TIEDE

The interrelationship of periodontitis and rheumatoid arthritis

Käynyt läpi vertaisarvioinnin. Hyväksytty julkaistavaksi 3.7.2019.

Nivelreuma ja parodontiitti ovat yleisiä kroonisia tulehdussairauksia, ja on mahdollista, että ne vaikuttavat toisiinsa. Tautien patogeneesissä on useita yhtäläisyyksiä: tulehdusvälittäjäaineet, sytokiinit ja proteolyyttiset entsyymit ovat pääasiassa samoja, ja molemmille on tyypillistä kudostuho, joka vaikuttaa sekä pehmeisiin että koviin kudoksiin. Molemmat ovat monitekijäisiä sairauksia, joihin vaikuttaa isännän ominaisuuksista, elintavoista sekä ympäristö- ja perintötekijöistä muodostuva kokonaisuus. Molemmat ovat myös luonteeltaan syklisiä. Nivelreumapotilailla parodontiitin on raportoitu olevan vaikeampi riippumatta iästä, sukupuolesta, etnisestä taustasta tai tupakointihistoriasta, ja hampaiden menetys sekä kiinnityskato ovat nivelreumaa sairastavilla yleisempiä kuin verrokeilla.

On esitetty, että parodontaalipatogeeni *P. gingivalis* saattaisi toimia linkkinä sairauksien välillä sitrullinaation kautta.

Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että parodontiitti on tavallista yleisempää nivelreumapotilailla. Tulokset ovat kuitenkin ristiriitaisia, eikä syy-seuraussuhteesta ole näyttöä. Ei myöskään tiedetä, ehkäiseekö toisen sairauden hoito toista. Tulevissa tutkimuksissa voisi olla hyödyllistä tarkastella nivelreumapotilaiden eri alaryhmiä ja kiinnittää enemmän huomiota lääkitykseen ja sekoittaviin tekijöihin.

Parodontiitin ja nivelreuman välinen yhteys

Kirjoittajat: Bolstad AI, Poulsen AH, Yucel-Lindberg T, Klinge B, Holmstrup P

Ajatus nivelreuman ja parodontiitin mahdollisesta yhteydestä toisiinsa on kaikkea muuta kuin uusi (1). Hippokrates ehdotti jo vuonna 400 eKr., että nivelreumaa voisi mahdollisesti hoitaa poistamalla hampaita. Vuonna 1918 Sturridge kuvasi tapausselostuksessaan parodontiittia sairastavaa nivelreumapotilasta, jota hän hoiti ”poistamalla kaiken hammaskiven ja kiillottamalla juurten pinnat” ”samalla kun tulehtuneet kudokset steriloitiin sinkki-ionisaation avulla”. Hänen mukaansa parodontaalihoito paransi molempien sairauksien tilaa, ja hän oli vakuuttunut parodontiitin ja nivelreuman välisestä syy-seuraussuhteesta. Nykyään tästä syy-seuraussuhteesta käydään keskustelua, ja mahdolliset sairauksien välistä yhteyttä selittävät biologiset mekanismit ovat laajan tutkimusmielenkiinnon kohteena – kuten hiljattain julkaistu katsaus osoittaa (2).

Nivelreuma

Nivelreuma on krooninen, tulehduksellinen autoimmuunisairaus. Se kohdistuu lähinnä niveliin, joissa se aiheuttaa kudostuhoa, epämuodostumia, turvotusta ja kipua (3). Länsimaissa nivelreuman esiintyvyys on kaukaasialaisväestössä noin 0,5–1,0 prosenttia, mutta se vaihtelee etnisen taustan mukaan. Noin 70–80 prosentilla nivelreumapotilaista esiintyy autovasta-aineita immunoglobuliini G:lle sekä vasta-aineita sitrullinoituneille peptideille. Immunoglobuliini G:n autovasta-aineet, joita kutsutaan myös reumafaktoreiksi (RF), sekä sitrulliinipeptidivasta-aineet (ACPA) ovatkin nivelreuman tyypillisiä merkkiaineita, ja niiden spesifisyys on jopa 85 % (RF) ja 98 % (ACPA) (4, 5). Autovasta-aineet ovat keskeinen piirre seropositiivisessa nivelreumassa, mutta on myös seronegatiivista nivelreumaa sairastavia potilaita, joilla näitä aineita ei esiinny. Lisäksi noin 2–5 prosenttia ihmisistä, joilla ei ole nivelreumaa, on ACPA-positiivisia. Nivelreuma on monisyinen sairaus, ja on mahdollista, että ympäristötekijät laukaisevat sen perinnöllisesti alttiilla henkilöillä. Nivelreumaan liittyvät patogeeniset mekanismit ja niiden kliininen ilmentyminen vaihtelevat

taudin eri vaiheissa ja eri yksilöillä. Riskitekijöitä ovat mm. perinnölliset tekijät, epigenetiikka, naissukupuoli, elintavat ja mikrobiomi (6).

Parodontiitti

Parodontiitti on krooninen tulehdussairaus, jolle on tyypillistä hampaiden kiinnityskudosten etenevä tuhoutuminen. Sitkeä biofilmi ja sen vahingolliset bakteerituotteet saavat isännässä aikaan tulehdusreaktion. Taudille alttiilla henkilöillä reaktioon kuuluvat immuunisolujen aktivaatio ja tulehdusvälittäjäaineiden vapautuminen, jonka tuloksena on kudostuho. Parodontiitin kulku riippuu useista yksilöllisistä ominaisuuksista, kuten perintö- ja ympäristötekijöistä, mutta ennen kaikkea elintavoista.

