aangetoond dat zwangere Amerikaanse vrouwen, die preventieve parodontale behandeling hadden ondergaan, een lager risico hadden op een baby met een te laag geboortegewicht en op vroeggeboorte (Albert et al., 2011). In een cross-sectionele analyse van Hwang et al. (2012) bleek dat Amerikaanse vrouwen die enigerlei tandheelkundige zorg hadden ontvangen (standaard of een parodontale behandeling) een significant licht verlaagde kans hadden op vroeggeboorte. Een belangrijk nadeel van beide studies is evenwel dat de behandelgegevens zijn gebaseerd op verzekeringsgegevens en de daadwerkelijke dentale status van de studiepoppulaties onbekend is. Ook hier geldt dat het effect van de behandelingen onbekend is.

Michalowicz et al. (2009b) onderzochten in een RCT het effect van een parodontale behandeling vóór 21 weken zwangerschapsduur op een aantal biomarkers van ontstekingen in het bloed. Daarbij werd geen effect gevonden. Evenmin bleken deze parameters samen te hangen met zwangerschapscomplicaties, zoals vroeggeboorte of een laag geboortegewicht. Gezien de onveranderde ontstekingsparameters kan het zijn dat de parodontale behandeling in het onderzoek niet succesvol was en daardoor ook geen effect had in de zin van een vermindering van het ontstaan van zwangerschapscomplicaties. Het is ook mogelijk dat het effect van de behandeling (nog) niet zichtbaar was in de ontstekingsparameters. Deppe et al. (2010) vonden in hun studie dat een parodontale behandeling bij een zwangerschapsduur van 22 tot 30 weken leidde tot een significante vermindering van parodontitis, maar geen effect op de kans op een te korte zwangerschapsduur en op een te laag geboortegewicht. Gezien de kleine studiepoppulatie (50 vrouwen) kunnen de resultaten niet worden gegeneraliseerd. Al met al geven de resultaten van deze studies niet meer zekerheid over het eventuele effect van parodontale behandeling, aangezien de uitkomsten niet eenduidig zijn.

In een systematische review van Kunnen et al. (2010) werden drie RCT's geïnccludeerd, waarin het effect van een parodontale behandeling op de kans op pre-eclampsie werd onderzocht. In geen van de drie studies werd een effect gevonden. De onderzoekers stellen derhalve vast dat een parodontale behandeling van parodontitis bij zwangeren geen effect heeft op de kans op preeclampsie.

Kanttekeningen die hierbij geplaatst dienen te worden, zijn ten eerste dat in de RCT's de relatie met pre-eclampsie niet primair werd onderzocht, maar een secundaire uitkomstmaat was. Daarnaast is ook in deze studies niet het effect van de parodontale behandeling op de parodontitis gemeten en is dus onbekend in hoeverre deze behandeling succesvol was.

#### **7.4 Conclusie**

Uit de literatuur blijkt dat veel individuele studies aantonen dat parodontitis bij zwangere vrouwen kan leiden tot een te laag geboortegewicht van de baby, tot vroeggeboorte of tot pre-eclampsie. Het opvallende is echter dat wanneer verschillende studies worden samengenomen in een systematische review en/of een meta-analyse, er voor alle drie de complicaties geen duidelijke conclusie getrokken kan worden over het bestaan van een relatie met maternale parodontitis.

Dit betekent dat er weliswaar sprake is van een associatie tussen parodontale klachten en het voorkomen van een laag geboortegewicht van de baby en/of vroeggeboorte, maar dat de aard van die relatie (samenspel met andere factoren) nog grotendeels onbekend is. In overeenstemming hiermee blijkt voorts uit de literatuur dat er geen eenduidig bewijs is dat parodontale behandeling bij zwangere vrouwen effect heeft op vermindering van de kans op het ontstaan van zwangerschapscomplicaties.

## 8 Mondgezondheid en chronische nierinsufficiëntie

### 8.1 Inleiding

In het menselijk lichaam hebben de nieren een belangrijke zuiverende functie, in de zin dat ze een rol spelen bij het verwijderen van afvalstoffen uit het bloed. De nierfunctie wordt onder andere uitgedrukt in de zogenoemde glomerular filtration rate (GFR). Wanneer nieren gezond functioneren, is de GFR hoger dan 90 ml/min. Een patiënt met chronische nierinsufficiëntie (CNI) heeft een blijvend verminderde nierfunctie, waaraan uiteenlopende factoren ten grondslag kunnen liggen.

Veelvoorkomende oorzaken zijn DM, een hoge bloeddruk, een nierfilterontsteking en hart- en vaatziekten, waardoor het denkbaar is dat er ook een relatie bestaat met mondgezondheid.

Er zijn verschillende stadia van CNI: bij een GFR tussen 60 en 89 ml/min is sprake van een licht verminderde nierfunctie, bij een GFR tussen 30 en 59 ml/min spreekt men van een matig verminderde nierfunctie, een GFR tussen 15 en 29 ml/min is gedefinieerd als een ernstig verminderde nierfunctie en bij een GFR van lager dan 15 ml/min is er sprake van nierfalen. Een verminderde nierfunctie uit zich onder andere in vermoeidheid, jeuk, misselijkheid en gebrek aan eetlust (Wetzels, 2010). Meer dan een miljoen Nederlanders hebben een chronisch verminderde nierfunctie. Ongeveer 60.000 mensen daarvan hebben ernstige nierproblemen, van wie een groot deel lijdt aan CNI (Nierstichting, 2013). Vanwege de vergrijzing en de stijging van de prevalentie van hart- en vaatziekten en DM (twee belangrijke risicofactoren voor CNI) wordt verwacht dat de prevalentie van CNI zal blijven stijgen (Van den Berg, 2007).

Patiënten met CNI hebben vaak een eiwitbeperkt dieet, wat leidt tot een hogere inname van koolhydraten (suikers), met als direct gevolg dat zij een groter risico hebben op mondaandoeningen zoals cariës. Daarnaast is de infectiegevoeligheid van patiënten met CNI verhoogd, dus mogelijk ook die voor orale infecties. Lokale infecties kunnen vervolgens weer leiden tot systemische gevolgen, welke van invloed kunnen zijn op de nierfunctie (Wetzels, 2010). In totaal zijn 6 studies gevonden, waarin de relatie tussen mondgezondheid en CNI op een relevante wijze is onderzocht.

### 8.2 Parodontitis en chronische nierinsufficiëntie

In een systematische review van Chambrone et al. (2013) tonen de meta-analyse en vier van de zes individuele studies een significant positieve relatie aan tussen parodontitis en CNI. Gezien het geringe aantal studies en hun observationele aard, blijft nog onduidelijk of dit ook meteen betekent dat parodontitis (mede) wordt veroorzaakt door CNI of andersom.

Die positieve relatie wordt bevestigd in een case-control studie van Ioannidou et al. (2011a), waaruit blijkt dat de prevalentie van matige parodontitis onder Amerikaanse volwassenen met CNI significant hoger was dan onder volwassenen zonder CNI. Etniciteit lijkt een rol te spelen in deze relatie: onder niet-blanken kwam de combinatie van beide aandoeningen significant vaker voor dan onder blanken. Daarnaast waren alleen bij niet-blanken de verschillende stadia van CNI positief geassocieerd met de prevalentie van matige parodontitis.

