

**INRS-Institut Armand Frappier**



**Maladies parodontales et obésité chez les enfants**

**Par  
Roozbeh Khosravi**

**Mémoire présenté  
pour l'obtention  
du grade de maître es sciences  
en sciences expérimentales de la santé**

**Jury d'évaluation**

**Président du jury  
et examinateur interne**

**Professeur Marie-Elise Parent**

**Examineur externe**

**Professeur Paul Allison**

**Directeur de recherche**

**Professeur Belinda Nicolau**

**Codirecteur de recherche**

**Professeur Simon Tran**

## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier du fond du coeur ma directrice de recherche, la professeure Belinda Nicolau, pour m'avoir confié un projet de recherche des plus stimulants. J'ai pu apprécier son esprit critique, sa grande originalité scientifique, mais surtout sa précision extraordinaire. Nos discussions m'ont permis de développer mon sens critique et ma capacité d'analyse et ses hautes attentes m'ont donné le désir de toujours vouloir me dépasser. Je me considère privilégié d'avoir pu bénéficier d'une telle formation. Elle a été d'une grande influence pour moi et mon passage dans son équipe de recherche comptera parmi les moments les plus déterminants de ma vie.

Je tiens particulièrement à remercier mon co-directeur, le professeur Simon Tran, pour son support exceptionnel et ses précieux conseils scientifiques, mais avant tout pour sa générosité. Je n'oublierai jamais son appui et son amitié.

Merci aux professeurs Marie Lambert, Jennifer O'Loughlin, Marie-Elise Parent, et Marie-Claude Rousseau pour leurs conseils scientifiques et leur amitié qui ont été essentiels à l'accomplissement de ce mémoire.

Un merci très spécial à Dre. Khady Kâ pour le travail de révision linguistique de ce mémoire.

Je profite également de l'occasion pour remercier les assistantes de recherche et les étudiants de l'unité d'épidémiologie et biostatistique de l'INRS-Institut Armand Frappier : Christine Gurekian, Mariam Elzein, Louise Nadone, Patricia DaRosa, Martine Shareck, Thomas Matukala

Nkosi, Hilina Hitimana, Cherine Noueihed.

Je remercie également Hugues Charron et Catherine Pelletier pour leur aide unique qui m'a facilité l'accès aux données de la cohorte QUALITY et le transfert des échantillons au laboratoire.

Un merci spécial à un ami et collègue, Saeed Khalili, pour son travail de laboratoire minutieux et impeccable et dont la contribution à ce mémoire a été essentielle.

Merci à Dr. Rémi Arseneau pour son aide linguistique et à Dr. Younan Liu pour son aide lors des analyses de laboratoire.

Merci à Mme Marie Désy et Dr. Javier Pintos pour leurs conseils statistiques.

Je veux également remercier la Fondation Armand-Frappier pour le support financier qu'elle m'a offert tout au long de mes études supérieures. Je remercie aussi les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) et le Fond de la recherche en santé du Québec (FRSQ) pour leur soutien financier au projet de recherche auquel j'ai participé, l'étude de cohorte QUALITY.

Finalement, merci à tous les enfants et à leurs parents qui ont bien voulu participer à la cohorte QUALITY.

## Table des matières

1	Liste des abréviations .....	5
2	Liste des figures et tableaux.....	6
3	Sommaire .....	7
4	Hypothèses et objectifs du projet de recherche.....	9
5	Revue de littérature.....	10
5.1	Définition des maladies parodontales .....	10
5.1.1	La gingivite.....	10
5.1.2	La parodontite.....	11
5.1.3	Pathogénèse et chronologie des maladies parodontales.....	12
5.2	Épidémiologie des maladies parodontales .....	16
5.2.1	Mesure de l'état parodontal.....	17
5.2.2	Épidémiologie descriptive.....	19
5.2.2.1	La gingivite.....	19
5.2.2.2	La parodontite.....	19
5.2.3	Épidémiologie analytique : les facteurs de risque.....	20
5.2.3.1	Comportement de santé.....	20
5.2.3.2	Facteurs sociodémographiques .....	21
5.3	Associations entre maladies systémiques et parodontales : lien potentiel.....	23
5.4	Sommaire de la revue de littérature.....	32
6	Manuscrit .....	34
6.1	Abstract .....	35
6.2	Introduction .....	37
6.3	Materials and Methods.....	38
6.4	Results.....	42
6.5	Discussion .....	44
6.6	Conclusion.....	48
6.7	Résumé du manuscrit.....	56
7	Article de revue .....	57
7.1	Résumé.....	58
7.2	Les maladies parodontales .....	59
7.3	L'obésité .....	59
7.4	L'obésité et les maladies parodontales.....	61
7.5	Conclusion.....	62
8	Discussion .....	69
8.1	Limitations .....	69
8.2	Sommaire .....	71

# 1 Liste des abréviations

LC	liquide crévulaire
GCF	Gingival Crevicular Fluid
TNF- $\alpha$	Tumor Necrosis Factor - $\alpha$
IL-6	Interleukine – 6
IMC	Indice de Masse Corporelle
BMI	Body Mass Index
DM2	Diabète Sucré type 2 (Diabetes Mellitus)
MCV	Maladies Cardiovasculaires
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
QUALITY	l'étude cohorte Québec Adipose and Lifestyle InvesTigation in Youth
CDC	Centres de contrôle et de prévention des maladies des États-Unis
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
PCR	amplification en chaîne par polymérase (Polymerase Chain Reaction)
JAC	Jonction Amélo-Cémentaire
PC	Poche Parodontale Clinique
PA	Poche Parodontale Anatomique
PO	Perte Osseuse
PP	Profondeur des Poches au sondage
PAP	Perte d'Attache Parodontale
TA	Tension Artérielle
TG	Triglycéride
OR	Rapport de Cotes (Odds-ratio)
SD	Standard Deviation (Écart-type)
SSE	Statut Socioéconomique
SEP	Socioeconomic position
NHANES III	Third National Health and Nutrition Examination Survey
AGE	Advanced Glycation End products

## 2 Liste des figures et tableaux

### Les figures :

Figure 1: Le diagramme causal .....	9
Figure 2: La gingivite .....	11
Figure 3: La parodontite .....	12
Figure 6: Les modèles de Sockransky et coll. Les axes X, Y et Z représentent les sites, le temps et les activité de parodontite, respectivement.....	14
Figure 10: Les rapports de cotes (odds-ratios) de l'association entre les maladies cardiovasculaires et parodontales. ....	26
Figure 11: Les rapports de cotes (odds-ratio) de l'association entre les maladies cardiovasculaires et parodontales. ....	28
Figure 12: L'hypothèse inflammatoire de l'association entre les maladies parodontales et l'obésité.....	30

### Les tableaux :

Tableau 1 : Les études entre l'obésité et les maladies parodontales .....	25
Tableau 2: Exemples d'études concernant l'association entre le diabète et les maladies parodontales.....	27

### 3 Sommaire

Plusieurs études ont démontré une association entre l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires et les maladies parodontales chez les adultes (1). Malheureusement, les mécanismes biologiques potentiels derrière ces associations demeurent inconnus. Néanmoins, l'augmentation des adipokines (e.g., TNF- $\alpha$ ) produites par le tissu adipeux suggère une présence de mécanismes inflammatoires semblables dans la pathophysiologie de ces maladies (2, 3). L'objectif de la présente étude est d'investiguer la possibilité que l'adiposité mesurée à l'aide de l'indice de masse corporelle (IMC) soit associée à la concentration de TNF- $\alpha$  dans le liquide crévulaire (LC) chez les enfants. De plus, nous désirons déterminer si cette relation est modulée par l'insuline à jeun (l'indicateur de la résistance à l'insuline). Cette étude transversale utilise des données préliminaires de l'étude cohorte QUALITY qui consiste en une étude longitudinale en cours concernant l'histoire naturelle de l'obésité chez des enfants québécois. L'échantillon consiste en 76 filles et 102 garçons âgés entre 8 à 10 ans qui présentent un risque d'obésité et qui demeurent dans les régions de Montréal et de la ville de Québec. Des échantillons de LC ont été prélevés à l'aide de PerioPaper®. Le Periotron 6000® a été utilisé afin de déterminer le volume de chaque échantillon. Les concentrations de TNF- $\alpha$  ont été mesurées à partir d'échantillons combinés (N=4) pour chacun des enfants avec la méthode ELISA (R&D systems). La taille et le poids ont été mesurés à l'aide de procédures standardisées. L'IMC a été déterminé à partir de l'équation suivante: poids/taille<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>). L'IMC spécifique à l'âge et au sexe a été divisé en trois catégories, soit normal (premier 85% des valeurs IMC), surpoids (tranche de 85-95%) et obèse (supérieur à 95% des valeurs de l'IMC). Ces définitions proviennent des courbes de croissance du US-CDC pour l'année 2000. L'insuline à jeun a été mesurée à partir d'échantillons sanguins des enfants. L'analyse des données inclut les analyses descriptives et la régression linéaire. Nos résultats suggèrent que l'obésité chez les garçons est associée à une augmentation de 37% des valeurs de

TNF- $\alpha$ . Cette association a été considérablement atténuée lorsqu'on a inclut les valeurs d'insuline plasmatique dans le modèle. Ceci suggère possiblement un rôle modulateur de l'insuline plasmatique. Ces données supportent le lien entre l'adiposité chez les enfants et les concentrations de TNF- $\alpha$  dans le LC.

## 4 Hypothèses et objectifs du projet de recherche

Débutée en 2005, l'étude de cohorte 'QUALITY' est une étude longitudinale de l'histoire naturelle de l'obésité chez les enfants québécois. Cette étude vise particulièrement à comprendre les facteurs biologiques, génétiques, environnementaux et de style de vie en tant que déterminants de l'obésité. Cette étude essaie également de comprendre l'histoire naturelle de l'obésité dans le but d'élaborer de futures stratégies préventives pour cette maladie. Pour ce mémoire, nous utilisons les résultats recueillis lors de la première visite (transversale) de l'étude de cohorte QUALITY. Nous désirons investiguer l'association entre l'IMC (une mesure de l'adiposité) et le niveau de TNF- $\alpha$  (un indicateur sub-clinique des maladies parodontales inflammatoires) dans le LC. Nos hypothèses, telle que démontré dans le graphique ci-dessous, sont: (i) il existe une relation positive entre l'adiposité et les niveaux de TNF- $\alpha$  dans le LC; (ii) cette relation est modulée via la résistance à l'insuline.

### Le Diagramme causal

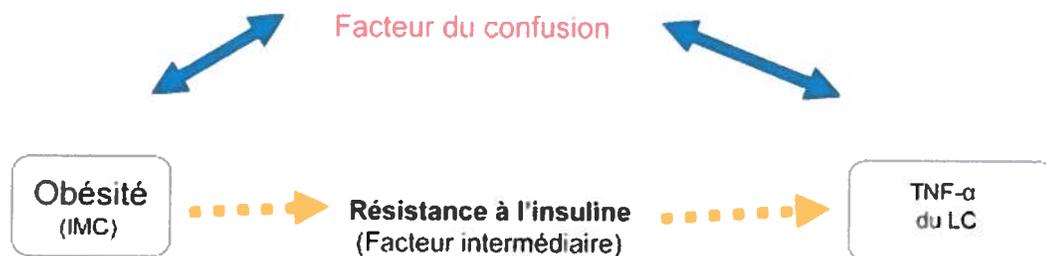


Figure 1: Le diagramme causal

## 5 Revue de littérature

Nous débuterons cette revue de littérature en définissant les maladies parodontales. Les limites des méthodes de mesure traditionnelles et contemporaines des maladies parodontales seront ensuite évoquées. L'épidémiologie descriptive des maladies parodontales sera également abordée et nous terminerons cette rubrique épidémiologique avec les facteurs de risque potentiels de cette pathologie.

La dernière partie de la revue de littérature portera sur les associations possibles entre certaines maladies systémiques (obésité, maladies cardiovasculaires, et diabète) et les maladies parodontales. Il est important de noter que cette revue s'est plutôt intéressée aux enfants et aux adolescents étant donné le groupe d'âge des sujets de notre étude.

### 5.1 Définition des maladies parodontales

Depuis le début de l'humanité, les maladies parodontales ont toujours affecté l'homme. Pratiquement, tous les anciens textes de pathologie conservés à ce jour ont des sections réservées aux maladies buccales et les maladies parodontales constituent une grande partie de ces écrits. Le terme « maladie parodontale » fait référence aux désordres inflammatoires des tissus du parodonte notamment les tissus gingivaux et parodontaux. (4). Les maladies parodontales sont généralement classées en gingivite et parodontite.

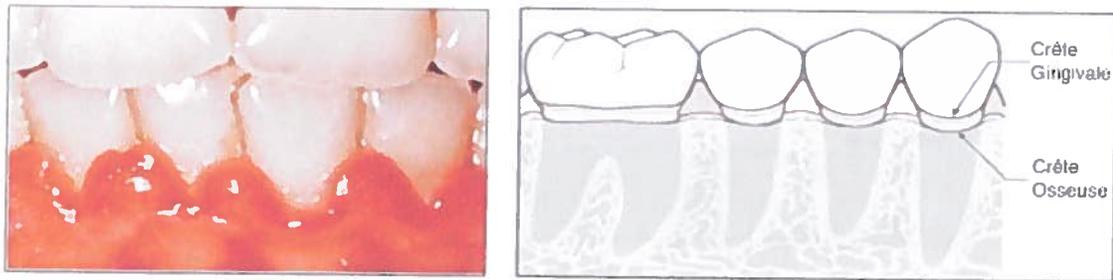
#### 5.1.1 La gingivite

La gingivite se définit comme étant une inflammation de la gencive. Elle se caractérise par la présence d'inflammation gingivale sans perte osseuse ni perte d'attache clinique perceptible\*(5). La plaque bactérienne est la principale cause de

---

\* La perte d'attache parodontale se définit comme étant le détachement d'un épithélium spécialisé (dit : « de jonction ») de la surface de la dent. L'épithélium de jonction possède un rôle primordial dans la santé gingivale.

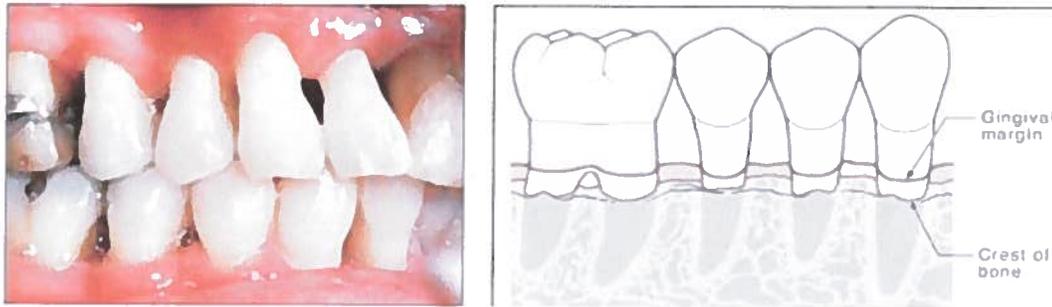
la gingivite. L'accumulation de la plaque sur les surfaces dentaires amorce la destruction du tissu gingival (Fig. 2) (6, 7). La gingivite est une maladie réversible. La réduction ou l'élimination de ses facteurs étiologiques, principalement la plaque, est le traitement de choix (5). La gingivite est généralement classée en deux groupes : (i) gingivite induite par la plaque (ii) gingivite non induite par la plaque (8). Chez les enfants et les adolescents, la gingivite induite par la plaque est la forme le plus souvent rencontrée.



*Figure 2: La gingivite*

### **5.1.2 La parodontite**

La parodontite (autrefois nommée pyorrhea) est une maladie infectieuse multifactorielle des tissus de support de la dent (le parodonte). Ses principales manifestations sont la destruction progressive du ligament parodontal et de l'os alvéolaire (Fig. 3). La présence de perte d'attache parodontale constitue l'aspect clinique distinctif de la parodontite. La perte d'attache n'est pas toujours accompagnée des signes cliniques de l'inflammation (changement de couleur, de forme ou de texture et saignement au sondage), cependant le saignement au sondage constant lors de visites séquentielles chez le dentiste est considéré comme un indicateur fiable de l'inflammation et de la perte d'attache potentielle (4). Plusieurs classifications de la parodontite chez l'enfant et l'adolescent ont été proposées (9-12). Cependant, aucun consensus n'a été trouvé et la définition de la parodontite demeure un sujet controversé en parodontologie, et ce, même chez l'enfant et l'adolescent. Les facteurs les plus importants considérés pour la classification sont l'âge, la distribution de la maladie au niveau incisif molaire, la perte de dents et le niveau d'évolution de la maladie.

