

Ihmiskehon pintoja peittävät miljardit mikro-organismit, kuten bakteerit, virukset, hiivasienet, arkeonit ja alkueläimet. Niistä käytetään yhteisnimitystä "ihmisen mikrobiomi". Elimistön mikrobiomi on muovautunut isännän ja mikro-organismien vuosimiljoonia kestäneen yhteiselon aikana. Mikrobiomin koostumus vaihtelee huomattavasti elimistön eri osissa kullekin osalle tyypillisten ekologisten ominaisuuksien mukaan.

Molekyyli menetelmien kehittyessä ihmisen mikrobiomin koostumuksesta on saatu yksityiskohtaista tietoa. Suuontelosta on tähän mennessä tunnistettu yli 900 bakteerilajia. Suunterveyttä säätelee suun normaalin mikrobiston ja isännän välinen symbioottinen suhde. Ekologisten häiriöiden seurauksena paikallisessa bakteerikannassa voi kuitenkin tapahtua muutoksia, mikä johtaa dysbioosiin. Dysbioosia pidetään olennaisen tärkeänä parodontitiitin ja kariesin patogeenien kannalta.

On myös esitetty, että suun mikrobisto vaikuttaa yleisterveyteen, ja sen dysbioosi on yhdistetty tiettyihin yleissairauksiin. Vastavasti suun mikrobiston ja isännän symbioottisella suhteella saattaa olla positiivisia, laajalti suuontelon ulkopuolelle ulottuvia vaikutuksia. Tämän katsauksen tarkoituksena on tarkastella uusimpia löydöksiä, jotka osoittavat suun mikrobiston ja yleisterveyden yhteyden, sekä pohtia tämän tutkimusalueen tulevaisuuden näköaloja.



Suun mikrobisto osana ihmisen mikrobistoa: yhteydet yleisterveyteen

Kirjoittaja: Belström D

Ihmiskehon pintoja peittävät miljardit mikro-organismit, kuten bakteerit, virukset, hiivasienet, arkeonit ja alkueläimet. Näitä organismeja nimitetään ihmisen mikrobiomiksi. Pelkästään bakteerien soluja on ihmiselimistössä kymmenkertaisesti enemmän kuin ihmisen omia soluja (1). Elimistön mikrobiston koostumus on isännän ja mikrobien miljoonia vuosia kestäneen yhteiselon tulos, minkä vuoksi ihmiselimistön ja sen sisä- ja ulkopintoja peittävien mikrobien muodostamasta kokonaisuudesta käytetään nykyisin yhteisnimitystä *holobiontti* (2). Terveys – suunterveys mukaan luettuna – perustuu mikrobiston ja isännän immuunijärjestelmän symbioottiseen suhteeseen eli harmoniseen rinnakkaiseloon. Niinpä jommassakummassa tapahtuvat muutokset, kuten bakteeridiversiteetin väheneminen tai ylimitoitettu adaptiivinen immuunireaktio elimistön omaa mikrobistoa kohtaan, voi johtaa dysbioosiin (epätasapainoon), jolloin seurauksena voi olla yleis- tai suunterveyden heikkeneminen sekä sairastuminen.

Vuonna 2007 käynnistyi Yhdysvaltain terveysviraston (NIH) alulle panema, ihmisen mikrobiomia kartoittava Human

Microbiome Project (HMP) -hanke, jonka tavoitteena oli määrittää ihmisen terve mikrobiomi 300 amerikkalaiselta vapaaehtoiselta kerätyistä näytteistä (1, 3). Vuonna 2013 julkaistiin tiedot liittyen 4 788 näytteeseen, jotka oli kerätty yhteensä 242:lta HMP-hankkeeseen osallistuvalla henkilöltä. Näytteet oli otettu useasta kohdasta elimistöä: naisilta 18 kohdasta, miehiltä 15 kohdasta. Näistä näytteistä selvitettiin ensisijaisesti ihmisen terveen mikrobiomin rakennetta, toimintaa ja monimuotoisuutta (4). Tulokset osoittivat, että kussakin elimistön osassa on tietynlainen, juuri sille ominainen mikrobiomi, jonka koostumus ja toiminta kuvastavat kyseisen osan ekologisia ominaisuuksia. Lisäksi todettiin, että mikrobiyhteisön koostumus ja isännän fenotyyppi – esimerkiksi etnisyyden, ikä ja sukupuoli – ovat yhteydessä toisiinsa. Tämä havainto korostaa osaltaan sitä, miten monimutkainen kokonaisuus isännän ja elimistön mikrobiomin välinen symbioosi yleisterveillä henkilöillä on (4). HMP-hankkeen tietoa-neisto on nykyään arvokas työkalu, joka tarjoaa fylogeneettistä – 16S rRNA-alueen monistuksen ja sekvensoinnin avulla tutkittavaa – sekä toiminnallista eli metagen-

omista tietoa elimistön eri osien terveestä viitemikrobiomista. Tähän viitemikrobiomiin voidaan verrata erilaisista yleis- ja suusairauksista kärsiviltä henkilöiltä peräisin olevaa mikrobiomidataa (3).

Viimeksi kuluneen vuosikymmenen aikana mikrobiomin rooli terveydessä ja sairauksissa on noussut nopeasti lisääntyvän mielenkiinnon kohteeksi. Vuonna 2010 PubMed-tietokantaan indeksoitiin kaikkiaan 951 artikkelia, joiden otsikossa esiintyi sana mikrobiomi, mutta vuonna 2018 niiden määrä oli jo kymmenkertainen, 9 050 artikkelia. Suoliston ja suun mikrobiomit ovat ihmiselimestön monimuotoisimmat mikrobiomit, ja niitä onkin tutkittu kaikkein yksityiskohtaisimmin sekä terveyden että sairauksien näkökulmista (5, 6). Teknologian edistyessä uusia menetelmiä on usein ensin käytetty suoliston mikrobiomia koskevissa tutkimuksissa, minkä jälkeen ne on otettu käyttöön myös suun mikrobiomia tarkastelevissa tutkimuksissa. Sekä suolisto että suuontelo ovat osa maha-suolikanavaa, ja niin suoliston kuin suunkin mikrobiomilla on keskeisen tärkeä rooli ruuansulatuksessa (7, 8). Dysbioosi maha-suolikanavan mikrobiomin yhdessä osassa voi näin ollen häiritä muiden osien homeostaasia.

Tässä artikkelissa tarkastellaan aluksi suoliston mikrobiomin ja sen jälkeen suun mikrobiomin roolia yleisen terveydentilan kannalta. Lopuksi pohditaan mikrobiomin muokkaukseen ja siirtoon liittyviä hoitomahdollisuuksia, joiden avulla voitaisiin edistää ja ylläpitää suunterveyttä ja yleisterveyttä. Artikkelissa käytetään taksonomisia termejä, kuten pääjakso, suku ja laji, kuvaamaan suoliston ja suun mikrobiomia koskevien tutkimusten löydöksiä. Pääjakso on hyvin laaja käsite, ja tässä kuvattujen mikro-organismien tarkempi luokittelu tapahtuukin suku- ja lajitasolla.

Suoliston mikrobiomi terveydessä ja sairauksissa

Suoliston mikrobiomi on ihmiselimestön mikrobiomeista monimuotoisin. Se koostuu pääasiassa bakteereista (mikrobeista), joita on tunnistettu jopa 1 500 eri lajia (9). Suolistossa on lisäksi myös arkeoneja, hiivasieniä ja viruksia. Neljä tärkein-

tä bakteerien pääjaksoa ovat bakteroidit (Bacteroidetes), firmikuutit (Firmicutes), aktinobakteerit (Actinobacteria) ja proteobakteerit (Proteobacteria) (9). Suoliston mikrobiston koostumus vaihtelee huomattavasti eri yksilöillä, ja ruokavaliolla ja elämäntavoilla on siihen erittäin suuri vaikutus. Myös perimä vaikuttaa suoliston mikrobiston koostumukseen. Identtisten kaksosten suolistomikrobistojen onkin todettu muistuttavan toisiaan lähemmin kuin sisaruksilla, joiden mikrobistot puolestaan muistuttavat toisiaan enemmän kuin henkilöillä, jotka eivät ole toisilleen sukua (9, 10). Lisäksi elämäntavoilla, erityisesti ravitsemuksella ja ruokailutottumuksilla, on vaikutusta suoliston mikrobiston koostumukseen (8, 11–13). Onkin esitetty, että suolistomikrobisto voidaan jakaa neljään tyypilliseen ekosysteemiin (enterotyyppiin) (14). Enterotyypeistä kolme liittyy terveyteen, ja ne ovat oletettavasti yhteydessä 1) kaikkiruokaiseen ruokavalioon, 2) paljon kasvikuittua sisältävään ruokavalioon sekä 3) paljon proteiinia ja rasvaa sisältävään ruokavalioon. Neljäs enterotyyppi näyttäisi liittyvän suoliston mikrobiston dysbioosiin esimerkiksi tulehdussairauksista ja ripulista kärsivillä potilailla, ja sille on tyypillistä runsas *Escherichia coli* -bakteerien määrä (14). Enterotyyppien käyttö suoliston mikrobiomin koostumuksen määrittelyssä on kuitenkin edelleen melko kiistanalaista (15).

Elimistön sisäiset ja ulkoiset häiriöt aiheuttavat suoliston mikrobistolle jatkuvaa stressiä. Esimerkiksi matkustelu saa aikaan ohimeneviä muutoksia mikrobiston koostumuksessa (16, 17). Myös antibiootit muuttavat sen koostumusta merkittävästi (18). Tuoreen nuorilla aikuisilla tehdyn tutkimuksen mukaan suolistomikrobisto kestää kuitenkin antibiootteja hyvin, sillä kuusi kuukautta antibioottihoidon jälkeen sen koostumus oli palautunut lähes ennalleen (19).

Suoliston mikrobistolla uskotaan olevan keskeisen tärkeä rooli elimistön homeostaasin ja yleisterveiden ylläpitäjänä. Esimerkiksi suolistomikrobiston ja immuunijärjestelmän vuorovaikutusta pidetään adaptiivisen immuunihomeostaasin

kannalta välttämättömänä (20, 21). Suoliston mikrobiston dysbioosin on lisäksi todettu olevan yhteydessä diabetekseen (22–25). Voidaankin olettaa, että symbioottisella suolistomikrobistolla ei ole vaikutuksia ainoastaan maha-suolikanavan terveyteen, vaan myös koko elimistön yleiseen homeostaasiin.

