

ABSTRACT

Til trods for, at orale sygdomme har stor betydning for den generelle sundhed og er en væsentlig kilde til øget morbiditet på verdensplan, har man længe betragtet oral sundhed som adskilt fra systemiske sygdomme. Der er påvist forbindelse mellem caries og parodontal inflammation på den ene side og kardiometaboliske tilstande på den anden side, men de biologiske mekanismer, der ligger bag disse forbindelser, er endnu ikke fuldstændig kortlagt. I denne artikel fokuserer vi på nye resultater fra danske registerbaserede epidemiologiske og genetisk-epidemiologiske studier, som giver dybere indsigt i forbindelserne. Data fra SCOR-registret indeholdende tandlægers indberetninger om børn og unges orale sundhed viser, at høj cariesaktivitet og alvorlig gingivitis i barndommen hænger sammen med forøget risiko for type 2-diabetes og aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom i voksenlivet, selv efter justering for socioøkonomiske parametre. For bedre at forstå baggrunden for disse sammenhænge diskuterer vi resultater fra genetisk-epidemiologiske studier, herunder et stort dansk genomstudie (GWAS) af caries blandt 72.139 unge personer, hvor man kunne identificere otte associerede genomregioner (loci) og fandt genetiske korrelationer med kardiometaboliske forhold som sygdom i koronararterierne, type 2-diabetes, BMI og HDL-kolesterol. Samlet set peger disse resultater på, at tilstandene i et vist omfang er påvirket af fælles biologiske faktorer. Resultaterne peger også på vigtigheden af tværfagligt samarbejde, hvor oral sundhed i højere grad indgår i sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter og forebyggelsestiltag.

EMNEORD Oral health | cardiometabolic health | dental caries | periodontitis | type 2 diabetes | epidemiology



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:
EVELINA STANKEVIC
evelina@sund.ku.dk

Sammenhængen mellem oral og kardiometabolisk sundhed og sygdom belyst gennem epidemiologi og genetisk epidemiologi

EVELINA STANKEVIC, postdoc, Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research, Københavns Universitet

NIKOLINE NYGAARD, postdoc, Sektion for Klinisk Mikrobiologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

MERETE MARKVART, lektor, ph.d., Sektion for Klinisk Mikrobiologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

BJARKE FEENSTRA, seniorforsker, forskningsleder, ph.d., Afdeling for Medfødte Sygdomme, Statens Serum Institut, København, og Afdeling for Klinisk Immunologi, Rigshospitalet, København

Accepteret til publikation den 28. april 2026

[Online før print]

ETERHÅNDEN SOM FLERE OG FLERE STUDIER påviser en forbindelse mellem caries og parodontitis på den ene side og systemiske metaboliske tilstande på den anden, bliver oral sundhed i stigende grad anerkendt som en komponent i generel sygdomsforebyggelse. Samtidig viser store populationsbaserede studier kombinationer af genetiske varianter, inflammatoriske markører og sygdomsmønstre, der er associerede med caries, parodontal inflammation og kardiometaboliske tilstande. Dermed opstår der potentielt muligheder for i fremtiden at udarbejde risikostratificerede kliniske tilgange, som indarbejder disse datatyper. Formålet med denne artikel er at undersøge, hvordan ny indsigt baseret på epidemiologiske og genetiske data bringer os videre fra de fundne associationer til en dybere forståelse af fælles orale og kardiometaboliske sygdomsmekanismer.

FAKTABOKS

Genetisk epidemiologi

Et forskningsområde, som undersøger, hvordan genetisk variation bidrager til sygdomsrisiko i samspil med miljøfaktorer og livsstilsforhold. Formålet er at identificere genetiske faktorer (varianter), som påvirker sundheden, og at forstå sygdommenes underliggende biologiske mekanismer.

Genotyping

En metode til undersøgelse af en persons genetiske profil gennem påvisning af små variationer i den pågældendes DNA. Disse data anvendes til at sammenligne genetiske forskelle mellem individer i relation til sundhed og sygdom.