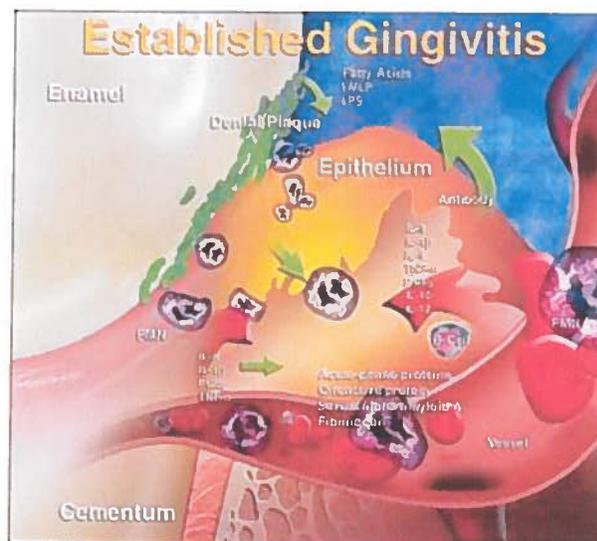


*Figure 3: La parodontite*

La parodontite agressive est la forme la plus souvent rencontrée chez les enfants et les adolescents. Néanmoins, sa prévalence au niveau de la population mondiale est faible.

### ***5.1.3 Pathogénèse et chronologie des maladies parodontales***

Le développement de la gingivite requiert la présence de bactéries qui résident au sein d'un riche mélange de protéines et d'hydrates de carbone appelé « biofilm » (13, 14). La présence de bactéries entraîne des changements pathologiques au niveau des tissus environnants par le biais de mécanismes dits directs et indirects (15). Les neutrophiles seront attirés vers le site par l'effet chimiotactique direct des bactéries, la vasodilatation



*Figure 3: Développement de la gingivite*

induite par les molécules bactériennes et par les toxines inflammatoires de l'hôte (16, 17). L'infiltration des neutrophiles initie un état d'inflammation aigu. À ce stade, on observe des changements au niveau vasculaire, des cellules épithéliales, ainsi qu'une dégradation du collagène. Les neutrophiles sont remplacés par les lymphocytes T et les lymphocytes B, ce qui correspond au passage de la gingivite aiguë à la gingivite chronique. Diverses cytokines sont responsables du

changement des cellules inflammatoires dominantes à chacun des stades (Fig. 4). L'histopathogénèse de la parodontite est similaire à celle de la gingivite, mais seule la parodontite possède un processus inflammatoire caractérisé par la destruction du tissu osseux (Fig. 5). Des résultats d'études cliniques importantes démontrent qu'une personne sur 5 atteintes de gingivite verra sa maladie évoluer en parodontite. Toutefois, il n'existe pas de données biologiques probantes corroborant la théorie selon laquelle, la parodontite est une conséquence inévitable de la gingivite. Les facteurs biologiques et/ou environnementaux causant la parodontite comme conséquence de la gingivite n'ont pas encore été découverts.

Le développement chronologique de la parodontite (initiation et développement séquentiel de la maladie) demeure un sujet controversé au niveau de la littérature. Néanmoins, l'étiopathogénèse des maladies parodontales fait l'objet d'étude depuis plus d'un demi-siècle. Les modèles proposés dans une revue de littérature classique réalisée par Socransky et coll. demeurent parmi les plus exhaustifs disponibles de nos jours (18). Trois de ces modèles sont présentés ci-dessous (Fig. 5):

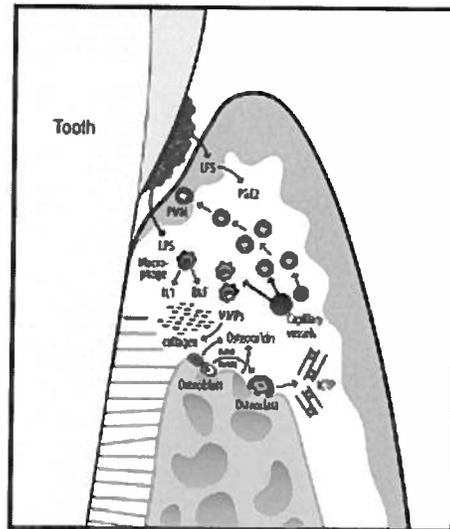


Figure 4: Développement de la parodontite

- i. « Modèle de la parodontite chronique destructive » : la progression de la parodontite varie selon les différents sites de la bouche. Cependant, l'aspect destructif est constant.
- ii. « Modèle de l'activité aléatoire » : l'évolution de la maladie ne suit pas un modèle constant. Des apparitions périodiques soudaines d'activités aiguës surviennent de façon aléatoire sur certains sites alors que les autres sont

inactifs. Ces épisodes d'activités aiguës peuvent subvenir une seule fois ou à répétition au niveau de chaque site.

- iii. « Modèle d'activités multiples asynchrones » : des cycles d'activités aiguës répétitives surviennent au niveau de certains sites durant une période bien déterminée et sont suivis par des périodes d'inactivité. Des activités aiguës occasionnelles peuvent se manifester sur certains sites tandis que d'autres ne présentent aucune activité. La différence entre les modèles (ii) et (iii) réside dans le fait que pour le modèle (iii) l'individu présente la maladie à un moment bien précis de sa vie.

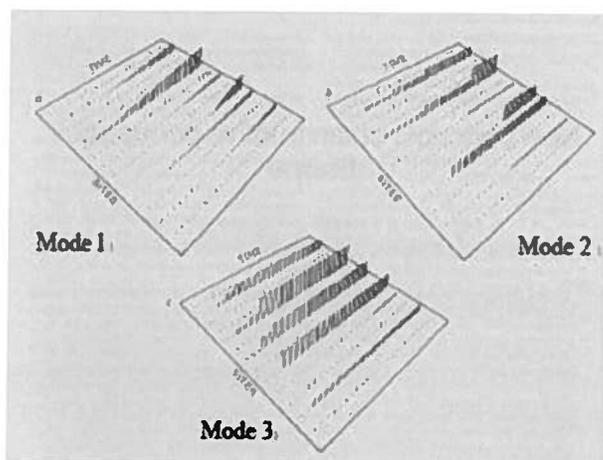


Figure 5: Les modèles de Sockransky et coll. Les axes X, Y et Z représentent les sites, le temps et les activités de parodontite, respectivement.

Il faut noter que pour les modèles (ii) et (iii), la présence de maladies/conditions locales/systemiques (présence de certaines espèces bactériennes, niveaux élevés de biomarqueurs inflammatoires systémiques, niveaux élevés d'hormones systémiques, bagage génétique conférant une susceptibilité accrue) prédispose l'individu atteint de gingivite ou de parodontite inactive à une parodontite ou une parodontite active respectivement (Fig. 6). Cette hypothèse corrobore les données cliniques qui montrent que 20 % des gingivites évoluent en parodontites.

En résumé, l'initiation et la progression des maladies parodontales (gingivite et parodontite) sont déterminées par les interactions entre les bactéries, le système

immunitaire de l'hôte et les facteurs environnementaux. Les maladies/conditions systémiques représentent un des facteurs environnementaux responsables de la transformation pathologique du tissu gingival (19).

Trois types de changements pathologiques distincts ont été expliqués jusqu'ici sur la base de la nature des conditions et des maladies systémiques :

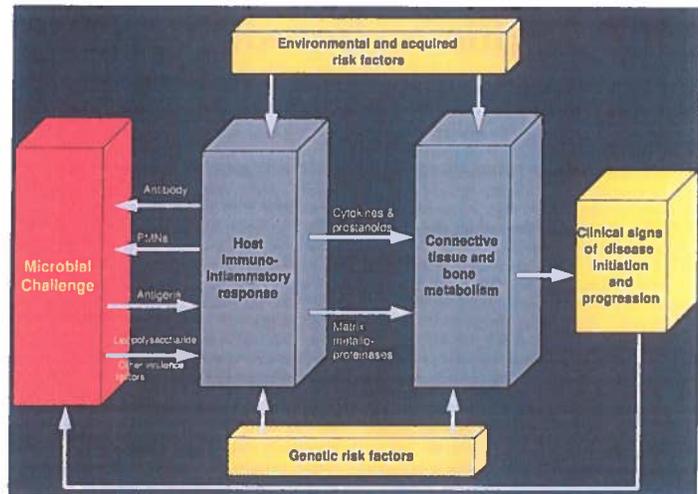


Figure 5: Pathogénèse des maladies parodontales

- i. Changements histologiques : modifications des tissus périphériques induites par des maladies/conditions systémiques. Par exemple, les altérations vasculaires observées au niveau de la leucémie aiguë et de l'hémophilie, qui sont similaires à celles observées au stade initial de la gingivite induite par la plaque, provoquent la gingivite chez les patients atteints de leucémie ou d'hémophilie.
- ii. Réponse de l'hôte à l'infection bactérienne déficiente : les maladies/conditions systémiques interfèrent avec les fonctions du système immunitaire. Par exemple, le diabète, la maladie d'Addison, les infections au VIH et la thrombocytopenie promeuvent et exagèrent l'inflammation gingivale ainsi que l'altération de la microflore sous-gingivale (19, 20).
- iii. Changements hormonaux : La puberté, la prise de stéroïdes ou de substance contraceptive peuvent induire une réponse inflammatoire excessive face à la plaque ou une altération de la microflore sous-gingivale (21, 22).

## 5.2 Épidémiologie des maladies parodontales

La nature complexe des maladies parodontales doit être prise en compte avant d'entreprendre des études épidémiologiques. Certaines caractéristiques des maladies parodontales peuvent avoir une influence sur l'unité d'observation, l'unité d'analyse ainsi que sur l'indice utilisé pour mesurer la santé parodontale.

Les difficultés auxquelles il faut faire face lorsqu'on veut mener une étude épidémiologique sur les maladies parodontales sont les suivantes (23): (I) *choix de l'unité d'observation et d'analyse*: l'unité d'observation des maladies parodontales est la poche parodontale (site). Pour ce qui est de l'unité d'analyse, certains chercheurs utilisent également la poche parodontale, tandis que d'autres utilisent l'individu comme unité d'analyse en créant des indices résumant les données recueillies sur l'ensemble des sites mesurés. (II) *indice de mesure de la santé parodontale*: bien qu'il existe quelques indices pour mesurer la progression et le type de maladie parodontale, aucun consensus sur les seuils à considérer n'a encore été trouvé. (III) *erreurs systématiques*: elles se rapportent aux erreurs méthodologiques qui se produisent lors de la conception de l'étude ou de l'analyse des résultats. Ces erreurs peuvent avoir comme conséquence une surestimation ou une sous-estimation de la prévalence de la maladie. L'erreur systématique qui se produit le plus souvent lorsqu'on réalise une étude épidémiologique des maladies parodontales concerne le nombre de sites à mesurer. En raison des coûts, de l'inconfort chez le patient et des problèmes liés à la fiabilité des examinateurs, la plupart des études épidémiologiques mesurent un échantillon des sites les plus actifs. Néanmoins, ceci représente un problème sérieux étant donné la maladie à l'étude.

### 5.2.1 Mesure de l'état parodontal

Une définition précise de la maladie à l'étude est une étape cruciale de toute étude épidémiologique. Bien qu'une multitude de méthodes de mesure aient été appliquées à la maladie parodontale, aucune méthode précise n'a été mise en place pour les recherches sur la maladie parodontale (24).

La mesure des maladies parodontales est traditionnellement basée sur l'examen clinique qui inclut :

- i. Saignement au sondage : la présence ou l'absence de saignement gingival après introduction et déplacement de la sonde parodontale dans le sillon gingival (indicateur de la présence de gingivite);
- ii. Profondeur des poches au sondage : distance entre le bord gingival et le fond de la poche parodontal mesurée par une sonde parodontale (Fig);
- iii. Évaluation radiologique : la distance entre la jonction amélo-cémentaire et la crête de l'os alvéolaire;
- iv. Perte d'attache parodontale : différence entre la profondeur de la poche parodontale mesurée au sondage et la profondeur de la poche parodontale anatomique (distance entre la jonction amélo-cémentaire et le fond de la poche).

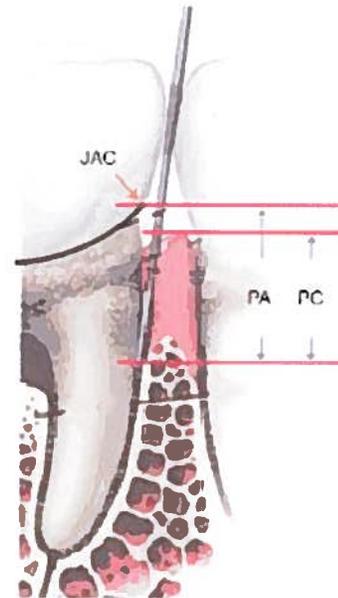


Figure 6: Perte d'attache parodontale ; JAC= Jonction Amélo-Cémentaire; PC= Poche clinique ; PA= Poche Anatomique.

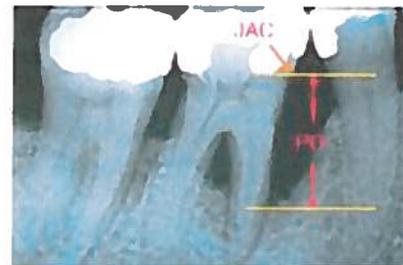


Figure 7: Évaluation radiologique ; JAC= Jonction Amélo-Cémentaire; PO= Perte Osseuse

L'un des principaux inconvénients des méthodes de mesure conventionnelles est l'absence d'information sur la nature du processus de destruction impliqué dans les maladies parodontales. Ces méthodes de mesures sont aussi inconsistantes en termes de seuils utilisés pour définir l'état pathologique. À titre d'exemple, Al-Bandar et coll., dans une étude transversale intitulée « *Baltimore Longitudinal Study of Aging* » définissent la parodontite avancée comme étant la présence de poches parodontales ayant une profondeur  $\geq 5$  mm sur au moins 4 dents ou la présence de poches ayant une profondeur  $\geq 4$  mm sur au moins 8 dents (25). Laine et coll. , de leur côté, décrivent dans une étude cas-témoins la parodontite comme étant la présence de 7 sites inter proximaux ou plus avec 50 % de perte osseuse (26).

Les enquêtes épidémiologiques se sont généralement intéressées à l'effet destructif cumulatif des maladies parodontales mises en évidence par les mesures cliniques de la perte d'attache, le saignement au sondage, l'accumulation de plaque et/ou de calculs et l'évaluation radiologique de la perte osseuse marginale. Par exemple, Lopez et coll. définissent la maladie parodontale comme la présence d'au moins 4 dents ayant au moins 1 site présentant à la fois une perte d'attache  $\geq 3$ mm et une poche parodontale  $\geq 4$ mm (27). Les méthodes de mesure de la maladie parodontale appliquée aux études épidémiologiques soulèvent souvent des problèmes de faisabilité tant du point de vue de la logistique que du point de vue du choix de la population d'étude.

Récemment, des méthodes de mesure utilisées au laboratoire (variations immuno-pathologiques et de la microflore buccale) ont été étudiées en profondeur afin de trouver une alternative aux méthodes traditionnelles et d'éviter les problèmes qu'elles soulèvent (28). La technique PCR (« polymerase chain reaction ») pour détecter la présence de pathogènes parodontaux et le test ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbant Assay) pour mesurer les taux de marqueurs inflammatoires en sont de bons exemples. Ces méthodes de mesure sont aussi appelées « mesures sous-cliniques ». L'obtention d'une plus grande sensibilité et la possibilité de

déceler la maladie à un stade précoce (sous-clinique) constituent des aspects prometteurs des méthodes de laboratoire comparées aux méthodes conventionnelles.

### **5.2.2 Épidémiologie descriptive**

Dans cette section, nous présenterons des statistiques descriptives de la prévalence de la gingivite et de la parodontite chez l'enfant et l'adolescent. Comme mentionné précédemment, il n'existe pas de consensus autour d'une définition précise des maladies parodontales. Par conséquent, les prévalences rapportées varient d'une étude à l'autre selon la méthode et la définition utilisées. Il faut aussi noter que les données qui seront rapportées sont toutes issues d'études ayant utilisé les méthodes de mesures traditionnelles.

#### **5.2.2.1 La gingivite**

Plusieurs études épidémiologiques ont démontré la présence importante de gingivite, à divers degrés de sévérité chez les enfants et adolescents (29-32). La prévalence de la gingivite chez les enfants varie entre 64 et 75 % et dépend de leurs âges, sexe et des méthodes de mesure utilisées (33-35). Massler et coll. ont démontré que la prévalence et l'étendue de la gingivite augmentent avec l'âge, commençant dès l'apparition de la dentition primaire et atteignant un sommet à la puberté (36). Chez les adolescents, on remarque une prévalence de gingivite légèrement plus élevée chez les garçons que chez les filles (36, 37). Une étude suédoise réalisée auprès d'un échantillon aléatoire de 500 individus rapporte une prévalence de 64 % et 97 % chez des enfants de 5 et 10 ans respectivement (38).

#### **5.2.2.2 La parodontite**

La prévalence de la parodontite est plus faible chez les jeunes que chez les adultes (39). La prévalence de la parodontite chez les enfants varie de 0,8 à 4,5 % selon les méthodes de mesure, l'âge, le sexe et l'ethnicité (40-45). L'étude la plus complète concernant la parodontite chez les enfants québécois a démontré que

5,5% des enfants âgés de 11 à 12 ans et 2,3% des enfants âgés de 13 à 14 ans ont au moins un site présentant un sondage de 4-5 mm sur six sites sondés (46). Les pourcentages apparemment élevés sont dus à la large définition donnée à la maladie parodontale pour cette étude.

### ***5.2.3 Épidémiologie analytique : les facteurs de risque***

L'épidémiologie analytique est l'étude des facteurs de risque associés à une maladie. Elle tente d'apporter des éléments de réponse quant à l'existence ou non d'une association causale en explorant la force de l'association entre un facteur de risque et une maladie donnée.