Suun mikrobiomi

Suun mikrobiomi on ihmiselimestön mikrobiomeista toiseksi monimuotoisin. Suun mikrobisto koostuu bakteereista, joita on kaikilla suuontelon pinnoilla, kuten limakalvojen, kielen ja hampaiden pinnalla (7). Tähän mennessä suuontelosta on eristetty yli 900 eri bakteerilajia (26), ja taksonomista tietoa näistä bakteereista on saatavana ihmisen suun mikrobeille omistetusta tietokannasta (Human Oral Microbe Database (HOMD)) (27). Firmikuutit ovat suuontelon bakteerien yleisin pääjakso ja *Streptococcus* yleisin bakteerilaji (28). Suun mikrobistossa on suuria eroja eri ihmisten välillä, samoin kuin saman ihmisen suun eri kohtien välillä (3). Yleisesti ottaen suun eri pintojen mikrobistojen koostumusta muovaavat osittain ekologiset ominaisuudet, mutta osittain myös sisä- ja ulkosyntyiset häiriötekijät (29). Posken limakalvo on tyypillisesti aerobinen ympäristö, jossa epiteeli vaihtuu nopeasti, minkä vuoksi sen mikrobisto on melko yksinkertainen ja koostuu lähinnä *Streptococcus sp.* -bakteereista. Kielen epiteeli puolestaan hilseilee vähemmän, ja sen pinnalla on kryptia, joissa vallitsevat anaerobiset olosuhteet. Tämän vuoksi suuontelon monimuotoisin mikrobisto löytyy juuri kielestä (28).

Ihoon verrattuna suun mikrobistossa on vähemmän yksilöllisiä eroja (3). Suun mikrobistot muistuttavat siis toisiaan enemmän kuin ihon mikrobistot henkilöillä, jotka eivät ole toisilleen sukua. Terveessä suussa eri pintojen mikrobistoissa on kuitenkin yksilöllisiä ominaispiirteitä, jotka säilyvät suhteellisen muuttumattomina niin kauan kuin suu pysyy terveenä (30). Suunterveys perustuu symbioosiin mikrobiston ja isännän immuunijärjestelmän välillä (31, 32). Tämä symbioosi voi häiriintyä erilaisten ekologisten häiriöteki-

jöiden, kuten suuhygienian heikentymisen (33), syljenerityksen vähentymisen (34), tupakoinnin (35, 36) tai epäterveellisen ruokavalion (37, 38) takia, jolloin seurauksena saattaa olla suun mikrobiston dysbioosi. Tällaisilla paikallisen biofilmin koostumuksen muutoksilla on keskeinen rooli kahden merkittävimmän suusairauden, parodontiitin ja kariesin, synnyssä ja etenemisessä (29, 32). Terve symbiootinen suhde suun mikrobiston ja isännän immuunijärjestelmän välillä on näin ollen suunterveyden kannalta olennaisen tärkeä.

Suun mikrobiomi ja yleisterveys

Suun mikrobisto voi heikentää yleisterveyttä monin eri tavoin. Suun mikrobiston bakteerit voivat ensinnäkin päästä verenkiertoon ientulehduksen ja parodontaalikudoksen tulehduksen seurauksena (39, 40), mutta ne voivat levitä myös periapikaalisista infektioista (41). Hoitamaton ta yleistynyt parodontiitti sairastavilla potilailla parodontaalihaavan kokonaispinta-ala voi olla jopa 20 cm², joka vastaa kämmenen pinta-alaa (42). Ei siis ole yllättävää, että potilailla, joilla on hoitamaton parodontiitti, esiintyy hampaiden harjauksen ja hammashoitotoimenpiteiden jälkeen ohimenevää bakteremiaa useammin kuin terveillä verrokeilla (39). Ei myöskään ole yllätys, että hoitamaton parodontiitti sairastavilla on todettu suubakteerien DNA:ta verenkiertoelimistössä, esimerkiksi sydänlöpissä ja ateroskleroosiplakeissa (43, 44). Ilmiö tunnetaan nimellä fokaali-infektioiteoria, ja sen mukaan suun mikrobiston bakteerit pystyvät aiheuttamaan sairauksia elimistön kaukaisissa osissa, mikäli ne onnistuvat pääsemään sinne (45). Fokaali-infektioiteoria ei ole uusi keksintö. Itse asiassa se sai alkunsa jo Hippokrateen näkemyksistä, ja sen katsotaan edelleen selittävän, miten suun mikro-organismien aiheuttama endokardiitti ja keuhkokuume syntyvät (45).

Suun mikrobistolla voi olla myös epäsuoria kielteisiä vaikutuksia yleisterveyteen. Mikrobisto on keskeinen osa suun homeostaasia, joka perustuu mikrobien symbioosiin isännän immuunipuolustuksen kanssa (7). Toisaalta ikenenalaisen mikrobiflooran paikallisilla muutoksilla

on keskeisen tärkeä rooli hampaan kiinnityskudoksia tuhoavan tulehdusprosessin käynnistymisessä ja ylläpitämisessä, mitkä ovat parodontiitin tunnusmerkkejä (32, 46). Parodontiittiin liittyy lisääntynyt yleissairauksien, kuten diabeteksen (47–49) sekä sydän- ja verisuonitautien (50–53), riski. Parodontiitin riittävä hoito parantaa myös diabeteksen (54) sekä sydän- ja verisuonitautien (55, 56) kliinisiä parametreja. Yksi selitys näille löydöksille on, että parodontaalileesioissa syntyvät tulehdusta edistävät sytokiinit voivat vapautua verenkiertoon, jolloin niillä on potilaan kokonaistulehdusstatuksen kannalta kielteinen vaikutus (57). Tämä niin kutsuttua matala-asteista tulehdusta koskeva teoria on vilkkaan tutkimuksen kohteena, ja tutkimukset voivat antaa lisää tietoa suun tulehdusten ja yleisen terveydentilan välisestä mekanismeista. Koska suun mikrobisto osallistuu immuunipuolustusjärjestelmän paikalliseen aktivaatioon, sillä on joka tapauksessa ilmeisen tärkeä rooli matala-asteisessa tulehduksessa, joka on suun tulehdusta ja yleistä terveydentilaa yhdistävä tekijä.

Tämän lisäksi lukuisissa assosiaatiotutkimuksissa on todettu yhteys suun mikrobiston koostumuksen ja erilaisten yleissairauksien välillä. Näissä tapauksissa systeemistä sairautta voidaan pitää suun mikrobistoon kohdistuvana stressitekijänä, jonka seurauksena mikrobisto häiriintyy. Suun mikrobistoa muuttavia systeemisistä sairauksia ovat esimerkiksi diabetes, nivelreuma ja systeeminen lupus erythematosus, ja kuten Silva ja työtoverit katsauksessaan totesivat, mikrobiston häiriintyminen johtuu näissä tapauksissa luultavasti lisääntyneestä IL-17-välitteisestä tulehduksesta (58). Myös ylipainon on todettu muuttavan ikenenalaisen mikrobiston koostumusta tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla (59). Lisäksi tuoreessa tutkimuksessa parodontiittipotilailla havaittiin yhteys ikenenalaisen mikrobiston ja maksakirroosin välillä, mikä saattaa olla seurausta maksakirroosia sairastavien heikentyneestä immuunijärjestelmästä (60). On siis näyttöä siitä, että suun mikrobiston koostumus heijastaa systeemistä sairautta.

Jotkut tutkijat ovat ehdottaneet, että suun mikrobisto voisi toimia erityyppisten syöpien biomerkkiaineena. On esimerkiksi osoitettu, että suun mikrobiston koostumuksen ja suun levyepiteelisyövän levinneisyysasteen välillä on yhteys ja että syövän eteneminen muuttaa mikrobiston koostumusta (61). Tietynlainen kielen mikrobiston koostumus on lisäksi liitetty mahasyöpään, minkä vuoksi on ehdotettu, että kielen mikrobiston tutkimusta voisi mahdollisesti käyttää apuna mahasyövän seulonnassa ja varhaisessa toteamisessa (62). Suun mikrobiston koostumuksella on raportoitu olevan mahdollisia yhteyksiä myös haima- (63), ruokatorvi- (64) ja kolorektaalisyöpään (65). Onkin mahdollista, että suun mikrobistoa käytetään jo lähitulevaisuudessa rutiininaisesti syövän seulontaan.

Niihin runsaslukuisiin tutkimuksiin, jotka käsittelevät suun mikrobiston mahdollista roolia yleissairauksissa, liittyy muutamia sudenkuoppia. Valtaosa näistä tutkimuksista on ensinnäkin poikkeileikkaustutkimuksia, mikä luonnollisesti rajoittaa mahdollisuuksia tehdä syy-seuraussuhteita koskevia johtopäätöksiä. Toiseksi tiedetään, että parodontiitti liittyy moniin systeemiin sairauksiin, mukaan lukien diabetes sekä sydän- ja verisuonitaudit. Näitä systeemisiä sairauksia koskeviin tutkimuksiin sisältyy kuitenkin vain harvoin suun tutkimus, minkä vuoksi tietoa parodontiitin vaikutuksesta näihin sairauksiin ei saada. Kolmanneksi parodontiittilla, diabeteksella ja sydän- ja verisuonitaukeilla on monia yhteisiä riskitekijöitä, kuten tupakointi ja epäterveellinen ruokavalio. Lisäksi tupakointi ja epäterveellinen ruokavalio jo itsessään vaikuttavat suun mikrobistojen, kuten syljen ja ikenenalaisen mikrobiston, koostumukseen. On siis mahdollista, että osan raportoiduista yhteyksistä selittävätkin yhteiset sekoittavat tekijät.

Viime kädessä ei tiedetä, ovatko suun mikrobiston muutokset systeemisten sairauksien edellytys vai seurausta niistä, eli kumpi on muna ja kumpi kana. Tarvitaan siis suurilla populaatioilla toteutettuja pitkäaikaisia pitkittäistutkimuksia, jotta voidaan arvioida, onko suun mikrobiston

ja lisääntyneen systeemisten sairauksien riskin välillä kausaalinen yhteys.