In een tweede studie van Ioannidou et al. (2011b), met gegevens uit dezelfde landelijke studie, werd aangetoond dat onder patiënten met CNI én parodontitis de prevalentie van een te hoog CRP-gehalte (een parameter voor systemische ontsteking) significant hoger was dan onder patiënten met enkel CNI. Daarnaast bleek de ernst van de parodontitis ook significant geassocieerd met verhoogde CRP-waarden. Deze resultaten geven in ieder geval een belangrijke aanwijzing voor de noodzaak van preventie en behandeling van parodontitis bij patiënten met CNI.

Garcez et al. (2009) vergeleken negen verschillende parameters voor de mondgezondheid (waaronder enkele voor parodontitis) tussen personen met een licht verminderde nierfunctie en een normale nierfunctie. Geen van de parameters was significant verschillend tussen beide groepen. In tegenstelling tot een ernstig verminderde nierfunctie (CNI) lijkt bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie vooralsnog dus geen grotere kans te bestaan op een slechte

mondgezondheid. Gezien de kleine studiepopulatie van tachtig volwassenen kunnen de resultaten niet worden gegeneraliseerd.

### **8.3 Effect parodontale behandeling**

Er is ook onderzoek gedaan waarin bij patiënten met CNI en parodontitis het effect van parodontale behandeling op de nierfunctie is nagegaan. In een systematische review van Chambrone et al. (2013) zijn drie niet-gerandomiseerde interventiestudies geïnccludeerd, die alle drie een significant positief effect laten zien van een parodontale behandeling op de nierfunctie van patiënten met CNI en parodontitis.

Naast deze systematische review is nog een RCT gevonden, waarin het effect van parodontale behandeling op parodontale parameters en ontstekingsparameters bij nierdialysepatiënten met matige en ernstige chronische parodontitis is onderzocht (Wehmeyer et al., 2012). Na drie maanden behandeling was de parodontale gezondheid bij patiënten in de behandelgroep significant beter dan bij patiënten in de controlegroep, maar na zes maanden gold dit alleen nog voor de parodontale parameter pocketdiepte. Zowel na drie als zes maanden waren er tussen beide groepen geen verschillen in ontstekingsparameters. Opvallend was dat in de controlegroep de parodontale parameters ook verbeterden gedurende de studie, mogelijk als gevolg van de instructies over orale hygiëne die deze groep bij aanvang van het onderzoek ontving. Vanwege de kleine studiepopulatie en methodologische beperkingen, dienen ook hier de resultaten met enige terughoudendheid te worden geïnterpreteerd.

### **8.4 Mondgezondheid en diabetische nefropathie**

DM kan leiden tot schade aan de nieren, dit wordt diabetische nefropathie genoemd. Op den duur kan diabetische nefropathie leiden tot CNI. Aangezien DM gepaard kan gaan met orale klachten, zoals een droge mond, verwachtten Vesterinen et al. (2012) dat patiënten met CNI veroorzaakt door diabetische nefropathie meer orale klachten hebben dan patiënten met een andere vorm van CNI. In de observationele studie waarin beide groepen werden vergeleken, zijn echter geen verschillen gevonden in prevalentie van orale klachten, maar bleek wel de prevalentie van een droge mond (xerostomie) voor alle groepen hoog. Gezien het ontbreken van een gezonde controlegroep kan echter niet zonder meer de conclusie worden getrokken dat patiënten met CNI vaker een droge mond hebben dan gezonde personen.

### **8.5 Conclusie**

Er is nog betrekkelijk weinig onderzoek gedaan naar de relatie tussen mondgezondheid en chronische nierinsufficiëntie. Uit het onderzoek dat al wel is gedaan, komen duidelijke aanwijzingen naar voren dat er sprake is van een associatie tussen parodontitis en chronische nierinsufficiëntie. Maar tegelijkertijd is het wetenschappelijk bewijs nog onvoldoende om hierover definitieve conclusies te trekken. Nog te veel vragen over de biologische processen die hierbij een rol spelen zijn onbeantwoord.

Er zijn eveneens voorzichtige aanwijzingen voor het effect van parodontale behandeling op de nierfunctie van patiënten met chronische nierinsufficiëntie en parodontitis, maar ook hier is het bewijs ontoereikend om deze conclusie ondubbelzinnig te kunnen trekken.

## 9 Mondgezondheid en longaandoeningen

### 9.1 Inleiding

Longen zorgen in het menselijk lichaam voor de zuurstofvoorziening in en de verwijdering van koolstofdioxide uit het bloed. De meest voorkomende longaandoeningen zijn astma en *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD) (Kerstjens et al., 2010). Wat beide aandoeningen gemeen hebben, is dat er sprake is van een luchtwegobstructie, waardoor de maximale uitademingssnelheid beperkt is.

Astma is een chronische aandoening, waarbij de luchtwegen ontstoken zijn en die zich kenmerkt door herhaaldelijke perioden van kortademigheid, piepen en hoesten en een meer of minder ernstige luchtwegvernauwing. De aandoening ontstaat meestal op kinderleeftijd (Kerstjens et al., 2010). Uit landelijke huisartsregistratiecijfers blijkt dat in 2011 34,7 per 100 personen gediagnosticeerd waren met astma. De incidentie is het hoogst in de leeftijdscategorie van 0 tot 4 jaar en neemt vervolgens sterk af (Nielen et al., 2013).

Bij COPD is sprake van een chronische, progressieve ontwikkeling van luchtwegobstructie, die niet volledig reversibel is. De aandoening wordt vaak veroorzaakt door een abnormale respons op schadelijke prikkels of gassen, zoals sigarettenrook (Kerstjens et al., 2010). COPD komt voornamelijk voor bij personen van 55 jaar en ouder. In Nederland waren er in 2011 naar schatting 23,0 per 1.000 mannen en 20,5 per 1.000 vrouwen gediagnosticeerd met COPD (Boezen et al., 2011).

Al langere tijd wordt onderzocht of er een relatie bestaat tussen longaandoeningen en mondgezondheid (Nesse et al., 2006). Volgens Oostwoud Wijdenes et al. (2009) is er voldoende wetenschappelijk bewijs voor het bestaan van een relatie tussen mondgezondheid en longontsteking. Veel onderzoek richt zich op de mogelijke relatie tussen astma en het ontstaan van cariës bij kinderen. Bij kinderen zijn deze twee aandoeningen namelijk de meest voorkomende chronische gezondheidsproblemen, maar het is onduidelijk of en hoe ze samenhangen (Martens et al., 2009b). Daarnaast is er aandacht voor de mogelijke relatie tussen longaandoeningen (voornamelijk COPD) en parodontitis. Ook hiervoor geldt dat onduidelijk is of deze twee aandoeningen op biologische wijze met elkaar samenhangen, of dat wellicht roken een onderliggende factor is die ze met elkaar verbindt (Martens et al., 2009b).

Ten slotte komt er steeds meer aandacht voor de mogelijke relatie tussen mondgezondheid en een aspiratiepneumonie bij kwetsbare ouderen. Een aspiratiepneumonie is een longontsteking die veroorzaakt wordt door voedsel of vloeistof dat in de longen terechtkomt en doet zich relatief vaak voor bij kwetsbare ouderen. Nesse et al. (2006a) stellen dat potentiële verwekkers van pneumonie in de mond als risicofactor moeten worden beschouwd voor het ontstaan van pneumonie bij ouderen in zorginstellingen en intensive-carepatiënten. Deze personen staan frequenter bloot aan risicovolle micro-organismen. Het zou verder mogelijk kunnen zijn dat door een verminderde mondgezondheid eten en drinken moeizamer gaat en daardoor eerder voedsel of vloeistof in de longen terechtkomt (Martens et al., 2009b). Er zijn in totaal 9 relevante studies gevonden, waarin de relatie tussen mondgezondheid en longaandoeningen is onderzocht.