Les maladies parodontales présentent plusieurs facteurs de risque tels que l'âge, le sexe, les facteurs sociodémographiques et les comportements de santé. Nous allons discuter de ces facteurs dans la prochaine section.

#### **5.2.3.1 Comportement de santé**

Les comportements de santé sont des facteurs de risque bien établis des maladies parodontales. Ces comportements incluent essentiellement l'hygiène orale, la date de la dernière visite chez le dentiste, les habitudes de brossage des dents et le tabagisme, qui lui, sort du cadre de cette présente revue de littérature.

Dans une étude réalisée en 1965, Loe et coll. ont rapporté que des individus (21-27 ans) présentant une gencive saine pouvaient développer une gingivite en moins de deux semaines d'arrêt complet des mesures d'hygiène à cause de l'accumulation de plaque non contrôlée que cela entraîne (13). Une étude portant sur 49 380 jeunes marins américains a montré un nombre plus élevé de parodontites sévères chez le groupe de sujets présentant des calculs dentaires (évaluation radiologique) que chez ceux n'en ayant pas (47). De même, Al-Bandar et coll. ont noté au sein d'un groupe d'enfants irakiens que les sujets présentant une parodontite sévère avaient une moins bonne hygiène orale, plus de plaque visible et de calculs, comparés à ceux ayant une gencive saine (48). Lopez

et coll. de leur côté, ont trouvé une association entre une fréquence réduite de brossage et une prévalence plus élevée de parodontite (49).

Une grande étude portant sur 4 groupes d'enfants de 13 et 14 ans d'Iraq, de Norvège et du Danemark s'est penchée sur l'impact des examens dentaires périodiques sur la santé du parodonte. Les résultats ont montré que les 743 enfants iraqiens et danois ne recevant pas de soins dentaires avaient une prévalence significativement plus élevée de perte osseuse comparativement aux 555 enfants norvégiens et iraqiens qui en recevaient, et ce, indépendamment de l'ethnicité (50). Une étude similaire sur des enfants Chiliens a révélé que, comparés aux individus ayant été chez le dentiste durant les 6 derniers mois, ceux qui y sont allés dans les 6 à 12 derniers mois avaient 1.2 fois plus de risque d'être atteints de parodontite chronique (perte d'attache  $\geq 3\text{mm}$ ). De même, les enfants dont la visite remontait à plus d'un an et ceux n'ayant jamais été chez le dentiste présentaient respectivement 1.7 et 2.1 fois plus de risque que ceux qui dont la dernière visite remontait à moins de 6 mois (49).

### **5.2.3.2 Facteurs sociodémographiques**

Il a été démontré que les facteurs sociodémographiques, notamment l'âge, le sexe et les indicateurs de niveau socioéconomique (revenu familial, niveau d'éducation, biens matériels), représentent des facteurs de risque (ou de protection) des maladies parodontales.

Dury et coll. ont rapporté une prévalence significativement plus élevée de saignement au sondage et de perte d'attache ( $\geq 4\text{mm}$ ) chez des groupes d'individus à faible niveau socioéconomique. Les auteurs ont utilisé une échelle globale incluant le niveau d'éducation et le revenu familial (51). Une étude portant sur des écoliers norvégiens de 14 ans, a montré une prévalence plus élevée de perte osseuse au niveau des groupes à faible niveau socioéconomique (52). Une étude chilienne similaire a découvert une prévalence plus élevée de perte

d'attache clinique  $\geq 3\text{mm}$  chez des élèves ayant un statut socioéconomique faible (49). Le même groupe d'auteurs a révélé l'existence d'un gradient social associé à la maladie parodontale dans une étude portant sur 9,163 enfants chiliens. Le revenu familial et le niveau d'éducation parental constituaient les variables explicatives les plus importantes (53). Il a aussi été démontré que chez les enfants ontariens d'âge scolaire, les immigrants appartenant à un niveau socioéconomique plus faible présentaient une prévalence plus élevée d'inflammation gingivale, de calculs dentaires, de mauvaise hygiène orale et avaient un plus grand besoin de traitements parodontaux comparativement aux enfants nés au Canada de niveau socioéconomique plus élevé (54).

Lors d'une étude sur les enfants américains, Al-Bandar et coll. ont obtenu une prévalence deux fois plus élevée de parodontite agressive à début précoce chez les adolescents de 16-17 ans que chez ceux de 13-15 ans (40). Dans une autre étude réalisée chez un groupe d'étudiants Ougandais, l'auteur a mis en évidence l'existence d'un gradient relatif à l'âge associé à la prévalence de parodontite : 35 % des 20-25 ans, 29 % des 17-19 ans et 27 % des 12-16 ans avaient une perte d'attache  $\geq 4\text{mm}$  (55). Løe et Brown quant à eux ont démontré que le risque de développer une parodontite juvénile localisée à début précoce chez un groupe d'enfants de 15 ans était 2,3 plus élevé comparativement à celui des enfants de 14 ans. Par contre, les auteurs n'ont rapporté qu'une faible association entre la parodontite chronique et l'âge (12).

Plusieurs études de la littérature indiquent un risque plus élevé à développer une parodontite chronique chez les hommes que chez les femmes (56-58). Au début des années 1970s, Baer définissait la parodontite agressive (juvénile) comme une maladie destructive débutant à la période circum-pubertaire, plus souvent rencontrée chez les femmes que chez les hommes. L'auteur avait même estimé, sur la base du groupe d'enfants étudié, que les femmes étaient trois fois plus susceptibles de développer une parodontite agressive que les hommes (9). Une enquête menée auprès d'étudiants chiliens de 12-21 ans a également démontré

une prévalence plus élevée de parodontite chronique chez les femmes que chez les hommes (49). Løe et Brown ont trouvé, par contre, un risque plus élevé d'avoir des maladies parodontales chez l'homme indépendamment du type de classification utilisé (12). Aussi, une étude réalisée par Al-Bandar et coll. auprès de 14 000 enfants américains a démontré une susceptibilité à la parodontite légèrement plus grande chez les hommes que chez les femmes (40). En outre, une large enquête menée auprès d'enfants suisses de 16 ans a rapporté une fréquence d'apparition de la parodontite agressive similaire chez les deux sexes (59). Melvin et coll. ont aussi trouvé une prévalence similaire de parodontite agressive chez une population américaine d'hommes et de femmes de 17 à 26 ans. Par contre, une prévalence significativement plus élevée de parodontite était notée chez les hommes lorsque seuls les individus de race noire étaient considérés (60). Hormand et Frandsen ont démontré que le ratio homme/femme noté sur la prévalence de parodontite agressive pouvait varier avec l'âge. Ce ratio était de 5,3/1 chez les 12-18 ans, 2,4/1 chez les 19-25 ans et 1,5/1 chez les 26-32 ans (61). Leurs résultats corroborent la théorie selon laquelle, l'apparition précoce de l'adolescence et l'éruption précoce des dents permanentes chez les femmes durant la période circum-pubertaire pourraient contribuer à la prévalence plus élevée de parodontite chronique agressive chez elles que chez les hommes du même âge.

### **5.3 Associations entre maladies systémiques et parodontales : lien potentiel**

Le lien entre maladies systémiques et parodontales est complexe. Tel que mentionné précédemment, l'établissement et le développement des maladies parodontales sont le résultat d'interactions entre les bactéries pathogènes, le système immunitaire de l'hôte et certains facteurs environnementaux (62). Les maladies systémiques jouent un rôle de facteur environnemental dans cette association. Dans le but de mieux comprendre le rôle que jouent les maladies systémiques, l'emphase est mise sur les facteurs impliqués dans ces maladies et qui pourraient causer les maladies parodontales soit : (1) en exagérant la réponse immunitaire (aggravation de la maladie parodontale par le biais d'une réponse

hyperactive aux facteurs bactériens chez l'hôte); (2) en compromettant la réponse immunitaire (interférence avec les mécanismes de protection de l'hôte contre les pathogènes parodontaux).

Le diabète, les maladies cardiovasculaires (MCV) et l'obésité font partie des maladies systémiques les plus étudiées relativement à leur association avec les maladies parodontales (4). Des études épidémiologiques et des études réalisées sur des animaux ont rapporté une association entre l'obésité et les maladies parodontales. Cependant, le mécanisme de cette association n'a pas encore été clairement établi (Tab. 1) (Fig. 9) (63-66).

Tableau 1 : Les études entre l'obésité et les maladies parodontales

Type d'étude Référence	L'évaluation de maladies parodontales	Échantillon	Les variables expositions	Résultats
Cohorte Linden et al., 2007(67)	Deux dents avec PAP $\geq 6$ mm et au minimum une dent avec PP $\geq 5$ mm	Hommes âgés entre 50 -60 (N=1362)	IMC (d'âge actuel et d'âge 21)	- L'obésité a été associée au seuil bas de maladies parodontales. (OR=1.77) - Aucune association de trajectoire entre l'IMC à l'âge de 21 ans et parodontite actuel. (Facteurs de confusion: âge, tabagisme, diabète, niveau d'éducation, SSE, nombre de visites chez dentiste, fréquence de brossage de dents)
Transversale Shimazaki et al., 2007(68)	Moyenne de PP $\geq 2$ mm Moyenne de PAP $\geq 3$ mm	Femmes âgées entre 40-79 (N=584)	Composantes du syndrome métabolique (CSM) (Taille, TA, HDL cholestérol, TG, glucose du plasma)	Les individus avec 4 or 5 CSM ont plus PPP et PAP (OR=6.6 p<0.001 and OR= 4.2 p<0.05, respectivement)
Transversale Reeves et al., 2006(69)	Une ou plus sites avec ces deux critères: PPP $\geq 3$ mm PAP $\geq 3$ mm	Les adolescents non- fumeurs de l'âge 13- 21 (N=2452)	Circonférence de la taille, Plis cutanés, Poids.	Plus prévalence de parodontite chronique chez les adolescents d'âge 17-21 avec poids et taille circonférence très élevé (augmentation per 1-kg and 1-cm, respectivement) (OR= 1.06)
Transversale Dalla Vecchia et al., 2005(70)	$\geq 30\%$ de dents avec PAP $\geq 5$ mm	L'âge entre 30-65 (N=706) Homme = 329 Femme = 377	IMC	Les femmes obèses ont expresses plus de la parodontite (OR=2.1 P<0.05) (Facteurs confusions: l'âge, SDS, tartre, tabagisme, soin dentaire)
Transversale Saito et al., 2005(63)	Moyenne de PP $\geq 1.9$ mm Moyenne de PAP $\geq 2.42$ mm	Femmes âgées entre 40-79 (N=583)	IMC, masse de graisses, rapport taille/hanche, 2-h glucose sanguin, hémoglobine A1c	IMC $\geq 25$ associé avec PP $\geq 1.9$ mm Moyen de PPP (OR=4.3 P<0.001) (Facteurs confusions: tabagisme, statut sociale)
Transversale Genco et al., 2005(2)	i) PAP $\geq 1.5$ mm ii) deux ou plus dents avec PAP $\geq 6$ mm et une ou plus dents avec PPP $\geq$ 5 mm	i) L'âge 20-90 NHANES III (N=3141) ii) Adultes du comté de Erie (N=41)	IMC, résistance a l'insuline (RI= glucose a jeun X insuline a jeun) IMC, niveau de TNF- $\alpha$ de plasma	Individu surpoids avec RI élevé ont eu plus de maladies parodontales. (OR= 1.48 ; p<0.001) Corrélation positive avec niveau élevé de TNF- $\alpha$ et quartile inférieur de IMC (CC=0.2)
Transversale Nishida et al., 2005(71)	PP: le plus profond de poche de six sites d'une dent. Parodontite= l'individu avec plus de 20% avec de dents avec PP > 3.5 mm	372 employées Japonaises (d'âge 40.5 - 11.5)	IMC	L'association grainent entre IMC > 22-28 et parodontite (Facteurs de confusion : tabagisme, âge, sexe, consommation d'alcool, brossage de dents)

OR : rapport de cote; CC : Coefficient de Corrélation; IMC, Indice de Masse Corporelle; PAP: Parte d'Attache Parodontale; SSE: Statut Socioéconomique; PP: Profondeur des Poches au Sondage ; TA: Tension Artérielle; TG: Triglycérides;

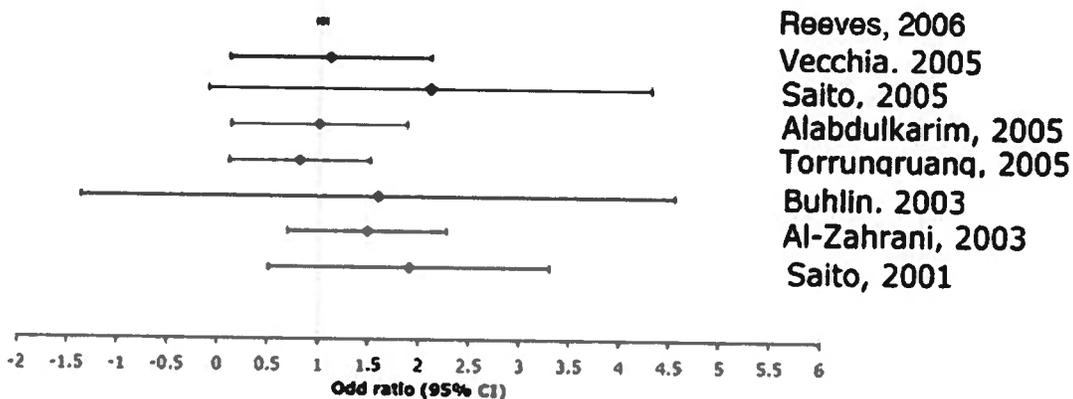


Figure 8: Les rapports de cotes (odds-ratios) de l'association entre les maladies cardiovasculaires et parodontales.

Le diabète est le plus fréquent des désordres endocriniens et a de nombreuses répercussions systémiques. Les maladies parodontales sont parfois considérées comme au sixième rang des complications du diabète (72). Bien que certaines études aient démontré une association non significative entre le diabète et la gingivite, il a été prouvé que la prévalence et la sévérité de cette maladie sont plus élevées chez les enfants et les adultes atteints de diabète (73-80). La glycémie est un déterminant important de cette relation. Les données de la littérature suggèrent que les individus de tous âges atteints de diabète de type I (DM1) et les adultes atteints de diabète de type II (DM2) sont à risque de parodontite (association bidirectionnelle) (Tab. 2) (72, 81-83). Le diabète est la seule maladie systémique présentant une association positive avec la perte d'attache clinique (OR = 2.32) supérieure à celle du tabagisme léger (OR = 2.05) (84). Plusieurs études s'accordent sur le fait que le contrôle du diabète à long terme est d'une importance capitale pour la prévention de la parodontite (85-88). Les patients ayant un diabète bien contrôlé semblent être moins à risque de parodontite comparés à ceux dont le diabète est mal contrôlé. De même, ces derniers ont un risque plus élevé d'avoir une progression de perte osseuse (89). Il a été rapporté que l'augmentation des cas de parodontites chez les sujets dont le diabète est mal contrôlé est due à des facteurs autres que les bactéries pathogènes parodontales (88).

*Tableau 2: Exemples d'études concernant l'association entre le diabète et les maladies parodontales.*

Études	Échantillon	Type de diabète (âge)	Résultats
Cohen et al; 1970 (90)	21 DM 18 Sains	SO (18-35)	Score gingival et PAP plus élevés chez les diabétiques.
Glavind et al; 1968 (91)	51 DM 51 Sains	Type 1 (20-40)	Présence de PAP plus importante chez les sujets âgés de plus de 30 ans et souffrant de diabète et de changements de la rétine depuis plus de 10 ans.
Cianciola et al; 1982 (73)	263 DM 208 Sains	Type 1 (11 - 18)	Présence de parodontite chez 9.8 % des diabétiques contre 1.7 % chez les non diabétiques.
Moore et al; 1999 (92)	320 DM	Type 1 (Moyenne 32.1)	Prévalence plus élevée de parodontites chez les sujets souffrant de DM chronique [OR= 3.36; 95%CI (1.38 – 9.15)]
Nelson et al; 1990 (93)	56 DM 645 Sains	Type 2 (15-54)	Les sujets souffrant de DM ont 2.6 fois plus de chance d'avoir une parodontite.
Emrich et al; 1991 (94)	254 DM 1088 Sains	Type 2 (15-55)	Les sujets souffrant de DM ont 3 fois plus de chance d'avoir une parodontite. [OR=3; 95%CI (2.81 – 11.91)]
Firatli; 1997 (95)	44 DM 20 Sains	Type 1 Adolescents	Augmentation de PAP chez les diabétiques. De plus, cette augmentation était corrélée à la durée du DM.
Tervonen & Knuuttila; 1986 (96)	50 DM 53 Sains	(<30->40)	Les sujets ayant un diabète mal contrôlé avaient plus de PAP que ceux dont le diabète était bien contrôlé.
Tervonen & Oliver RC; 1993 (86)	75 DM	Type 1 & 2 (20-70)	Les sujets dont le diabète était mal contrôlé présentaient une parodontite plus sévère.
Campus et al; 2005 (98)	71 DM 141 Sains	Type 2 (35-75)	Les diabétiques présentaient significativement plus de perte dentaire, de parodontites, de plaque dentaire et avaient un indice de saignement plus élevé. Les sujets souffrant de DM avaient 3 fois plus de chance d'avoir le Pg. [OR=1.2; 95%CI (1.3 – 2.2)]
Engebretson et al; 2004 (99)	45 DM	Type 2 (Moyenne 54)	Comparés aux sujets ayant un niveau d'HbA1c inférieur à 8 %, ceux ayant un niveau d'HbA1c supérieur à 8 % rapportaient une moyenne d'IL-1 $\beta$ du liquide crévulaire significativement plus élevée. N.B: L'HbA1c est un biomarqueur du diabète
Saremi et al; 2005 (100)	628 DM	Type 2 (>35)	Les diabétiques souffrant de parodontite avaient 3.2 % plus de chance de mourir à l'intérieur des 11 ans que durait l'enquête longitudinale, et ceci, après ajustement à l'âge, au sexe et à l'IMC. [OR=3.2; 95%CI (1.2 – 10.0)]

DM : Diabète Mellitus ; SO : Sans objet ; PAP : Perte d'attache parodontale ; LC : liquide crévulaire ; Pg : porphyromonas gingivalis

L'athérosclérose (dépôt de substances adipeuses, cholestérol, calcium, déchets cellulaires sur la paroi interne des artères) est la base pathologique des maladies cardiovasculaires (MCV) (101). Le tabagisme, l'hyperlipidémie et les infections (telles les maladies parodontales) sont considérés comme étant des facteurs de risques des MCV. L'association entre ces derniers et la parodontite a été démontrée à travers plusieurs études cas-témoins et de cohorte (Fig. 10) (102). Les études sur l'association entre les maladies cardiovasculaires et les maladies orales suggèrent un rapport de cotes (OR) de 1,24 pour les maladies dentaires (103) et un OR de 1,14 pour la parodontite (104, 105).