Tulevaisuuden hoitomahdollisuuksia

Suun mikrobisto yleisterveyden ja sairauksien seulonnassa

Suun mikrobistoa voitaisiin mahdollisesti käyttää yleissairauksien seulontaan prekliinisessä vaiheessa. Helposti ja ei-invasiivisesti saatavilla oleva sylkinäyte olisi seulonnan kannalta hyvä vaihtoehto muuntotyypisille suusta otettaville mikrobinäytteille (66, 67). Koska sylki on suuonteloon tullessaan steriiliä (68), sen mikrobisto koostuu suun pinnoilta peräisin olevista bakteereista (28). Useiden löydösten, jotka koskevat syljen mikrobiston suhdetta suunterveyteen ja sairauksiin, voidaan katsoa osoittavan, että sylkinäytteeseen perustuva seulonta soveltuu sairauksien toteamiseen. Erilaisia molekyyli-tekniikoita hyödyntävissä poikkileikkaustutkimuksissa on ensinnäkin todettu, että parodontiittia (69, 70) ja kariesta (71, 72) sairastavien potilaiden syljen mikrobiston koostumus on erilainen kuin terveysilla henkilöillä. Toiseksi pitkäaikaistutkimuksista saatu tieto on osoittanut, että syljen mikrobisto on yksilöllinen (73) ja säilyy terveessä suussa stabiilina ajan kuluessa (30). Kolmanneksi parodontiittipotilailla on todettu, että tiettyjen parodontopatoogeneina pidettyjen bakteerien pitoisuudet ikenen alla ja syljessä korreloivat keskenään (74–77). Lisäksi interventiotutkimuksissa on osoitettu, että syljen mikrobisto heijastaa suun bakteerifloorassa tapahtuvia muutoksia, jotka johtuvat esimerkiksi suuhygienian hoidon lopettamisesta (33) tai konservatiivisesta parodontaalihoidosta (78, 79). Syljen mikrobiston koostumuksen ja suun terveydentilan välillä on siis osoitettu olevan yhteys, mutta tarvitaan lisää tutkimuksia selvittämään, edeltävätkö syljen mikrobiston muutokset suun sairauksien kliinisiä merkkejä vai ovatko löydökset seurausta jo olemassa olevasta suun sairaudesta. Tuoreet tutkimukset ovat tuoneet mielenkiintoista lisävalaistusta teoriaan syljen mikrobiston toiminnallisista profiileista. Näiden tutki-

musten perusteella kaikki terveysiset henkilöt edustavat jotakin sylkiekotypiä, joka voidaan määritellä syljen metabolisen profiilin perusteella ja joka korreloi syljen mikrobiston koostumuksen kanssa (80). Lisäksi metatranskriptomiikka-analyysin tulokset ovat osoittaneet, että parodontiitti- ja kariespotilaiden syljen mikrobisto on erilainen kuin terveysilla henkilöillä (81). Useissa poikkileikkaustutkimuksissa on todettu yhteyksiä syljen mikrobiston ja yleissairauksien, kuten maksakirroosin (82), diabeteksen (83) ja haimasyövän (84) välillä. Tällä hetkellä tarvitaan kuitenkin laajoja prospektiivisiä pitkittäistutkimuksia, jotta voitaisiin arvioida, kuinka tehokasta yleissairauksien sylkinäytteisiin perustuva seulonta todella on.

Suun mikrobiomin muokkaus

Koska suunterveys perustuu suun mikrobiston ja isännän väliseen symbioosiin (85), on syytä olettaa, että suun homeostaasi heijastaa yleistä terveydentilaa. Esimerkiksi jotkut suun bakteerilajit saattavat osallistua verenpaineen säätelyyn, koska ne pystyvät pelkistämään epäorgaanista nitraattia nitriitiksi ja typpioksidiksi (86). On siis mahdollista, että muokkaamalla suun mikrobistoa voitaisiin vaikuttaa yleiseen terveydentilaan. Suun mikrobiston koostumusta voidaan muokata sekä suoraan että epäsuorasti. Teoriassa mikrobistoa on mahdollista muokata suoraan joko probioottien tai mikrobien siirron avulla, kun taas epäsuora muokkaaminen tapahtuu ekologisia olosuhteita muuttamalla. Tutkimuksissa probioottien käytöllä on terveysilla henkilöillä saavutettu määrällisiä muutoksia suun mikrobistossa (87), mutta suun mikrobiston siirtoja ei vielä ole tehty. Ulosteesiirtoja sen sijaan käytetään jo uusiutuvan *Clostridium difficile*-infektion hoidossa (88). Suun mikrobistoa voidaan muokata epäsuorasti myös hillitsemällä tulehdusta (89), mikä on osoitettu käyttämällä resolviinia (resolvin E1) kani- (90) ja rottamalleissa (91). On siis mahdollista, että tulevaisuudessa suun sairauksia ja yleissairauksia ehkäistään ja hoidetaan muokkaamalla suun mikrobistoa suoraan ja epäsuorasti. Tarvitaan kui-

tenkin vielä paljon tutkimusta, ennen kuin tällaiset hoitomuodot voidaan ottaa rutiinikäyttöön hammaslääkärin vastaanotolla.

Johtopäätökset

Uusien, kehittyneiden molekyyli-tekniikoiden avulla on saatu paljon arvokasta tietoa siitä, miten suun mikrobisto liittyy suun terveyteen ja sairauksiin. Niinpä nykyisin tiedetään, että parodontiitille ja kariekselle on ominaista suun mikrobiston dysbioosi, ei niinkään tiettyjen suubakteerien läsnäolo tai niiden puuttuminen. On mahdollista, että suun mikrobiston koostumus heijastaa yleisterveyttä tai vaikuttaa siihen. Tarvitaan kuitenkin vielä laajoja pitkittäistutkimuksia, jotta asiasta saadaan selvyyttä. ■

The oral microbiota as part of the human microbiota – links to general health

The human body is covered by billions of microorganisms, including bacteria, virus, fungi, archaea and protozoa, which are collectively referred to as the human microbiome. The composition of the resident microbiome is shaped through millions of years of co-evolution with the host, with substantial site-specific variations due to characteristic ecological properties at each body site.

During the latest decades the development of sophisticated molecular methods has provided deep insight into the composition of the human microbiome, and today more than 900 different bacterial species have been identified from the oral cavity. Oral health is shaped by a symbiotic relationship between the resident oral microbiota and the host. However, local bacterial alterations, as a consequence of ecological perturbations, may result in dysbiosis, which is considered to be critical in the pathogenesis of the two major oral diseases, periodontitis and dental caries.

The composition of the oral microbiota has also been suggested to influence the general health status, and dysbiosis of the oral microbiota has been linked to general medical diseases, such as cardiovascular diseases, diabetes and cancer. Therefore,

a symbiotic relationship between the oral microbiota and the host may potentially have positive effects reaching far beyond

the borders of the oral cavity.

The purpose of the present review paper is to address the latest findings link-

ing the oral microbiota with general health status, and to discuss future perspectives of this area of research. ■

Kirjallisuus

1. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature* 2007; 449(7164): 804–10.
2. Salviucci E. Microbiome, holobiont and the net of life. *Crit Rev Microbiol* 2016; 42(3): 485–94.
3. Gevers D, Knight R, Petrosino JF, Huang K, McGuire AL, Birren BW. ym. The Human Microbiome Project: a community resource for the healthy human microbiome. *PLoS Biol* 2012; 10(8): e1001377.
4. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486(7402): 207–14.
5. Caporaso JG, Lauber CL, Costello EK, Berg-Lyons D, Gonzalez A, Stombaugh J. ym. Moving pictures of the human microbiome. *Genome Biol* 2011; 12(5): R50.
6. Cox MJ, Cookson WO, Moffatt MF. Sequencing the human microbiome in health and disease. *Hum Mol Genet* 2013; 22(R1): R88–94.
7. Kilian M, Chapple IL, Hannig M, Marsh PD, Meuric V, Pedersen AM. ym. The oral microbiome - an update for oral healthcare professionals. *Br Dent J* 2016; 221(10): 657–66.
8. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* 2011; 474(7351): 327–36.
9. Turnbaugh PJ, Quince C, Faith JJ, McHardy AC, Yatsunenko T, Niaz F. ym. Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(16): 7503–8.
10. Tims S, Derom C, Jonkers DM, Vlietinck R, Sarris WH, Kleerebezem M. ym. Microbiota conservation and BMI signatures in adult monozygotic twins. *ISME J* 2013; 7(4): 707–17.
11. Cofillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le CE. ym. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature* 2013; 500(7464): 585–8.
12. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G. ym. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500(7464): 541–6.
13. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S. ym. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012; 488(7410): 178–84.
14. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR. ym. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473(7346): 174–80.
15. Costea PI, Hildebrand F, Arumugam M, Backhed F, Blaser MJ, Bushman FD. ym. Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nat Microbiol* 2018; 3(1): 8–16.
16. Riddle MS, Connor BA. The Traveling Microbiome. *Curr Infect Dis Rep* 2016; 18(9): 29.
17. Youmans BP, Ajami NJ, Jiang ZD, Campbell F, Wadsworth WD, Petrosino J. ym. Characterization of the human gut microbiome during travelers' diarrhea. *Gut Microbes* 2015; 6(2): 110–9.
18. Ianaro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil. *Gut* 2016; 65(11): 1906–15.
19. Pallega A, Mikkelsen KH, Forslund SK, Kashani A, Allin KH, Nielsen T. ym. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol* 2018; 3(11): 1255–65.
20. Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature* 2016; 535(7610): 75–84.
21. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature* 2012; 489(7415): 231–41.
22. Wen L, Ley RE, Volchkov PY, Stranges PB, Avanesyan L, Stonebraker AC. ym. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature* 2008; 455(7216): 1109–13.
23. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F. ym. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490(7418): 55–60.
24. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B. ym. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013; 498(7452): 99–103.
25. Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, Hyötyläinen T, Nielsen T, Jensen BA. ym. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature* 2016; 535(7612): 376–81.
26. Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA. ym. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol* 2001; 183(12): 3770–83.
27. Chen T, Yu WH, Izard J, Baranova OV, Lakshmanan A, Dewhirst FE. The Human Oral Microbiome Database: a web accessible resource for investigating oral microbe taxonomic and genomic information. *Database (Oxford)* 2010; 2010: baq013.
28. Segata N, Haake SK, Mannon P, Lemon KP, Waldron L, Gevers D. ym. Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples. *Genome Biol* 2012; 13(6): R42.
29. Marsh PD, Zaura E. Dental biofilm: ecological interactions in health and disease. *J Clin Periodontol* 2017; 44 Suppl 18: S12–S22.
30. Hall MW, Singh N, Ng KF, Lam DK, Goldberg MB, Tenenbaum HC. ym. Inter-personal diversity and temporal dynamics of dental, tongue, and salivary microbiota in the healthy oral cavity. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2017; 3: 2.
31. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol* 2018; 16(12): 745–59.
32. Sanz M, Beighton D, Curtis MA, Cury JA, Di-gel, Dommisch H. ym. Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2017; 44 Suppl 18: S5–S11.
33. Belström D, Sembler-Møller ML, Grande MA, Kirkby N, Cotton SL, Paster BJ. ym. Impact of Oral Hygiene Discontinuation on Supragingival and Salivary Microbiomes. *JDR Clin Trans Res* 2018; 3(1): 57–64.
34. Almstahl A, Carlén A, Eliasson L, Lingström P. Lactobacillus species in supragingival plaque in subjects with hyposalivation. *Arch Oral Biol* 2010; 55(3): 255–9.
35. Shchipkova AY, Nagaraja HN, Kumar PS. Subgingival microbial profiles of smokers with periodontitis. *J Dent Res* 2010; 89(11): 1247–53.
36. Fullmer SC, Preshaw PM, Heasman PA, Kumar PS. Smoking cessation alters subgingival microbial recolonization. *J Dent Res* 2009; 88(6): 524–8.
37. Hansen TH, Kern T, Bak EG, Kashani A, Allin KH, Nielsen T. ym. Impact of a vegan diet on the human salivary microbiota. *Sci Rep* 2018; 8(1): 5847.
38. Keller MK, Kressler CA, Belström D, Twetman S, Tanner ACR. Oral microbial profiles of individuals with different levels of sugar intake. *J Oral Microbiol* 2017; 9(1): 1355207.
39. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006; 33(6): 401–7.
40. Damgaard C, Magnussen K, Enevold C, Nilsen M, Tolker-Nielsen T, Holmstrup P. ym. Viable bacteria associated with red blood cells and plasma in freshly drawn blood donations. *PLoS One* 2015; 10(3): e0120826.
41. Parahitiyawa NB, Jin LJ, Leung WK, Yam WC, Samaranyake LP. Microbiology of odontogenic bacteremia: beyond endocarditis. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22(1): 46–64.
42. Hujoel PP, White BA, Garcia RI, Listgarten MA. The dentogingival epithelial surface area revisited. *J Periodontol Res* 2001; 36(1): 48–55.
43. Mougeot JC, Stevens CB, Paster BJ, Brennan MT, Lockhart PB, Mougeot FK. Porphyromonas gingivalis is the most abundant species detected in coronary and femoral arteries. *J Oral Microbiol* 2017; 9(1): 1281562.
44. Armingohar Z, Jørgensen JJ, Kristoffersen AK, Abesha-Belay E, Olsen I. Bacteria and bacterial DNA in atherosclerotic plaque and aneurysmal wall biopsies from patients with and without periodontitis. *J Oral Microbiol* 2014; 6.
45. Kumar PS. Oral microbiota and systemic disease. *Anaerobe* 2013; 24: 90–3.
46. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet* 2005; 366(9499): 1809–20.
47. Demmer RT, Jacobs DR Jr., Desvarieux M. Periodontal disease and incident type 2 dia-