Enkelt nukleotidpolymorfier (Single nucleotide polymorphism, SNP)

En variation i en enkelt DNA-byggesten (nukleotid), som er almindelig i befolkningen. SNP'er kan anvendes som markører i genetiske studier, de kan påvirke en persons modtagelighed for sygdom, og de kan have indflydelse på, hvordan gener fungerer.

Helgenomsassociationsstudie (Genome-wide association study, GWAS)

Et studie, der undersøger millioner af SNP'er på tværs af genomet med henblik på at identificere genvarianter, der er associerede med den undersøgte sygdom eller kvantitative træk. GWAS'er kræver som regel inddragelse af adskillige tusinde individer, hvis man skal finde pålidelige sammenhænge.

Locus

En specifik fysisk placering af et gen eller en genetisk variant i genomet.

Polygen score (PGS)

En score, der opsummerer den samlede effekt af mange SNP'er i et enkelt tal, som udtrykker en persons genetiske prædisponering for et bestemt træk eller en bestemt sygdom. PGS kan benyttes til prædiktation og risikostratificering.

Genetisk korrelation

Statistisk metode, der estimerer, i hvilket omfang den genetiske associationsprofil for et givent træk (eller en sygdom) deles med den genetiske associationsprofil for et andet træk (eller en anden sygdom). Information om genetisk korrelation kan bidrage til forståelsen af sygdomsmekanismer.

SAMMENHÆNGE MELLEM ORAL OG KARDIOMETABOLISK SUNDHED

Mundhulen er en integreret del af kroppen og involveret i nogle af menneskets mest grundlæggende fysiske og sociale funktioner, såsom at spise, tale og smile. Selvom orale sygdomme utvivlsomt påvirker det generelle velbefindende og globalt set udgør en betydelig sygdomsbyrde, har man traditionelt behandlet oral sundhed som adskilt fra resten af kroppen.

Der er stadig voksende evidens for, at almindelige orale sygdomme som caries og parodontale sygdomme hænger sammen med en række kardiometaboliske tilstande. Disse sammenhænge er fundet for eksempelvis fedme (1), steatotisk leversygdom (SLD) (2), metabolisk syndrom (3), type 2-diabetes (T2D) (4) og hjerte-kar-sygdom (5,6). De underliggende mekanismer bag sammenhænge kender vi ikke fuldt ud, men man antager, at der indgår komplekse interaktioner mellem fælles risikofaktorer (3,7-9), forbundne inflammatoriske reaktionsveje (10-12) og mikrobielle reaktionsveje (7,13-19).

Det bredere evidensgrundlag for sammenhænge mellem orale og kardiometaboliske faktorer er grundigt gennemgået andetsteds (1,20-22) og ligger uden for denne artikels emne. I stedet vil vi fokusere på nye resultater fra omfattende danske epidemiologiske studier og diskutere, hvordan inddragelse af genetiske resultater kan hjælpe os videre fra påvisning af sammenhænge til en dybere forståelse af sygdomsmekanismer.

ORAL SUNDHED TIDLIGT I LIVET OG SYSTEMISK SYGDOM I VOKSENALDER: EVIDENS FRA DANSKE REGISTERDATA

Danmark har en lang tradition for systematisk indsamling af data vedrørende fødsler, dødsfald, sygdomsforekomst og sociale forhold, og det giver mulighed for at analysere sundhedsinformationer fra hele befolkningen i biomedicinske forskningsprojekter. Det Centrale Personregister (CPR-registeret) giver mulighed for, at data kan kobles på individniveau (23). Inden for oral sundhed har Sundhedsstyrelsens Centrale Odontologiske Register (SCOR) siden 1972 systematisk indsamlet detaljerede data fra de fleste danske børn i forbindelse med deres besøg i den kommunale tandpleje. I dag indeholder registeret data for mere end 350 variable fra over 3,5 millioner danske børn (24). Derfor kan der ved kobling på CPR-numre skabes et værdifuldt materiale til epidemiologiske studier af sammenhænge mellem oral og kardiometabolisk sundhed, hvor hele befolkningen bliver analyseret som en stor kohorte.