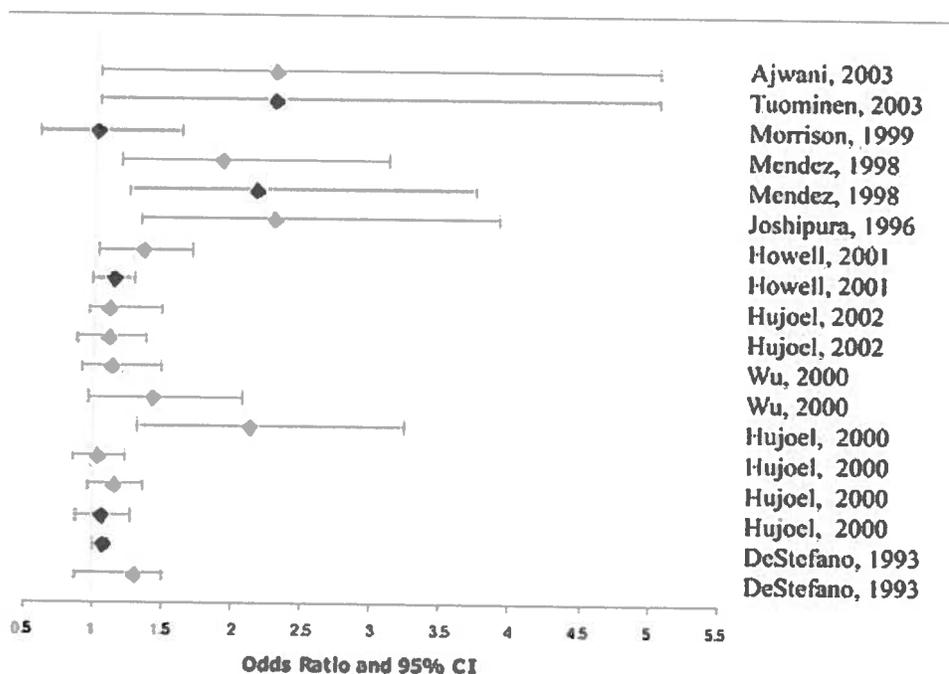


Figure 9: Les rapports de cotes (odds-ratio) de l'association entre les maladies cardiovasculaires et parodontales.

Trois méta-analyses ayant étudié la relation entre les MCV et les maladies parodontales ont trouvé une association positive modeste, mais statistiquement significative. C'est ainsi que Meurman et coll. ont rapporté une augmentation du risque de MCV de 20 % chez des patients atteints de maladie parodontale avec notamment, un risque plus élevé ( $1.74 \leq OR \leq 2.85$ ) de faire un AVC (accident vasculaire cérébral) (106). Pour les deux autres méta-analyses, des risques relatifs

de 1.19 et 1.15 ont été rapportés pour les MCV chez les patients atteints de parodontite (107, 108)

Deux mécanismes ont été étudiés afin d'expliquer l'association entre les maladies parodontales et les MCV, le diabète et l'obésité (2, 109, 110).

- (i) *L'hypothèse infectieuse* : les bactéries du biofilm buccal peuvent être directement impliquées dans la pathogenèse de l'athérosclérose (les bactéries pathogènes se rendent dans le flux sanguin et envahissent l'endothélium créant ainsi l'inflammation et l'athérosclérose). Des bactéries pathogènes dentaires ont déjà été isolées de spécimens de plaques athéromateuses (111). En effet, des microorganismes spécifiquement d'origine parodontale (*porphyromonas gingivalis*) ont été détectés dans des lésions athéromateuses (109). L'inflammation d'origine bactérienne a des conséquences pathologiques indirectes associant les maladies parodontales aux maladies systémiques (109).
  
- (ii) *L'hypothèse inflammatoire* : une réponse inflammatoire excessive induite par les maladies/conditions systémiques (exemples : l'augmentation des adipokines tels le TNF- $\alpha$  avec l'obésité, la résistance à l'insuline avec le diabète et les changements vasculaires avec les maladies cardiovasculaires) peut modifier le système immunitaire de l'hôte et le rendre ainsi plus susceptible à l'effet des bactéries pathogènes dentaires (Fig. 11).

L'hypothèse infectieuse a été, dans la plupart des cas, étudiée dans le but d'explorer l'association bidirectionnelle entre les maladies cardiovasculaires et parodontales (109).

L'hypothèse inflammatoire, quant à elle, représente le modèle le plus prometteur de ceux tentant d'expliquer l'association entre obésité et maladies parodontales (7).

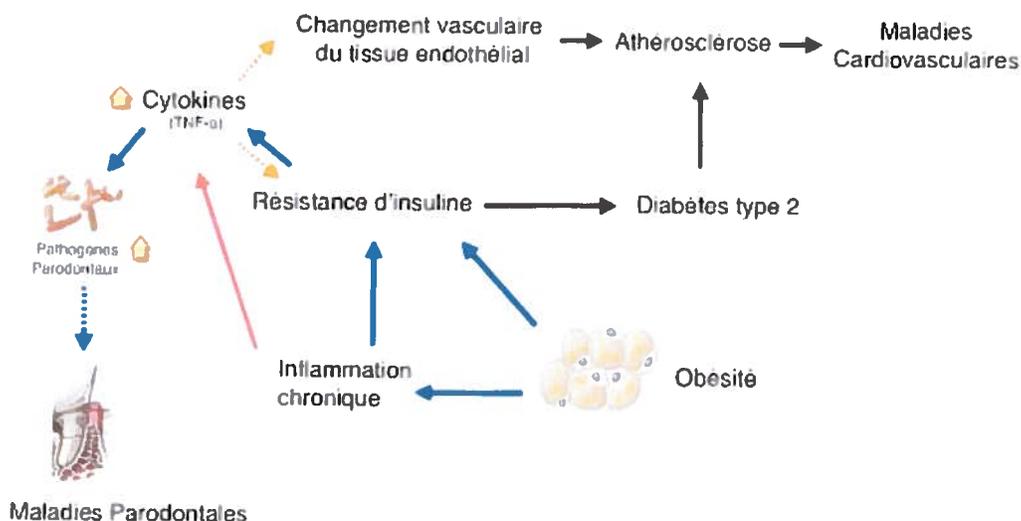


Figure 10: L'hypothèse inflammatoire de l'association entre les maladies parodontales et l'obésité.

Des découvertes récentes sur la physiologie du tissu adipeux suggèrent que les adipocytes sécrètent des biomarqueurs inflammatoires nommés adipokines. Ces percées ont mené à la création d'un modèle biologique afin de mieux comprendre les conséquences néfastes de l'obésité (112). Il a ainsi été démontré que la surexpression de certains biomarqueurs inflammatoires nommés adipokines, tel le TNF- $\alpha$ , chez les individus obèses, menait à une panoplie de maladies systémiques telles le diabète et l'athérosclérose (3).

Les études épidémiologiques démontrant une association entre l'obésité et les maladies parodontales n'ont cependant pas adressé le mécanisme biologique expliquant cette association (1, 2, 69). À notre connaissance, il n'existe que deux études qui ont investiguées le rôle du TNF- $\alpha$  pour démontrer cette association entre l'obésité et les maladies parodontales. Genco et al. ont étudié un sous échantillon (N=168) du « Third National Health and Nutrition Examination Survey

(NHANES III) (2). Ils ont rapporté une corrélation positive entre la concentration de TNF- $\alpha$  du plasma et la sévérité de la maladie parodontale chez les individus appartenant au premier quartile de l'indice de masse corporelle ( $IMC < 24.6 \text{ kg/m}^2$ ). Lundin et al. ont été les deuxième à démontrer l'existence d'une association significative entre l'obésité et le niveau de TNF- $\alpha$  du liquide crévulaire chez 32 sujets de 13-24 ans ( $r = 0.02$  ;  $p > 0.05$ ) (113).

Le TNF- $\alpha$  est un médiateur pro inflammation de la maladie parodontale (114). L'IL-6 et le TNF- $\alpha$  occasionnent la cascade inflammatoire précédant la destruction du tissu parodontal. Le TNF- $\alpha$  contribue aussi à la dégradation du collagène matriciel en activant des métalloprotéinases matriciels. De plus, une surexpression de TNF- $\alpha$  a été associée à la résistance à l'insuline chez les rongeurs (115). Des études cliniques ont également démontré que la surexpression de TNF- $\alpha$  chez les sujets obèses était fortement associée à l'hyperinsulinémie, un marqueur de la résistance à l'insuline (116).

La littérature montre que les déterminants de plusieurs maladies, notamment le diabète, la parodontite et les maladies cardiovasculaires, apparaissent tôt durant l'enfance. Du fait que la cohorte QUALITY implique des enfants en bas âges qui vont être suivis une bonne partie de leur vie, elle constitue une bonne opportunité d'explorer en profondeur l'imitation et le développement de ces déterminants lorsqu'on prend en considération l'ensemble des données recueillies, l'hypothèse inflammatoire pourrait apporter des éclaircissements pour expliquer la nature de l'association entre l'obésité et la maladie parodontale. En effet, selon cette hypothèse, le TNF- $\alpha$  serait un biomarqueur inflammatoire commun dans ces deux maladies. Ce biomarqueur pourrait contribuer à l'avancement des connaissances sur la relation entre l'obésité et la maladie parodontale. De plus, une meilleure compréhension du rôle de la résistance à l'insuline dans ce modèle pourrait apporter de nouveaux éléments de réponse à ce lien biologique. L'hypothèse inflammatoire a été seulement testé chez les adultes dans la littérature. Il n'existe pas de données sur ce sujet chez les enfants.

## 5.4 Sommaire de la revue de littérature

La maladie parodontale est une maladie infectieuse multifactorielle. La nature complexe de cette maladie rend l'élaboration de méthodes de mesure très difficile. Par conséquent, une définition standard des maladies parodontales n'a pas été établie dans la littérature. Malgré ces limitations, plusieurs études ont rapporté une prévalence de gingivite chez l'enfant et l'adolescent de 64-75 % selon l'âge et le sexe (117). La prévalence de la parodontite, plus destructive que la gingivite, varie entre 0,8 % et 4,5 % chez les enfants et adolescents (117).

Les bactéries, le système immunitaire et les facteurs de risques environnementaux sont les principaux déterminants de la maladie parodontale. Les interactions entre ces déterminants guident l'établissement et la progression de la maladie (118). Le niveau socioéconomique, l'âge, le sexe, les comportements de santé et les maladies systémiques ont tous été mis en évidence comme étant des facteurs de risque environnementaux potentiels pour les maladies parodontales (4). Le diabète, les maladies cardiovasculaires et l'obésité sont parmi les maladies qui ont été significativement associées aux maladies parodontales. Par contre, le mécanisme biologique expliquant ces associations reste à être élucidé. L'investigation de biomarqueur inflammatoire proposée par l'hypothèse inflammatoire constitue un modèle explicatif très prometteur du lien entre l'obésité et les maladies parodontales.

Les théories actuelles sur la physiologie du tissu adipeux stipulent que les adipocytes sécrètent des biomarqueurs inflammatoires nommés adipokines. La surexpression d'un type spécifique d'adipokine nommé TNF- $\alpha$  chez les individus obèses peut mener à certaines comorbidités telles le diabète (115, 116). C'est ainsi que l'augmentation du niveau de TNF- $\alpha$  chez le sujet obèse peut être à l'origine d'une résistance à l'insuline par l'inhibition du substrat 1 des récepteurs de l'insuline (IRS-1) (3). Cette résistance à l'insuline entraîne une glycation non enzymatique des protéines et résulte à une surproduction de « Advanced

Glycation End products (AGE) ». Ces AGE stimulent la production de macrophages chez les cytokines (IL-6 et TNF- $\alpha$ ) (Fig. 12) (119). Le TNF- $\alpha$  ainsi produit joue un rôle critique dans la destruction du tissu conjonctif parodontal et de celle de l'os alvéolaire (114). La présence de niveaux élevés de TNF- $\alpha$  et d'IL-6 représente l'action initiale des cytokines menant à la cascade inflammatoire à l'origine de la destruction du tissu parodontal. Ainsi, le TNF- $\alpha$  peut être considéré comme un biomarqueur approprié pour la détection précoce des signes de la maladie parodontale.

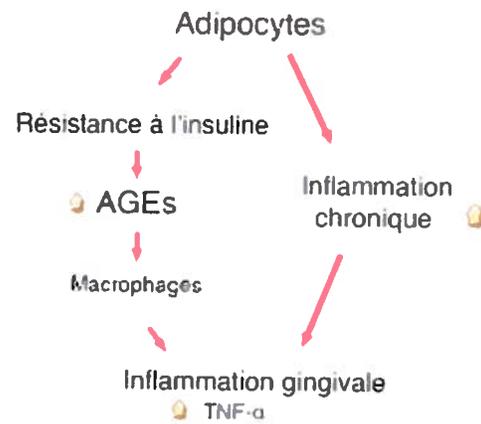


Figure 11: Le model biologique

L' étude de l'association entre l'adiposité et le niveau de TNF- $\alpha$  du liquid crévulaire, peut contribuer à l'avancement des connaissances sur la relation entre l'obésité et les maladies parodontales. Étant donné l'importance du rôle de la résistance à l'insuline dans ce mécanisme biologique associant l'adiposité et ses complications, il est crucial d'inclure ce facteur dans notre modèle expliquant l'association entre l'obésité et une indicateur de la maladie parodontale (TNF- $\alpha$ ).

## 6 Manuscrit

**Manuscript Prepared for Submission to Journal of Clinical Periodontology**

R. Khosravi<sup>1</sup>, SD. Tran<sup>2</sup>, J. O'Loughlin<sup>3</sup>, M. Lambert<sup>4</sup>, JS. Feine<sup>2</sup>, C. Caron<sup>5</sup>, A. Tremblay<sup>6</sup>, BF Nicolau<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Epidemiology & Biostatistics Unit, INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, QC, Canada

<sup>2</sup> Faculty of Dentistry, McGill University, Montreal, QC, Canada

<sup>3</sup> Department of Social and Preventive Medicine, University of Montreal, Montreal, QC, Canada.

<sup>4</sup> Department of Pediatrics, CHU Sainte-Justine, Montreal, QC, Canada.

<sup>5</sup> Faculty of Dentistry, Laval University, Laval, QC, Canada

<sup>6</sup> Division of Kinesiology, Laval University, Laval, QC, Canada

**Running title:** Obesity and periodontal disease in children

**Keywords:** obesity; TNF- $\alpha$ ; periodontal disease; insulin resistance

**Correspondence address:**

Dr. Belinda Nicolau

Epidemiology & Biostatistics Unit

INRS-Institut Armand-Frappier

531 boul. des Prairies

Laval, QC, Canada H7V 1B7

Email:belinda.nicolau@iaf.inrs.ca

**Conflict of Interest and Sources of Funding Statement**

This study was supported by a grant from the *Fonds de la recherche en santé du Québec* (FRSQ) and Canadian Institutes of Health Research (CIHR)

## 6.1 Abstract

**Aim:** The objective of this study was to investigate whether adiposity measured by BMI is associated with gingival crevicular fluid (GCF) TNF- $\alpha$  levels in children. In addition, we aimed to test whether this relationship is mediated through plasma fasting insulin (a surrogate measure of insulin resistance).