Komorbiditeetti

Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että alttius yleistyneeseen parodontiittiin on suurempi nivelreumapotilailla kuin henkilöillä, joilla ei ole nivelreumaa (7–10). Julkaistut tutkimukset ovat kuitenkin pieniä, ja niissä on käytetty molempien sairauksien osalta vaihtelevia diagnostisia kriteereitä. Toisissa tutkimuksissa on päädytty siihen, että nivelreumalla ja parodontiitilla on vain heikko yhteys (11–13). Systemaattisen katsauksen mukaan seitsemässä kymmenestä tapaus-verrokkitutkimuksesta nivelreumapotilailla oli enemmän kiinnityskatoa kuin verrokeilla, ja viidessä tutkimuksessa seitsemästä nivelreumapotilailla todettiin merkitsevästi enemmän hampaiden menetyksiä kuin verrokeilla (14). Lisäksi meta-analyysi osoitti, että nivelreumapotilaiden parodontaalinen kiinnityskudoskato ja menetettyjen hampaiden painotettu keskiarvo oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi kuin verrokeilla. Edellä kuvattuja löydöksiä tukevat myös kahden poikkileikkaustutkimuksen tulokset (15, 16). Toisen tuoreen meta-analyysin perusteella nivelreumapotilaiden parodontiittiriski oli 13 % suurempi kuin terveillä verrokeilla vaihteluvälin ollessa 4–13 % (15). Katsauksessa ei kuitenkaan otettu kantaa tutkittavien nykyiseen tupakointistatukseen, eikä asiaa ollut huomioitu tilastotieteellisesti. RF- ja/tai ACPA-seropositiivisuus on yhdistetty korkeampaan parodontiitin esiintyvyyteen (16, 17). Parodontiitti näyttäisi myös olevan yleisempää ACPA-positiivisilla nivelreumapotilailla kuin nivelrikkoa sairastavilla henkilöillä (16).

Johtopäätöksenä voidaan todeta, että vaikka nivelreumapotilaiden parodontaalistatus on tutkimusten mukaan huonompi kuin verrokeilla (14, 18), tällä hetkellä on vain rajallisesti näyttöä siitä, että parodontiitti on nivelreuman riskitekijä (19).

Patogeneettiset samankaltaisuudet

Sekä nivelreuma että parodontiitti ovat yleisiä kroonisia tulehdussairauksia, ja on mahdollista, että niiden välillä on kaksisuuntainen yhteys. Tautien patogeneesissä havaitaan useita yhtäläisyyksiä (20): tulehdusvälittäjäaineet, sytokiinit ja proteolyyttiset entsyymit ovat pääasiallisesti samoja, ja kummallekin on tyypillistä kudostuho. Molempien tautien vaikutus kohdistuu sekä pehmeisiin että koviin kudoksiin. Lisäksi molemmat ovat monisyisiä sairauksia, joihin vaikuttaa kokonaisuus, joka muodostuu ympäristö- ja perintötekijöistä sekä isännän ominaisuuksista ja elintavoista – tärkeimpänä tupakointi.

Perinnöllisyys

Nivelreumaan liittyy vahva perinnöllinen taipumus. Kaksostutkimusten perusteella on arvioitu, että ACPA-positiivisilla nivelreumapotilailla perinnöllisyyden osuus sairaudessa on noin 60 % (21); seronegatiivisen tautimuodon kohdalla perimän merkitys on pienempi. Identtisillä kaksosilla taudin konkordanssi on 12–15 %, mikä viittaa siihen, että ei-koodaavilla geenitekijöillä on sairastumisalttiuden kannalta merkittävä rooli.

Ihmisen leukosyyttiantigeenin (HLA) luokka II:n tietyillä lokuksilla on erittäin voimakas yhteys nivelreumaan, ja alleeleilla *HLA DRB1*01* sekä *HLA DRB1*04* on merkitsevä yhteys sairastumisriskiin. ACPA-positiivisten ja -negatiivisten nivelreumapotilaiden välillä on todettu perinnöllisiä eroja, ja monet tutkijat pitävätkin näitä nivelreuman muotoja kahtena erillisenä sairautena. Perinnölliset tekijät vaikuttavat myös nivelreuman vaikeusasteeseen.