Ved hjælp af disse dataressourcer er vi begyndt at undersøge, hvordan den orale sundhed tidligt i livet hænger sammen med systemiske sygdomsudfald senere i livet. Studier på baggrund af SCOR-data har vist, at børn med høj forekomst af caries og gingivitis har forøget forekomst af type 2-diabetes (T2D) og aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom i voksenlivet, og at dette gælder for begge køn (25,26). I begge studier blev caries registreret ved hjælp af DMFT (decayed, missing, and filled teeth-indekset), og gingivitis blev graderet ved hjælp af Silness & Löes skala (27). De børn, der havde mest udtalt caries (DMFT ≥ 17) havde 15-19 % højere hazard ratio for T2D og 32-45 % højere hazard ratio for aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom senere i livet. Svær gingivitis i barndommen gav ►

59-87 % højere hazard ratio for T2D og 21-31 % højere hazard ratio for aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom. I begge studier tog man højde for børnenes højeste uddannelsesniveau i voksenalderen, som er en ofte anvendt proxy for individuelle livsstilsfaktorer i registerforskning. Analyserne i studiet om aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom blev også korrigeret for samtidig T2D. Det er derfor usandsynligt, at den påviste sammenhæng mellem oral og kardiovaskulær sygdom er påvirket af en eventuel T2D-relateret sygdomsrisiko. Selvom disse studier ikke er designet til at kunne påvise årsagssammenhænge, antyder de, at de oral-kardiometaboliske sammenhænge, der er veldokumenterede blandt voksne, kan udvikles allerede i barndommen.

GENETISK EPIDEMIOLOGI SOM ET REDSKAB TIL STUDIER AF FORBINDELSER MELLEM ORAL OG SYSTEMISK SUNDHED

En dybere forståelse af forbindelsen mellem oral og kardiometabolisk sundhed og sygdom kræver inddragelse af genetiske såvel som miljømæssige faktorer samt interaktioner mellem disse. Sådanne studier hører hjemme i fagområdet genetisk epidemiologi, som i løbet af de seneste årtier takket være sofistikerede teknologiske fremskridt har leveret en perlerække af opdagelser (28). Muligheden for at måle millioner af genetiske varianter gennem genotyping af enkeltnukleotidpolymorfier (single nucleotide polymorphism, SNP) har gjort det muligt at foretage helgenomsassociationsstudier (genome-wide association study, GWAS) i stedet for blot at fokusere på nogle få, udvalgte gener (29). GWAS har vist sig særdeles velegnet til at påvise robuste genetiske associationer, dvs. SNP'er som i mange uafhængige studier viser sig at være associeret med en sygdom eller et kvantitativt træk (30). GWAS-opdagelser bliver ofte fulgt op af (1) fokuserede undersøgelser af, hvordan SNP'erne ved et signifikant locus i genomet påvirker gener og molekylære reaktionsveje, samt (2) analyser baseret på alle SNP'er hen over genomet for fx at forstå graden af arvelighed og den genetiske arkitektur for en sygdom, den fælles genetiske baggrund eller mulige kausale sammenhæng mellem sygdomme samt muligheden for prædiktion af sygdomsrisiko (29).

Man har nu identificeret tusindvis af genetiske varianter, som hænger sammen med risiko for udvikling af almindelige kardiometaboliske sygdomme som T2D, aterosklerose og myokardieinfarkt samt kardiometaboliske sygdomsparametre som fastende insulinniveau, fastende blodsukker, HbA1c og BMI (31-36). Selvom genetikken bag orale sygdomme ikke har været særlig ekstensivt undersøgt, begynder der dog at dukke genetiske studier i større skala op. I et omfattende GWAS, som samkørte selvrapporterede orale sundhedsoplysninger med kliniske data hos voksne, fandt man 47 hidtil ukendte loci for caries (8). Almindeligt forekommende varianter nær *PITX1*, *CA12* og *HLA*-regionerne blev nærmere undersøgt, og de viste sig at være involveret i tanddannelse, pH-regulering og immunrespons – centrale processer i patofysiologien for caries (8). Desuden fandt man ved genetiske korrelationsanalyser forbindelser til kardiometaboliske kvantitative træk som antropometriske mål, HbA1c, HDL-kolesterolniveauer og koronararteriesygdom (CAD), psykiatriske diagnoser som bipolar