**Materials and Methods:** This study used cross-sectional data from the baseline visit of the QUALITY cohort, which is an ongoing longitudinal study investigating the natural history of obesity in Quebec children. Study participants (76 girls and 102 boys) include children aged 8-10 yrs and their families, living in the Montreal and Quebec City areas. GCF was collected in 4 sites per subjects using PerioPaper® strips. The Periotron® 6000 recorded GCF volumes of each sample. TNF- $\alpha$  level was measured in pooled samples (N=4) for each child by ELISA. Height and weight were measured using standardized procedures. BMI was calculated as  $\text{weight}/\text{height}^2$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Sex/age-specific BMI was categorized into normal (<85<sup>th</sup> percentile), overweight (85<sup>th</sup>-95<sup>th</sup> percentile) and obese ( $\geq$ 95<sup>th</sup> percentile) defined by the 2000 US-CDC growth charts. Insulin resistance was measured using fasting plasma insulin collected from children. Data analysis involved descriptive and linear regression analyses.

**Results:** Our results suggest that obesity in boys was associated with a 37% increase of GCF-TNF- $\alpha$  level. However, when accounting for insulin resistance this association was reduced and disappeared while the model's goodness of fit improved.

**Conclusion:** These findings provide support for the link between adiposity in children and GCF-TNF- $\alpha$  level, which appears to be mediated by insulin resistance.

## **Clinical Relevance**

### *Scientific rationale:*

Several studies have shown that obesity, diabetes, and cardiovascular diseases are associated with destructive periodontal disease in adults. However there is a paucity of information on these associations in children. The biological explanation also remains poorly understood. It has been suggested that the increase in adipokines (e.g., TNF- $\alpha$ ) produced by the adipose tissue could involve similar inflammatory pathways between these diseases. This study investigates whether BMI is associated with an inflammatory marker, namely, TNF- $\alpha$  in the gingival crevicular fluid of children and we hypothesize that higher levels of GCF-TNF- $\alpha$  might be used as a subclinical marker for destructive periodontal disease.

### *Principal findings:*

Our results suggest that obesity in boys was associated with a 37% increase of GCF-TNF- $\alpha$  levels. This association was attenuated after including insulin resistance in the model, suggesting a possible mediating role for insulin resistance.

### *Practical implications:*

The prevalence of overweight/obesity has significantly increased in both developed and developing countries, based on WHO's information sheet on overweight and obesity (2007). Obesity associated co-morbidities, such as destructive periodontal disease, is a burden for public health. Recognizing adverse consequences of obesity on oral health would allow dentists to monitor or treat their patients for destructive periodontal diseases, in a timely manner.

## 6.2 Introduction

Obesity has reached an epidemic level worldwide (James 2008). 1.1 billion adults and 10 % of children worldwide are diagnosed as overweight or obese (Haslam and James, 2005). Cardiovascular diseases (CVD), type 2 diabetes mellitus (DM2), atherosclerosis, and destructive periodontal diseases are among the reported adverse consequences of obesity (Must et al., 1999, Saito and Shimazaki, 2007). Findings over a decade ago on the physiological function of adipose tissue reveal that adipocytes express proinflammatory cytokines such as TNF- $\alpha$  and IL-6, collectively called adipokines. In obesity, over-expression of these proinflammatory mediators induce chronic inflammation (Hotamisligil 2006). Some studies suggest that this low-grade chronic inflammation is an early event in the development of obesity-associated co-morbidities such as CVD and DM2 (Mohamed-Ali, Goodrick et al. 1997).

The link between obesity and destructive periodontal disease was first reported in Zucker rats in 1977 (Perlstein and Bissada 1977). Almost two decades later, Saito et al. demonstrated the association between obesity and destructive periodontal disease in human for the first time (Saito, Shimazaki et al. 1998). Afterward, several epidemiological studies in adults reported obesity as a risk factor for destructive periodontal disease (Al-Zahrani, Bissada et al. 2003; Wood, Johnson et al. 2003; Saito, Shimazaki et al. 2005; Linden, Patterson et al. 2007). Although the mechanism behind this association remains unclear, the potential biological explanation might be that obesity-associated chronic inflammation predisposes individuals to an exaggerated inflammatory response to periodontal pathogens residing in the biofilm. In addition, over-expression of adipokines in obesity (particularly TNF- $\alpha$ ) influence the metabolism of insulin resistance, which in turn, may further augment the systemic inflammatory response (Genco, Grossi et al. 2005).

Several epidemiological studies in adults have reported a positive association between adiposity and destructive periodontal disease in adults; however, there is no study, to our knowledge, which has investigated the effect of childhood adiposity on periodontal tissue. With an ever-increasing prevalence of childhood overweight/obesity, it is of high importance to understand the early changes in the periodontal tissues of these children.

The QUALITY (Quebec Adipose and Lifestyle Investigation in Youth) cohort study, which began in 2005, is a large longitudinal investigation of the natural history of obesity in Quebec children, Canada. It focuses on biological, genetic, lifestyle and environmental factors as determinants of obesity and attempts to understand the natural history of obesity that may be useful for designing preventive strategies for this condition. Here we present the preliminary cross-sectional results from the baseline visit. We aim to investigate the association between BMI (a measure for adiposity) and the level of GCF-TNF- $\alpha$  (a potential precursor of destructive periodontal disease). We hypothesized that obese children will have higher level of GCF-TNF- $\alpha$ . In addition, we hypothesized that this association is partly mediated through fasting insulin levels.

### **6.3 Materials and Methods**

#### *Study design and population:*

The Quebec Adipose and Lifestyle Investigation in Youth (QUALITY) cohort study is an ongoing longitudinal investigation of the natural course of obesity in Quebec children. Participants (children and their parents) were systematically recruited through schools located within 75 km of Montreal and Quebec City, Canada. Eligibility criteria included that: (i) the participant was aged 8 to 10 years, (ii) both biological parents were available for the study; (iii) at least one biological parent was obese (i.e., BMI of mother and/or father  $\geq 30$ , mother's waist circumference  $> 88$  cm, or father's waist circumference  $> 102$  cm); (iv) participants were of Caucasian origin to avoid heterogeneity (i.e., population stratification bias) for genetic analyses. Children were excluded if they had a

chronic disease (e.g., diabetes, cystic fibrosis, inflammatory bowel disease, etc) and/or a psychological problem that, in the opinion of the investigators would interfere with the conduct of the study. The families which fulfilled the aforementioned criteria were invited to participate in the study. For a one-day hospital visit, participants were interviewed to collect data on socio-demographic, behavioral, and psychological factors; children provided fasting blood samples; weight, height, blood pressure, and Tanner sexual maturity stages using standardized procedures. All participants received a standardized dental examination. The Ethics Review Board of CHU Sainte-Justine approved this study. Written informed assent and consent were obtained from the participants.

This nested cross-sectional analysis focuses on 178 of the first 300 children enrolled in QUALITY cohort, for whom baseline dental examination data were available.

*Dental clinical examination:*

Children were examined lying on a dental chair with a standardized source of artificial light. Dental examinations included clinical and inflammatory indicators of periodontal health. The presence or absence of visible plaque, bleeding on probing, and calculus was measured on the buccal and lingual surfaces of six Community Periodontal Index (CPI) teeth (World Health Organization report, 1997). The proportion of positive sites was then calculated and categorized into *low* and *high* severity of dental plaque, dental calculus, or gingival bleeding using the median as a cut-off point. GCF samples were collected using Periopaper strips (ProFlow Inc., NY) inserted into the mesio-buccal sites of teeth #1-1, #1-6, #3-1, and #3-6 and held for 30 seconds. Periotron units were recorded by a Periotron 6000 machine (ProFlow Inc., NY) and converted to the actual volume ( $\mu\text{L}$ ) according to the standard curve. The four strips obtained from each child were stored in a cryotube at  $-80^{\circ}\text{C}$  until laboratory analysis.

### *TNF- $\alpha$ and insulin measurements*

Thawed strips were placed in a 96-well microplate containing 200  $\mu$ L of distilled water in each well, and GCF was eluted from the strips on a platform shaker for 30 minutes. GCF-TNF- $\alpha$  levels were measured using an enzyme-linked immunoassay according to the manufacturer instructions (R&D Systems, Minneapolis, MN). The inter-assay coefficients of variation for GCF-TNF- $\alpha$  levels were 16% at 9.02 pg/ $\mu$ L. Fasting plasma insulin was measured with the ultrasensitive Access<sup>®</sup> immunoassay system (Beckman Coulter, Inc) which has no cross-reactivity with proinsulin or C-peptide. The inter-assay coefficients of variation were 6.4% at 62.7 pg/ $\mu$ L and 5.5% at 390.8 pg/ $\mu$ L.

### *Anthropometric measures:*

Height was measured with a stadiometer as participants stood straight against a wall keeping their heads in the Frankfort horizontal plane and looking ahead. It was recorded to the nearest millimeter (0.1 cm) during maximal inspiration. Weight was measured to the nearest 0.1 kg using a spring scale that was calibrated daily. All measurements were taken twice, with participants wearing lightweight indoor clothing without shoes or sweaters. If the measurements differed by more than 0.2 cm for height, or 0.2 kg for weight, a third measurement was taken, and the average of the two closest measures was used in the statistical analysis. BMI was computed as  $\text{weight}/\text{height}^2$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) and to assess the effect of overweight and obesity in our data analysis was categorized into normal (BMI < 85<sup>th</sup> age- and sex-specific percentile), overweight (BMI  $\geq$  85<sup>th</sup> < 95<sup>th</sup>) or obese BMI ( $\geq$  95<sup>th</sup>) using the age- and sex-specific percentiles of the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2000 growth charts. Plasma insulin level (pmol/L), a proxy measurement for insulin resistance, was measured in fasting blood samples. Insulin levels were analyzed with the ultra-sensitive insulin kit using the access<sup>®</sup> immunoassay system machine (Beckman-Coulter Fullerton).

*Other variables:*

Data on socioeconomic position and behavioral factors were collected in questionnaires completed by the parents. Family income, an indicator of Socioeconomic position (SEP), was measured in an ordinal scale containing 12 categories. Due to relatively small numbers in some of the categories, this variable was categorized into *low* (< \$80,000) and *high income* ( $\geq$  \$80,000) using the median as cut-off point. Last dental visit and tooth brushing habits were categorized as visits *within the last year* /visits *more than one year ago* and *2 or more times per day* / *1 or less time per day*, respectively. Pubertal development stage was assessed by the Marshall and Tanner method (Marshall and Tanner, 1969; 1970) wherein pubic hair pattern in both sexes, breast development in girls, and genitalia development in boys were assessed on a scale of 5 (1=preadolescent, 5=mature).

*Data and statistical analysis:*

All analyses were carried out using SPSS version 15 (SPSS Inc., Chicago) and the level of significance was set at 5%. Our initial data analysis examined univariate relations between BMI and GCF-TNF- $\alpha$  levels using a non-parametric test (the Kruskal-Wallis test). Since GCF-TNF- $\alpha$  levels were not normally (Gaussian) distributed, we  $\log_e$ -transformed this variable. The regression coefficients for the 100  $\log_e$ -transformed TNF- $\alpha$  levels represent the percentage change in GCF-TNF- $\alpha$  per unit change in the independent variable (Cole, 2000). To facilitate the interpretation of the results, we computed age- and sex- specific Z-score for fasting plasma insulin levels. The distance between the upper quartile (75<sup>th</sup> percentile) and the lower quartile (25<sup>th</sup> percentile), defined as the interquartile range (IRQ), was calculated for GCF-TNF- $\alpha$  levels. The associations between BMI and plasma insulin levels with GCF-TNF- $\alpha$  levels were tested in multivariate linear regression. BMI was modeled as binary dummy variables and its association with GCF-TNF- $\alpha$  levels was assessed before and after adjustment for potential confounders including age in months and a SEP indicator (family income). To determine whether fasting plasma insulin mediates the effect of BMI,

we included both BMI and fasting plasma insulin in the model and compared the parameters obtained with those of the main effect model. Sex interaction terms for BMI and fasting plasma insulin were investigated in the model for GCF-TNF- $\alpha$  levels. Because the sex interaction terms were statistically significant for BMI ( $p=0.039$ ) and fasting plasma insulin ( $p=0.023$ ), all analyses were conducted separately according to sex.

## 6.4 Results

Of 300 first families recruited in the baseline wave of the Quality Cohort, clinical dental data were available for 178 participants (102 boys and 76 girls). Reasons for missing data included missing dental exams for 22 of 300 subjects (7%) and insufficient volume to test TNF- $\alpha$  for 122 of 300 subjects (41%). Subjects with missing dental exams had no GCF samples collected. Table 1 compares selected characteristics of the 178 participants included in the analysis with those of the 122 participants not included. Other than for family income, no statistically significant differences were found between those included and not included in the analysis.

The mean age of boys and girls was 9.6 (SD 0.8) and 9.5 (SD 0.9) years, respectively (Table 1). More than half of participants were from a household with a high SEP. Approximately forty percent of boys and girls were overweight or obese. The median GCF-TNF- $\alpha$  levels was higher in boys (38 pg/ $\mu$ L IQR=72) than in girls (32 pg/ $\mu$ L IQR=55). Almost 80% of the children visited their dentists in the previous year and brushed their teeth more than once a day.

*Insert table 1*

While overweight or obese boys had higher mean values for GCF-TNF- $\alpha$  levels than those who had normal BMI, there was little or no difference on GCF-TNF- $\alpha$  levels among girls (Table 2). In addition, plasma insulin levels were positively

correlated with GCF-TNF- $\alpha$  levels only among boys (Spearman  $r= 0.184$ ;  $p=0.063$ ). Pubertal development stage and oral health related behavior and clinical indicators of periodontal status (bleeding on probing, plaque scores) were not associated with GCF-TNF- $\alpha$  levels (Table 2).

*Insert table 2*

The results of the multiple linear regression models examining the effects of adiposity and GCF-TNF- $\alpha$  levels are presented in Table 3. Because low-grade systemic inflammation produced by the excess of adipose tissue may affect insulin resistance and this in turn may mediate the association between adiposity and GCF-TNF- $\alpha$  levels, we examined these associations using 3 models. Since BMI and fasting plasma insulin are correlated (Spearman  $r= 0.628$ ;  $p=0.000$ ), we assessed their independent contributions to variations in GCF-TNF- $\alpha$  levels. In the first model, after controlling for all covariates, BMI remained positively associated with GCF-TNF- $\alpha$  level. Obese boys were associated with 37% increase of GCF-TNF- $\alpha$  level (Table 3, model 1). However, this relationship was not significant for girls. The second model presents the results of the association between fasting plasma insulin and GCF-TNF- $\alpha$  levels after adjusting for family income and age. An increase of 1 standard deviation in fasting plasma insulin was associated with 16% increase in GCF-TNF- $\alpha$  level (Table 3, model 2). The third model displays the results of the independent contributions of BMI and plasma insulin to variations on GCF-TNF- $\alpha$  levels. The positive association between BMI and GCF-TNF- $\alpha$  levels was attenuated after adjustment for fasting plasma insulin. In addition, goodness of fit improved when these two variables were included in the model (Table 3, model 3).

*Insert table 3*

## 6.5 Discussion

The purpose of this study was to investigate the effect of adiposity measured by BMI and its potential metabolic consequences in relation to children's periodontal health status. We used GCF-TNF- $\alpha$  levels as a sub-clinical indicator (precursor) of destructive periodontal disease. The study's main contribution is the demonstration of a positive association between BMI and GCF-TNF- $\alpha$  levels, independent of SEP and age of child. In addition, plasma insulin level, a surrogate measure of insulin resistance, was positively associated with GCF-TNF- $\alpha$  levels. Interestingly, the association between fasting plasma insulin and GCF-TNF- $\alpha$  is not independent of BMI, suggesting that the association between BMI and GCF-TNF- $\alpha$  is partly mediated through insulin resistance. These associations were evident only for boys.

### *Interpretation of findings*

Our results demonstrate that BMI and fasting plasma insulin level are related to GCF-TNF- $\alpha$  levels in boys. To our best of knowledge, this is the first study, which investigates the associations between BMI, fasting plasma insulin and GCF-TNF- $\alpha$  level in children. Our results are in line with the growing evidence suggesting adiposity is a risk factor for adult destructive periodontal disease. Overweight and obesity has been associated with an increased risk of periodontal diseases in adults' American, Japanese and Brazilian populations (Al-Zahrani et al., 2003, Reeves et al., 2006, Saito et al., 2005, Wood et al., 2003). Similarly, adolescents and young adults who had a high waist circumference and weight were reported to show a 5% and 6% increased risk of destructive periodontal disease measure by loss of attachment, respectively (Reeves et al., 2006).

Our findings show a positive association between BMI and GCF-TNF- $\alpha$  levels support the biological explanation that the chronic inflammation in obesity predisposes individuals to an exaggerated inflammatory response to periodontal pathogens residing in biofilm. In addition, the results suggest that fasting insulin

levels may partially mediate this association. Indeed, studies have suggested that over-expression of adipokines in obesity (particularly TNF- $\alpha$ ) influence the metabolism of insulin, which in turn may further augment the systemic hyper-inflammatory response (Genco, Grossi et al. 2005).