### 9.2 Cariës en astma

In twee systematische reviews is de aandacht gericht op onderzoeken naar de relatie tussen astma en cariës en de mogelijke mechanismen die hieraan ten grondslag liggen. De eerste review is van Maupomé et al. (2010), die zevenentwintig voornamelijk observationele studies includeerden. De studies laten geen eenduidige resultaten zien, maar de studies met het sterkste methodologische design lijken een kleine aanwijzing te geven voor een positieve samenhang tussen astma en het ontstaan van cariës. Een mogelijke verklaring voor deze relatie is een lage speekselproductie, die onder andere veroorzaakt kan worden door de astma zelf, door medicatiegebruik of door het chronisch ademen via de mond in plaats van de neus. Vanwege de verschillen in onder andere

studie-opzet, studiepopulatie en uitkomstmaten, hebben de onderzoekers geen meta-analyse kunnen uitvoeren. Al met al concluderen zij dat op basis van de studies in de review er geen sterk bewijs is voor het bestaan van een causale relatie tussen astma en cariës. Tot een vergelijkbare conclusie komen Alavaikko et al. (2011) in een tweede systematische review. Zij includeerden achttien afzonderlijke studies, waarvan zeventien ook waren opgenomen in de eerstgenoemde review van Maupomé et al. (2010). Ondanks de al genoemde grote verschillen tussen de studies, hebben deze onderzoekers wel verschillende meta-analyses uitgevoerd. Die laten een significant positieve samenhang zien tussen astma en cariës, in zowel het melkgebit als het blijvende gebit, ofschoon de uitkomsten van de individuele studies wel significant van elkaar verschillen. Voor een verklarend onderliggend mechanisme is onvoldoende bewijs gevonden, alhoewel medicatiegebruik wel van invloed lijkt te zijn op de relatie tussen cariës en astma.

Naast deze twee systematische reviews laten twee kleine cross-sectionele studies onder respectievelijk jongvolwassenen (Stensson et al., 2011) en adolescenten (Stensson et al., 2010) zien dat patiënten met langdurige, gecontroleerde astma een significant hogere cariësprevalentie en lagere speekselproductie hebben dan gezonde personen. Die lagere speekselproductie wordt waarschijnlijk veroorzaakt door medicatiegebruik.

Lindemeyer et al. (2011) stelden vast dat de cariësprevalentie onder jonge kinderen met astma juist significant lager is dan onder gezonde kinderen. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de ouders van astmapatiëntjes meer gericht zijn op de gezondheid van hun kind en dus ook op mondgezondheid. Daarnaast kan de zelfzorg van astmapatiënten beter zijn, omdat zij vaak de gewoonte hebben om na het gebruik van een inhalator direct hun tanden te poetsen.

### **9.3 Longaandoeningen en parodontitis**

Over de relatie tussen longaandoeningen en parodontitis zijn drie studies gevonden. Uit een retrospectief onderzoek van Marjanovic en Buhlin (2013) kwam naar voren dat de prevalentie van astma en COPD bij volwassen patiënten met ernstige parodontitis niet verschilde van die bij patiënten zonder parodontitis.

Net andersom, onderzochten Bergström et al. (2013) of de prevalentie van parodontitis verschilde tussen patiënten met en zonder COPD. De onderzoekers maakten daarbij ook nog onderscheid tussen rokers en niet-rokers. Het bleek dat de parodontale gezondheid van rokers significant verschilde van die van niet-rokers, maar dat er bij zowel rokers als bij niet-rokers, geen verschil was in de prevalentie van parodontitis tussen patiënten met en patiënten zonder COPD. Parodontitis bleek bij zowel rokers als niet-rokers wel positief samen te hangen met bepaalde pathologische longprocessen, waaronder longemfyseem, maar dit was niet terug te zien in de longfunctie. Bij rokers lijkt parodontitis dus niet samen te hangen met het ontwikkelen van COPD. Vanwege de vrij beperkte studiepopulatie van tachtig volwassenen kunnen deze uitkomsten niet worden gegeneraliseerd. Overigens stellen Oostwoud Wijdenes et al. (2009) in lijn met de net genoemde onderzoeken vast dat er voldoende wetenschappelijk bewijs is dat er geen relatie is tussen mondgezondheid en COPD.

Leuckfeld et al. (2010) hebben in een kleine studie specifiek gekeken naar de rol van de bacterie *Veillonella*, aangezien zij in een eerdere studie een hoog gehalte van deze bacterie vonden in de mondholte van COPD-patiënten. In de door hen onderzochte kleine studiepopulatie van 22 patiënten blijkt de aanwezigheid van *Veillonella* in de mond echter niet geassocieerd met parodontitis of COPD. Wel toont de studie aan dat de bacterie zich kan verplaatsen van de mondholte naar de luchtwegen. Om die reden kan niet worden uitgesloten dat *Veillonella* een rol speelt in de mogelijke samenhang tussen parodontitis en COPD.

### **9.4 Mondgezondheid en aspiratiepneumonie bij kwetsbare ouderen**

Van der Maarel-Wierink et al. (2011) hebben een systematische review uitgevoerd naar risicofactoren voor een aspiratiepneumonie bij kwetsbare ouderen. Daarin namen ze vier cohortstudies mee over de mogelijke risicofactor mondgezondheid. De studies verschillen echter van opzet en geven geen duidelijk zicht op de relatie tussen een slechte mondgezondheid het ontwikkelen van



aspiratiepneumonie. Die invloed van een slechte mondgezondheid lijkt beperkt te zijn, maar voor meer inzicht is nader onderzoek nodig.

## **9.5 Conclusie**

Uit de literatuur komen aanwijzingen voor een relatie tussen astma en cariës. De onderzoeksuitkomsten zijn echter niet consistent en voornamelijk afkomstig van observationeel onderzoek. Dus alhoewel uitkomsten lijken te wijzen op het bestaan van de relatie, is er nog onvoldoende bewijs om dat daadwerkelijk te concluderen. Een lage speekselproductie, die om meerdere redenen gepaard gaat met astma, lijkt van invloed te zijn op de mogelijke relatie met cariës. De relatie tussen longaandoeningen en parodontitis én de relatie tussen mondgezondheid en een aspiratiepneumonie bij kwetsbare ouderen zijn beide nog marginaal onderzocht. De huidige literatuur geeft voor beide mogelijke relaties geen duidelijke aanwijzingen. Wat betreft COPD is duidelijk dat deze geen relatie heeft met mondgezondheid.

Ter aanvulling kan nog worden gemeld dat Loos et al. (2009) op basis van hun literatuurstudie vaststellen dat er geen gecontroleerde studies beschikbaar zijn naar het effect van een parodontale behandeling op de preventie van longinfecties.