- betes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study. *Diabetes Care* 2008; 31(7): 1373–9.
48. Demmer RT, Holffreter B, Desvarieux M, Jacobs DR Jr., Kerner W, Nauck M. ym. The influence of type 1 and type 2 diabetes on periodontal disease progression: prospective results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care* 2012; 35(10): 2036–42.
49. Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7(12): 738–48.
50. Tonetti MS, Van Dyke TE. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAPWorkshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol* 2013; 84 Suppl 4S: S24–S29.
51. Geismar K, Stoltze K, Sigurd B, Gynzelberg F, Holmstrup P. Periodontal disease and coronary heart disease. *J Periodontol* 2006; 77(9): 1547–54.
52. Rydén L, Buhlin K, Ekstrand E, de Faire U, Gustafsson A, Holmer J. ym. Periodontitis Increases the Risk of a First Myocardial Infarction: A Report From the PAROKRANK Study. *Circulation* 2016; 133(6): 576–83.
53. Hansen GM, Egeberg A, Holmstrup P, Hansen PR. Relation of Periodontitis to Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality (from a Danish Nationwide Cohort Study). *Am J Cardiol* 2016; 118(4): 489–93.
54. Sgolastra F, Severino M, Pietropaoli D, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of periodontal treatment to improve metabolic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Periodontol* 2013; 84(7): 958–73.
55. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M. ym. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007; 356(9): 911–20.
56. Orlandi M, Suvan J, Petrie A, Donos N, Masi S, Hingorani A. ym. Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2014; 236(1): 39–46.
57. Holmstrup P, Damgaard C, Olsen I, Klinge B, Flyvbjerg A, Nielsen CH. ym. Comorbidity of periodontal disease: two sides of the same coin? An introduction for the clinician. *J Oral Microbiol* 2017; 9(1): 1332710.
58. Graves DT, Corrêa JD, Silva TA. The Oral Microbiota Is Modified by Systemic Diseases. *J Dent Res* 2019; 98(2): 148–56.
59. Tam J, Hoffmann T, Fischer S, Bornstein S, Gräßler J, Noack B. Obesity alters composition and diversity of the oral microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus independently of glycemic control. *PLoS One* 2018; 13(10): e0204724.
60. Jensen A, Ladegaard Grønkvær L, Holmstrup P, Vilstrup H, Kilian M. Unique subgingival microbiota associated with periodontitis in cirrhosis patients. *Sci Rep* 2018; 8(1): 10718.
61. Yang CY, Yeh YM, Yu HY, Chin CY, Hsu CW, Liu H. ym. Oral Microbiota Community Dynamics Associated With Oral Squamous Cell Carcinoma Staging. *Front Microbiol* 2018; 9: 862.
62. Wu J, Xu S, Xiang C, Cao Q, Li Q, Huang J. ym. Tongue Coating Microbiota Community and Risk Effect on Gastric Cancer. *J Cancer* 2018; 9(21): 4039–48.
63. Michaud DS, Izard J. Microbiota, oral microbiome, and pancreatic cancer. *Cancer J* 2014; 20(3): 203–6.
64. Peters BA, Wu J, Pei Z, Yang L, Purdue MP, Freedman ND. ym. Oral Microbiome Composition Reflects Prospective Risk for Esophageal Cancers. *Cancer Res* 2017; 77(23): 6777–87.
65. Flemer B, Warren RD, Barrett MP, Cisek K, Das A, Jeffery IB. ym. The oral microbiota in colorectal cancer is distinctive and predictive. *Gut* 2018; 67(8): 1454–63.
66. Giannobile WV, Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong DT. Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions. *Periodontol* 2000 2009; 50: 52–64.
67. Yoshizawa JM, Schafer CA, Schafer JJ, Farrell JJ, Paster BJ, Wong DT. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26(4): 781–91.
68. Schröder SA, Bardow A, Eickhardt-Dalbøge S, Johansen HK, Homøe P. Is parotid saliva sterile on entry to the oral cavity? *Acta Otolaryngol* 2017; 137(7): 762–4.
69. Paju S, Pussinen PJ, Suominen-Taipale L, Hyvönen M, Knuuttila M, Könönen E. Detection of multiple pathogenic species in saliva is associated with periodontal infection in adults. *J Clin Microbiol* 2009; 47(11): 235–8.
70. Griffen AL, Beall CJ, Campbell JH, Firestone ND, Kumar PS, Yang ZK. ym. Distinct and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing. *ISME J* 2012; 6(6): 1176–85.
71. Yang F, Zeng X, Ning K, Liu KL, Lo CC, Wang W. ym. Saliva microbiomes distinguish caries-active from healthy human populations. *ISME J* 2012; 6(1): 1–10.
72. Crielaard W, Zaura E, Schuller AA, Huse SM, Montijn RC, Keijser BJ. Exploring the oral microbiota of children at various developmental stages of their dentition in the relation to their oral health. *BMC Med Genomics* 2011; 4: 22.
73. Leake SL, Pagni M, Falquet L, Taroni F, Greub G. The salivary microbiome for differentiating individuals: proof of principle. *Microbes Infect* 2016; 18(6): 399–405.
74. Haririan H, Andrukhov O, Bertl K, Lettner S, Kierstein S, Moritz A. ym. Microbial analysis of subgingival plaque samples compared to that of whole saliva in patients with periodontitis. *J Periodontol* 2014; 85(6): 819–28.
75. Boutaga K, Savelkoul PH, Winkel EG, Van Winkelhoff AJ. Comparison of subgingival bacterial sampling with oral lavage for detection and quantification of periodontal pathogens by real-time polymerase chain reaction. *J Periodontol* 2007; 78(1): 79–86.
76. He J, Huang W, Pan Z, Cui H, Qi G, Zhou X. ym. Quantitative analysis of microbiota in saliva, supragingival, and subgingival plaque of Chinese adults with chronic periodontitis. *Clin Oral Investig* 2012; 16(6): 1579–88.
77. Nickles K, Scharf S, Rölke L, Dannewitz B, Eickholz P. Comparison of Two Different Sampling Methods for Subgingival Plaque: Subgingival Paper Points or Mouthrinse Sample? *J Periodontol* 2017; 88(4): 399–406.
78. Kageyama S, Takeshita T, Asakawa M, Shibata Y, Takeuchi K, Yamanaka W. ym. Relative abundance of total subgingival plaque-specific bacteria in salivary microbiota reflects the overall periodontal condition in patients with periodontitis. *PLoS One* 2017; 12(4): e0174782.
79. Belstrøm D, Grande MA, Sembler-Møller ML, Kirkby N, Cotton SL, Paster BJ. ym. Influence of periodontal treatment on subgingival and salivary microbiotas. *J Periodontol* 2018; 89(5): 531–9.
80. Zaura E, Brandt BW, Prodan A, Teixeira de Mattos MJ, Imangaliyev S, Kool J. ym. On the ecosystemic network of saliva in healthy young adults. *ISME J* 2017; 11(5): 1218–31.
81. Belstrøm D, Constanças F, Liu Y, Yang L, Drautz-Moses DI, Schuster SC. ym. Metagenomic and metatranscriptomic analysis of saliva reveals disease-associated microbiota in patients with periodontitis and dental caries. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2017; 3: 23.
82. Bajaj JS, Betrapally NS, Hylemon PB, Heuman DM, Daita K, White MB. ym. Salivary microbiota reflects changes in gut microbiota in cirrhosis with hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2015; 62(4): 1260–71.
83. Sabharwal A, Ganley K, Miecznikowski JC, Haase EM, Barnes V, Scannapieco FA. The salivary microbiome of diabetic and non-diabetic adults with periodontal disease. *J Periodontol* 2019; 90(1): 26–34.
84. Torres PJ, Fletcher EM, Gibbons SM, Bouvet M, Doran KS, Kelley ST. Characterization of the salivary microbiome in patients with pancreatic cancer. *PeerJ* 2015; 3: e1373.
85. Rosier BT, Marsh PD, Mira A. Resilience of the Oral Microbiota in Health: Mechanisms That Prevent Dysbiosis. *J Dent Res* 2018; 97(4): 371–80.
86. Bryan NS, Tribble G, Angelov N. Oral Microbiome and Nitric Oxide: the Missing Link in the Management of Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19(4): 33.
87. Dassi E, Ferretti P, Covello G, Bertorelli R, Denti MA, De Sanctis V. ym. The short-term impact of probiotic consumption on the oral cavity microbiome. *Sci Rep* 2018; 8(1): 10476.
88. Zipursky JS, Sidorsky TI, Freedman CA, Sidorsky MN, Kirkland KB. Patient attitudes toward the use of fecal microbiota transplantation in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2012; 55(12): 1652–8.
89. Mark BP, Van Dyke TE. Host modulation: controlling the inflammation to control the infection. *Periodontol* 2000 2017; 75(1): 317–29.
90. Hasturk H, Kantarci A, Goguet-Surmenian E, Blackwood A, Andry C, Serhan CN. ym. Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo. *J Immunol* 2007; 179(10): 7021–9.
91. Lee CT, Teles R, Kantarci A, Chen T, McCafferty J, Starr JR. ym. Resolvin E1 Reverses Experimental Periodontitis and Dysbiosis. *J Immunol* 2016; 197(7): 2796–806.