Our research is, to our knowledge, the first to show that an association between BMI, fasting insulin and GCF-TNF- $\alpha$  levels in children. These findings provide some support for the growing evidence suggesting that exposures in early life have lasting or lifelong effects on the development of adult chronic diseases including destructive periodontal disease. Indeed, these are chronic diseases and thus by their own nature develop over a relatively long period of time. There are time lags between exposure, disease initiation and progression and clinical recognition. Molecular and cellular changes involved in initiating disease processes occur prior to the disease manifesting itself as overt pathology. Thus one may suggest that the positive association between obesity and GCF-TNF- $\alpha$  level found in this study is the first step in the cellular and molecular chain of events, which will lead to development of adult destructive periodontal diseases. Indeed, there is a wealth of evidence based on experimental and clinical studies that TNF- $\alpha$  plays essential role in soft tissues (interleukins and matrix-metalloproteinases activation) and alveolar bone destruction (Hanemaaijer et al., 1993; Vilcek and Lee, 1991; Stashenko et al., 1991). For example, inhibition of TNF- $\alpha$  decreased the infiltration of inflammatory cells in a diabetic experimental mouse (db/db) model, when compared to a group of mice with similar amounts of *P. gingivalis* (Naguib et al., 2004). All animals had similar quantity of periodontal pathogens and those who had augmented level of TNF- $\alpha$  express more aggressive form of destructive periodontal disease. Therefore, it is plausible that the low-grade inflammation produced by the excess of adipose tissue over a long period of time influence the development of periodontal diseases.

This study found a positive association between obesity and levels of TNF- $\alpha$  reported only among boys. The evidence that periodontal disease is more common

among males supports this finding. Indeed, there is evidence suggesting males have worse oral health-related behavior than females. Boys have lower frequency of tooth brushing, dental visits and higher levels of dental plaque, bleeding and calculus than girls (Freire et al., 2001; Lopez and Baelum, 2006; Nicolau et al., 2005). In this study, as shown in table 1, we also found that boys with the high level of dental plaque and gingival bleeding compared to girls. High levels of plaque and gingival bleeding may augment the systemic effects produced by the adipose tissue, which in turn, may explain gender difference reported in this study.

Another possible explanation for the gender difference found in this study is related to hormonal levels. It has been suggested that estrogen has anti-inflammatory effects (Weitzmann and Pacifici 2006). Estrogen has higher level in girls in puberty compared with boys; moreover, the age of puberty in girls is earlier than boys. For example, girls aged 8-10 yrs old, as represented by the sample of this study, have higher level of estrogen than boys with the same age. This anti-inflammatory effect of estrogen might decrease the obesity-associated inflammation below the threshold level to trigger an inflammatory response to bacteria residing in the biofilm. This phenomenon may be even more pronounced in overweight/obese girls since they often experience advanced maturation and their sex hormones levels increase earlier than physiological timeline (De Simone, Farello et al. 1995). Although the models were adjusted for the stages of puberty, it might exist some residual confounder effect of this variable.

#### *Study strengths and limitations*

One of the major limitations of the current study is its cross sectional nature, which undermines us to draw a temporal relationship between adiposity and GCF-TNF- $\alpha$  levels. On the other hand, this is the first epidemiological study conducted in children to show the association between adiposity and GCF-TNF- $\alpha$  levels. Missing information on the oral health component of the QUALITY Cohort, is another limitation of this study. This paper refers to the first 300 families recruited

in the study. Out of these 300 families, we had data in 178 (60%). However, as showed in table 1, except for family income, there were no differences between those included/non included in our analyses (Table1).

In this study, we found no association between gingival bleeding and the GCF-TNF- $\alpha$  levels. The reasons for the lack of association between these variables are not clear. A possible explanation is the fact that we measured gingival bleeding as a binary variable (presence and absence of bleeding) rather than severity of gingival bleeding (a scaled variable; such as gingival index system). Thus, GCF-TNF- $\alpha$  level may reflect a more accurate measure of inflammation. In addition, GCF-TNF- $\alpha$  levels were assessed in 4 sites while gingival bleeding was assessed in twelve sites. This was performed based on the evidence that the 4 selected sites represent the sites, which are at higher risk of inflammation in the mouth (Kingman and Albandar, 2002). Moreover, we used indirect measures of body fat (i.e., BMI) and insulin resistance. BMI is highly correlated to direct measures of adiposity such Dual Photon Absorptiometry (DAX) ( $r=0.8$ ) (Dietz and Robinson, 1998). Plasma insulin is moderately correlated to IR in individuals with normal glucose tolerance (as measured by the euglycemic hyperinsulinemic clamp technique) (Laakso, 1993). Finally, another issue of concern is the study's sample selection. Although sample selection strategy of the QUALITY cohort was comprehensive, involving all schools located within 75km of Montreal and Quebec cities areas, the study's inclusion criteria (selection of a population at risk of obesity) compromise the representativeness of the study sample in relation to the general population, and limits its external validity (ability to generalize the results to the general population). However, the study's internal validity was emphasized through careful methodology to limit biases, as it is essential to achieve a clear and less ambiguous connection between the independent and dependent variables. This will allow making a more accurate causal inference about the association between obesity and periodontal diseases in the future. Despite the seemingly limited external validity, the distributions of the main exposures (BMI and fasting insulin) are similar to those reported in the

Quebec Social Survey. Similarly the prevalence of oral health indicators (dental caries, gingival bleeding, plaque) were similar to those reported in the last Quebec oral health survey for children (Brodeur, Olivier et al. 1999).

## **6.6 Conclusion**

Although the implications of this study and public health recommendations need to take into account the potential limitations, our findings contribute to generating a hypothesis that adiposity – a risk factor of chronic destructive periodontal disease in adults – may induce higher level of GCF-TNF- $\alpha$  earlier in life (childhood). This over-expression of TNF- $\alpha$  may be a precursor of chronic destructive periodontal disease since an increased inflammatory response leads alveolar bone destruction (Graves and Cochran, 2003; Bostanci et al., 2008, Rossomando et al., 1990).

Our findings may also provide some further support for policies using the common risk approach (Sheiham and Watt, 2000) in order to prevent childhood adiposity and its metabolic and vascular consequences. Future results of the Quality Cohort such as the incidence of periodontal disease in obese children will further clarify the findings reported here.

### **Source of funding statement**

This study was supported by Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) and Canadian Institutes of Health Research (CIHR). Roozbeh Khosravi is the recipient of a M.Sc. fellowship from the Armand-Frappier Foundation. Belinda Nicolau holds a New Investigator Award from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR)

**Acknowledgements:**

The authors acknowledge generous help of Dr. Martin Kim, Mr. Saeed Khalili, Dr. Larissa Vilela, Dr. Diego Ardenghi in the laboratory analyses and the clinical examinations.

Table 1: Selected characteristics of participants included in the analysis compared with those not included

Characteristics	Boys		Girls		p value	p value
	Included (N=102)	Not included (N=68)	Included (N=76)	Not included (N=54)		
Age (yrs), mean (SD)	9.6±0.8	9.8±0.8	9.5±0.9	9.6±0.9	0.804	0.279
Percentile logN GCF-TNF-α (pg/μL), mean (SD)	38 (72)	N/A	32 (55)	N/A	-	-
Fasting Plasma Insulin (pmol/L), mean (SD)	30±17	31±16	35±22	38±26	0.737	0.560
<b>Body Mass Index, n (%)</b>						
Normal weight	61 (60)	34 (50)	46 (61)	28 (52)	0.449	0.272
Overweight	21 (20)	17 (25)	10 (13)	13 (24)		
Obese	20 (20)	17 (25)	20 (26)	13 (24)		
<b>Family income, n (%)</b>						
Up to \$80,000	44 (43)	42 (62)	33 (43)	33 (61)	0.013	0.035
More than \$80,000	58 (57)	26 (38)	43 (57)	21 (39)		
<b>Proportion of gingival bleeding, n (%)</b>						
Low	74(73)	N/A	55(72)	N/A	-	-
High	28(27)		21(28)			
<b>Proportion of dental plaque, n (%)</b>						
Low	31 (30)	N/A	32 (42)	N/A	-	-
High	71 (70)		44 (58)			
<b>Tooth brushing habit, n (%)</b>						
Twice a day or more	70 (69)	48 (71)	57 (75)	42 (78)	0.461	0.440
Once in a day or less	32 (31)	20 (29)	19 (25)	12 (22)		
<b>Last dental visit, n (%)</b>						
With in the last year	74 (73)	50 (73)	60 (79)	45 (83)	0.516	0.348
More than one year	28 (27)	18 (27)	16 (21)	9 (17)		
<b>Tanner stage (Pubert), n (%)</b>						
Stage I	92 (90)	63 (93)	44 (58)	34 (63)	0.397	0.107
Stage II	10 (10)	5 (7)	26 (34)	20 (37)		
Stage III	-	-	6 (8)	-		

Table 2. Bivariate correlation analysis between GCF-TNF- $\alpha$  levels and several variables, by sex.

Characteristics	Boys (N=102)		Girls (N=76)	
	Median (IQR)	<i>P-value</i>	Median (IQR)	<i>P-value</i>
<b>Body Mass Index (BMI)</b>				
Normal	22 (62)	<b>0.016</b>	30 (50)	0.986
Overweight	48 (74)		34 (69)	
Obese	67 (100)		32 (74)	
<b>Family income</b>				
Low (<80,000)	20 (80)	0.386	26 (69)	0.358
High ( $\geq$ 80,000)	45 (69)		38 (48)	
<b>Levels of dental plaque</b>				
Low	45 (96)	0.198	36 (50)	0.490
High	34 (64)		24 (69)	
<b>Levels of gingival bleeding</b>				
Low	36 (68)	0.313	26 (45)	0.317
High	42 (77)		32 (72)	
<b>Dental Visit</b>				
With in the year	43 (71)	0.497	36 (62)	<b>0.015</b>
More than one year	27 (79)		12 (40)	
<b>Tooth brushing habit</b>				
Twice a day or more	43 (69)	0.865	28 (50)	0.380
Once in a day or less	28 (76)		33 (112)	
<b>Puberty</b>				
Tanner stage I	41 (72)	0.826	35 (65)	0.422
Tanner stage II	19 (98)		17 (43)	
Tanner stage III	–		39 (71)	
	Spearman r.	<i>P-value</i>	Spearman r.	<i>P-value</i>
<b>Fasting Plasma Insulin</b> (age- and sex-specific Z-score)	0.184	0.063	0.071	0.540

\*IQR=interquartile range

Table 3. Multiple linear regression analysis of the association between TNF- $\alpha$  concentration in the Gingival crevicular fluid (GCF) in relation to Body Mass Index (BMI) and age- and sex-specific plasma insulin z-score<sup>a</sup>

	Boys (N=101)			Girls (N=76)		
	$\beta$ (95% CI) <sup>b</sup>	p value	R <sup>2</sup>	$\beta$ (95% CI)	p value	R <sup>2</sup>
<b>Model 1<sup>a</sup></b>						
Normal weight	Reference	–	–	Reference	–	–
Overweight	26.6 (-0.3–53.6)	0.053	0.085	-0.4 (-36.7–35.9)	0.981	0.001
Obese	37.1 (9.6–64.5)	0.009		1.5 (-25.7–28.7)	0.912	
<b>Model 2<sup>a</sup></b>						
Plasma Insulin	16.2 (5.6–26.7)	0.003	0.093	5.7 (-05.9–17.3)	0.330	0.013
<b>Model 3<sup>a</sup></b>						
Normal weight	Reference	–	0.124	Reference	–	0.022
Overweight	23.1 (-4.6–50.9)	0.101		-6.8 (-44.3–30.8)	0.721	
Obese	24.3 (-10.4–59.0)	0.168		-14.7 (-52.3–22.9)	0.438	
Plasma Insulin	9.1 (-4.7–22.9)	0.194		10.1 (-6.1–26.4)	0.218	

<sup>a</sup>Model 1 tests for the variation of GCF-TNF- $\alpha$  levels in relation to variation in BMI;

Model 2 tests for the variation of GCF-TNF- $\alpha$  levels in relation to variation in age- and sex-specific plasma insulin z-score;

Model 3 tests for the variation of GCF-TNF- $\alpha$  levels in relation to variation of BMI and age- and sex-specific plasma insulin z-score. All models were adjusted for age and socioeconomic position (family income).

<sup>b</sup>Regression coefficients ( $\beta$ ) represent the percentage change in mean TNF- $\alpha$  concentration in the GCF per unit increase in BMI category and in 1 standard deviation for age- and sex-specific plasma insulin z-score.

## References:

- Al-Zahrani, M. S., Bissada, N. F. & Borawskit, E. A. (2003). Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *J Periodontol* **74**, 610-615.
- Albandar, J. M., Brunelle, J. A. & Kingman, A. (1999). Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *J Periodontol* **70**, 13-29.
- Brodeur J, Olivier M, Benigeri M, Bedos C, Williamson S (1999). Étude 1996-1997 sur la santé buccodentaire des élèves québécois de 11-12 et 13-14 ans. *Ministère de la Santé et des Services sociaux*.
- Bostanci, N., Emingil, G., Afacan, B., Han, B., Ilgenli, T., Atilla, G., Hughes, F. J. & Belibasakis, G. N. (2008). Tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme (TACE) levels in periodontal diseases. *J Dent Res* **87**, 273-277.
- Cole, T. (2000). Sympercents: symmetric percentage differences on the 100 log(e) scale simplify the presentation of log transformed data. *Stat Med* **19**, 3109-3125.
- De Simone M, Farello G, Palumbo M, Gentile T, Ciuffreda M, Olioso P, et al. (1995). Growth charts, growth velocity and bone development in childhood obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* **19**(12):851-7.
- Dietz, W. & Robinson, T. (1998). Use of the body mass index (BMI) as a measure of overweight in children and adolescents. *J Pediatr* **132**, 191-193.
- Freire MC, Sheiham A, Hardy R (2001). Adolescents' sense of coherence, oral health status, and oral health-related behaviours. *Community Dent Oral Epidemiol* **29**(3):204-12.
- Genco, R. J., Grossi, S. G., Ho, A., Nishimura, F. & Murayama, Y. (2005). A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol* **76**, 2075-2084.
- Graves, D. T. & Cochran, D. (2003). The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol* **74**, 391-401.
- Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature* **444**, 860-867.
- Hotamisligil, G. S., Arner, P., Caro, J. F., Atkinson, R. L. & Spiegelman, B. M. (1995). Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* **95**, 2409-2415.

- Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S. & Spiegelman, B. M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* **259**, 87-91.
- Kingman, A. & Albandar, J. M. (2002). Methodological aspects of epidemiological studies of periodontal diseases. *Periodontol 2000* **29**, 11-30.
- Laakso, M. (1993). How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol* **137**, 959-965.
- Loe, H. & Silness, J. (1963). Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand* **21**, 533-551.
- Lopez R, Baelum V (2006). Gender differences in tooth loss among Chilean adolescents: socio-economic and behavioral correlates. *Acta Odontol Scand* **64**(3):169-76.
- Marshall, W. A. & Tanner, J. M. (1969). Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* **44**, 291-303.
- Marshall, W. A. & Tanner, J. M. (1970). Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* **45**, 13-23.
- Must, A., Spadano, J., Coakley, E. H., Field, A. E., Colditz, G. & Dietz, W. H. (1999). The disease burden associated with overweight and obesity. *Jama* **282**, 1523-1529.
- Nicolau B, Marcenes W, Bartley M, Sheiham A (2005). Associations between socio-economic circumstances at two stages of life and adolescents' oral health status. *J Public Health Dent* **65**(1):14-20.
- Papapanou, P. N. (1996). Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol* **1**, 1-36.
- Pischon, N., Heng, N., Bernimoulin, J. P., Kleber, B. M., Willich, S. N. & Pischon, T. (2007). Obesity, inflammation, and periodontal disease. *J Dent Res* **86**, 400-409.
- Reeves, A. F., Rees, J. M., Schiff, M. & Hujoel, P. (2006). Total body weight and waist circumference associated with chronic periodontitis among adolescents in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* **160**, 894-899.
- Rossomando, E. F., Kennedy, J. E. & Hadjimichael, J. (1990). Tumour necrosis factor  $\alpha$  in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans. *Arch Oral Biol* **35**, 431-434.

Saito, T. & Shimazaki, Y. (2007). Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease. *Periodontol 2000* **43**, 254-266.

Saito, T., Shimazaki, Y., Kiyohara, Y., Kato, I., Kubo, M., Iida, M. & Yamashita, Y. (2005). Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study. *J Periodontal Res* **40**, 346-353.

Sheiham, A. & Watt, R. G. (2000). The common risk factor approach: a rational basis for promoting oral health. *Community Dent Oral Epidemiol* **28**, 399-406.

Weitzmann MN, Pacifici R (2006). Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest* 116(5):1186-94.

WHO Study Group report (2000). Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic *Technical Report Series* **894**.

Wood, N., Johnson, R. B. & Streckfus, C. F. (2003). Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Periodontol* **30**, 321-327.

World Health Organization report (1997). Oral health surveys: basic methods. *World Health Organization* **Geneve**.

## 6.7 Résumé du manuscrit

**Objectif :** la présente étude est d'investiguer la possibilité que l'adiposité mesurée à l'aide de l'IMC est associée avec la concentration de TNF- $\alpha$  dans le liquide créculaire (LC) chez les enfants. De plus, nous désirons déterminer si cette relation est modulée par l'insuline à jeun (l'indicateur de la résistance à l'insuline).