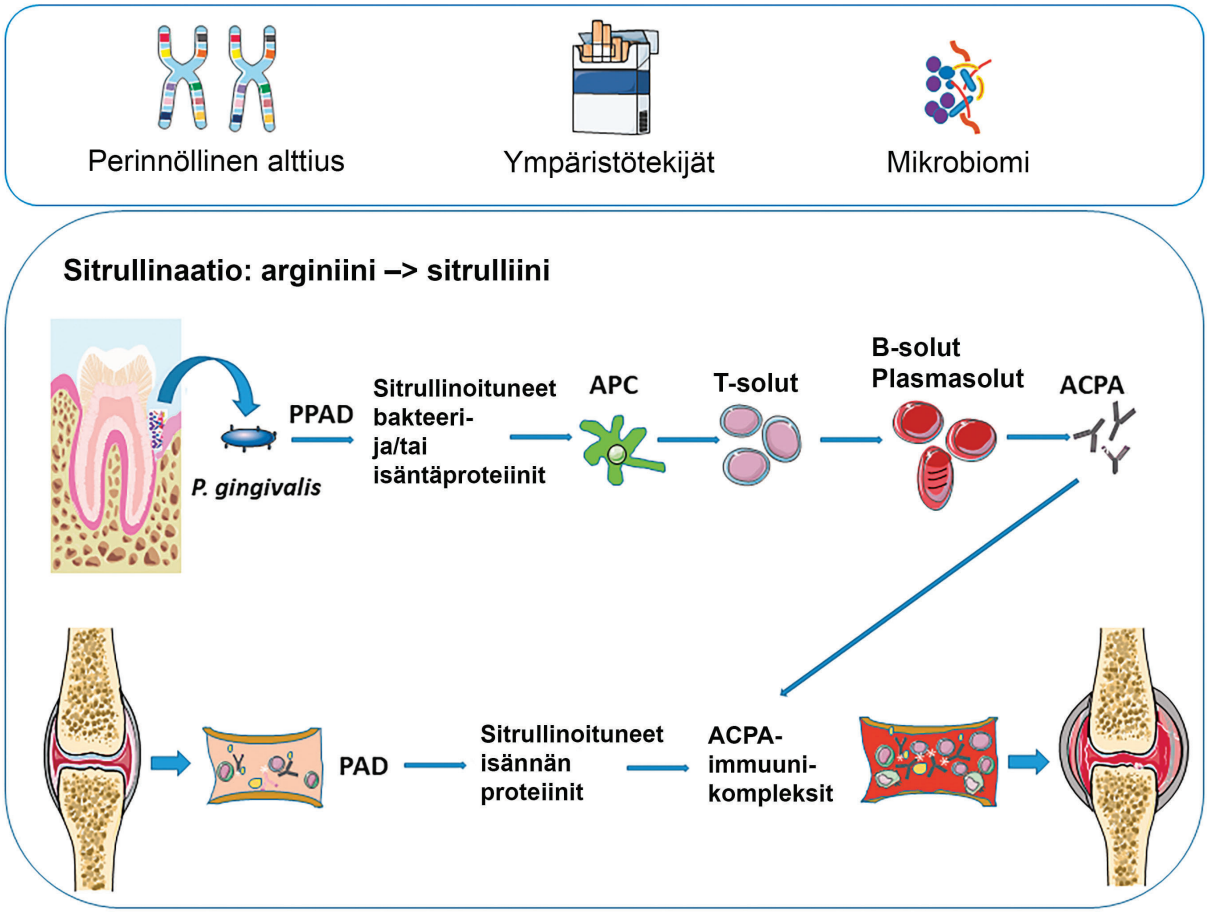
Myös parodontiitin vaikeusasteessa ja laajuudessa esiintyy tilastollisesti merkitsevää geneettistä vaihtelua, ja onkin arvioitu, että aikuisilla parodontiittipotilailla perinnölliset tekijät selittävät noin 50 % kiinnityskudoskadosta (22). On huomionarvoista, että *HLA DRB1*04* -alleelit ovat vaikean ja nopeasti etenevän parodontiitin riskitekijöitä (23, 24).

Tupakointi

Tupakointi on sekä nivelreuman että parodontiitin vahvimpia riskitekijöitä, ja se on yhdistetty molemmissa sekä vaikea-asteisempaan sairauteen että remission heikompaan todennäköisyyteen (25, 26). Nivelreumapotilailla tupakoinnin arvellaan edistävän peptidyyli-arginiinidiminaasin

Kliininen merkitys

Nivelreumapotilaiden parodontaalistatus on keskimäärin huonompi kuin systeemisesti terveillä henkilöillä. Nivelreumaa sairastavilla esiintyy enemmän hampaiden menetystä ja kiinnityskudoskatoa kuin verrokeilla. Konservatiivinen parodontaalihoito voi vähentää aktiivisen nivelreuman kliinisiä oireita ja biomarkkereita, mutta sairauksien hoidon vastavuoroista vaikutusta ei ole vahvistettu. Tupakointi lisää sekä parodontaalisairauden että nivelreuman riskiä. Säännöllinen parodontaalistatuksen seuranta on erityisen tärkeää tupakoivilla nivelreumapotilailla.



Kuva 1. Nivelreuman ja parodontiitin riskitekijät sekä sairauksia mahdollisesti yhdistävät tekijät. *P. gingivalis*: Porphyromonas gingivalis. PPAD: *P. gingivalis* -patogeenista peräisin oleva peptidyyli-arginiinidiminaasi. PAD: peptidyyli-arginiinidiminaasi. APC: antigeenejä esittelevä solu. ACPA: vasta-aineet sitrulliinia sisältäviä proteiineja vastaan. Osa kuvasta on laadittu Servier Medical Art (https://smart.servier.com) -sivuston avulla.

(PAD) erittymistä leukosyyteistä, mikä todennäköisesti lisää sitrullinaatiota (27).

Erään meta-analyysin mukaan riski sairastua nivelreumaan on kaksinkertainen nykytupakoijilla, joilla on takanaan 20 askivuotta altistumista, verrattuna tupakoimattomiin (28). Toisen, tuoreen meta-analyysin mukaan tupakointi lisää parodontiitin riskiä 85 % (riskisuhde 1,85; 95 %:n luottamusväli 1,5–2,2) (29). Kolmannen meta-analyysin perusteella vaikeaa parodontiittia esiintyi 18,9 prosentilla tupakoivista ja 9,5 prosentilla aiemmin tupakoineista, mutta vain 5,5 prosentilla tupakoimattomista. Myös parodontiitin hoito saattaa aiheuttaa tupakoivilla enemmän haasteita kuin tupakoimattomilla (30).