Kirjoittaja

Daniel Belstrøm

Associate professor, DDS, PhD, dr. odont, Department of Odontology, Section for Periodontology and Microbiology, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen

Käännös: Anna Vuolteenaho

Suun kroonisten infektioiden yhteys sydän- ja verisuonitauteihin on todettu useissa laajoissa epidemiologisissa tutkimuksissa. Eniten näyttöä on parodontiitin ja ateroskleroosin yhteydestä, ja parodontiitti onkin tunnustettu sydän- ja verisuonisairauksien itsenäiseksi riskitekijäksi. Yhteys parodontiitin ja sydäntautiriskin välillä on riippumaton sekoittavista tekijöistä.

Suun bakteereita ja niiden osia saattaa kulkeutua parodontiittipotilaan tulehtuneiden ientaskujen kautta verenkiertoon. Valtimon seinämässä parodontiittipatogeenilla on useita ateroskleroosia kiihdyttäviä vaikutuksia. Parodontiitti aiheuttaa myös systeemisen matala-asteisen tulehduksen, joka osaltaan edistää ateroskleroosin kehittymistä. Lisäksi parodontiitti vaikuttaa epäsuotuisasti veren rasva-ainepitoisuuksiin ja muuttaa elimistön hormonaalista säätelyä. Myös eräät geneettiset tekijät saattavat altistaa sekä parodontiitille että sydän- ja verisuonisairauksille.

Interventiotutkimukset ovat osoittaneet, että sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöihin on mahdollista vaikuttaa asianmukaisella parodontologisella hoidolla. Hoidon on osoitettu parantavan plasman inflammatoristen, tromboottisten ja metabolisten merkkiaineiden tasoja sekä kohentavan verisuonten endoteelin toimintaa. Näin ollen parodontologinen hoito on hyödyllistä myös yleisterveyden kannalta.



Suun infektioiden yhteys sydän- ja verisuonisairauksiin

Kirjoittajat: Salminen A, Kopra E, Lahdentausta L, Liljestrand J, Paju S

Suun kroonisiin infektioihin kuuluvat karies, parodontiitti, apikaalinen parodontiitti, perikoronitiitti ja limakalvoinfektiot. Eniten tutkimusnäyttöä on parodontiitin ja sydän- ja verisuonisairauksien yhteydestä. Myös apikaalisen parodontiitin merkitystä mahdollisena sydäntautien riskitekijänä on viime vuosina tutkittu, ja aiheesta on tässä teemanumerossa oma artikkelinsa (ks. Sebring ym.)

Sekä parodontiitissa että ateroskleroottisissa sydänsairauksissa krooninen tulehdusreaktio eli inflammatio ja soluvälialueen hajotus ovat tärkeitä taudin kehittymisessä ja etenemisessä. Ateroskleroosissa eli valtimonkovettumataudissa rasva-aineet kertyvät verisuonen seinämään, johon muodostuu ateroskleroottinen plakki. Plakissa vallitseva krooninen tulehdus myötävaikuttaa sen kasvuun ja repeämiseen. Paikallinen tulehdus voi myös vaurioittaa verisuonten endoteelia ja aiheuttaa verihyytymiä. Kasvaessaan suuremmaksi ateroskleroottinen plakki pyrkii aggressiivisesti muuttamaan muotoaan, jotta verisuonen sisämitta ei pienene merkittävästi ja verenkierto pysyisi turvattuna. Plakin muotoutuminen kuitenkin heikentää sitä ja altistaa sen repeämiselle. Vauriokohtaan syntyy paikallinen verihyytymä, joka saattaa tukkia valtimon jopa kokonaan. Ateroskleroottisen plakin repeäminen johtaa

sydän- ja verisuonitautitapahtumaan, esimerkiksi sydäninfarktiin.

Suun infektioiden ja sydän- ja verisuonisairauksien yhteys on todettu useissa laajoissa pitkittäis- ja poikkileikkaustutkimuksissa. Suomalaiset tutkimusryhmät julkaisivat maailman ensimmäiset tutkimukset aiheesta 1980-luvun loppupuolella (1, 2). Mattilan ja työryhmän tutkimuksessa havaittiin, että suunterveys oli selvästi heikompi sydäninfarktiin sairastuneilla potilailla kuin kontrolliväestöllä, vaikka tutkittavien ikä, sosiaaliluokka, tupakointi, veren rasva-arvot ja diabetes otettiin huomioon analyyseissa (1). Syrjäsen ja työtoverien tutkimuksessa taas todettiin, että parodontiittia, periapikaalisia leesiöitä ja perikoronitiittia esiintyy enemmän aivoinfarktiin sairastuneilla nuorilla ja keski-ikäisillä potilailla kuin terveillä verrokeilla (2).

Parodontiitti on tunnustettu sydän- ja verisuonisairauksien itsenäiseksi riskitekijäksi (3). Syy-seuraussuhteesta eli kausa-liteetista voidaan lääketieteessä kuitenkin puhua vasta, kun tietyt tarkasti määritetyt kriteerit täyttyvät (4). Sitä käsitystä, että parodontiitin ja sydäntautien välillä vallitsee syy-seuraussuhde, puoltavat johdonmukaiset tutkimustulokset, uskottavat selitysmallit ja runsas kokeellinen näyttö. Jotta kausa-liteetti voitaisiin todeta, vaadit-

taisiin kuitenkin vielä vahvempaa tieteellistä näyttöä esimerkiksi ajallisesta suhteesta eli siitä, että parodontiitti ilmenee ennen sydänsairautta.

Suun infektiokuormaa on kuvattu erilaisilla indekseillä, joista osa huomioi marginaalisen ja apikaalisen parodontiitin lisäksi esimerkiksi kariksen, perikoronitiin ja jäännösjuuret. Näillä infektiokuormaindeksillä on poikkileikkaustutkimuksissa havaittu olevan yhteys sepelvaltimotautiin (5, 6). Lapsuusiän suun infektiokuorma, joka laskettiin kariksen ja ientulehduksen perusteella, yhdistyi kaulavaltimon seinämän paksuuteen ja verisuonitautiriskitekijöiden määrään aikuisiällä 27 vuotta kestäneessä seurantatutkimuksessa (7). Myös suun limakalvosairauksien yhteydestä sydän- ja verisuonitauteihin on saatu viitteitä (8). Esimerkiksi suun hiivasieni-infektioilla on mahdollisesti systeemisiä vaikutuksia, sillä proteesistomatiitin hoidon on osoitettu parantavan valtimoiden toimintaa (9). Parodontiitin ohella myös muut suun infektiotautit saattavat siis lisätä sydänsairauksien riskiä samankaltaisilla mekanismeilla kuin parodontiitti.

Suun kroonisten infektioiden ja sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijät

Suun kroonisilla infektioilla ja sydän- ja verisuonisairauksilla on useita yhteisiä riskitekijöitä, jotka muokkaavat yksilön alttiutta näille sairauksille. Yleisesti tunnettuihin yksilöllisiin riskitekijöihin lukeutuvat korkea ikä, miessukupuoli, tupakointi, runsas alkoholin kulutus, matala sosioekonominen asema, diabetes, lihavuus, metabolinen oireyhtymä, ravitsemukseen liittyvät tekijät ja stressi (10, 11). Lisäksi parodontiitin ja sydän- ja verisuonitautien geneettisissä profiileissa on osoitettu olevan yhteneväisyyksiä, ja tulevaisuudessa pystytään todennäköisesti paljastamaan vielä toistaiseksi tuntemattomia yhteisiä riskitekijöitä. Tupakointi on sekä parodontiitin että sydän- ja verisuonitautien merkittävä riskitekijä. Sillä on vaikutusta muun muassa verenkiertoon, mikrobiomiin, neutrofilien toimintaan ja sytokiinien tuotantoon sekä kudosten pa-

Kliininen merkitys

Parodontiitin ja yleisterveyden välisestä yhteydestä on jo vahvaa näyttöä, ja parodontiitti onkin tunnustettu sydän- ja verisuonisairauksien itenäiseksi riskitekijäksi. Muiden suun infektioiden vaikutus sydänterveysteen sijaan vaatii lisää tutkimusta. Tulehdusreaktio eli inflammatio on tärkeä yhdistävä tekijä suun infektioiden ja kardiovaskulaaristen sairauksien välillä.