**Matériels et Méthode:** Cette étude (étude transversale) utilise des données préliminaires de l'étude cohorte QUALITY qui consiste en une étude longitudinale en cours concernant l'histoire naturelle de l'obésité chez les enfants québécois. L'échantillon consiste en 76 filles et 102 garçons âgés de 8 à 10 ans qui présentent un risque d'obésité et demeurant dans les régions de Montréal et de la ville de Québec. Des échantillons de LGC ont été prélevés à l'aide de PerioPaper®. Le Periotron 6000® a été utilisé afin de déterminer le volume de chaque échantillon. Les concentrations de TNF- $\alpha$  ont été mesurées à partir d'échantillons combinés (N=4) pour chacun des enfants à l'aide du système ELISA (R&D system). La taille et le poids ont été mesurés à l'aide de procédures standard. L'IMC a été déterminé à partir de l'équation suivante : poids/taille<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>). L'IMC spécifique à l'âge et le sexe a été divisé en trois catégories, soit normal (premier 85% des valeurs IMC), surpoids (tranche de 85-95%) et obèse (supérieur à 95% des valeurs d'IMC). Ces définitions proviennent des chartes de croissances US-CDC pour l'an 2000. L'insuline à jeun a été mesurée à partir d'échantillons sanguins des enfants. L'analyse des données inclut les analyses descriptives et régression linéaire.

**Résultats :** Nos résultats suggèrent que l'obésité chez les garçons est associée à une augmentation de 37% des valeurs de TNF- $\alpha$ . Cette association était légalement atténuée lorsqu'on incluait les valeurs d'insuline plasmatique dans le modèle. Ceci suggère possiblement un rôle modulateur de l'insuline plasmatique. L'obésité et le TNF- $\alpha$  n'étaient pas associés chez les filles.

**Conclusion :** Ces données supportent la présence d'un lien entre l'adiposité chez les garçons et les concentrations du TNF- $\alpha$  dans le LC, qui semble être en partie.

## 7 Article de revue

**Le lien entre les maladies parodontales et l'obésité**, J Ordre  
Dentistes Québec 2007;44:169-172.

Roosbeh Khosravi, D.M.D.<sup>1,2</sup>, Jung Wan Martin Kim, B.S.<sup>1</sup>, Larissa D. Vilela  
D.D.S., M.S.<sup>1</sup>, Jaime Greenspoon, B.S.<sup>1</sup>, Eve-Aimée Thibaudeau, B.A.<sup>1</sup>, Saeed  
Khalili, M.S.<sup>1</sup>, Simon D Tran D.M.D., Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculté de Médecine Dentaire, Université McGill,

<sup>2</sup> INRS - Institut Armand Frappier, Laval, Québec

Auteur de correspondance:

Dr. Simon Tran

Faculté de Médecine Dentaire, Université McGill

3640 Université, M/43

Montréal, Québec, H3A 2B2

Tel: (514) 398-7203 ext. 09182

Fax: (514) 398-8900

[simon.tran@mcgill.ca](mailto:simon.tran@mcgill.ca)

## 7.1 Résumé

L'épidémie d'obésité sévissant en Amérique du Nord est un problème alarmant d'ordre de santé publique. La prévalence de l'obésité et du surplus pondéral chez les enfants augmente rapidement au Canada et à travers le monde. Le développement de l'obésité nécessite une interaction complexe entre des facteurs environnementaux et génétiques. L'obésité est associée à un risque augmenté de développer plusieurs co-morbidités, dont la sténose des artères coronaires, le diabète, les accidents vasculaires cérébraux, l'arthrite, les dysfonctions du système reproducteur, ainsi que plusieurs cancers. Des études cliniques ont rapporté un lien entre l'obésité et les maladies parodontales. Cependant, le rôle précis de l'obésité dans le développement de la maladie parodontale n'a pas été investigué en profondeur. Il est probable qu'une modification de la sécrétion par le tissu adipeux de médiateurs pro-inflammatoires, que l'on nomme adipokines, soit un élément important de la pathophysiologie des complications associées à l'obésité. Les adipokines intervenant dans la maladie parodontale incluent le TNF- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor- $\alpha$* ), l'interleukine-6, et la protéine réactive C. Nous proposons que des niveaux augmentés d'adipokines, entraînés par l'obésité, accélèrent le développement de maladies parodontales chez les patients à risque. En étudiant le lien entre l'obésité et la maladie parodontale, nous espérons pouvoir un jour utiliser les adipokines en tant que marqueurs biologiques permettant de prédire quels individus obèses développeront une maladie parodontale. Cet article révisera le lien potentiel entre les maladies parodontales et l'obésité à travers le modèle de l'inflammation commune aux deux maladies.

Mots clés: obésité, maladies parodontales, inflammation, pédiatrie dentaire, maladies cardiovasculaires, diabète.

## 7.2 Les maladies parodontales

Les maladies parodontales (gingivite et parodontite) est une maladie inflammatoire des tissus entourant les dents, le parodonte. Cette maladie comporte deux formes, la gingivite et la parodontite. La gingivite est une réaction inflammatoire induite par des pathogènes contenus dans la plaque dentaire se formant sur la surface dentaire.<sup>1</sup> Contrairement à la gingivite, qui guérit lorsque les facteurs étiologiques locaux sont enlevés, la parodontite entraîne des conséquences plus sérieuses, se manifestant par une perte irréversible de l'attache épithéliale, du tissu conjonctif et de l'os alvéolaire.<sup>2</sup> La parodontite est médiée par plusieurs facteurs, intrinsèques ou acquis. Son étiologie est complexe car la maladie n'apparaît pas simplement en la présence d'un micro-organisme virulent; c'est plutôt une maladie multifactorielle pouvant se présenter chez des individus ayant des facteurs de risque différents, mais partageant le même profil microbiologique.<sup>3</sup> Plusieurs études cliniques et de cohorte ont démontré que des conditions ou maladies systémiques contribuent de façon significative à la maladie parodontale. La prématurité<sup>4</sup>, les maladies cardiovasculaires<sup>5</sup> et le diabète<sup>6</sup> sont des exemples de conditions systémiques associées à la maladie parodontale. Récemment, d'autres rapports ont suggéré que l'obésité prédisposerait l'individu à la maladie parodontale.<sup>7, 8</sup> Ce lien ne serait pas limité à la population adulte, des études l'ayant retrouvé chez les plus jeunes aussi.<sup>9</sup> Dans cet article, nous reverrons les données suggérant un lien entre l'obésité et les maladies parodontales, et nous proposerons un modèle pathophysiologique pour la maladie parodontale chez les patients obèses.

## 7.3 L'obésité

D'après les normes de Santé Canada, un adulte est considéré obèse si son index de masse corporelle (IMC, calculé en  $\text{Kg/m}^2$ ) est supérieur à 30, et souffrant d'embonpoint s'il se situe entre 25 et 30.<sup>10</sup> De plus, l'obésité elle-même est divisée en trois catégories, établies selon l'augmentation des risques pour la santé associés

à un IMC élevé: classe I (IMC 30-34,9), classe II (IMC 35-39,9) et classe III (IMC supérieur à 40).<sup>11</sup> Le développement de l'obésité implique l'interaction complexe de paramètres environnementaux et génétiques. L'épidémie d'obésité sévissant présentement semble refléter un changement général de style de vie, caractérisé par une diminution du niveau d'activité physique associée à une consommation excessive de nourriture. L'obésité est associée à un risque augmenté de développer une co-morbidité comme la maladie artérielle coronarienne, les accidents vasculaires cérébraux, l'arthrite, les dysfonctions du système reproductif, et une variété de cancers. Les effets adverses de l'obésité affectent sévèrement l'économie de notre société.<sup>12</sup>

En tant que professionnels des soins bucco-dentaires, il nous est important de comprendre le lien entre l'obésité et les maladies parodontales, car cette compréhension nous fournira de nouvelles options de traitement et de prévention de ces maladies chez les individus obèses. Il est particulièrement important de trouver un moyen d'intervenir à l'intérieur de ce groupe, puisque son importance au sein de notre société ne cesse de croître.<sup>12</sup> Au Canada, par exemple, la prévalence de l'obésité a doublé entre 1985 et 1998, passant de 5,6% à 14,9%. Ce phénomène est encore plus prononcé chez les enfants, groupe au sein duquel le taux d'obésité a presque triplé entre 1981 (11,4%) et 1996 (29,3%).<sup>13</sup>

À ce jour, les recherches sur l'obésité se sont surtout concentrées sur les maladies fatales, telles que les maladies cardiovasculaires et le diabète. Au cours des dix dernières années, des poussées dans le domaine de la pathogénèse de l'obésité ont amélioré notre compréhension de la physiologie du tissu adipeux, en plus d'inspirer de nouvelles recherches investigant le lien entre l'obésité et d'autres maladies.<sup>14</sup>

## 7.4 L'obésité et les maladies parodontales

Des études cliniques menées chez les populations japonaise<sup>15</sup>, américaine<sup>9</sup> et d'Arabie saoudite<sup>8</sup>, ont rapporté un lien entre l'obésité et les maladies parodontales. Par contre, le rôle de l'obésité dans le développement des maladies parodontales ne sont pas encore fermement établi. Il est probable qu'une sécrétion modifiée de médiateurs pro-inflammatoires, les adipokines, par le tissu adipeux, soit importante dans la pathophysiologie des complications associées à l'obésité (Fig-1). Les adipokines possédant un rôle dans la maladie parodontale incluent entre autres le TNF- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor- $\alpha$* ) et l'interleukine-6 (IL-6).<sup>16</sup>

Le TNF- $\alpha$  pourrait contribuer à la parodontite par plusieurs mécanismes. Le TNF- $\alpha$  promeut la destruction de l'os alvéolaire en stimulant les cellules actives dans le phénomène de la résorption osseuse, les ostéoclastes. Cette destruction est potentialisée par l'induction d'enzymes tissulaires, les métalloprotéinases, capables de détruire le tissu de soutien adjacent à l'os.<sup>17</sup> On a rapporté que, chez les patients obèses, on observe une augmentation de l'expression de TNF- $\alpha$  dans le tissu adipeux, accompagnée de niveaux sériques de TNF- $\alpha$  augmentés.<sup>18</sup> Parallèlement, ces niveaux élevés de TNF- $\alpha$  déclinent en cas de perte de poids.<sup>7</sup> Ainsi, un IMC élevé correspond à une élévation des niveaux de TNF- $\alpha$  dans le fluide crévulaire gingival d'adolescents et de jeunes adultes.<sup>19</sup>

L'interleukine-6 (IL-6) est une cytokine pro-inflammatoire qui joue un rôle dans la maladie parodontale. IL-6 médie les effets délétères sur le parodonte en augmentant l'expression de médiateurs inflammatoires, et en activant les fibroblastes impliqués dans la pathogénèse de la maladie parodontale.<sup>20</sup> IL-6 médie aussi la destruction indirecte du parodonte en stimulant le foie à produire de la protéine réactive C (PRC).<sup>16</sup> Des niveaux systémiques élevés de PRC ont été liés à des maladies cardiovasculaires, au syndrome métabolique et au cancer du côlon.<sup>21</sup> Ces effets nocifs de taux excessifs de PRC sont particulièrement inquiétants pour les patients souffrant de parodontite, puisque ces individus

présentent déjà des taux élevés de PRC.<sup>22-24</sup> Certains suggèrent que l'élévation de la PRC est associée proportionnellement à une perte augmentée de l'os alvéolaire.<sup>25</sup> Il n'est donc pas surprenant de trouver qu'il existe des données épidémiologiques suggérant des taux plus élevés de maladies cardiovasculaires chez les gens souffrant de parodontite.<sup>25, 26</sup> À ce jour, il n'existe aucune étude qui a déterminé les liens exacts entre l'obésité, les maladies parodontales, les maladies cardiovasculaires et le diabète. Les résultats de ces études renforceront l'importance de l'entretien parodontal régulier, dans le but de préserver la santé du parodonte et la santé systémique en général.<sup>27</sup>

## 7.5 Conclusion

L'épidémie d'obésité sévissant en Amérique du Nord et à travers le monde est un problème alarmant. Des rapports annoncent que la prévalence de l'obésité et de l'embonpoint chez les enfants augmente rapidement au Canada.<sup>28, 29</sup> Heureusement, l'intérêt pour la recherche sur l'obésité grandit au Canada. En comprenant ce lien (obésité-maladie parodontale), nous pourrions utiliser les adipokines comme marqueurs biologiques afin de prédire quels individus risquent de développer une maladie parodontale. Par ailleurs, des interventions précoces visant à contrôler la maladie parodontale chez les enfants obèses pourraient réduire les coûts à long terme, et permettre une ré-allocation de notre budget pour les soins de santé, afin de traiter d'autres problèmes potentiellement fataux dont souffrent les patients obèses.

### **Remerciements:**

FRSQ (Fonds de recherche en santé du Québec)

Chaire de Recherche du Canada

Fonds internes de recherche de la Faculté de Médecine Dentaire McGill

## **Bibliographie:**

1. Pihlstrom, B. L., Michalowicz, B. S. & Johnson, N. W. Periodontal diseases. *Lancet* 366, 1809-20 (2005)
2. Drisko, C. L. et al. Position paper: sonic and ultrasonic scalers in periodontics. Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. *J Periodontol* 71, 1792-801 (2000)
3. Van Dyke, T. E. & Sheiresh, D. Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 7, 3-7 (2005)
4. Offenbacher, S. et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol* 6, 164-74 (2001)
5. Scannapieco, F. A., Bush, R. B. & Paju, S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. *Ann Periodontol* 8, 38-53 (2003)
6. Taylor, G. W. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol* 6, 99-112 (2001)
7. Nishimura, F. et al. Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor-alpha in a 2-way relationship. *J Periodontol* 74, 97-102 (2003)
8. Alabdulkarim, M., Bissada, N., Al-Zahrani, M., Ficara, A. & Siegel, B. Alveolar bone loss in obese subjects. *J Int Acad Periodontol* 7, 34-8 (2005)
9. Al-Zahrani, M. S., Bissada, N. F. & Borawskit, E. A. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *J Periodontol* 74, 610-5 (2003)
10. Canadian guidelines for body weight classification in adult (Health Canada, Ottawa, 2003).
11. Tjepkema, M. Measured obesity. Adult obesity in Canada: measured height and weight ; Nutrition: findings from the Canadian Community Health Survey, (2004)

12. Haslam, D. W. & James, W. P. Obesity. *Lancet* 366, 1197-209 (2005)
13. Vanasse, A., Demers, M., Hemiari, A. & Courteau, J. Obesity in Canada: where and how many? *Int J Obes (Lond)* Advance online publication, 1-7 (2005)
14. Flier, J. S. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 116, 337-50 (2004)
15. Saito, T. et al. Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study. *J Periodontal Res* 40, 346-53 (2005)
16. Ahima, R. S. & Flier, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 11, 327-32 (2000)
17. Teng, Y. T. The role of acquired immunity and periodontal disease progression. *Crit Rev Oral Biol Med* 14, 237-52 (2003)
18. Genco, R. J., Grossi, S. G., Ho, A., Nishimura, F. & Murayama, Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol* 76, 2075-84 (2005)
19. Lundin, M., Yucel-Lindberg, T., Dahllof, G., Marcus, C. & Modeer, T. Correlation between TNFalpha in gingival crevicular fluid and body mass index in obese subjects. *Acta Odontol Scand* 62, 273-7 (2004)
20. Takashiba, S., Naruishi, K. & Murayama, Y. Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology. *J Periodontol* 74, 103-10 (2003).
21. Black, S., Kushner, I. & Samols, D. C-reactive Protein. *J Biol Chem* 279, 48487-90 (2004)
22. Buhlin, K., Gustafsson, A., Pockley, A. G., Frostegard, J. & Klinge, B. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *Eur Heart J* 24, 2099-107 (2003)
23. Glurich, I. et al. Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: comparative study. *Clin Diagn Lab Immunol* 9, 425-32 (2002)
24. Noack, B. et al. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol* 72, 1221-7 (2001)

25. Saito, T. et al. Association between alveolar bone loss and elevated serum C-reactive protein in Japanese men. *J Periodontol* 74, 1741-6 (2003)
26. Persson, R. E. et al. Assessment of periodontal conditions and systemic disease in older subjects. II. Focus on cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol* 29, 803-10 (2002)
27. Amar, S. & Han, X. The impact of periodontal infection on systemic diseases. *Med Sci Monit* 9, 291-9 (2003)
28. Tremblay, M. S. & Willms, J. D. Secular trends in the body mass index of Canadian children. *Cmaj* 163, 1429-33 (2000)
29. Tremblay, M. S. & Willms, J. D. Is the Canadian childhood obesity epidemic related to physical inactivity? *Int J Obes Relat Metab Disord* 27, 1100-5 (2003)

Figure 1.