Nivelreumapotilaista parodontiitin riski on suurin seropositiivisilla nykyisillä tupakoitsijoilla; erityisen suuri se on niillä, jotka ovat sekä RF- että ACPA-positiivisia (OR 1,9; 95 %:n luottamusväli 1,7–2,1) (31, 32). Rekisteritutkimuksen mukaan parodontiitin esiintyvyys oli suurinta tupakoivilla, ACPA-positiivisilla miehillä (OR 2,9; 95 %:n luottamusväli 1,6–5,3) (31). Tupakoinnin määrä ja kesto ovat merkittäviä tekijöitä sekä parodontaalisairauden että nivelreuman riskin kannalta, ja tupakoinnin lopettaminen pienentää riskiä (32).

Mikrobiologisia ja immunologisia näkökohtia

Porphyromonas gingivalis -patogeenin mahdollinen rooli nivelreumassa

Nivelreumaan liittyvä tulehdusreaktio muistuttaa kroonisten infektioiden yhteydessä esiintyvää tulehdusreaktiota. Näin ollen on perusteltua etsiä mikrobia, joka mahdollisesti voisi panna alulle tai laukaista nivelreuman. On esitetty hypoteeseja, joiden mukaan bakteeri- ja virusinfektiot voisivat laukaista nivelreumaan johtavan prosessin, ja potilaat yhdistävät usein oireiden alkamisen aiempaan infektioon.

Tutkimuksissa ei kuitenkaan ole pystytty osoittamaan, että sairastumisen taustalla olisi jokin tietty organismi.

PAD-entsyymejä pidetään tärkeinä ACPA-positiivisen nivelreuman etenemisen kannalta (33). Kymmenisen vuotta sitten havaittiin, että *P. gingivalis* -patogeenista peräisin oleva entsyymi (PPAD), joka vastaa ihmisen PAD-entsyymiä, pystyy sitrullinoimaan sekä bakteerien että ihmisen proteiineja (3, 4, 34) (kuva 1). Koska *P. gingivalis* -patogeenia pidetään parodontiitin kehittymisen kannalta tärkeänä, löydös viritti uudelleen kiinnostuksen selvittää mahdollista nivelreuman ja parodontiitin yhteyttä.

Sen lisäksi, että PPAD osallistuu sitrullinaatioon, kuten edellä mainittiin, voivat myös ihmisen PAD-entsyymit sitrullinoida bakteerien enolaasia. Näin ollen nämä entsyymit voisivat mahdollisesti toimia nivelreumapotilailla antigeeneinä (35). Onkin esitetty, että *P. gingivalis* toimii kausaalisena tekijänä nivelreuman ja parodontiitin välillä siten, että se laukaisee ja/tai ylläpitää autoimmuniteettia ja autoimmuunisairautta ACPA-positiivisilla nivelreumapotilailla (36). Vaikka ACPA:n löytyminen parodontaalikudoksesta onkin lisännyt näyttöä *P. gingivalis* -patogeenin roolista (37), sen merkitys nivelreumassa kaipaa lisätutkimusta. Erään tutkimuksen mukaan ACPA:n ilmentyminen seerumissa oli lisääntynyt nivelreumapotilailla, joilla oli todettu *P. gingivalis* (16), mutta löydös oli ristiriidassa aiemman tutkimuksen tulosten kanssa (38). Ei myöskään vielä tiedetä, onko *P. gingivalis* -patogeenin aikaansaama isännän immuunipuolustuksen heikentyminen taudinkulun kannalta olennaista, eikä nivelreuman vaikutusta biofilmin muihin bakteereihin ole selvitetty.

P. gingivalis ilmentää monia virulenssitekijöitä, esimerkiksi gingipain-proteaasientsyymejä, lipopolysakkarideja ja fimbrioita (39, 40). Parodontiitti- ja nivelreumapotilailla sekä ACPA-positiivisilla nivelreumapotilailla on raportoitu merkitsevästi korkeampia vasta-ainetasoja yhtä *P. gingivaliksen* virulenssitekijää – arginiinigingipain tyyppi B:tä (RgpB) – kohtaan kuin verrokkiryhmillä, joilla ei ollut parodontiittia tai nivelreumaa tai jotka olivat ACPA-negatiivisia (41). On merkillepantavaa, että kohonneen anti-RgpB-tason ja nivelreuman välinen yhteys oli vahvempi kuin tupakoinnin ja nivelreuman välinen yhteys.

Muita mahdollisia yhteyksiä parodontaalipatogeenien ja nivelreuman välillä

Useissa tutkimuksissa nivelreumapotilailla on raportoitu kohonneita seerumin vasta-ainetasoja parodontiittiin liittyville bakteereille, kuten *P. gingivalis, Prevotella intermedia* ja *Tannerella forsythia* (42, 43). On merkittävää, että nivelreumapotilaiden nivelnesteestä on löydetty *P. gingivalis-, P. intermedia-, T. forsythia-, T. denticola-* ja *Fusobacterium nucleatum* -bakteerien DNA:ta (43–46), vaikkei elinkelpoisia bakteereja ole tähän mennessä todettu. Nivelen sisällä havaittu bakteeriperäinen DNA saattaa olla lähtöisin jostakin muualta, esimerkiksi verenkierrosta.

Hiljattain osoitettiin, että *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, joka sekin on tärkeä parodontopatogeeni, saa aikaan neutrofiilien hypersitrullinaation huokosia muodostavan toksiinin eli leukotoksiini-A:n (LtxA) aktivaation kautta (47). Tutkijat ehdottivatkin, että *A. actinomycetemcomitansilla* voisi olla rooli nivelreuman autoimmuniteetin laukaisijana.