lidelse, ADHD, depressive symptomer, sociodemografiske træk samt visse cancerformer (8). Dette overlap tyder på, at nogle af de samme genetisk influerede biologiske mekanismer kan være involveret i både orale og systemiske sygdomme, omend man stadig mangler at påvise en årsagssammenhæng (8). Nylige resultater fra FinnGen-datasættet inkluderer GWAS-associationer for 67 orale fænotyper defineret på baggrund af diagnosekoder, fx caries, gingivitis, parodontitis, sygdomme i pulpa og periapikale væv, men også sjældnere fænotyper som oral leukoplaki og dentofaciale udviklingsanomalier (9). Ud over at kortlægge 105 signifikante loci finder studiets forfattere også stærke genetiske korrelationer indbyrdes mellem en række orale fænotyper og mellem orale fænotyper og systemiske sygdomme, fx mellem fremskreden parodontitis og T2D.

Endelig har en håndfuld GWAS'er om orale fænotyper, herunder variation i hvornår de blivende tænder bryder frem (37), caries hos børn (38,39) og agenesi eller manglende frembrud af tænder (40), demonstreret styrken i at kombinere detaljerede fænotypiske oplysninger fra SCOR med genetiske data. De nævnte studier var baseret på SCOR-data fra færre end 10.000 personer, og eftersom der nu findes genotypedata for flere end 500.000 personer i kohortestudier i Danmark, er der et enormt uudnyttet potentiale for genetisk-epidemiologiske studier af forbindelserne mellem oral sundhed og systemisk sygdom og sundhed. Fx resulterede en udvidelse af prøvestørrelsen til 14.000 personer i fund af 11 nye loci for, hvornår børns blivende tænder bryder frem (41), og der var desuden klare indikationer på en meget høj grad af arvelighed og genetiske forbindelser til højdevækst og BMI-udvikling i barndommen.

GENETISKE STUDIER AF CARIES BLANDT DANSKE UNGE PÅVISER FÆLLES GENETISKE REAKTIONSVEJE MED KARDIOMETABOLISK SYGDOM

Gennem samkøring af detaljerede, objektivt registrerede orale sundhedsdata fra SCOR-registret med omfattende genetiske data i Det Danske Bloddonorstudie (42) udførte vi GWAS-analyser af caries defineret ud fra DMFS-indekset i de blivende tænder hos 72.139 danske børn og unge (43). Dette muliggjorde en mere specifik undersøgelse af de genetiske regioner, der er forbundet med forekomst og sværhedsgrad af caries.

Vi identificerede otte genetiske loci, som var forbundet med DMFS i det blivende tandsæt og underbyggede dermed evidensen for, at caries er en polygen sygdom, der påvirkes af mange genetiske varianter, som hver især har beskeden effekt. Et vigtigt, klinisk relevant fund var, at vi kunne påvise genetiske korrelationer mellem caries i de blivende tænder hos børn og flere kardiometaboliske sygdomme og kvantitative træk, som fx CAD, T2D, BMI og HDL-kolesterol. Disse korrelationer er ikke ensbetydende med, at caries i børneårene er årsag til kardiometabolisk sygdom senere i livet, men de tyder på, at en del af den underliggende biologiske modtagelighed er fælles for orale og systemiske sygdomme.

Vi undersøgte også specifikke genomiske loci og fandt ved hjælp af særlige analysemetoder (44,45) tegn på mulige fælles funktionelle genetiske faktorer for DMFS og CAD samt for DMFS og HDL-kolesterol. Klinisk set ville det være interessant,

hvis man kunne finde en undergruppe af patienter med delvis fælles genetisk modtagelighed for både caries og kardiometaboliske fænotyper. Ved at fokusere på overlappende genetiske loci kan vi bevæge os fra epidemiologiske associationer hen mod plausible fælles biologiske mekanismer.