## Geraadpleegde literatuur

- Alavaikko S, Jaakkola MS, Tjäderhane L, Jaakkola JJ. Asthma and caries: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2011; 174 (6): 631-641.
- Albert DA, Begg MD, Andrews HF, Williams SZ, Ward A, Conicella ML, Rauh V, Thomson JL, Papapanou PN. An examination of periodontal treatment, dental care, and pregnancy outcomes in an insured population in the United States. *Am J Public Health* 2011;101 (1): 151-156.
- Alexander KS, Madden TE, Farrell DH. Association between  $\gamma$ ' fibrinogen levels and inflammation. *Thromb Haemost* 2011; 105 (4): 605-609.
- Alfakry H, Paju S, Sinisalo J, Nieminen MS, Valtonen V, Saikku P, Leinonen M, Pussinen PJ. Periodontopathogen- and host-derived immune response in acute coronary syndrome. *Scand J Immunol* 2011; 74 (4): 383-389.
- Allen EM, Matthews JB, O' Halloran DJ, Griffiths HR, Chapple IL. Oxidative and inflammatory status in Type 2 diabetes patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 2011 38 (10): 894-901.
- Aspriello SD, Zizzi A, Lucarini G, Rubini C, Faloia E, Boscaro M, Tirabassi G, Piemontese M. Vascular endothelial growth factor and microvessel density in periodontitis patients with and without diabetes. *J Periodontol* 2009; 80 (11): 1783-1789.
- Azogui-Lévy S, Dray-Spira R. Sociodemographic factors associated with the dental health of persons with diabetes in France. *Spec Care Dentist* 2012;32 (4): 142-149.
- Baan CA, Spijkerman AMW, Kranen HJ van. (2013). Welke factoren beïnvloeden de kans op diabetes mellitus? In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid*. Bilthoven, RIVM.
- Baat C de. Mondzorg voor ouderen in 2020. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2004; 111: 52-54.
- Benguigui C, Bongard V, Ruidavets JB, Sixou M, Chamontin B, Ferrières J, Amar J. Evaluation of oral health related to body mass index. *Oral Dis* 2012; 18 (8): 748-755.
- Bensch L. Diabetes mellitus. (2009). In: Martens L, Declerck D, Leroy R, Vanobbergen J. *De mond, spiegel van de gezondheid. Bijzondere aandachtsgroepen*. Leuven, Acco.
- Berg M van den (RIVM). Wat is chronische nierinsufficiëntie en hoe werkt de niercheck? In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid*. Bilthoven, RIVM.
- Bergström J, Cederlund K, Dahlén B, Lantz AS, Skedinger M, Palmberg L, Sundblad BM, Larsson K. Dental health in smokers with and without COPD. *PLoS One* 2013; 8 (3): e59492.
- Berthelot JM, Le Goff B. Rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Joint Bone Spine* 2010;77 (6): 537-541.
- Bingham CO, Moni M. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: the evidence accumulates for complex pathobiologic interactions. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25 (3):345-53.
- Binsbergen Van JJ, Langens FNM, Dapper ALM, Halteren Van MM, Glijsteen R, Cleyndert GA, Mekenkamp-Oei SN, Van Avendonk MJP. *Huisarts Wet* 2010; 53 (11): 609-625.
- Blaizot A, Vergnes JN, Nuwwareh S, Amar J, Sixou M. Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies. *Int Dent J*. 2009; 59 (4): 197-209.
- Blokstra A, Vissink P, Venmans LMAJ, Holleman P, Schouw YT van der, Smit HA, et al. *Nederland de Maat Genomen, 2009-2010. Monitoring van risicofactoren in de algemene bevolking*. RIVM-rapport nr. 260152001/2011. Bilthoven, 2011.
- Boezen HM, Postma DS, Poos MJJC. (2011). Hoe vaak komt COPD voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid*. Bilthoven, RIVM.
- Bokhari SA, Khan AA, Butt AK, Azhar M, Hanif M, Izhar M, Tatakis DN. Non-surgical periodontal therapy reduces coronary heart disease risk markers: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2012;39 (11): 1065-1074.

- Boland MR, Hripcsak G, Albers DJ, Wei Y, Wilcox AB, Wei J, Li J, Lin S, Breene M, Myers R, Zimmerman J, Papapanou PN, Weng C. Discovering medical conditions associated with periodontitis using linked electronic health records. *J Clin Periodontol* 2013; 40 (5): 474-482.
- Bullon P, Cordero MD, Quiles JL, Morillo JM, del Carmen Ramirez-Tortosa M, Battino M. Mitochondrial dysfunction promoted by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide as a possible link between cardiovascular disease and periodontitis. *Free Radic Biol Med* 2011; 50 (10):1336-1343.
- Calabrese N, D'Aiuto F, Calabrese A, Patel K, Calabrese G, Massi-Benedetti M. Effects of periodontal therapy on glucose management in people with diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2011; 37 (5): 456-459.
- Carallo C, Fortunato L, de Franceschi MS, Irace C, Tripolino C, Cristofaro MG, Giudice M, Gnasso A. Periodontal disease and carotid atherosclerosis: are hemodynamic forces a link? *Atherosclerosis* 2010; 213 (1): 263-267.
- Cate JM ten. Cariëssleasies (2000). In: Loveren C van Weijden GA van der . *Preventieve tandheelkunde. Op weg naar een doelmatige aanpak*. Houten, Bohn Stafleu Van Loghum.
- CBS Statline (2013). Lengte en gewicht van personen, ondergewicht en overgewicht; vanaf 1981. Den Haag/Heerlen: Centraal Bureau voor de Statistiek.
- Cetinkaya B, Guzeldemir E, Ogus E, Bulut S. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2013; 84 (1): 84-93.
- Chaffee BW, Weston SJ. Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2010; 81 (12): 1708-1724.
- Chambrone L, Pannuti CM, Guglielmetti MR, Chambrone LA. Evidence grade associating periodontitis with preterm birth and/or low birth weight: II: a systematic review of randomized trials evaluating the effects of periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 2011; 38 (10): 902-914.
- Chambrone L, Guglielmetti MR, Pannuti CM, Chambrone LA. Evidence grade associating periodontitis to preterm birth and/or low birth weight: I. A systematic review of prospective cohort studies. *J Clin Periodontol* 2011; 38 (9): 795-808.
- Chambrone L, Foz AM, Guglielmetti MR, Pannuti CM, Artese HP, Feres M, Romito GA. Periodontitis and chronic kidney disease: a systematic review of the association of diseases and the effect of periodontal treatment on estimated glomerular filtration rate. *J Clin Periodontol* 2013; 40 (5): 443-456.
- Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health Prev Dent* 2009; 7 (2): 107-127.
- Choi YH, McKeown RE, Mayer-Davis EJ, Liese AD, Song KB, Merchant AT. Association between periodontitis and impaired fasting glucose and diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34 (2): 381-386.
- Davies RC, Jaedicke KM, Barksby HE, Jitprasertwong P, Al-Shahwani RM, Taylor JJ, Preshaw PM. Do patients with aggressive periodontitis have evidence of diabetes? A pilot study. *J Periodontal Res*. 2011 Dec;46(6):663-72.
- Deppe H, Hohlweg-Majert B, Hölzle F, Schneider KT, Wagenpfeil S. Pilot study for periodontal treatment and pregnancy outcome: a clinical prospective study. *Quintessence Int*. 2010 Jun;41(6):e101-10.
- Detert J, Pischon N, Burmester GR, Buttgereit F. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis Res Ther* 2010;12 (5): 218.
- Doeleman A. VTMI-voorzitter Muris: "Geneeskunde moet niet achter de huig beginnen". *Nederlands Tandartsenblad* 2013; 68 (12): 25-27.
- Durand R, Gunselman EL, Hodges JS, Diangelis AJ, Michalowicz BS. A pilot study of the association between cariogenic oral bacteria and preterm birth. *Oral Dis* 2009; 15 (6): 400-406.
- Engebretson S, Kocher T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2013; 40 (Suppl 14): S153-163.