Nivelreumapotilaiden subgingivaalinen mikrobiomi eroaa merkitsevästi terveiden verrokkien mikrobiomista (48). Nivelreumapotilaiden suun mikrobiomissa anaerobiset lajit ovat rikastuneet, kun taas terveyteen yhdistettyjen lajien määrä on pienentynyt. Hoitamalla nivelreumaa onnistuneesti tulehduslääkkeillä suun dysbioosi pystytään parantamaan osittain (49). Tuoreessa tutkimuksessa selvitettiin erilaisista parodontaalisairauksista kärsivien nivelreumapotilaiden subgingivaalista mikrobiomia, ja tuloksia verrattiin tutkittavien nivelreuman tautiaktiivisuuteen ja parodontaalistatukseen (50). Mikrobiomi oli aktiivivaiheen nivelreumaa sairastavilla erilainen kuin niillä tutkittavilla, joilla sairaus oli remissiossa. Lisäksi todettiin, että kun aktiivivaiheen nivelreumaa sairastavilla potilailla käytettiin tulehduslääkitystä osana sairauden hoitoa, heidän suunterveytensä oli jopa parempi ja suun mikrobiominsa tasapainoisempi kuin remissiovaiheen potilailla. Tämä yhteys oli selkeä erityisesti tupakoivilla potilailla (50). Nivelreumapotilaiden subgingivaalisen plakin mikrobikoostumus vaihteli parodontiittistatuksen mukaan: mikrobikoostumus oli erilainen potilailla, joilla ei ollut parodontiittia tai joilla oli lievä parodontiitti, kuin niillä, joilla oli vaikea parodontiitti (50). Tämä löydös vahvistettiin hiljattain toisessa tutkimuksessa (51), jossa havaittiin myös merkitsevä yhteys vaikean parodontiitin ja ACPA-positiivisuuden sekä systeemisten ja suun tulehdusvälittäjäaineiden kohonneiden pitoisuuksien välillä (51).

Tutkimukset eläimillä

Useat eläimillä tehdyt tutkimukset tukevat sitä näkemystä, että nivelreuma ja parodontiitti vaikuttavat toisiinsa. Hiirillä nivelreuman aikaansaama alveoliluukato on yhteydessä suun mikrobiomin laadullisiin ja määrällisiin muutoksiin, mikä on linjassa yllä mainittujen ihmisiä koskevien löydösten kanssa (52).

Kokeellisissa eläinmalleissa on lisäksi osoitettu, että *P. gingivalis* -patogeenin aikaansaama tulehdus pahentaa nivelreumaa. Tulehdus, joka saatiin aikaan istuttamalla *P. gingivalista* rottien ihon alle, edisti nivelreuman kehittymistä (53). Toisessa rottatutkimuksessa parodontiittia jäljiteltiin suun kautta annostelluilla *P. gingivalis*- ja *F. nucleatum* -bakteereilla. Tämän seurauksena rottien elimistössä muodostui vasta-aineita PPAD-entsyymistä peräisin olevia sitrullinoituneita peptidejä kohtaan (54). Aivan hiljattain osoitettiin, että parodontiitti, joka saatiin aikaan annostelemalla *P. gingivalis* -bakteeria rottien suuhun, käynnisti seropositiivisen niveltulehduksen, johon liittyi systeeminen tulehdus ja luueroosio (55).

Tulehdus ja sytokiiniverkosto

Sekä nivelreumassa että parodontiitissa luontaisen ja hankitun immuunijärjestelmän aktivaatio johtaa tulehdusta edistävien sytokiinien, interleukiini (IL)-1β:n, IL-6:n, tuumorinekroositekijä alfan (TNF-α),

rasvavälittäjäaineiden, kuten prostaglandiini E_2:n (PGE_2), sekä kudosta tuhoavien matriksin metalloproteinaasientsyymien (MMP) erittymiseen. Monimutkaiset tulehdussignaalit ja sytokiiniverkostot säätelevät osteoklastien muodostumista. Kun bakteerituotteet ja/tai tulehdukselliset sytokiinit saavat osteoblastien ja osteoklastien toiminnan välisen tasapainon häiriintymään, tuloksena on tulehduksesta johtuva luukato (56), joka on tunnusomaista sekä nivelreumalle että parodontiitille. Parodontiitin aiheuttama matala-asteinen systeeminen tulehdus voi myös pahentaa nivelten tulehdusreaktioita nivelreumapotilailla ja päinvastoin (18). Lisäksi potilailta, joilla on yleistynyt aggressiivinen parodontiitti tai nivelreuma, on mitattu kohonneita tulehdusmerkkiainetasoja (10). Tämän ohella molemmissa sairauksissa on todettu immunologisen ja tulehduksellisen vasteen säätelyhäiriöitä (8, 57–59). (Lisätietoa asiasta ks. viite 60.)

Parodontaalihoidon vaikutus

Parodontaalihoidon vaikutusta nivelreumapotilailla on tutkittu useissa julkaisuissa, kuten aihetta käsittelevässä katsauksessa kuvattiin (61). Vaikka saatavilla olevat tutkimukset ovat pieniä ja niiden seurantaajat lyhyitä, ne antavat viitteitä siitä, että konservatiivinen parodontaalihoito saattaa vähentää aktiivisen nivelreuman kliinisiä oireita ja biomarkkereita (61). Yhtenä ongelmana on, että potilaat käyttävät useita erityyppisiä reumalääkkeitä, mikä vaikeuttaa yhtenäisten potilasryhmien muodostamista. Tämä oli ilmeistä tutkimuksessa, jossa oli mukana 40 vaikeaa tai keskivaikeaa nivelreumaa sairastavaa potilasta, jotka käyttivät reumalääkkeitä joko yksin tai yhdessä tuumorinekroositekijä alfan vasta-aineen kanssa. Tutkimuksessa kuitenkin havaittiin kuusi viikkoa konservatiivisen parodontaalihoidon jälkeen positiivinen vaikutus nivelreuman oireissa ja merkeissä (62). Toisessa tutkimuksessa, jossa selvitettiin koko suun alueen hammaskiven poiston ja juurenpinnan puhdistuksen vaikutusta nivelreumapotilailla, todettiin potilaiden laskon madaltuneen kolmen kuukauden jälkeen, mutta toimintakyvyn rajoituksen tai IgM-RF:n suhteen ei havaittu muutoksia (63).