Parodontologisella hoidolla on todistettavasti yleisterveyttä hyödyttäviä vaikutuksia. Yksilöllisten riskitekijöiden tunnistaminen sekä parodontiitin ennaltaehkäisy, varhaisdiagnostiikka ja varhainen hoito edistävät myös sydänterveyttä. Suun, hampaiden ja hampaan kiinnityskudosten pitäminen infektiopainona on siten tärkeää.

ranemispotentiaaliin (12).

Epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu, että parodontiitti lisää useiden systeemisaireuksien, kuten diabeteksen, sydän- ja verisuonitautien sekä nivelreuman, riskiä (13). Lihavuuden tulehdusta kiihdyttävä vaikutus saattaa osaltaan selittää havaittuja yhteyksiä parodontaalisaireuksien ja sydän- ja verisuonitautien välillä (13). Myös diabetekseen liittyvät muutokset esimerkiksi neutrofilien ja makrofagien toiminnassa, sytokiinien erityksessä ja haavan paranemisessa altistavat sekä parodontiitille että sydän- ja verisuonisairauksille (14). Lisäksi eräät geneettiset riskitekijät saattavat olla näissä sairauksissa samoja. Esimerkiksi *VAMP8*-geenin tietty muoto liittyy sekä parodontiittiin että sepelvaltimotautiin (15). Kyseinen geeni vaikuttaa muun muassa sytokiinien eritykseen, glukoosiaineenvaihduntaan, veren hyytymiseen ja haavan paranemiseen. Nämä prosessit ovat tärkeitä sekä parodontiitin että sydän- ja verisuonisairauksien tautimekanismeissa.

Parodontiitti yhdistyy sydän- ja verisuonisairauksiin monilla mekanismeilla

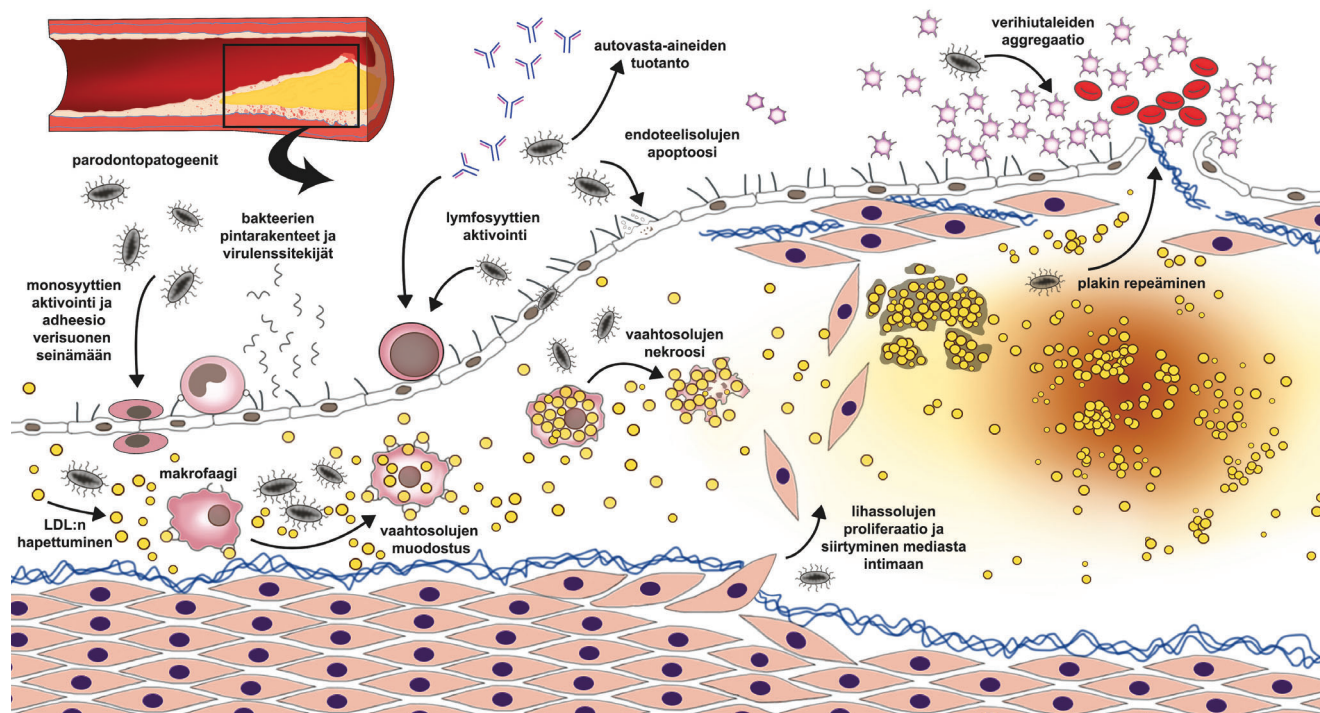
Parodontiitin yhteyttä sydän- ja verisuonisairauksiin on selitetty lukuisilla mekanismeilla, jotka voidaan karkeasti jaotella suoriin ja epäsuoriin. Suoriin mekanismeihin lukeutuvat parodontiittibakteerien sekä niiden virulenssitekijöiden vaikutukset verisuonten seinämissä. Epäsuoriin mekanismeihin kuuluvat parodontiitin aiheuttama systeeminen tulehdustila ja

aineenvaihdunnalliset muutokset.

Parodontiitin kehittyessä suun mikrobiomi muuttuu patogeeniseen suuntaan. Monimuotoinen dysbioottinen bakteeriyhdyskunta aiheuttaa paikallisen tulehdusvasteen yliaktivaation ja houkuttelee paikalle proteolyttisiä entsyymejä erittäviä neutrofiileja, mikä johtaa parodontiumin kudostuhoon. Parodontiitissa proinflammatoristen sytokiinien, kuten tuumorinekroositekijä (TNF) α :n, interleukiini (IL) 1β :n ja IL-6:n, tuotanto on lisääntynyt. Näiden sytokiinien systeemivaikutuksena on se, että maksan akuutin faasin tulehdusvälittäjäaineiden, kuten C-reaktiivisen proteiinin (CRP), tuotanto lisääntyy. (16.)

Krooniset infektiot, kuten parodontiitti, lisäävät matala-asteista systeemistä tulehdusta. Tämä tunnetusti edistää valtimonkovettumataudin kehittymistä eli ateroskleroottisten plakkien muodostumista valtimoiden seinämissä, mikä puolestaan lisää riskiä veritulpan muodostumiseen, sepelvaltimotautiin ja sydäninfarktiin (17, 18). Kehon aineenvaihdunnan muutoksiin saattavat vaikuttaa myös hormonitasojen vaihtelut. Esimerkiksi leptiinitasojen on havaittu olevan koholla sekä parodontiitissa että sepelvaltimotautipotilailla, ja tämä saattaa häiritä muun muassa immuunivastetta, rasva-aineenvaihduntaa ja luun uusiutumista (19).

Suun bakteereita kulkeutuu verenkiertoon päivittäisissä toimissa, kuten syödessä ja hampaita harjattaessa. Jotkin parodontiittipatogeenit, kuten *Porphyromonas gingivalis*, väistävät immuunijärjestelmää tunkeutumalla endoteelisoluihin, makro-



Kuva 1. Kaavakuva parodontiittipatogeenien mahdollisista vaikutuksista ateroskleroottisen plakin kehittymiseen. Parodontiittipotilailla bakteereita sekä niiden pintarakenteita ja virulenssitekijöitä kulkeutuu verenkierroon tulehtuneista ientaskuista. Verisuonen seinämässä niillä on useita ateroskleroottista prosessia kiihdyttäviä ominaisuuksia.

fageihin ja dendriittisoluihin. Bakteerit siirtyvät valtimon seinämään joko irtoisina verenkierrosta tai valkosoluihin piiloutuneina (16). Valtimon seinämässä niillä on useita ateroskleroosia edistäviä vaikutuksia: ne lisäävät monosyyttien aktiivisuutta, endoteelisolujen adheesiomolekyylien tuotantoa, LDL-lipoproteiinien hapettumista, vaahtosolujen muodostumista verisuonten seinämissä, sileiden lihassolujen lisääntymistä ja endoteelisolujen apoptoosia (20). Ateroskleroottisista plakeista on löydetty eläviä parodontiittipatogeenia, ja lukuisat *in vitro*- ja eläinkokeet osoittavat, että ne osallistuvat tautiprosessiin (20). Parodontiittipatogeenien vaikutusta verisuonen seinämässä on havainnollistettu kuvassa 1.

Verenkierroon päätyy myös patogeeneja virulenssitekijöitä, kuten proteaaseja, adheesiineja ja lektiineja. Tiedetään esimerkiksi, että *P. gingivaliksen* proteaasi gingipain muuntelee immuunivastetta ja lisää verihyytymien aggregaatiota (16, 20). Gramnegatiivisten bakteerien proinflammatorinen pintarakenne lipopolysakkaridi (LPS, endotoksiini) on tunnettu ateroskle-

roosin riskitekijä, joka aktivoi immunologisen vasteen esimerkiksi sitoutumalla Tollin kaltaiseen reseptoriin 4. Suun infektiot saattavat kohottaa endotoksemian eli veren LPS:n tasoa lisäten näin sydänsairauksien riskiä (21). Parodontiitin on myös todettu lisäävän kehon oksidatiivista stressiä, joka kiihdyttää ateroskleroosia häiritsemällä solujen aineenvaihduntaa, autofagiaa ja apoptoosia (22).

Jotkin patogeenien rakenteista, kuten lämpöshokkiproteiinit (HSP) ja *P. gingivaliksen* proteaasi gingipain, muistuttavat kehon omia proteiineja. Tästä syystä suun infektioiden kohdistuva elimistön vastavaimevälinne immuunireaktio saattaa muodostaa autoantigeneja, jotka lisäävät tulehdusvastetta ateroskleroottisessa plakissa ja aiheuttavat verisuonten endoteelin toimintahäiriöitä (23). Parodontiittipotilailla on myös todettu kohonnutta vasta-ainetasoja kardioliipinille, fosforyylikeramiinille ja hapettuneelle LDL:lle (16, 23). Tämä häiritsee veren hyytymisjärjestelmää, lisää systeemistä tulehdusta ja kiihdyttää vaahtosolujen muodostusta valtimon seinämän plakissa (16, 23).