- Ebersole JL, Novak MJ, Michalowicz BS, Hodges JS, Steffen MJ, Ferguson JE, Diangelis A, Buchanan W, Mitchell DA, Papapanou PN. Systemic immune responses in pregnancy and periodontitis: relationship to pregnancy outcomes in the Obstetrics and Periodontal Therapy (OPT) study. *J Periodontol* 2009; 80 (6): 953-960.
- Farquharson D, Butcher JP, Culshaw S. Periodontitis, Porphyromonas, and the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Mucosal Immunol* 2012; 5 (2): 112-20.
- Field CA, Gidley MD, Preshaw PM, Jakubovics N. Investigation and quantification of key periodontal pathogens in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol Res* 2012; 47 (4): 470-478.
- Franchini R, Petri A, Migliario M, Rimondini L. Poor oral hygiene and gingivitis are associated with obesity and overweight status in paediatric subjects. *J Clin Periodontol* 2011; 38 (11): 1021-1028.
- Garcez J, Limeres Posse J, Carmona IT, Feijoo JF, Diz Dios P. Oral health status of patients with a mild decrease in glomerular filtration rate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107 (2): 224-228.
- Garib BT, Qaradaxi SS. Temporomandibular joint problems and periodontal condition in rheumatoid arthritis patients in relation to their rheumatologic status. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69 (12): 2971-2978.
- Geismar K, Enevold C, Sørensen LK, Gyntelberg F, Bendtzen K, Sigurd B, Holmstrup P. Involvement of interleukin-1 genotypes in the association of coronary heart disease with periodontitis. *J Periodontol* 2008;79 (12): 2322-2330.
- Gezondheidsmonitor GGD'en, CBS en RIVM. Gezondheidsmonitor GGD'en, CBS en RIVM, 2012.
- Gezondheidsraad. De mondzorg van morgen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2012; publicatienr. 2012/04.
- Gorman A, Kaye EK, Nunn M, Garcia RI. Changes in body weight and adiposity predict periodontitis progression in men. *J Dent Res*. 2012 Oct;91(10):921-6.
- Gorman A, Kaye EK, Apovian C, Fung TT, Nunn M, Garcia RI. Overweight and obesity predict time to periodontal disease progression in men. *J Clin Periodontol* 2012; 39 (2): 107-114.
- Guimarães AN, Silva-Mato A, Miranda Cota LO, Siqueira FM, Costa FO. Maternal periodontal disease and preterm or extreme preterm birth: an ordinal logistic regression analysis. *J Periodontol* 2010; 81 (3): 350-358.
- Guimarães AN, Silva-Mato A, Siqueira FM, Cyrino RM, Cota LO, Costa FO. Very low and low birth weight associated with maternal periodontitis. *J Clin Periodontol* 2012; 39 (11): 1024-1031.
- Hodge PJ, Robertson D, Paterson K, Smith GL, Creanor S, Sherriff A. Periodontitis in non-smoking type 1 diabetic adults: a cross-sectional study. *J Clin Periodontol* 2012; 39 (1): 20-29.
- Hooley M, Skouteris H, Boganin C, Satur J, Kilpatrick N. Body mass index and dental caries in children and adolescents: a systematic review of literature published 2004 to 2011. *Syst Rev* 2012; 1: 57.
- Hooley M, Skouteris H, Millar L. The relationship between childhood weight, dental caries and eating practices in children aged 4-8 years in Australia, 2004-2008. *Pediatr Obes* 2012; 7 (6): 461-470.
- Heimonen A, Janket SJ, Kaaja R, Ackerson LK, Muthukrishnan P, Meurman JH. Oral inflammatory burden and preterm birth. *J Periodontol* 2009; 80 (6): 884-891.
- Holmlund A, Hedin M, Pussinen PJ, Lerner UH, Lind L. Porphyromonas gingivalis (Pg) a possible link between impaired oral health and acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2011; 148 (2): 148-153.
- Hwang SS, Smith VC, McCormick MC, Barfield WD. The association between maternal oral health experiences and risk of preterm birth in 10 states, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System, 2004-2006. *Matern Child Health J* 2012; 16 (8): 1688-1695.
- Hyvärinen K, Mäntylä P, Buhlin K, Paju S, Nieminen MS, Sinisalo J, Pussinen PJ. A common periodontal pathogen has an adverse association with both acute and stable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2012; 223 (2): 478-484.

- Ioannidou E, Swede H. Disparities in periodontitis prevalence among chronic kidney disease patients. *J Dent Res* 2011; 90 (6): 730-734.
- Ioannidou E, Swede H, Dongari-Bagtzoglou A. Periodontitis predicts elevated C-reactive protein levels in chronic kidney disease. *J Dent Res* 2011; 90 (12): 1411-1415.
- Isola M, Solinas P, Proto E, Cossu M, Lantini MS. Reduced statherin reactivity of human submandibular gland in diabetes. *Oral Dis* 2011; 17 (2): 217-220.
- Janssen KM, Vissink A, de Smit MJ, Westra J, Brouwer E. Lessons to be learned from periodontitis. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25 (2):241-7.
- Jimenez M, Hu FB, Marino M, Li Y, Joshipura KJ. Type 2 diabetes mellitus and 20 year incidence of periodontitis and tooth loss. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 98 (3): 494-500.
- Kaur G, Holtfreter B, Rathmann W, Schwahn C, Wallaschofski H, Schipf S, Nauck M, Kocher T. Association between type 1 and type 2 diabetes with periodontal disease and tooth loss. *J Clin Periodontol* 2009; 36 (9): 765-774.
- Kerstjens HAM, Postma DS, Groen HJM, Nossent GD, Koëter GH, Werf, van der TS. Longziekten. (2010). In: Meer, van der J. *Interne Geneeskunde*. Houten, Bohn Stafleu van Loghum.
- Kim AJ, Lo AJ, Pullin DA, Thornton-Johnson DS, Karimbux NY. Scaling and root planing treatment for periodontitis to reduce preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Periodontol* 2012; 83 (12): 1508-1519.
- Koromantzos PA, Makrilakis K, Dereka X, Katsilambros N, Vrotsos IA, Madianos PN. A randomized, controlled trial on the effect of non-surgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes. Part I: effect on periodontal status and glycaemic control. *J Clin Periodontol* 2011; 38 (2): 142-147.
- Kunnen A, van Doormaal JJ, Abbas F, Aarnoudse JG, van Pampus MG, Faas MM. Periodontal disease and pre-eclampsia: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 1075–1087.
- Lappin DF, Eapen B, Robertson D, Young J, Hodge PJ. Markers of bone destruction and formation and periodontitis in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2009; 36 (8): 634-641.
- Leroy R. Zwangerschap. (2009). In: Martens L, Declerck D, Leroy R, Vanobbergen J. *De mond, spiegel van de gezondheid. Bijzondere aandachtsgroepen*. Leuven, Acco.
- Leuckfeld I, Paster BJ, Kristoffersen AK, Olsen I. Diversity of Veillonella spp. from subgingival plaque by polyphasic approach. *APMIS* 2010; 118 (3): 230-242.
- Lindemeyer RG, Satpute NS, Katz SH. Evaluation of bronchial asthma as risk factor for early childhood caries. *N Y State Dent J* 2011; 77 (6): 18-21.
- Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, Taubert KA, Newburger JW, Gornik HL, Gewitz MH, Wilson WR, Smith SC Jr, Baddour LM; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125 (20): 2520-2544.
- Loos BG, Teeuw WJ, Toll, D, Schuller AA, Abbas F, Raber-Durlacher J. Bij welke medische aandoeningen leidt parodontale hulp tot meetbare gezondheidswinst? MEDPARO-consortium, 2009.
- López-López J, Jané-Salas E, Estrugo-Devesa A, Velasco-Ortega E, Martín-González J, Segura-Egea JJ. Periapical and endodontic status of type 2 diabetic patients in Catalonia, Spain: a cross-sectional study. *J Endod* 2011; 37 (5): 598-601.
- Loveren van C, Soet JJ de. Tandplaque. (2000). In: Loveren C van, Weijden GA van der . *Preventieve tandheelkunde. Op weg naar een doelmatige aanpak*. Houten, Bohn Stafleu Van Loghum.
- Maarel-Wierink CD van der CD, Vanobbergen JN, Bronkhorst EM, Schols JM, Baat C de. Risk factors for aspiration pneumonia in frail older people: a systematic literature review. *J Am Med Dir Assoc* 2011; 12 (5): 344-354.