Kroonisen parodontiitin ja nivelreuman taustalla on sama patogeneesi: runsaasti kollageenia sisältävien kudosten tuhoutuminen. Kollagenolyyttiset matriksin metalloproteinaasit (MMP) ovat tärkeä tekijä tuhoutumisprosessissa, joka parodontiitin tapauksessa koskee ikeniä, parodontaaliligamentteja sekä alveoliluuta, ja nivelreuman tapauksessa luuta, rustoa sekä niveliä ympäröiviä muita kudoksia. MMP-estäjien vaikutusta kudostuhoon onkin selvitetty, ja tulokset näyttävät olevan nivelreumassa ja parodontiitissa samansuuntaisia. Vaikutus tehostuu synergisesti, kun hoitoon yhdistetään tulehduslääke. Tämän arvellaan johtuvan systeemisen tulehduksen vähenemisestä (18). Suurin osa tutkimuksista on kuitenkin toteutettu eläinmalleissa, joten tuloksia tulee tulkita varoen.

Potilaan ohjeistaminen suuhygienian omahoidossa sekä konservatiivinen hoito vähentävät aktiivisen nivelreuman kliinisiä merkkejä ja oireita sekä kohentavat parodontiitin kaikkia kliinisiä parametreja, kun vertailukohteena ovat nivelreumapotilaat, jotka eivät saa parodontaalihoitoa (62, 64).

On vain vähän tutkimuksia, joissa on selvitetty nivelreuman vaikutusta hammasimplanttihoidon tuloksiin. Systemaattisen katsauksen mukaan implanttihoidon onnistumisprosentti vaihtelee 93,8 prosentista 96,1 prosenttiin (65), eikä tutkimuksissa löytynyt merkitseviä korrelaatioita nivelreuman ja implanttihoidon onnistumisen välillä. Katsaukseen sisältyi kuitenkin vain muutamia tutkimuksia, eikä niiden perusteella ollut mahdollista tehdä lopullisia johtopäätöksiä, joten lisätutkimukset ovat tarpeen.

Johtopäätös

Valtaosa parodontiitin ja nivelreuman välistä yhteyttä käsittelevistä tutkimuksista vahvistaa, että sairauksien välillä on vuorovaikutussuhde sekä kliinisiä ja immunologisia yhteneväisyyksiä. Lisätutkimus on kuitenkin tarpeen, jotta näitä sairauksia yhdistävistä mekanismeista saadaan lisää tietoa. Tarvitaan tutkimuksia, joissa selvitetään suun bakteerien kykyä saada aikaan autoimmuunivaste sekä siihen liittyviä molekyylitason toimintoja. Lisäksi on tarvetta laajoille pitkittäis- ja kohorttitutkimuksille, joissa tarkastellaan parodontaalihoidon vaikutusta nivelreumaan. ■

The interrelationship of periodontitis and rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis (RA) and periodontitis are both common chronic inflammatory diseases and may associate bidirectionally. The diseases show several similarities in their pathogenesis i.e. inflammatory mediators, cytokines and proteolytic enzymes are largely similar, with a tissue degrading profile in the two conditions. Soft as well as hard tissues are affected. Both are multifactorial disorders, influenced by a combination of host, lifestyle (smoking), environmental and genetic components, and both have a cyclic nature, fluctuating between chronic and acute periods. The clinical course of periodontitis in RA patients has been reported as more severe independent of age, gender, ethnicity, or smoking history, and RA patients suffer from increased tooth loss and attachment loss compared with controls.

Periodontitis is a plaque-induced inflammation of the periodontal tissues causing a loss of alveolar bone and periodontal attachment. The periodontal pathogen Porphyromonas gingivalis has been hypothesized to account for a possible link between the diseases through citrullination.

An increased prevalence of periodontitis in RA patients has been shown in several studies. However, the results are conflicting, and a causal relationship has not been revealed. A possible mutual effect of treatment is not ascertained. For future studies, it may be valuable to examine subgroups of RA patients, paying more attention to medication and confounders. ■

Kirjallisuus

1. Sturridge E. Case of Rheumatoid Arthritis treated by Ionization of Periodontal Membrane. Proc R Soc Med 1918; 11(Odontol Sect): 112–4.
2. Araujo VM, Melo IM, Lima V. Relationship between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Review of the Literature. Mediators Inflamm 2015; 2015: 259074.
3. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. Lancet 2010; 376(9746): 1094–108.
4. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC. ym. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. Arthritis Rheum 2000; 43(1): 155–63.
5. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S. ym. Meta-analysis: Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2007; 146(11): 797–808.
6. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS. ym. Rheumatoid arthritis. Nat Rev Dis Primers 2018; 4: 18001.
7. Kasser UR, Gleissner C, Dehne F, Michel A, Willershausen-Zonnchen B, Bolten WW. Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1997; 40(12): 2248–51.
8. Mercado F, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? J Clin Periodontol 2000; 27(4): 267–72.
9. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. J Periodontol 2001; 72(6): 779–87.
10. Havemose-Poulsen A, Westergaard J, Stoltze K, Skjødt H, Danneskiold-Samsøe B, Locht H. ym. Periodontal and hematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. J Periodontol 2006; 77(2): 280–8.
11. de Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. J Rheumatol 2008; 35(1): 70–6.
12. Arkema EV, Karlson EW, Costenbader KH. A prospective study of periodontal disease and risk of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2010; 37(9): 1800–4.
13. Demmer RT, Molitor JA, Jacobs DR Jr., Michalowicz BS. Periodontal disease, tooth loss and incident rheumatoid arthritis: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiological follow-up study. J Clin Periodontol 2011; 38(11): 998–1006.
14. Kaur S, White S, Bartold PM. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. J Dent Res 2013; 92(5): 399–408.
15. de Smit M, Westra J, Vissink A, Doornbos-van der Meer B, Brouwer E, van Winkelhoff AJ. Periodontitis in established rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional clinical, microbiological and serological study. Arthritis Res Ther 2012; 14(5): R222.
16. Mikuls TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ, Cannon GW. ym. Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol 2014; 66(5): 1090–100.
17. Beyer K, Lie SA, Kjellevold M, Dahl L, Brun JG, Bolstad AI. Marine omega-3, vitamin D levels, disease outcome and periodontal status in rheumatoid arthritis outpatients. Nutrition 2018; 55–6: 116–24.
18. Payne JB, Golub LM, Thiele GM, Mikuls TR. The Link Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: A Periodontist's Perspective. Curr Oral Health Rep 2015; 2: 20–9.
19. Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA. Periodontal systemic associations: review of the evidence. J Periodontol 2013; 84(4 Suppl): S8–S19.
20. Cantley MD, Haynes DR, Marino V, Bartold PM. Pre-existing periodontitis exacerbates experimental arthritis in a mouse model. J Clin Periodontol 2011; 38(6): 532–41.
21. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K. ym. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. Arthritis Rheum 2000; 43(1): 30–7.
22. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE. ym. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. J Periodontol 2000; 71(11): 1699–707.
23. Bonfil JJ, Dillier FL, Mercier P, Reviron D, Foti B, Sambuc R. ym. A "case control" study on the role of HLA DR4 in severe periodontitis and rapidly progressive periodontitis. Identification of types and subtypes using molecular biology (PCR.SSO). J Clin Periodontol 1999; 26(2): 77–84.
24. Firatli E, Kantarci A, Cebeci I, Tanyeri H, Sönmez G, Carin M. ym. Association between HLA antigens and early onset periodontitis. J Clin Periodontol 1996; 23(6): 563–6.
25. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J. ym. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. Arthritis Rheum 2006; 54(1): 38–46.
26. Sokolove J, Wagner CA, Lahey LJ, Sayles H, Duryee MJ, Reimold AM. ym. Increased inflammation and disease activity among current cigarette smokers with rheumatoid arthritis: a cross-sectional analysis of US veterans. Rheumatology (Oxford) 2016; 55(11): 1969–77.
27. Catrina AI, Joshua V, Klareskog L, Malmström V. Mechanisms involved in triggering rheumatoid arthritis. Immunol Rev 2016; 269(1): 162–74.
28. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A. ym. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Ann Rheum Dis 2010; 69(1): 70–81.
29. Leite FRM, Nascimento GG, Scheutz F, López R. Effect of Smoking on Periodontitis: A Systematic Review and Meta-regression. Am J Prev Med 2018; 54(6): 831–41.
30. Kotsakis GA, Javed F, Hinrichs JE, Karoussis IK, Romanos GE. Impact of cigarette smoking on clinical outcomes of periodontal flap surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. J Periodontol 2015; 86(2): 254–63.
31. Eriksson K, Nise L, Alfredsson L, Catrina AI, Askling J, Lundberg K. ym. Seropositivity combined with smoking is associated with increased prevalence of periodontitis in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2018; 77(8): 1236–8.
32. Hedström AK, Stawiarz L, Klareskog L, Alfredsson L. Smoking and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Swedish population-based case-control study. Eur J Epidemiol 2018; 33(4): 415–23.
33. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. J Clin Invest 1998; 101(1): 273–81.
34. Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. Inflammation 2004; 28(6): 311–8.
35. Lundberg K, Kinloch A, Fisher BA, Wegner N, Wait R, Charles P. ym. Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase. Arthritis Rheum 2008; 58(10): 3009–19.
36. Bingham CO 3rd, Moni M. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: the evidence accumulates for complex pathobiologic interactions. Curr Opin Rheumatol 2013; 25(3): 345–53.
37. Harvey GP, Fitzsimmons TR, Dhamarpatni AA, Marchant C, Haynes DR, Bartold PM. Expression of peptidylarginine deiminase-2 and -4, citrullinated proteins and anti-citrullinated protein antibodies in human gingiva. J Periodontal Res 2013; 48(2): 252–61.
38. Scher JU, Ubeda C, Equinda M, Khanin R, Buischi Y, Viale A. ym. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2012; 64(10): 3083–94.
39. Bostanci N, Belibasakis GN. Porphyromonas gingivalis: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. FEMS Microbiol Lett 2012; 333(1): 1–9.