Parodontiittipotilailla on usein kohonneet veren LDL- ja triglyseriditasot sekä madaltunut HDL-lipoproteiinitaso (24). Liiallinen LDL-kolesteroli kertyy verisuonten seinämiin ja kiihdyttää ateroskleroosia (kuva 1). Parodontiittipotilailla myös HDL-partikkelien kyky poistaa kolesterolia verisuonten seinämissä on heikentynyt (24). Dyslipidemia eli rasva-aineenvaihdunnan häiriö onkin tunnettu ateroskleroosin riskitekijä, ja on ehdotettu, että se toimisi yhtenä yhdistävänä mekanismina suun infektioiden ja sydänsairauksien välillä (25). Suun tulehdusten on myös havaittu aktivoivan veren hyytymisjärjestelmää muun muassa lisäämällä fibrinogeenin tuotantoa ja verihyytymien aggregaatiota (20, 23).

Lisäksi hiirillä tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu, että syljen mukana niellyllä *P. gingivaliksella* on kyky muuttaa suoliston mikrobiomia ja muokata seerumin metaboliittiprofiilia, mikä lisää riskiä esimerkiksi sydän- ja verisuonisairauksiin (26).

Suun tulehdussairauksien ja ateroskleroottisten sydänsairauksien yhteyttä selittäviä mekanismeja tutkitaan maailmanla-

juisesti, ja sairauksien väliltä löydetään jatkuvasti uusia yhtymäkohtia. Molempien tautien tulehduksellisen luonteen vuoksi on mahdollista, että moni edellä mainituista aineenvaihdunnan häiriöistä toimii molempiin suuntiin. Tämänhetkisen tiedon perusteella tulehdusreaktion eli inflammaation ajatellaan olevan tärkein yhdistävä mekanismi suun tulehdusten ja kardiovaskulaaristen sairauksien välillä.

Suun infektioiden ja parodontologisen hoidon vaikutus tulehdusmerkkiaineisiin

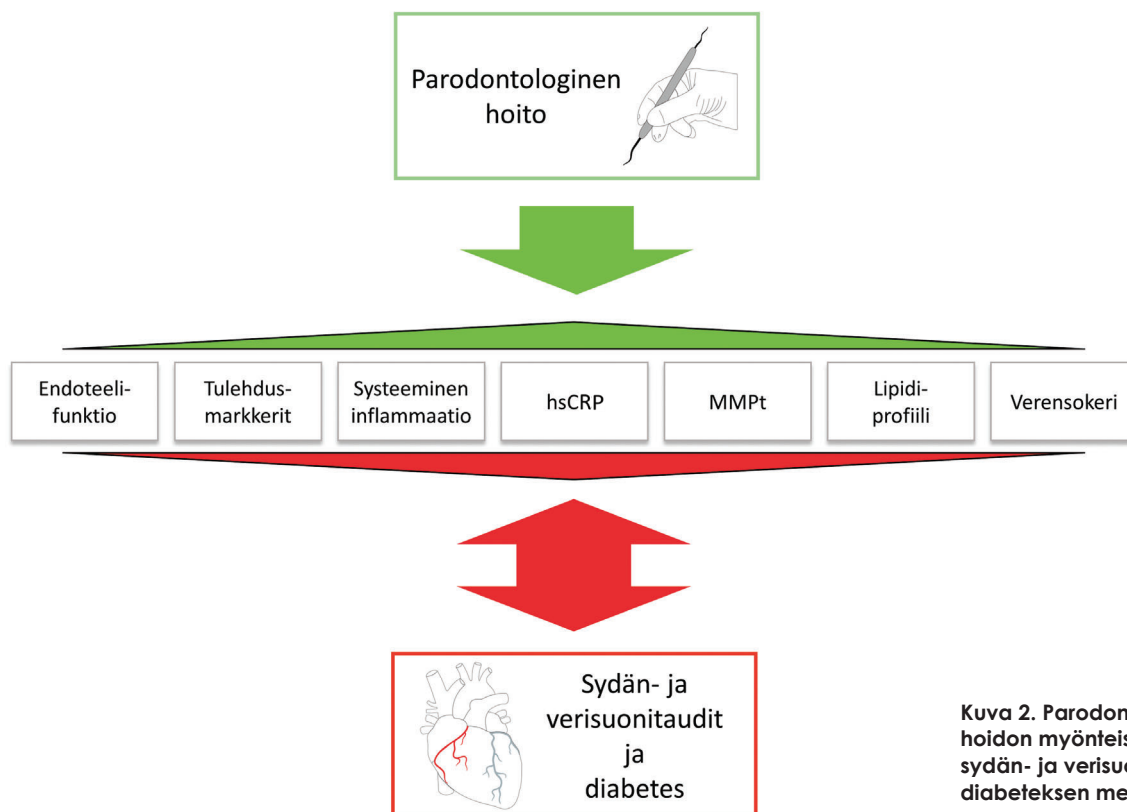
Parodontaattipotilailla esiintyvään matala-asteiseen tulehdukseen liittyvät veren rasva-aineenvaihdunnan häiriöiden lisäksi muun muassa kohonnut valkosolujen määrä ja seerumin korkea glukoosipitoisuus (27). Myös systeemiset CRP-, IL-6-, TNF- α - ja fibrinogeenipitoisuudet ovat koholla (27). Herkkä CRP (hsCRP) kohoaa parodontaattissa maltillisesti, ja parodontaattipotilaan hsCRP-taso vastaa sydän- ja verisuonisairauksille altistavaa tasoa: erään tutkimuksen mukaan paro-

dontaattipotilaiden hsCRP oli keskimäärin 2,6 mg/l ja terveillä verrokeilla 1,78 mg/l (28). Sepelvaltimotaudin, sydäninfarktin ja aivoinfarktin suhteellinen riski on tutkimusten mukaan pieni, kun hsCRP-arvo on alle 1,0 mg/l, keskitasoa hsCRP-arvon ollessa 1,0–3,0 mg/l ja suuri hsCRP-arvon ylittäessä 3,0 mg/l (29). Tulehduksellisten ja metabolisten merkkiaineiden pitoisuuden veressä on havaittu olevan yhteydessä syntyneiden ientaskujen määrään (27).

Sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöihin on mahdollista vaikuttaa asianmukaisesti toteutetulla parodontologisella hoidolla. Parodontologinen anti-infektiivinen hoito sisältää biofilmin ja sitä retentivien tekijöiden, kuten hammaskiven ja täyteylimäärien, ammattimaisen poiston. Parodontologisen hoidon vaikutuksia on kuvattu kuvassa 2. Sen on osoitettu parantavan plasman inflammatoristen (hsCRP, IL-6, TNF- α), tromboottisten (fibrinogeeni) sekä metabolisten (triglyseridit, kokonaiskolesteroli, HDL-kolesteroli, HbA1c eli pitkäaikainen verensokeri) merkkiaineiden tasoja sekä kohentavan endoteelin

toimintaa kuuden kuukauden seurannassa (30, 31). Huomioitavaa on, että endoteelin toiminta häiriintyy jo ateroskleroosin varhaisvaiheessa (30). Parodontaatin hoidon on myös havaittu parantavan valtimoiden laajenemiskykyä (32). Erityisesti hoidosta näyttävät hyötyvän potilaat, jotka jo lähtötilanteessa sairastavat sydän- ja verisuonisairauksia ja/tai diabetesta (31). Lisäksi pitkittäistutkimuksessa on pystytty osoittamaan, että parodontiumin paraneminen hidastaa kaulavaltimon seinämän paksuuntumista (33). Potilailla, joiden vaste parodontologiselle hoidolle oli huono, oli kohonnut riski sairastua sydäninfarktiin, aivohalvaukseen tai vaikeaan sydämen vajaatoimintaan keskimäärin 17 vuoden seurannan aikana (34). Cochrane-katsauksen perusteella näyttö parodontologisen hoidon ennaltaehkäisevästä vaikutuksesta sydäntapahtumien primaari- ja sekundaaripreventiossa on kuitenkin vielä heikkoa, ja lisätutkimuksia tarvitaan (35).

Kohonnut verensokeritaso, metabolinen oireyhtymä ja diabetes ovat merkittäviä sydän- ja verisuonisairauksien ris-



Kuva 2. Parodontologisen hoidon myönteiset vaikutukset sydän- ja verisuonitautien sekä diabeteksen merkkiaineisiin.

kitekijöitä. Meta-analyysien perusteella konservatiivinen parodontologinen hoito alentaa sekä tilastollisesti merkitsevästi että kliinisesti merkittävästi glykolysoituneen hemoglobiinin (HbA1c, niin sanottu pitkäaikaisverensokeri) tasoa: keskimäärin pudotus on tyypin II diabetesta sairastavalla 0,36 prosenttiyksikköä (14, 36). On tärkeää muistaa, että pienelläkin HbA1c-tason laskulla voidaan saavuttaa mittavia kansanterveydellisiä vaikutuksia – esimerkiksi siten, että mikrovaskulaari-komplikaatiot ja kuolleisuus vähenevät (37). Toistaiseksi tutkimusnäyttö parodontitiin hoidon vaikutuksesta tyypin I diabetesta sairastaviin potilaisiin on puutteellista (14).

Parogene-tutkimus – esimerkki parodontitiin ja sydän- ja verisuonisairauksien yhteydestä

Maaailmanlaajuisesti on vain vähän potilastutkimuksia, joissa on tarkasti selvitetty sekä valtimonkovettumataudin aste että suun kliininen, mikrobiologinen ja radiologinen status. Yksi tällainen on suomalainen Parogene-tutkimus. Siihen osallistui 506 henkilöä, joiden sepelvaltimotaudin aste oli tutkittu sydänoireiden takia tehdyssä sepelvaltimoiden varjoainekuvauksessa (38). Heille tehtiin suun kliininen tutkimus ja panoraamaröntgenkuvaus, ja lisäksi tutkittiin parodontiittipatogeenit syljestä ja ientaskuista. Tulokset osoittivat, että röntgenologisesti todennettu alveoli-luukato, puuttuvien hampaiden lukumäärä ja kliinisesti havaittu parodontiumin tulehdus – erityisesti syventyneet ientaskut – yhdistyivät sekä stabiiliin että epästabiliin sepelvaltimotaudin vaikeusasteeseen. Mikrobiologisissa tutkimuksissa eritoten yksi parodontitiin riskipatogeenista, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, liittyi sepelvaltimotautiin. *A. actinomycete-*

temcomitansin määrä syljessä ja systeemiset vasta-aineet tälle patogeenille (39), bakteerin esiintyminen ientaskuissa (40) sekä spesifisten *A. actinomycetemcomitansin* serotyyppien löytyminen syljestä (18) liittyivät kohonneeseen sepelvaltimotautiriskiin ja taudin vaikeusasteeseen. Se, että bakteerien LPS ja parodontiittipatogeenien nostattama immunologinen vaste saattavat toimia välittävänä mekanismina parodontitiin ja sydäntautien välillä, havaittiin myös Parogene-tutkimuksessa (21, 41). Tulevissa seurantatutkimuksissa nähdään, onko pitkäaikaisella altistumisella marginaaliselle parodontiitille tai muille suun infektiolle vaikutusta sydänsairauden kulkuun tai päätetapahtumaan.