- Mack F, Abeygunawardhana N, Mundt T, Schwahn C, Proff P, Spassov A, Kocher T, Biffar R. The factors associated with body mass index in adults from the study of health in Pomerania (SHIP-0), Germany. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 Suppl 5: 5-16.
- Marjanovic M, Buhlin K. Periodontal and systemic diseases among Swedish dental school patients - a retrospective register study. *Oral Health Prev Dent* 2013; 11 (1): 49-55.
- Martens L. Hartafwijkingen en hart- en vaatziekten. (2009). In: Martens L, Declerck D, Leroy R, Vanobbergen J. *De mond, spiegel van de gezondheid. Bijzondere aandachtsgroepen*. Leuven, Acco.
- Martens L. Declerck D. Leroy R, Vanobbergen J. *De mond, spiegel van de gezondheid. Bijzondere aandachtsgroepen*. Leuven, Acco.
- Martens L. Longziekten. (2009). In: Martens L Declerck D Leroy R Vanobbergen J. *De mond, spiegel van de gezondheid. Bijzondere aandachtsgroepen*. (Eerste druk). Leuven: Acco.
- Maupomé G, Shulman JD, Medina-Solis CE, Ladeinde O. Is there a relationship between asthma and dental caries?: a critical review of the literature. *J Am Dent Assoc* 2010; 141 (9): 1061-1074.
- McGuire J, Szabo A, Jackson S, Bradley TG, Okunseri C. Erosive tooth wear among children in the United States: relationship to race/ethnicity and obesity. *Int J Paediatr Dent* 2009;19 (2): 91-98.
- Michalowicz BS, Novak MJ, Hodges JS, DiAngelis A, Buchanan W, Papapanou PN, Mitchell DA, Ferguson JE, Lupo V, Bofill J, Matseoane S, Steffen M, Ebersole JL. Serum inflammatory mediators in pregnancy: changes after periodontal treatment and association with pregnancy outcomes. *J Periodontol* 2009; 80 (11): 1731-1741.
- Michalowicz BS, Hodges JS, Novak MJ, Buchanan W, DiAngelis AJ, Papapanou PN, Mitchell DA, Ferguson JE, Lupo VR, Bofill J, Matseoane S. Change in periodontitis during pregnancy and the risk of pre-term birth and low birthweight. *J Clin Periodontol* 2009 (a); 36 (4): 308-314.
- Michalowicz BS, Novak MJ, Hodges JS, DiAngelis A, Buchanan W, Papapanou PN, Mitchell DA, Ferguson JE, Lupo V, Bofill J, Matseoane S, Steffen M, Ebersole JL. Serum Inflammatory Mediators in Pregnancy: Changes After Periodontal Treatment and Association With Pregnancy Outcomes. *J Periodontol* 2009 (b); 80: 1731-1741.
- Modéer T, Blomberg C, Wondimu B, Lindberg TY, Marcus C. Association between obesity and periodontal risk indicators in adolescents. *Int J Pediatr Obes* 2011; 6 (2-2): e264-270.
- Mucci LA, Hsieh CC, Williams PL, Arora M, Adami HO, de Faire U, Douglass CW, Pedersen NL. Do genetic factors explain the association between poor oral health and cardiovascular disease? A prospective study among Swedish twins. *Am J Epidemiol* 2009; 170 (5): 615-621.
- Nabet C, Lelong N, Colombier ML, Sixou M, Musset AM, Goffinet F, Kaminski M; Epipap Group. Maternal periodontitis and the causes of preterm birth: the case-control Epipap study. *J Clin Periodontol* 2010; 37 (1): 37-45.
- Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Tandheelkunde (NMT). Onderzoek Tandheelkundige Praktijkvoering: Praktijksituatie en werkdruk van tandartsen in 2010. Tabellenrapport 11.01 (interne rapportage). Nieuwegein, NMT, 2011.
- Nesse W, Spijkervet FKL, Abbas F, Vissink A. Relatie tussen parodontale gezondheid en algemene gezondheid 1. Luchtweginfecties en hart- en vaatziekten. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2006 (a); 113: 186-190.
- Nesse W, Spijkervet FKL, Abbas F, Vissink A. Relatie tussen parodontale gezondheid en algemene gezondheid 2. Vroeggeboorte, diabetes en autoimmuunziekten. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2006 (b); 113: 191-196.
- Nesse W, Linde A, Abbas F, Spijkervet FK, Dijkstra PU, Brabander EC de, Gerstenbluth I, Vissink A. Dose-response relationship between periodontal inflamed surface area and HbA1c in type 2 diabetics. *J Clin Periodontol* 2009; 36 (4): 295-300.
- Newton KM, Chaudhari M, Barlow WE, Inge RE, Theis MK, Spangler LA, Hujoel PP, Reid RJ. A population-based study of periodontal care among those with and without diabetes. *J Periodontol* 2011; 82 (12): 1650-1656.