40. Potempa J, Pike R, Travis J. Titration and mapping of the active site of cysteine proteinases from Porphyromonas gingivalis (gingipains) using peptidyl chloromethanes. Biol Chem 1997; 378(3–4): 223–30.
41. Kharlamova N, Jiang X, Sherina N, Potempa B, Israelsson L, Quirke AM. ym. Antibodies to Porphyromonas gingivalis Indicate Interaction Between Oral Infection, Smoking, and Risk Genes in Rheumatoid Arthritis Etiology. Arthritis Rheumatol 2016; 68(3): 604–13.
42. Ogrendik M, Kokino S, Ozdemir F, Bird PS, Hamlet S. Serum antibodies to oral anaerobic bacteria in patients with rheumatoid arthritis. MedGenMed 2005; 7(2): 2.
43. Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, Thiele GM, Maziarz E, Cannella AC. ym. Antibody responses to Porphyromonas gingivalis (P. gingivalis) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. Int Immunopharmacol 2009; 9(1): 38–42.
44. Martinez-Martinez RE, Abud-Mendoza C, Patiño-Marin N, Rizo-Rodriguez JC, Little JW, Loyola-Rodriguez JP. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. J Clin Periodontol 2009; 36(12): 1004–10.
45. Moen K, Brun JG, Valen M, Skartveit L, Eribe EK, Olsen I. ym. Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs. Clin Exp Rheumatol 2006; 24(6): 656–63.
46. Témoin S, Chakaki A, Askari A, El-Halaby A, Fitzgerald S, Marcus RE. ym. Identification of oral bacterial DNA in synovial fluid of patients with arthritis with native and failed prosthetic joints. J Clin Rheumatol 2012; 18(3): 117–21.
47. Konig MF, Abusleme L, Reinholdt J, Palmer RJ, Teles RP, Sampson K. ym. Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. Sci Transl Med 2016; 8(369): 369ra176.
48. Scher JU, Bretz WA, Abramson SB. Periodontal disease and subgingival microbiota as contributors for rheumatoid arthritis pathogenesis: modifiable risk factors? Curr Opin Rheumatol 2014; 26(4): 424–9.
49. Graves DT, Corrêa JD, Silva TA. The Oral Microbiota Is Modified by Systemic Diseases. J Dent Res 2019: 98(2): 148–56.
50. Beyer K, Zaura E, Brandt BW, Buijs MJ, Brun JG, Crielaard W. ym. Subgingival microbiome of rheumatoid arthritis patients in relation to their disease status and periodontal health. PLoS One 2018; 13(9): e0202278.
51. Eriksson K, Fei G, Lundmark A, Benchimol D, Lee L, Hu YOO. ym. Periodontal Health and Oral Microbiota in Patients with Rheumatoid Arthritis. J Clin Med 2019; 8(5).
52. Corrêa JD, Saraiva AM, Queiroz-Junior CM, Madeira MF, Duarte PM, Teixeira MM. ym. Arthritis-induced alveolar bone loss is associated with changes in the composition of oral microbiota. Anaerobe 2016; 39: 91–6.
53. Bartold PM, Marino V, Cantley M, Haynes DR. Effect of Porphyromonas gingivalis-induced inflammation on the development of rheumatoid arthritis. J Clin Periodontol 2010; 37(5): 405–11.
54. Eriksson K, Lönnblom E, Tour G, Kats A, Mydel P, Georgsson P. ym. Effects by periodontitis on pristane-induced arthritis in rats. J Transl Med 2016; 14(1): 311.
55. Courbon G, Rinaudo-Gaujous M, Blasco-Baque V, Auger I, Caire R, Mijola L. ym. Porphyromonas gingivalis experimentally induces periodontis and an anti-CCP2-associated arthritis in the rat. Ann Rheum Dis 2019; 78(5): 594–9.
56. Liu YC, Lerner UH, Teng YT. Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. Periodontol 2000 2010; 52(1): 163–206.
57. Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR. Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. J Periodontol 2005; 76(11 Suppl): 2066–74.
58. Havemose-Poulsen A, Sørensen LK, Stoltze K, Bendtzen K, Holmstrup P. Cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. J Periodontol 2005; 76(12): 2276–85.
59. Kaur S, White S, Bartold M. Periodontal Disease as a Risk Factor for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. JBI Libr Syst Rev 2012; 10(42 Suppl): 1–12.
60. Holmstrup P, Nielsen CH. Linkage between periodontal disease and rheumatoid arthritis. Kirjassa: Pedersen A. (toim.). Oral Infections and General Health. Springer International Publishing; 2016. s. 45–51.
61. Kaur S, Bright R, Proudman SM, Bartold PM. Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum 2014; 44(2): 113–22.
62. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A. ym. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. J Periodontol 2009; 80(4): 535–40.
63. Ribeiro J, Leão A, Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. J Clin Periodontol 2005; 32(4): 412–6.
64. Pinho Mde N, Oliveira RD, Novaes AB Jr., Voltarelli JC. Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis and the effect of non-surgical periodontal treatment. Braz Dent J 2009; 20(5): 355–64.
65. Guobis Z, Pacauskiene I, Astramskaite I. General Diseases Influence on Peri-Implantitis Development: a Systematic Review. J Oral Maxillofac Res 2016; 7(3): e5.

Kirjoittajat

Anne Isine Bolstad, DDS, PhD, Professor
Department of Clinical Dentistry, Faculty of Medicine, University of Bergen, Norway
anne.bolstad@uib.no

Anne Havemose Poulsen, DDS, PhD, Head of Clinic and Senior Clinical Instructor Periodontology, Section 1, Department of Odontology, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Denmark

Tülay Yucel-Lindberg, MSc, PhD, Associate professor
Department of Dental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Björn Klinge, DDS, PhD, Professor
Department of Dental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden / Faculty of Odontology, Malmö University, Malmö, Sweden

Palle Holmstrup, DDS, PhD, Professor
Periodontology, Section 1, Department of Odontology, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Denmark

Käännös: **Anna Vuolteenaho**