Samlet set styrker disse præliminære resultater fra et omfattende dansk kohortestudie evidensen for, at caries i barndommen er forbundet med risiko for kardiometabolisk sygdom via en fælles genetisk baggrund i tillæg til de veldokumenterede sociale, adfærdsmæssige og miljømæssige risikofaktorer. Resultaterne bidrager til rationalet for at indtænke oral sundhed i bredere generelle sundhedsfremmende strategier.

Da GWAS-forskning er stærkt afhængig af studiepopulationens størrelse, er vi aktuelt i gang med at udvide datasættet gennem inddragelse af andre kohorter (46), samtidig med at vi foretager mere dybtgående analyser for at identificere flere genetiske loci for caries og for at styrke den biologiske fortolkning af vores fund. Efterhånden som evidensgrundlaget vokser, kan ny indsigt på variantniveau hjælpe med til at kortlægge og forstå de mekanismer, der forbinder caries og kardiometaboliske sygdomme ud over de traditionelle livsstilsfaktorer og sociale risikofaktorer. Forhåbentlig kan denne viden ultimativt føre til udvikling af mere personligt tilpassede forebyggelsesstrategier, som integrerer oral og generel sundhed.

PERSPEKTIVER

Forskningsresultaterne, der diskuteres i denne artikel, tyder på, at oral og kardiometabolisk sundhed kan være forbundet tidligere i livet, end man almindeligvis har antaget, og at denne forbindelse til dels kan afspejle fælles biologiske mekanismer. Kombinationen af landsdækkende registerbaseret epidemiologi med genetiske data i storskala giver et godt udgangspunkt for at tage skridtet fra associationer på populationsniveau til mekanistisk opfølgning. Større studier, der kombinerer objektivt registrerede orale sundhedsdata med genetik, vil give robust og nyttig viden om, hvad de biologiske mekanismer bag en

klinisk perspektiv

I stedet for at betragte caries og parodontale sygdomme som isolerede fænomener vil klinikere i fremtiden i højere grad kunne inddrage molekyllære og epidemiologiske profiler i en bredere vurdering af systemisk modtagelighed for sygdom. Hvis fx en kombination af genvarianter relateret til orale infektioner, biomarkører i spytet og tidlig forekomst af tand-sygdomme viser sig at prædisponere for forhøjet risiko for type 2-diabetes eller hjerte-kar-sygdomme, kunne disse datatyper potentielt indarbejdes i kliniske beslutningsværktøjer. Sådanne værktøjer kunne udpege patienter, som har behov for ikke bare intensiv oral profylakse, men desuden en koordineret overvågning med henblik på risiko for metabolisk sygdom. Samtidig kan personer uden sådanne risikoprofiler undgå unødvendige behandlinger. Erkendelser på baggrund af populationsbaserede og genombaserede datasæt bliver således ikke bare teoretiske; de vil potentielt kunne flytte fremtidens tandpleje i retning af mere præcis forebyggelse og styrke fagområdets integration med den øvrige sundhedssektor.

modtagelighed for både orale og kardiometaboliske sygdomme betyder.

I klinikken kan denne viden underbygge et skift fra at behandle orale sygdomme isoleret til at anerkende munden som en del af den almene sundhed. På længere sigt kunne tandsygdomme tidligt i livet bidrage til at udpege personer, som kunne have gavn af mere koordineret overvågning og risikoreduktion inden for både oral og kardiometabolisk sundhed. I fremtiden kan samkøring af orale sundhedsdata med lægelige registre og biobanker give mulighed for målrettet forebyggelse, risikostificering og tættere samarbejde mellem tandlæger og læger. ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

THE RELATIONSHIP BETWEEN ORAL AND CARDIOMETABOLIC HEALTH AND DISEASE THROUGH EPIDEMIOLOGY AND GENETIC EPIDEMIOLOGY

Oral diseases contribute substantially to global morbidity, yet oral health has long been considered separate from systemic diseases. Evidence links dental caries and periodontal inflammation to cardiometabolic outcomes, but the biological pathways underlying these links remain incompletely understood. Here, we highlight new findings from Danish register-based epidemiology and genetic epidemiology studies that begin to refine these links. Data on dentist-recorded childhood oral health from the National Child Odontology Registry (SCOR) shows that high

levels of caries and severe gingivitis in childhood are associated with higher hazards of type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease in adulthood, even after adjustment for socioeconomic parameters. To move beyond association, we discuss results from genetic epidemiology, including a large Danish GWAS of caries in 72,139 young individuals, that identified eight loci and found genetic correlations with cardiometabolic traits such as coronary artery disease, type 2 diabetes, body mass index, and HDL cholesterol. Together, these findings support partially shared biological susceptibility and motivate integrating oral health into broader prevention and mechanistic research frameworks, promoting interdisciplinary collaboration.

LITTERATUR

- Manohar N, Hayen A, Fahey P et al. Obesity and dental caries in early childhood: A systematic review and meta-analyses. *Obes Rev* 2020;21: e12960
- Weintraub JA, Lopez Mitnik G, Dye BA. Oral diseases associated with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *J Dent Res* 2019;98:1219-26.
- Pussinen PJ, Paju S, Viikari J et al. Childhood oral infections associate with adulthood metabolic syndrome: a longitudinal cohort study. *J Dent Res* 2020;99:1165-73.
- Suzuki S, Yoshino K, Takayanagi A et al. Relationship between blood HbA1c level and decayed teeth in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Bull Tokyo Dent Coll* 2019;60:89-96.
- Pussinen PJ, Paju S, Koponen J et al. Association of childhood oral infections with cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis in adulthood. *JAMA Netw Open* 2019;2:e192523.
- Kim J, Kim HJ, Jeon J et al. Association between oral health and cardiovascular outcomes in patients with hypertension: a nationwide cohort study. *J Hypertens* 2022;40:374-81.
- Chhibber-Goel J, Singhal V, Bhowmik D et al. Linkages between oral commensal bacteria and atherosclerotic plaques in coronary artery disease patients. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2016;2: 7.
- Shungin D, Haworth S, Divaris K et al. Genome-wide analysis of dental caries and periodontitis combining clinical and self-reported data. *Nat Commun* 2019;10: 2773.
- Karppinen K, Ollila HM, Batool K et al. Genetic architecture of 67 oral diseases and their links to systemic diseases medRxiv 2025:2025.10.16.25338184.
- Casanova L, Hughes FJ, Preshaw PM. Diabetes and periodontal disease: A two-way relationship. *Br Dent J* 2014;217:433-7.
- Preshaw PM, Alba AL, Herrera D et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia* 2012;55:21-31.
- D'Aiuto F, Gkraniyas N, Bhowruth D et al. Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:954-65.
- Baker JL, Mark Welch JL, Kauffman KM et al. The oral microbiome: diversity, biogeography and human health. *Nat Rev Microbiol* 2024;22:89-104.
- Strauss J, Kaplan GG, Beck PL et al. Invasive potential of gut mucosa-derived fusobacterium nucleatum positively correlates with IBD status of the host. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1971-8.
- Hajishengallis G, Maekawa T, Abe T et al. Complement involvement in periodontitis: molecular mechanisms and rational therapeutic approaches. *Adv Exp Med Biol* 2015;865:57-74.
- Miles B, Zakhary I, El-Awady A et al. Secondary lymphoid organ homing phenotype of human myeloid dendritic cells disrupted by an intracellular oral pathogen. *Infect Immun* 2014;82:101-11.
- Bajaj JS, Betrapally NS, Hylemon PB et al. Salivary microbiota reflects changes in gut microbiota in cirrhosis with hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2015;62:1260-71.
- Qin N, Yang F, Li A et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014;513:59-64.
- Patel VC, Lee S, McPhail MJW et al. Rifaximin- α reduces gut-derived inflammation and mucin degradation in cirrhosis and encephalopathy: RIFSYS randomised controlled trial. *J Hepatol* 2022;76:332-42.
- D'Aiuto F, Gable D, Syed Z et al. Evidence summary: the relationship between oral diseases and diabetes. *Br Dent J* 2017;222:944-8.
- Botelho J, Mascarenhas P, Viana J, et al. An umbrella review of the evidence linking oral health and systemic noncommunicable diseases. *Nat Commun* 2022;13:7614.
- Sanz M, Marco del Castillo A, Jepsen S et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol* 2020;47:268-88.
- Pedersen CB. The Danish Civil Registration System. *Scand J Public Health* 2011;39:22-5.
- Nygaard N, Ängquist L, Belström D et al. The national child odontology registry (SCOR): a valuable resource for odontological and public health research. *BMC Oral Health* 2023;23:608.
- Nygaard N, Eriksen AK, Ängquist L et al. A nationwide registry-based cohort study of the association between childhood dental caries and gingivitis with type 2 diabetes in adulthood. *Acta Diabetol* 2025;62:1195-204.
- Nygaard N, D'Aiuto F, Eriksen AK et al. Childhood oral health is associated with the incidence of atherosclerotic cardiovascular disease in adulthood. *Int J Cardiol* 2026;448:134151.
- Löe H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *J Periodontol* 1967;38:610-6.
- Abdellaoui A, Yengo L, Verweij KJH et al. 15 years of GWAS discovery: realizing the promise. *Am J Hum Genet* 2023;110:179-94.
- Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS et al. Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Primer* 2021;1: 59.
- Sollis E, Mosaku A, Abid A et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog: knowledgebase and deposition resource. *Nucleic Acids Res* 2023;51:D977-85.
- Mahajan A, Spracklen CN, Zhang W et al. Multi-ancestry genetic study of type 2 diabetes highlights the power of diverse populations for discovery and translation. *Nat Genet* 2022;54:560-72.
- Suzuki K, Hatzikotoulas K, Southam L et al. Genetic drivers of heterogeneity in type 2 diabetes pathophysiology. *Nature* 2024;627:347-57.
- Hartiala JA, Han Y, Jia Q et al. Genome-wide analysis identifies novel susceptibility loci for myocardial infarction. *Eur Heart J* 2021;42:919-33.
- Graham SE, Clarke SL, Wu K-HH et al. The power of genetic diversity in genome-wide association studies of lipids. *Nature* 2021;600:675-9.
- Ghouse J, Sveinbjörnsson G, Vujkovic M et al. Integrative common and rare variant analyses provide insights into the genetic architecture of liver cirrhosis. *Nat Genet* 2024;56:827-37.
- Tcheandjieu C, Zhu X, Hilliard AT et al. Large-scale genome-wide association study of coronary artery disease in genetically diverse populations. *Nat Med* 2022;28:1679-92.
- Geller F, Feenstra B, Zhang H et al. Genome-wide association study identifies four loci associated with eruption of permanent teeth. *PLoS Genet* 2011;7: e1002275.
- Shaffer JR, Wang X, Feingold E et al. Genome-wide association scan for childhood caries implicates novel genes. *J Dent Res* 2011;90:1457-62.
- Haworth S, Shungin D, Van Der Tas JT et al. Consortium-based genome-wide meta-analysis for childhood dental caries traits. *Hum Mol Genet* 2018;27:3113-27.
- Jonsson L, Magnusson TE, Thordarson A et al. Rare and common variants conferring risk of tooth agenesis. *J Dent Res* 2018;97:515-22.
- Geller F, Fadista J, Nøhr EA et al. New genetic loci associated with permanent tooth eruption. Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, San Diego, October 2018. Abstract.
- Erikstrup C, Sørensen E, Nielsen KR., et al. Cohort profile: the Danish blood donor study. *Int J Epidemiol* 2023;52:e162-71.
- Stankevic E, Thodberg M, Geller F et al. Genome-wide association study of dental caries and correlations with cardiometabolic traits. *Eur J Hum Genet* 2024;32:1231-841.
- Foley CN, Staley JR, Breen PG et al. A fast and efficient colocalization algorithm for identifying shared genetic risk factors across multiple traits. *Nat Commun* 2021;12:764.
- Zou Y, Carbonetto P, Wang G et al. Fine-mapping from summary data with the "Sum of Single Effects" model. *PLOS Genet* 2022;18:e1010299.
- Sørensen E, Christiansen L, Wilkowski B et al. Data resource profile: the Copenhagen Hospital biobank (CHB). *Int J Epidemiol* 2021;50:719-20e.