- Nielen MMJ, Spronk I, Davids R, Zwaanswijk M, Verheij RA, Korevaar JC. (2013). Incidentie en prevalentie van gezondheidsproblemen in de Nederlandse huisartsenpraktijk in 2012. Uit: NIVEL Zorgregistraties eerste lijn [internet].
- Nierstichting. Feiten en cijfers. [Http://www.nierstichting.nl/nieren/onzenieren/feiten-en-cijfers](http://www.nierstichting.nl/nieren/onzenieren/feiten-en-cijfers).
- Norberg C, Hallström Stalin U, Matsson L, Thorngren-Jerneck K, Klingberg G. Body mass index (BMI) and dental caries in 5-year-old children from southern Sweden. *Community Dent Oral Epidemiol* 2012; 40 (4): 315-322.
- Ogrendik M. Rheumatoid arthritis is linked to oral bacteria: etiological association. *Mod Rheumatol* 2009; 19: 453-456.
- Ogrendik M. Does periodontopathic bacterial infection contribute to the etiopathogenesis of the autoimmune disease rheumatoid arthritis? *Discov Med* 2012; 13 (72): 349-55.
- Oostwoud Wijdenes L, Poorterman JHG, Diermen DE van, Hoogstraten J. MEDITAND-project. Relatie tussen medische aandoeningen en tandheelkundige aandoeningen. ACTA/TNO Kwaliteit van Leven, 2009.
- Östberg AL, Bengtsson C, Lissner L, Hakeberg M. Oral health and obesity Indicators. *BMC Oral Health* 2012;12: 50.
- Otomo-Corgel J, Pucher JJ, Rethman MP, Reynolds MA. State of the science: chronic periodontitis and systemic health. *J Evid Based Dent Pract* 2012; 12 (3 Suppl): 20-28.
- Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, Askari A. Periodontal Therapy Reduces the Severity of Active Rheumatoid Arthritis in Patients Treated With or Without Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *J Periodontol* 2009; 80: 535-540.
- Palenstein Helderma WH van, Weijden GA van der GA. Mondhygiëne. (2000). In: Loveren C van, Weijden GA van der. *Preventieve tandheelkunde. Op weg naar een doelmatige aanpak*. Houten, Bohn Stafleu Van Loghum.
- Pablo P de, Chapple IL, Buckley CD, Dietrich T. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5 (4): 218-224.
- Payne JB, Golub LM, Stoner JA, Lee HM, Reinhardt RA, Sorsa T, Slepian MJ. The effect of subantimicrobial-dose-doxycycline periodontal therapy on serum biomarkers of systemic inflammation: a randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. *J Am Dent Assoc* 2011; 142 (3): 262-273.
- Perri R, Nares S, Zhang S, Barros SP, Offenbacher S. MicroRNA modulation in obesity and periodontitis. *J Dent Res* 2012; 91 (1): 33-38.
- Rangé H, Léger T, Huchon C, Ciangura C, Diallo D, Poitou C, Meilhac O, Bouchard P, Chaussain C. Salivary proteome modifications associated with periodontitis in obese patients. *J Clin Periodontol* 2012; 39 (9): 799-806.
- Rangé H, Poitou C, Boillot A, Ciangura C, Katsahian S, Lacorte JM, Czernichow S, Meilhac O, Bouchard P, Chaussain C. Orosomucoid, a new biomarker in the association between obesity and periodontitis. *PLoS One* 2013; 8 (3): e57645.
- Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet* 2008; 371 (Feb): 569-578. Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Houweling ST, Van de Laar FA, Bilo HJ. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (derde herziening). *Huisarts Wet* 2013; 56: 512-525.
- Saxlin T, Ylöstalo P, Suominen-Taipale L, Aromaa A, Knuutila M. Overweight and obesity weakly predict the development of periodontal infection. *J Clin Periodontol* 2010;37 (12): 1059-1067.
- Saxlin T, Ylöstalo P, Suominen-Taipale L, Männistö S, Knuutila M. Association between periodontal infection and obesity: results of the Health 2000 Survey. *J Clin Periodontol* 2011; 38 (3): 236-242.
- Schaefer AS, Richter GM, Groessner-Schreiber B, Noack B, Nothnagel M, El Mokhtari NE, Loos BG, Jepsen S, Schreiber S. Identification of a shared genetic susceptibility locus for coronary heart disease and periodontitis. *PLoS Genet* 2009; 5 (2): e1000378.



- Schenkein HA, Koertge TE, Sabatini R, Brooks CN, Gunsolley JC. Birth weight of infants of mothers with aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2012; 83 (3): 279-286.
- Shub A, Wong C, Jennings B, Swain JR, Newnham JP. Maternal periodontal disease and perinatal mortality. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49 (2): 130-136.
- Schuller AA, Kempen, IPF van, Poorterman JHG, Verrips GHW. (2013). Kies voor tanden. Een onderzoek naar mondgezondheid en preventief tandheelkundig gedrag van jeugdigen. Hoofdmeting 2011, vervolg op de reeks TJZ-onderzoeken. Leiden, TNO.
- Schulz S, Schlitt A, Lutze A, Lischewski S, Seifert T, Dudakliewa T, Gawe R, Werdan K, Hofmann B, Gläser C, Schaller HG, Reichert S. The importance of genetic variants in TNF $\alpha$  for periodontal disease in a cohort of coronary patients. *J Clin Periodontol* 2012; 39 (8): 699-706.
- Silvestre FJ, Miralles L, Llambes F, Bautista D, Solá-Izquierdo E, Hernández-Mijares A. Type 1 diabetes mellitus and periodontal disease: relationship to different clinical variables. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14 (4): E175-179.
- Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (5): CD004714.
- Stein JM, Smeets R, Reichert S, Chrobot J, Fickl S, Stanzel S, Kuch B. The role of the composite interleukin-1 genotype in the association between periodontitis and acute myocardial infarction. *J Periodontol* 2009; 80 (7): 1095-1102.
- Stensson M, Wendt LK, Koch G, Oldaeus G, Lingström P, Birkhed D. Caries prevalence, caries-related factors and plaque pH in adolescents with long-term asthma. *Caries Res* 2010; 44 (6):540-546.
- Smit MJ de, Brouwer E, Vissink A, Winkelhoff AJ van. Rheumatoid arthritis and periodontitis; a possible link via citrullination. *Anaerobe* 2011;17 (4): 196-200.
- Smit MJ de, Brouwer E, Westra J, Nesse W, Vissink A, Winkelhoff AJ van. Effect van parodontale behandeling op reumatoïde artritis en vice versa. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2012; 119: 191-197.
- Smit MJ de, Brouwer E, Westra J, Nesse W, Vissink A, Winkelhoff AJ van. (2013). Reumatoïde artritis en parodontitis. In: *Het Tandheelkundig Jaar 2013*. Houten, Bohn Stafleu Van Loghum.
- Smolik I, Robinson D, El-Gabalawy HS. Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Epidemiologic, Clinical, and Immunologic Associations. Parkell Online Learning Center, March 2011.
- Stensson M, Wendt LK, Koch G, Oldaeus G, Ramberg P, Birkhed D. Oral health in young adults with long-term, controlled asthma. *Acta Odontol Scand* 2011; 69 (3): 158-164.
- Suvan J, D' Aiuto F, Moles DR, Petrie A, Donos N. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obes Rev* 2011; 12 (5): e381-404.
- Tack CJ, Stehouwer CDA. Diabetes Mellitus. (2010). In: Meer, van der J. *Interne Geneeskunde*. Houten, Bohn Stafleu van Loghum.
- Tagelsir A, Cauwels R, van Aken S, Vanobbergen J, Martens LC. Dental caries and dental care level (restorative index) in children with diabetes mellitus type 1. *Int J Paediatr Dent* 2011; 21 (1): 13-22.
- Taylor B, Tofler G, Morel-Kopp MC, Carey H, Carter T, Elliott M, Dailey C, Villata L, Ward C, Woodward M, Schenck K. The effect of initial treatment of periodontitis on systemic markers of inflammation and cardiovascular risk: a randomized controlled trial. *Eur J Oral Sci* 2010; 118 (4): 350-356.
- Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010; 33 (2): 421-427.
- Thijs A. Differentiële diagnostiek in de interne geneeskunde. (2010). In: Meer, van der J. *Interne Geneeskunde*. Houten, Bohn Stafleu van Loghum.
- TNO. (2010) Vijfde Landelijke Groeistudie. Leiden, TNO.
- Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 2010; 35: 10-14.
- Uiters E, Verweij A. (2012). Overgewicht: Zijn er verschillen naar sociaal economische status? In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid*. Bilthoven, RIVM.

- Ursum J, Hek K, Spronk I, Nielen MMJ, Davids R, Verheij RA. (2013). Hoe vaak komt diabetes voor en bij wie? Uit: NIVEL Zorgregistraties eerste lijn [internet].
- Vaartjes I, Koopman C, Dis I van, Visseren F, Bots M. (2013). Hart-en vaatziekten in Nederland 2013, cijfers over leefstijl, risicofactoren, ziekte en sterfte. Den Haag, Hartstichting.
- Venza I, Visalli M, Cucinotta M, De Grazia G, Teti D, Venza M. Proinflammatory gene expression at chronic periodontitis and peri-implantitis sites in patients with or without type 2 diabetes. *J Periodontol* 2010; 81 (1): 99-108.
- Vesterinen M, Ruokonen H, Furuholm J, Honkanen E, Meurman JH. Clinical questionnaire study of oral health care and symptoms in diabetic vs. non-diabetic predialysis chronic kidney disease patients. *Clin Oral Investig* 2012; 16 (2): 559-563.
- Vissink A. Orale geneeskunde, meer dan een mond vol. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2004; 111: 230-231.
- Voors AA, Boer de RA. Hartziekten (2010). In: Meer, van der J. *Interne Geneeskunde*. Houten, Bohn Stafleu van Loghum.
- Wehmeyer MM, Kshirsagar AV, Barros SP, Beck JD, Moss KL, Preisser JS, Offenbacher S. A randomized controlled trial of intensive periodontal therapy on metabolic and inflammatory markers in patients With ESRD: results of an exploratory study. *Am J Kidney Dis* 2013; 61 (3): 450-458.
- Werner SL, Phillips C, Koroluk LD. Association between childhood obesity and dental caries. *Pediatr Dent* 2012; 34 (1): 23-27.
- Wetzels JFM. Nierziekten. (2010). In: Meer, van der J. *Interne Geneeskunde*. Houten, Bohn Stafleu van Loghum.
- Yakob M, Söder B, Meurman JH, Jogestrand T, Nowak J, Söder PÖ. *Prevotella nigrescens* and *Porphyromonas gingivalis* are associated with signs of carotid atherosclerosis in subjects with and without periodontitis. *J Periodontol Res* 2011; 46 (6): 749-755.
- Yakob M, Meurman JH, Jogestrand T, Nowak J, Söder PÖ, Söder B. C-reactive protein in relation to early atherosclerosis and periodontitis. *Clin Oral Investig* 2012; 16 (1): 259-265.
- Yoon AJ, Cheng B, Philipone E, Turner R, Lamster IB. Inflammatory biomarkers in saliva: assessing the strength of association of diabetes mellitus and periodontal status with the oral inflammatory burden. *J Clin Periodontol* 2012; 39 (5): 434-440.
- Ziebolz D, Pabel SO, Lange K, Krohn-Grimberghe B, Hornecker E, Mausberg RF. Clinical periodontal and microbiologic parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2011; 82 (10):1424-1432.
- Zizzi A, Tirabassi G, Aspriello SD, Piemontese M, Rubini C, Lucarini G. Gingival advanced glycation end-products in diabetes mellitus-associated chronic periodontitis: an immunohistochemical study. *J Periodontol Res* 2013; 48 (3): 293-301.

## **Bijlage A    Literatuuroverzicht van niet afzonderlijk besproken individuele studies met betrekking tot parodontitis en hart- en vaatziekten**

### *Cohortstudies*

- Jimenez M, Krall EA, Garcia RI, Vokonas PS, Dietrich T. Periodontitis and incidence of cerebrovascular disease in men. *Ann Neurol.* 2009; 66 (4): 505-12.
- Marjanovic M, Buhlin K. Periodontal and systemic diseases among Swedish dental school patients: a retrospective register study. *Oral Health Prev Dent* 2013;11 (1): 49-55.
- Renvert S, Ohlsson O, Pettersson T, Persson GR. Periodontitis: a future risk of acute coronary syndrome? A follow-up study over 3 years. *J Periodontol.* 2010; 81 (7): 992-1000.

### *Case-control studies*

- Buhlin K, Hultin M, Norderyd O, Persson L, Pockley AG, Rabe P, Klinge B, Gustafsson A. Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2009; 36 (7): 541-549.
- Friedlander AH, Sung EC, Chung EM, Garrett NR. Radiographic quantification of chronic dental infection and its relationship to the atherosclerotic process in the carotid arteries. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 109 (4): 615-621.
- López-Jornet P, Berná-Mestre JD, Berná-Serna JD, Camacho-Alonso F, Fernandez-Millan S, Reus-Pintado M. Measurement of atherosclerosis markers in patients with periodontitis: a case-control study. *J Periodontol* 2012; 83 (6): 690-698.
- Stein JM, Kuch B, Conrads G, Fickl S, Chrobot J, Schulz S, Ocklenburg C, Smeets R. Clinical periodontal and microbiologic parameters in patients with acute myocardial infarction. *J Periodontol* 2009; 80 (10): 1581-1589.
- Wick PA, Mombelli A, Pagano S, Moren X, Giannopoulou C, Mach F, Roux-Lombard P, Vuilleumier N. Anti-apolipoprotein A-1 autoantibodies as biomarker for atherosclerosis burden in patients with periodontitis. *J Periodontal Res* 2013; 48 (3): 350-356.
- Willershäusen B, Kasaj A, Willershäusen I, Zahorka D, Briseño B, Blettner M, Genth-Zotz S, Münzel T. Association between chronic dental infection and acute myocardial infarction. *J Endod* 2009; 35 (5): 626-630.
- Ziebolz D, Priegnitz A, Hasenfuss G, Helms HJ, Hornecker E, Mausberg RF. Oral health status of patients with acute coronary syndrome - a case control study. *BMC Oral Health* 2012; 22: 12:17.

### *Cross-sectionele studies*

- Boland MR, Hripcsak G, Albers DJ, Wei Y, Wilcox AB, Wei J, Li J, Lin S, Breene M, Myers R, Zimmerman J, Papapanou PN, Weng C. Discovering medical conditions associated with periodontitis using linked electronic health records. *J Clin Periodontol* 2013; 40 (5): 474-482.
- Buhlin K, Mäntylä P, Paju S, Peltola JS, Nieminen MS, Sinisalo J, Pussinen PJ. Periodontitis is associated with angiographically verified coronary artery disease. *J Clin Periodontol* 2011; (11): 1007-1014.
- Cairo F, Nieri M, Gori AM, Rotundo R, Castellani S, Abbate R, Pini-Prato GP. Periodontal variables may predict sub-clinical atherosclerosis and systemic inflammation in young adults. A cross-sectional study. *Eur J Oral Implantol* 2009; 2 (2): 125-133.
- Goteiner D, Craig RG, Ashmen R, Janal MN, Eskin B, Lehrman N. Endotoxin levels are associated with high-density lipoprotein, triglycerides, and troponin in patients with acute coronary syndrome and angina: possible contributions from periodontal sources. *J Periodontol* 2008;79 (12): 2331-2339.
- Nesse W, Dijkstra PU, Abbas F, Spijkervet FK, Stijger A, Tromp JA, van Dijk JL, Vissink A. Increased prevalence of cardiovascular and autoimmune diseases in periodontitis patients: a cross-sectional study. *J Periodontol* 2010; 81 (11): 1622-1628.

- Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Battino M, Granados S, Morillo JM, Bompadre S, Newman HN, Bullon P. Periodontitis is associated with altered plasma fatty acids and cardiovascular risk markers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20 (2): 133-139.
- Stenman U, Wennström A, Ahlqwist M, Bengtsson C, Björkelund C, Lissner L, Hakeberg M. Association between periodontal disease and ischemic heart disease among Swedish women: a cross-sectional study. *Acta Odontol Scand* 2009; 67 (4): 193-199.