Yhteenveto potilastyön tueksi

- Parodontologisella hoidolla on todistettavasti yleisterveyttä hyödyttäviä vaikutuksia.
- Kiinnityskudossairauksien ennaltaehkäisy, riski yksilöiden tunnistaminen sekä parodontitiin diagnostiikka ja hoito erityisesti sairauden varhaisvaiheessa edistävät myös sydänterveyttä.
- Varsinkin korkean riskin potilaille suun pitäminen infektiotapana on tärkeää. Toistaiseksi ei ole olemassa kansallista suositusta, jossa määriteltäisiin tutkimusväli tai tiheennetty ylläpitohoitoväli potilaille, joilla on jo todettu sydänsairaus, kuten sepelvaltimotauti. Tällaiselle suositukselle on todennäköisesti tulevaisuudessa tarvetta.
- Parodontitiin ja yleisterveiden välisestä yhteydestä on jo vahvaa näyttöä. Muiden suun infektioiden vaikutuksesta sydänterveysten tarviin lisää tutkimusta. ■

Association between oral infections and cardiovascular diseases

The association between chronic oral infections and cardiovascular diseases (CVD) has been established in several extensive epidemiological studies. Most evidence is available on the association between periodontitis and atherosclerosis, and periodontitis has been recognised as an independent risk factor for CVD. The association between periodontitis and heart disease risk is independent of confounding factors, such as the patient's smoking, age, sex, socioeconomic status or obesity.

From the infected gingival pockets of patients with periodontitis, oral bacteria and parts thereof may make their way into the bloodstream. In the arterial wall, periodontal pathogens have several proatherosclerotic effects. Periodontitis also causes low-level systemic inflammation which contributes to the development of atherosclerosis. In addition, periodontitis has an unfavourable effect on blood lipid levels and alters hormonal regulation. There are also some genetic factors that may predispose to both periodontitis and CVD.

Intervention studies have shown that with appropriate periodontal treatment, it is possible to impact CVD risk factors. Periodontal treatment has been shown to improve plasma levels of inflammatory (e.g. C-reactive protein and interleukins), thrombotic (fibrinogen) and metabolic (triglycerides, total cholesterol, HDL cholesterol, HbA1c, i.e. long-term blood glucose) markers and to improve blood vessel endothelial functions. Periodontal treatment is, thus, also beneficial for general health. ■

Kirjallisuus

1. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL. ym. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989; 298(6676): 779–81.
2. Syrjänen J, Peltola J, Valtonen V, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen JK. Dental infec-

- tions in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. *J Intern Med* 1989; 225(3): 179–84.
3. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME. ym. 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): 2520–44.
4. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58(5): 295–300.
5. Janket SJ, Qvarnström M, Meurman JH, Baird AE, Nuutinen P, Jones JA. Asymptomatic dental score and prevalent coronary heart disease. *Circulation* 2004; 109(9): 1095–100.
6. Montebugnoli L, Servidio D, Miaton RA,

- Prati C, Tricoci P, Melloni C. Poor oral health is associated with coronary heart disease and elevated systemic inflammatory and haemostatic factors. *J Clin Periodontol* 2004; 31(1): 25–9.
7. Pussinen PJ, Paju S, Koponen J, Viikari JSA, Taittonen L, Laitinen T. ym. Association of Childhood Oral Infections With Cardiovascular Risk Factors and Subclinical Atherosclerosis in Adulthood. *JAMA Netw Open* 2019; 2(4): e192523.
8. Fedele S, Sabbah W, Donos N, Porter S, D'Aiuto F. Common oral mucosal diseases, systemic inflammation, and cardiovascular diseases in a large cross-sectional US survey. *Am Heart J* 2011; 161(2): 344–50.
9. Osmenda G, Maciag J, Wilk G, Maciag A, Nowakowski D, Loster J. ym. Treatment of denture-related stomatitis improves endothelial function assessed by flow-mediated vascular dilation. *Arch Med Sci* 2017; 13(1): 66–74.
10. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407(6801): 233–41.
11. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000 2013; 62(1): 59–94.
12. Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA. Mechanisms of action of environmental factors—tobacco smoking. *J Clin Periodontol* 2005; 32 Suppl 6: 180–95.
13. Aarabi G, Zeller T, Seedorf H, Reissmann DR, Heydecke G, Schaefer AS, Seedorf U. Genetic Susceptibility Contributing to Periodontal and Cardiovascular Disease. *J Dent Res* 2017; 96(6): 610–7.
14. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F. ym. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Clin Periodontol* 2018; 45(2): 138–49.
15. Munz M, Richter GM, Loos BG, Jepsen S, Divaris K, Offenbacher S. ym. Genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease and periodontitis reveals a novel shared risk locus. *Sci Rep* 2018; 8(1): 13678.
16. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol* 2015; 15(1): 30–44.
17. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, Farkouh ME, Hsue PY, Fuster V. ym. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(17): 2071–81.
18. Pietiäinen M, Kopra KAE, Vuorenkoski J, Salminen A, Paju S, Mäntylä P. ym. Aggregatibacter actinomycetemcomitans serotypes associate with periodontal and coronary artery disease status. *J Clin Periodontol* 2018; 45(4): 413–21.
19. Purwar P, Khan MA, Mahdi AA, Pandey S, Singh B, Dixit J. ym. Salivary and serum leptin concentrations in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2015; 86(4): 588–94.
20. Kebschull M, Demmer RT, Papapanou PN. "Gum bug, leave my heart alone!" – epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. *J Dent Res* 2010; 89(9): 879–902.
21. Liljestrand JM, Paju S, Buhlin K, Persson GR, Sarna S, Nieminen MS. ym. Lipopolysaccharide, a possible molecular mediator between periodontitis and coronary artery disease. *J Clin Periodontol* 2017; 44(8): 784–92.
22. Kumar J, Teoh SL, Das S, Mahaknauk P. Oxidative Stress in Oral Diseases: Understanding Its Relation with Other Systemic Diseases. *Front Physiol* 2017; 8: 693.
23. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol* 2013; 40 Suppl 14: S51–69.
24. Pussinen PJ, Jauhiainen M, Viikari-Rautiainen T, Sundvall J, Vesanen M, Mattila K. ym. Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein. *J Lipid Res* 2004; 45(1): 139–47.
25. Nepomuceno R, Pigossi SC, Finoti LS, Orrico SRP, Cirelli JA, Barros SP. ym. Serum lipid levels in patients with periodontal disease: A meta-analysis and meta-regression. *J Clin Periodontol* 2017; 44(12): 1192–207.
26. Kato T, Yamazaki K, Nakajima M, Date Y, Kikuchi J, Hase K. ym. Oral Administration of Porphyromonas gingivalis Alters the Gut Microbiome and Serum Metabolome. *mSphere* 2018; 3(5): e00460–18.
27. Nibali L, D'Aiuto F, Griffiths G, Patel K, Suvan J, Tonetti MS. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2007; 34(11): 931–7.
28. Gomes-Filho IS, Freitas Coelho JM, da Cruz SS, Passos JS, Teixeira de Freitas CO, Aragão-Farias NS. ym. Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. *J Periodontol* 2011; 82(7): 969–78.
29. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347(20): 1557–65.
30. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M. ym. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007; 356(9): 911–20.
31. Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H, Gerdes VE, Abbas F, D'Aiuto F. ym. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2014; 41(1): 70–9.
32. Orlandi M, Suvan J, Petrie A, Donos N, Masi S, Hingorani A. ym. Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2014; 236(1): 39–46.
33. Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR, Papapanou PN, Sacco RL, Rundek T. Changes in clinical and microbiological periodontal profiles relate to progression of carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology study. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(6): e000254.
34. Holmlund A, Lampa E, Lind L. Poor Response to Periodontal Treatment May Predict Future Cardiovascular Disease. *J Dent Res* 2017; 96(7): 768–73.
35. Li C, Lv Z, Shi Z, Zhu Y, Wu Y, Li L. ym. Periodontal therapy for the management of cardiovascular disease in patients with chronic periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11: CD009197.
36. D'Aiuto F, Gkranias N, Bhowruth D, Khan T, Orlandi M, Suvan J. ym. Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(12): 954–65.
37. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837–53.
38. Buhlin K, Mäntylä P, Paju S, Peltola JS, Nieminen MS, Sinisalo J. ym. Periodontitis is associated with angiographically verified coronary artery disease. *J Clin Periodontol* 2011; 38(11): 1007–14.
39. Hyvärinen K, Mäntylä P, Buhlin K, Paju S, Nieminen MS, Sinisalo J. ym. A common periodontal pathogen has an adverse association with both acute and stable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2012; 223(2): 478–84.
40. Mäntylä P, Buhlin K, Paju S, Persson GR, Nieminen MS, Sinisalo J. ym. Subgingival Aggregatibacter actinomycetemcomitans associates with the risk of coronary artery disease. *J Clin Periodontol* 2013; 40(6): 583–90.
41. Liljestrand JM, Paju S, Pietiäinen M, Buhlin K, Persson GR, Nieminen MS. ym. Immunologic burden links periodontitis to acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2018; 268: 177–84.

Kirjoittajat

Aino Salminen, HLT, DI
aino.m.salminen@helsinki.fi

Elisa Kopra, HLT, EHL

Laura Lahdentausta, HLT

John Liljestrand, HLT

Susanna Paju, dosentti, EHL

Suu- ja leukasairaudet, Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala