

## ABSTRACT

## Kost, diabetes og parodontal inflammation

Nærværende artikel præsenterer en oversigt over den foreliggende viden om kostens betydning for diabetes mellitus (DM) og parodontal inflammation. Der er i vekslende grad dokumentation for sammenhænge mellem kost, DM og marginal parodontitis (MP).

Med baggrund i forøget viden om kostens betydning for udviklingen af henholdsvis DM og parodontal inflammation bør tandlæger også rådgive om kost for derigennem at styrke behandlingen af patienter med MP og DM.

# Kost, diabetes mellitus og parodontal inflammation

Christian Damgaard, adjunkt, ph.d., tandlæge, Fagområde Parodontologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Palle Holmstrup, professor, dr.odont., odont.dr. (h.c.), ph.d., specialtandlæge, Fagområde Parodontologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Accepteret til publikation den 3. august 2016

**F**ør år 1923 kunne man ikke industrielt producere det blodsukkerregulerende hormon insulin, og derfor var behandlingen af diabetes mellitus (DM) begrænset til regulering af kostindtaget gennem en diæt med få kulhydrater for på den måde at forhindre store udsving i blodsukkeret. Begrænsningen af kulhydrater i diæten har traditionelt interesseret tandlæger ud fra et cariologisk perspektiv, men erkendelsen af, at kosten også indvirker på immunforsvaret, har aktualiseret behovet for at undersøge kostens betydning for både diabetes mellitus og parodontal inflammation.

Marginal parodontitis (MP) er, som bekendt, en hyppigt forekommende inflammatorisk sygdom, hvor et immunrespons, initieret af mikroorganismer på tænderne, fører til nedbrydning af det parodontale støttevæv (1).

Ligeledes er det velkendt, at DM indebærer øget blodsukker-niveau, og at sygdommen kan inddeles i type 1 og 2: Type 1 DM skyldes en autoimmun destruktion af de insulinproducerende  $\beta$ -celler i pancreas resulterende i mangel på insulin. Type 2 DM udgør 80-90 % af de diabetesafficerede og er karakteriseret ved insulinresistens, hvor virkningen af insulin med tiden aftager. Dette fører til en stigning i produktionen af insulin for at holde blodsukkerniveauet nede, hvilket forstærker insulinresistensen over tid (2).

Epidemiologiske undersøgelser peger på, at MP er en uafhængig prädiktor for udvikling af insulinresistens og dermed også type 2 DM (3-4), men også at risikoen for at udvikle MP er 2-3 gange forøget for diabetikere (5).

Den væsentligste faktor for den øgede tilbøjelighed til udvikling af MP blandt diabetikere er formentlig dannelsen af advanced glycation end products (AGE), hvilket indebærer glykering af proteiner og lipider som følge af

### EMNEORD

Periodontitis;  
diabetes mellitus;  
diæt; antioxidants;  
carbohydrates



Henvendelse til forfatter:  
Christian Damgaard, email: chrd@sund.ku.dk



forhøjet blodsukker (6). Foruden forøget dannelse af AGE fører forhøjet blodsukkerniveau til opregulering af receptorerne for AGE (RAGE). Resultatet heraf er øget produktion af proinflammatoriske cytokiner, frie iltradikaler og ultimativt kompromitteret heling gennem øget bindevævsnedbrydning, forstærket knogleresorption og nedsat knogledannelse (7-9). Det er imidlertid vigtigt at understrege, at velregulerede diabetespatienter ikke viser øget risiko for at udvikle MP, samt at ikke-kirurgisk parodontalbehandling reducerer langtidsblodsukker (HbA1c)-niveauet signifikant i størrelsesordenen 0,31-0,65 % (10-11). Et større britisk studie har vist, at der kan opnås 35 % reduktion af mikrovaskulære komplikationer for hver procentpoints formindskelse af HbA1c, og at en gennemsnitlig reduktion af HbA1c på 0,2 % er relateret til en 10 % lavere mortalitet (12). Den reduktion i HbA1c-niveauet, der kan opnås ved parodontalbehandling er således væsentlig for opståen af DM-komplikationer, og der er tale om en tovejsrelation mellem MP og type 2 DM, idet de to sygdomme gensidigt kan påvirke hinanden.

Formålet med nærværende artikel er at give en kort præsentation af den aktuelle viden om kostens betydning for DM og dens indvirkning på parodontal inflammation. Med kost menes i nærværende sammenhæng summen af det, vi spiser og drikker.

### Betydning af muligheden for at tygge mad

Forarbejdningen af kosten begynder i munden, når maden tygges. Et parodontalt kompromitteret tandsæt præget af reducerede antal tandkontakter som følge af tandtab, tandvandring og løsning af tænder vil reducere evnen til at tygge visse fødeemner, hvilket kan føre til vanskeligheder med at opretholde en varieret diæt med få hurtige kulhydrater.

Det, vi indtager, bliver ikke bare omsat til næring, energi og varme, som tidligere antaget. Kosten er gennem sin passage i mave-tarm-kanalen også med til at forme sammensætningen af mikroorganismerne i mave-tarm-kanalen. Den samlede tilstedeværelse af mikroorganismer, også kendt som vores mikrobiom, udgøres af 10 gange flere mikroorganismer end det samlede antal af vore egne celler, hvilket understreger omfanget og betydningen af førstnævnte (13). Mikrobiomet bestemmer ikke bare vores evne til at nedbryde og optage forskellige næringsstoffer, men er også med til at regulere og kan måske ligefrem forårsage systemiske sygdomme. Særligt udviklingen af type 2 DM lader til at være orkestreret af sammensætningen af mikroorganismerne i mave-tarm-kanalen (13). Der er ligefrem vist øget insulinsensitivitet efter fæcestransplantation, hvor mikroorganismerne i mave-tarm-kanalen på type 2 diabetikere først blev elimineret for dernæst at blive erstattet af mikroorganismer fra medicinsk raske (14).

Der foreligger endnu ikke tilstrækkelige undersøgelser af, hvorvidt mikrobiomets nedbrydning af kosten til næringsstoffer, som kan optages via mave-tarm-kanalen, i sig selv har betydning for effekten af kostens bestanddele på immunforsvaret. Kulhydrater optages og omsættes ikke ens. Kulhydraterne

## KLINISK RELEVANS

Følgende kostråd kan og bør inddrages i behandlingen af MP:

- Det daglige kalorieindtag bør ikke overstige 30 kcal pr. kg kropsvægt.
- Spis varieret for at få essentielle vitaminer og mineraler.
- Spis flerumættede fedt-

syrer fra fisk, nødder og planteolier.

- Begræns indtaget af mættede fedtsyrer.
- Spis langsomme kulhydrater fra grøntsager og grove kornprodukter.
- Begræns indtaget af sukker og hurtige kulhydrater fra frugt.

fra grøntsager og grove kornprodukter optages og omsættes langsommere end kulhydrater fra frugt og tilsat sukker (15). Af samme grund anbefales diabetikere, ligesom cariesaktive patienter, at minimere deres indtag af fruktose fra frugt og sukker, da disse henholdsvis forårsager drastiske pH-fald i en cariogen biofilm og stigninger i blodsukkeret. Formen, hvorpå næringsstoffer, vitaminer, mineraler og fedtsyrer indtages gennem mad og drikke, påvirker altså mikrobiomet i en grad, som de tilsvarende indholdsstoffer ikke vil gøre, hvis de indtages som kosttilskud.

Epidemiologiske undersøgelser peger på, at kosten ikke bare har betydning for udviklingen og manifestationen af type 2 DM, men også har betydning for risikoen for udvikling og progressionen af MP (16-17).

### Kalorieindtag

Type 2 DM er ofte udløst af inaktiv livsstil og usund kost, og de fleste type 2-diabetikere er overvægtige (2). Fedmeforskning har bidraget til at belyse vigtigheden af det samlede kalorieindtag i forhold til både DM og MP. En kalorie defineres som den energi, der kræves til opvarmning af 1 g vand 1 grad Celsius, og det dagligt anbefalede kalorieindtag er 30 kcal pr. kg kropsvægt hos normalvægtige.

Et højt kalorieindtag, i særdeleshed fra forarbejdede kulhydrater, kan i sig selv virke proinflammatorisk (18), men bidrager også til udviklingen af type 2 DM gennem forhøjede serumniveauer af glukose og lipider, hvilket kan føre til øget produktion af både AGE og frie iltradikaler, der spiller en afgørende rolle i de inflammatoriske processer, som er ansvarlige for såvel udviklingen af insulinresistens som for destruktions af de parodontale støttevæv (19). Longitudinelle studier af ikke-humane primater har således vist, at et 30 % reduceret kalorieindtag medfører bedre serum lipid- og glukoseprofiler, fald i blodtrykket og øget insulinsensitivitet (20). Disse fund er imidlertid ikke påvist i mennesker og kan derfor ikke uden vi-



dere overføres til mennesker. For mennesker i den vestlige verden udgør kaloriebegrænsning fortsat en væsentlig sociologisk udfordring, hvilket understreges af, at prævalensen af fedme og type 2 DM fortsat stiger. Ændring af kosten ved at begrænse kulhydratmængden og supplere med vitaminer, mineraler og flerumættede fedtsyrer fremstår derfor umiddelbart som en mere gennemførlig strategi end samlet kaloriebegrænsning. Der er tiltagende belæg for, at få hovedmåltider er bedre end mange små mellemmåltider (15). Denne strategi kan være med til at reducere det samlede kalorieindtag.

En nyligt publiceret undersøgelse fandt, at kosttilskud med calcium og vitamin D, uafhængigt af niveauerne ved baseline, i forbindelse med konventionel ikke-kirurgisk parodontalbehandling forbedrede de kliniske parametre for MP (21). I tillæg hertil er sufficente vitamin D-niveauer associeret med nedsat risiko for at udvikle type 2 DM, hvilket, på grund af tovejsforholdet mellem MP og type 2 DM, formentlig kan afføde en tilsvarende nedsat risiko for MP (5).

### Antioxidanter

Ved både DM og MP ses forhøjede niveauer af frie iltradikaler og deraf følgende oxidativt stress bl.a. i de parodontale væv (2). Oxidativt stress forårsager øget produktion af nitrogenoxid (NO), men paradoksalt også reduktion i tilgængeligt NO, hvilket ultimativt resulterer i endoteldysfunktion (2). Antioxidanter kan nedregulere de proinflammatoriske responser, som akkumuleres med forhøjede niveauer af frie iltradikaler, og de bør dermed mindske oxidativt stress og den parodontale inflammation (19).

Antioxidanter inddeles i enzymatiske antioxidant og ikke-enzymatiske antioxidant. De enzymatiske antioxidant inkluderer O<sub>2</sub>-dismutase, katalase og glutationperoxidase, hvoraf førstnævnte er den mest udbredte i parodontiet. Ikke-enzymatiske antioxidant optages primært via kosten og inkluderer de vandopløselige vitaminer B og C, de fedtopløselige vitaminer A og E samt mineraler som zink, selen og magnesium (19).

Den bagvedliggende mekanisme, som giver antioxidant gavnlige egenskaber, relaterer sig til nedsat oxidativt stress ved optagelsen af en eller flere uparrede elektroner fra reaktive molekyler, dvs. de frie iltradikaler. Der foreligger imidlertid ingen større studier, som viser, at kosttilskud med antioxidant alene forbedrer eller forhindrer hverken DM eller MP. Effekten på MP af antioxidant fra kosten afhænger således af, at der også udføres konventionel parodontalbehandling, samt af, om den samlede diæt indeholder et lavt indhold af kulhydrater, og slutteligt om patienten har en aktiv livsstil (19).

### Flerumættede fedtsyrer

Tilstrækkelige niveauer af n-3 flerumættede fedtsyrer i kosten indebærer en række positive immunologiske effekter (16). Inkorporering af de flerumættede fedtsyrer eicosapentaensyre og docosahexaensyre fra kosten i cellemembranerne er de-

monstreret i immunceller, og netop denne inkorporering af flerumættede fedtsyrer i cellemembranerne kan føre til reduktion i produktionen af proinflammatoriske cytokiner, som ellers havde bidraget til systemisk low-grade inflammation (17). Rotter med ligaturinduceret MP, hvis kost blev suppleret med n-3 flerumættede fedtsyrer, havde signifikant mindre alveolært knogletab og nedsat produktion af de proinflammatoriske cytokiner interleukin (IL)-1 $\beta$  og tumornekrose-faktor (TNF)- $\alpha$  end kontrolrotter, som ikke fik suppleret kosten med de flerumættede fedtsyrer (22). Der er imidlertid stadig mangel på undersøgelser, der klinisk vurderer konventionel behandling af MP sideløbende med administration af n-3 flerumættede fedtsyrer hos diabetikere. I the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)-undersøgelsen fra 1999 til 2004 var forhøjede niveauer af docosahexaensyre associeret med lavere prævalens af MP, som i undersøgelsen blev bredt defineret som mindst én tand med pocher på > 4 mm og klinisk fæstetab på > 3mm (17).

### Fedtsyre-deriverede inflammationsopløsende mediatorer

n-3 fedtsyre-deriverede inflammationsopløsende mediatorer kaldet resolviner, lipoxiner, protectiner og maresiner ændrer både de neutrofile granulocytters produktion af frie iltradikaler samt fænotypen af makrofagerne i den parodontale læsion, så de mere effektivt fagocytterer mikroorganismer og apoptotiske neutrofile granulocytter (23-24). De fedtsyre-deriverede mediatorer medfører en proaktiv opløsning af inflammation ved at virke som agonister til en vifte af receptorer på leukocytterne, hvis stimulering fører til antiinflammatoriske immunresponser. De fedtsyre-deriverede inflammationsopløsende mediatorer adskiller sig herved grundlæggende fra klassiske antiinflammatoriske lægemidler, der alle virker som antagonist til receptorer for proinflammatoriske immunresponser. n-3 fedtsyre-deriverede inflammationsopløsende mediatorer udgør af samme grund et lovende supplement til konventionel parodontalbehandling, men også til behandlingen af mikrovaskulære komplikationer ved DM (23-24). Ved opløsning af inflammation sker lokalt i pocherne en ændring i de næringsstoffer, mikroorganismerne profiterer af (25). Dette medfører, at mikroorganismer, som under inflammation har en selektiv fordel, ikke længere kan kolonisere pocherne.

### Konklusion

Nærværende gennemgang af kostens betydning for type 2 DM og parodontal inflammation, viser i vekslende grad dokumentation for sammenhænge mellem DM, MP og kostens bestanddele. Det tyder på, at indtaget af antioxidant og flerumættede fedtsyrer i forbindelse med konventionel parodontalbehandling kan have en gavnlig effekt, men også mindske komplikationerne ved DM. Med baggrund i forøget oplysning om kostens betydning for udviklingen af DM og parodontal inflammation bør tandlæger i fremtiden rådgive om kost for derigennem at

styrke behandlingen af patienter med MP og i forlængelse heraf også de systemiske sygdomme, som MP giver en øget risiko for, herunder DM. Selvom der endnu ikke foreligger stærk evidens, så kan og bør tandlægen med fordel anbefale, at det daglige kalorieindtag ikke overstiger 30 kcal pr. kg kropsvægt, at patienter

med MP spiser en varieret diæt rig på flerumættede fedtsyrer og langsomme kulhydrater fra grøntsager og grove kornprodukter. Omvendt bør indtaget af mættede fedtsyrer, sukker og hurtige kulhydrater fra frugt begrænses. Ved behandlingen af MP spiller tandlægen dermed også en aktiv rolle i behandlingen af DM.

## ABSTRACT (ENGLISH)

### **Diet, diabetes mellitus and periodontal inflammation**

*Increasing evidence has suggested an association between diet, diabetes mellitus and periodontal disease. Dietary modulations of the inflammatory pathways are likely to both influence the production of advanced glycation end products, periodontal inflammation and thus tissue degradation, but distinct mechanisms remain to be defined. The present article gives an overview of the evidence linking selected nutrients with diabetes mellitus and*

*periodontal disease. A diet containing little carbohydrates is helpful in the management of diabetes mellitus. Supplementation of antioxidants and polyunsaturated fatty acids appears to provide additional benefits to the resolution of the periodontal inflammation following periodontal treatment. This calls for increased focus from dentists on dietary modulation of the inflammatory pathways in the treatment and prevention of periodontitis and to some extent comorbidities such as diabetes mellitus.*

## Litteratur

- Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontol* 2000-2013;62:203-17.
- Sonnenschein SK, Meyle J. Local inflammatory reactions in patients with diabetes and periodontitis. *Periodontol* 2000-2015;69:221-54.
- Demmer RT, Squillaro A, Papanou PN et al. Periodontal infection, systemic inflammation, and insulin resistance: results from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Diabetes Care* 2012;35:2235-42.
- Demmer RT, Jacobs DR Jr, Desvarieux M. Periodontal disease and incident type 2 diabetes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study. *Diabetes Care* 2008;31:1373-9.
- Casanova L, Hughes FJ, Preshaw PM. Diabetes and periodontal disease: a two way relationship. *Br Dent J* 2014;217:433-7.
- Chapple IL, Genco R, working group 2 of the joint EFP/AAP workshop. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol* 2013;40 (Supp 14):S106-12.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813-20.
- Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis: oral complication of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42:849-67.
- Sima C, Rhourida K, Van Dyke TE et al. Type 1 diabetes predisposes to enhanced gingival leukocyte margination and macromolecule extravasation in vivo. *J Periodontol Res* 2010;45:748-56.
- Corbella S, Francetti L, Tasciari S et al. Effect of periodontal treatment on glycemic control of patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2013;4:502-9.
- Sgolastra F, Severino M, Pietropaoli D et al. 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;84:958-73.
- 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;352:837-53.
- Quin J, Li Y, Cai Z et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012;490:55-60.
- Vrieze A, Van Nood E, Holleman F et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in subjects with metabolic syndrome. *Gastroenterol* 2012;143:913-6.
- Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition* 2015;31:1-13.
- Wood N, Johnson RB, Streckfus CF. Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Periodontol* 2003;30:321-7.
- Naqvi AZ, Buettner C, Phillips RS et al. n-3 fatty acids and periodontitis in US adults. *J Am Diet Assoc* 2010;110:1669-75.
- Dawson DR 3rd, Branch-Mays G, Gonzalez A et al. Dietary modulation of the inflammatory cascade. *Periodontol* 2000 2014;64:161-97.
- Muniz FW, Nogueira SB, Mendes FL et al. The impact of antioxidant agents complementary to periodontal therapy on oxidative stress and periodontal outcomes: A systematic review. *Arch Oral Biol* 2015;60:1203-14.
- Smith DL Jr, Nagy TR, Allison DB. Calorie restriction: what recent results suggest for the future of ageing research. *Eur J Clin Invest* 2010;40:440-50.
- Perayil J, Menon KS, Kurup S et al. Influence of vitamin D & calcium supplementation in the management of periodontitis. *J Clin Diag Res* 2015;9:ZC35-8.
- Kesavalu L, Vasudevan B, Raghu B et al. Omega-3 fatty acid effect on alveolar bone loss in rats. *J Dent Res* 2006;85:648-52.
- Serhan CN, Clish CB, Brannon J et al. Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *J Exp Med* 2000;192:1197-204.
- Freire MO, Van Dyke TE. Natural resolution of inflammation. *Periodontol* 2000-2013;63:149-64.
- Hasturk H, Kantarci A, Ohira T et al. RvE1 protects from local inflammation and osteoclast-mediated bone destruction in periodontitis. *FASEB J* 2006;20:401-3.