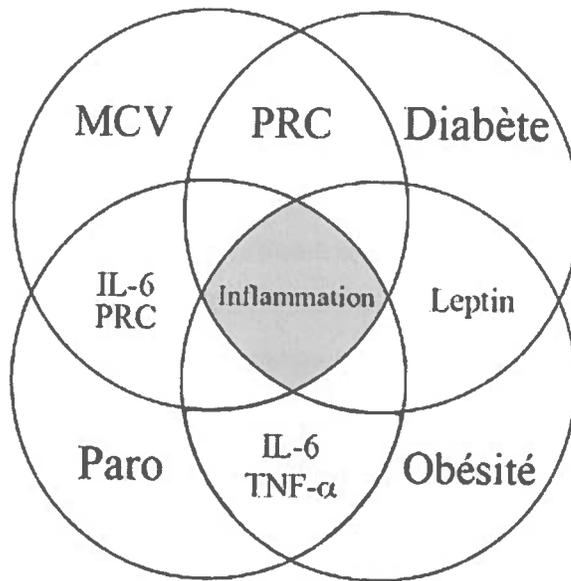


Figure 1

L'inflammation est le lien commun entre les maladies cardio-vasculaires (MCV), le diabète, les maladies parodontales (Paro), et l'obésité. Les cytokines importantes sont illustrées dans le modèle proposé. IL-6 = Interleukin-6 ; TNF- $\alpha$  = Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  ; PRC = Protéine réactive C.

[Fin de l'article]

INRS-Institut Armand-Frappier  
531, boul. des Prairies  
Laval, Québec, H7V 1B7

Sujet : La contribution de l'étudiant, Roozbeh Khosravi, et des co-auteurs à la production des manuscrits ci-dessous

**1. R. Khosravi, SD. Tran, M. Lambert, J. O'Loughlin, A. Tremblay, JS. Feine, C. Caron, BF. Nicolau; Obesity and periodontal disease in children.**

R. Khosravi a participé activement aux procédures de laboratoire notamment à la collecte et au transfert des échantillons biologiques de l'Hôpital Ste-Justine à l'Université McGill; à l'analyse des échantillons de fluide gingivo-crévicaire afin de déterminer leur concentration en TNF- $\alpha$  (le test d'ELISA a été fait en collaboration avec Saeed Khalili), à créer une base de données contenant les concentrations de TNF- $\alpha$  et les volumes de fluide gingivo-crévicaire qui a été par la suite combinée à la base de données principale (QUAL 5 ). De plus, il a conduit la revue de littérature et il a développé les principales questions de recherche et la méthode d'analyse des données avec l'aide de B. Nicolau et de SD. Tran. Finalement, il a conduit les analyses statistiques sous la supervision de B. Nicolau et a écrit le manuscrit sous les conseils de M. Lambert et J. O'Loughlin.

M. Lambert est la principale investigatrice de la cohorte QUALITY. Dans le cadre de ce travail, elle a contribué à l'analyse des données, à la rédaction et à la révision du manuscrit.

J. O'Loughlin est l'une des co-investigatrices principales de la cohorte QUALITY. Dans le cadre de ce travail, elle a contribué à l'analyse des données, à la rédaction et à la révision du manuscrit.

A. Tremblay est l'un des co-investigateurs principaux de la cohorte QUALITY. Dans le cadre de ce travail, il a contribué à la révision du manuscrit.

J. Feine est l'une des co-investigatrices principales de la cohorte QUALITY. Dans le cadre de ce travail, elle a contribué à la révision du manuscrit.

C. Caron a participé à la collecte des données au niveau du site de la ville de Québec. Dans le cadre de ce travail, il a contribué à la révision du manuscrit

SD. Tran est le co-directeur de R. Khosravi. Il a participé activement à la conception de l'étude et au choix du devis. Il a également supervisé toutes les analyses de laboratoire. De plus, il a grandement contribué à la révision du manuscrit.

BF. Nicolau est la directrice de recherche de R. Khosravi. En sa qualité d'investigatrice principale du volet santé buccodentaire de la cohorte QUALITY, elle a été responsable de la conception et de la gestion des données de ce volet. Dans le cadre de ce travail, elle a participé activement à la conception de l'étude, à la supervision de l'analyse des données, à l'interprétation des résultats, à la rédaction et à la révision du manuscrit.

**2. Khosravi R, Kim MJW, Vilela LD, Greenspoon J, Thibodeau EA, Khalili S, Tran SD; Le lien entre les maladies parodontales et l'obésité; Journal de l'ordre des dentistes du Québec, 2007, 44: 169 – 172**

Khosravi R. a écrit l'article avec la collaboration linguistique de Thibodeau EA. Il a effectué la revue de la littérature et a élaboré la structure de l'article.

Kim MJW, Greenspoon J, Vilela LD et Khalili S ont fortement contribué à l'apport de discussions constructives sur le sujet.

Tran SD a révisé l'article. Il est le co-directeur de Khosravi R. dans le cadre de ses études de maîtrise menées de l'INRS-Institut Armand-Frappier.

## 8 Discussion

L'objectif de ce projet est d'investiguer les effets de l'adiposité et de leurs conséquences métaboliques par rapport à l'état parodontal des enfants. Nous avons utilisé les concentrations de TNF- $\alpha$  du LC comme un indicateur sub-clinique de l'état de santé parodontale des enfants. Nous avons démontré une association positive entre l'adiposité et les concentrations de TNF- $\alpha$  dans le LC et ceci, indépendamment du statut socioéconomique et de l'âge. De plus, les concentrations plasmatiques d'insuline (un indicateur de la résistance à l'insuline) sont associées positivement aux concentrations de TNF- $\alpha$ . Nous notons que les associations entre l'IMC et le TNF- $\alpha$  sont légèrement atténuées lorsque nous incluons les concentrations plasmatiques d'insuline dans notre modèle d'analyse. Ceci suggère que l'insuline peut agir comme un médiateur. Les associations observées ne sont qu'évidentes que pour les garçons. Nos résultats concordent avec d'autres études précédentes démontrant que les garçons sont plus susceptibles aux maladies parodontales que les filles (58).

### 8.1 Limitations

L'une des limites majeures de ce projet réside dans le type de devis utilisé. En effet, le devis transversal utilisé ne nous permet pas d'extrapoler quant à l'existence d'une relation causale entre l'adiposité et la concentration de TNF- $\alpha$  du fluide gingivo-crêviculaire. De plus, à cause des données manquantes sur la santé buccodentaire des sujets de la cohorte QUALITY, des données complètes n'ont pu être obtenues que pour la moitié des 300 familles recrutées à ce jour. La précision des résultats en est réduite en conséquence. Néanmoins, mis à part le revenu familial, il n'y avait pas de différences entre les sujets inclus et ceux non inclus dans l'analyse.

Dans cette étude, nous n'avons trouvé aucune association entre le saignement gingival et les concentrations de TNF- $\alpha$  dans le LC. Ceci peut potentiellement être

expliqué par le fait que les concentrations de TNF- $\alpha$  et le saignement gingival ont été analysés comme étant une seule et unique variable dérivée, ce qui diminue la sensibilité de la méthode de mesure. Une autre explication possible réside dans le fait que le saignement gingival a été mesuré comme une variable dichotomique (présence ou absence de saignement au sondage) plutôt que de mesurer la sévérité du saignement. Nous avons aussi recueilli de l'information sur quatre sites pour le TNF- $\alpha$  mais douze sites pour le saignement gingival en assumant que ces sites représentent ceux possédant la plus grande activité et le potentiel de démontrer les variables résultantes d'intérêts. Cependant, aucune de ces 2 méthodes de mesure ne pouvait révéler précisément l'état parodontal actuel. Il n'existe pas d'étude dans la littérature sur la corrélation entre les concentrations de TNF- $\alpha$  dans le LC et le degré de saignement gingival. Il existe par contre quelques études qui suggèrent la présence de concentrations plasmatiques élevées de TNF- $\alpha$  chez des adultes atteints de maladies parodontales destructives, ce qui n'indique pas nécessairement la présence de saignement gingival (120, 121). Il n'est donc pas clair si le TNF- $\alpha$  dans le LC devrait être spécifiquement corrélé avec le saignement gingival chez les enfants.

Les niveaux de TNF- $\alpha$  ont été mesurés à partir de quatre sites dans la bouche en assumant que les sites sélectionnés présentent les niveaux maximaux de TNF- $\alpha$ . Des études futures sont requises afin de confirmer cette supposition. Les coûts, le fardeau pour le patient et la fiabilité de l'examen seraient tous des défis pour de telles études. Finalement, nous avons utilisé des mesures indirectes de l'adiposité et de la résistance à l'insuline dans notre analyse. La corrélation entre l'IMC et des mesures de l'adiposité est relativement élevée (122). De plus, l'insuline plasmatique à jeun ne démontre qu'une faible corrélation avec la résistance à l'insuline (mesuré en utilisant la technique d'hyperinsulinémie euglycémique) chez les individus présentant une tolérance normale au glucose (123).

## 8.2 Sommaire

Prenant en considération les limites de notre étude, nos données contribuent à l'évidence grandissante que les maladies parodontales seraient reliées à l'adiposité chez les jeunes individus. Nos résultats peuvent être considérés comme une première étape dans la compréhension de la relation complexe qui existe entre les maladies systémiques telles que l'obésité et les maladies parodontales destructives. Nos résultats pourraient contribuer à établir des politiques en santé publique utilisant l'approche du risque commun pour prévenir l'adiposité ainsi que de ses conséquences métaboliques et vasculaires chez les enfants (124).

## Bibliographie

1. Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber BM, Willich SN, Pischon T. Obesity, inflammation, and periodontal disease. J Dent Res. 2007 May;86(5):400-9.
2. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. J Periodontol. 2005 Nov;76(11 Suppl):2075-84.
3. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. Nature. 2006 Dec 14;444(7121):860-7.
4. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. Lancet. 2005 Nov 19;366(9499):1809-20.
5. Reference Manual, Treatment of plaque-induced gingivitis, chronic periodontitis, and other clinical conditions. Pediatr Dent. 2005;27:202-11.
6. American Academy of Periodontology report. The pathogenesis of periodontal diseases. J Periodontol. 1999 Apr;70(4):457-70.
7. American Academy of Periodontology, (position paper). Diagnosis of Periodontal diseases. J Periodontol 2003 Aug ;74(8):1237-1247.
8. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol. 1999 Dec;4(1):1-6.
9. Baer PN. The case for periodontosis as a clinical entity. J Periodontol. 1971 Aug;42(8):516-20.

10. Genco RJ, Christersson LA, Zambon JJ. Juvenile periodontitis. Int Dent J. 1986 Sep;36(3):168-76.
11. Albandar JM, Brown LJ, Genco RJ, Loe H. Clinical classification of periodontitis in adolescents and young adults. J Periodontol. 1997 Jun;68(6):545-55.
12. Loe H, Brown LJ. Early onset periodontitis in the United States of America. J Periodontol. 1991 Oct;62(10):608-16.
13. Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental Gingivitis in Man. J Periodontol. 1965 May-Jun;36:177-87.
14. Theilade E, Wright WH, Jensen SB, Loe H. Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. J Periodontal Res. 1966;1:1-13.
15. Page RC. Gingivitis. J Clin Periodontol. 1986 May;13(5):345-59.
16. Attstrom R, Egelberg J. Emigration of blood neutrophils and monocytes into the gingival crevices. J Periodontal Res. 1970;5(1):48-55.
17. Hellden L, Lindhe J. Enhanced emigration of crevicular leukocytes mediated by factors in human dental plaque. Scand J Dent Res. 1973;81(2):123-9.
18. Socransky SS, Haffajee AD, Goodson JM, Lindhe J. New concepts of destructive periodontal disease. J Clin Periodontol. 1984 Jan;11(1):21-32.
19. Genco RJ, Slots J. Host responses in periodontal diseases. J Dent Res. 1984 Mar;63(3):441-51.

20. Williams RC. Periodontal disease. N Engl J Med. 1990 Feb 8;322(6):373-82.
21. Sooriyamoorthy M, Gower DB. Hormonal influences on gingival tissue: relationship to periodontal disease. J Clin Periodontol. 1989 Apr;16(4):201-8.
22. Loe H, Silness J. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. Acta Odontol Scand. 1963 Dec;21:533-51.
23. Beck JD, Loe H. Epidemiological principles in studying periodontal diseases. Periodontol 2000. 1993 Jun;2:34-45.
24. Papapanou PN. Periodontal diseases: epidemiology. Ann Periodontol. 1996 Nov;1(1):1-36.
25. Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn DM. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. J Periodontol. 2000 Dec;71(12):1874-81.
26. Laine ML, Farre MA, Gonzalez G, van Dijk LJ, Ham AJ, Winkel EG, Crusius JB, Vandenbroucke JP, van Winkelhoff, AJ, Pena AS. Polymorphisms of the interleukin-1 gene family, oral microbial pathogens, and smoking in adult periodontitis. J Dent Res. 2001 Aug;80(8):1695-9.
27. Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. J Dent Res. 2002 Jan;81(1):58-63.

28. Herr AE, Hatch AV, Throckmorton DJ, Tran HM, Brennan JS, Giannobile WV, Singh AK. Microfluidic immunoassays as rapid saliva-based clinical diagnostics. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Mar 27;104(13):5268-73.
29. Kelly JE, Sanchez MJ. Periodontal disease and oral hygiene among children. United States. Vital Health Stat 11. 1972 Jun(117):1-28.
30. Lennon MA, Davies RM. Prevalence and distribution of alveolar bone loss in a population of 15-year-old schoolchildren. J Clin Periodontol. 1974;1(3):175-82.
31. Davies PH, Downer MC, Lennon MA. Periodontal bone loss in English secondary school children. A longitudinal radiological study. J Clin Periodontol. 1978 Nov;5(4):278-84.
32. Pilot T, Barmes DE, Leclercq MH, McCombie BJ, Sardo Infirri J. Periodontal conditions in adolescents, 15-19 years of age: an overview of CPITN data in the WHO Global Oral Data Bank. Community Dent Oral Epidemiol. 1987 Dec;15(6):336-8.
33. Bhat M. Periodontal health of 14-17-year-old US schoolchildren. J Public Health Dent. 1991 Winter;51(1):5-11.
34. U.S. Public Health Service. Periodontal Disease and Oral Hygiene Among Children. United States. 1972;11(117).
35. Shanley D, Ahern F. Public health aspects of periodontal disease: Periodontal disease and the influence of socio-educational factors in adolescents. Quintessence Publishing Co.; 1984.

36. Massler M, Schour I, Chopra B. Occurrence of gingivitis in suburban Chicago school children. J Periodontal Res. 1950 Jul;21(3):146-64
37. Massler M, Schour I. The PMA index of gingivitis. J Dent Res. 1949;28:634.
38. Hugoson A, Koch G, Rylander H. Prevalence and distribution of gingivitis-periodontitis in children and adolescents. Epidemiological data as a base for risk group selection. Swed Dent J. 1981;5(3):91-103.
39. Califano JV. Position paper: periodontal diseases of children and adolescents. J Periodontol. 2003 Nov;74(11):1696-704.
40. Albandar JM, Brown LJ, Loe H. Clinical features of early-onset periodontitis. J Am Dent Assoc. 1997 Oct;128(10):1393-9.
41. Sjodin B, Matsson L. Marginal bone loss in the primary dentition. A survey of 7-9-year-old children in Sweden. J Clin Periodontol. 1994 May;21(5):313-9.
42. Sweeney EA, Alcoforado GA, Nyman S, Slots J. Prevalence and microbiology of localized prepubertal periodontitis. Oral Microbiol Immunol. 1987 Jun;2(2):65-70.
43. Tinoco EM, Beldi MI, Loureiro CA, Lana M, Campedelli F, Tinoco NM, et al. Localized juvenile periodontitis and Actinobacillus actinomycetemcomitans in a Brazilian population. Eur J Oral Sci. 1997 Feb;105(1):9-14.

44. Paolantonio M, di Bonaventura G, di Placido G, Tumini V, Catamo G, di Donato A, Piccolomini R. Prevalence of Actinobacillus actinomycetemcomitans and clinical conditions in children and adolescents from rural and urban areas of central Italy. J Clin Periodontol. 2000 Aug;27(8):549-57.
45. Sheiham A. The prevalence and severity of periodontal disease in Surrey schoolchildren. Dent Pract Dent Rec. 1969 Mar;19(7):232-8.
46. Brodeur J, Olivier M, Benigeri M, Bedos C, Williamson S. Étude 1996-1997 sur la santé buccodentaire des élèves québécois de 11-12 et 13-14 ans. Ministère de la Santé et des Services sociaux. 1999.
47. Bial JJ, Mellonig JT. Radiographic evaluation of juvenile periodontitis (periodontosis). J Periodontol. 1987 May;58(5):321-6.
48. Albandar JM. Juvenile periodontitis--pattern of progression and relationship to clinical periodontal parameters. Community Dent Oral Epidemiol. 1993 Aug;21(4):185-9.
49. Lopez R, Fernandez O, Jara G, Baelum V. Epidemiology of clinical attachment loss in adolescents. J Periodontol. 2001 Dec;72(12):1666-74.
50. Albandar JM. Prevalence of incipient radiographic periodontal lesions in relation to ethnic background and dental care provisions in young adults. J Clin Periodontol. 1989 Nov;16(10):625-9.
51. Drury TF, Garcia I, Adesanya M. Socioeconomic disparities in adult oral health in the United States. Ann N Y Acad Sci. 1999;896:322-4.

52. Aass AM, Albandar J, Aasenden R, Tollefsen T, Gjermo P. Variation in prevalence of radiographic alveolar bone loss in subgroups of 14-year-old schoolchildren in Oslo. J Clin Periodontol. 1988 Feb;15(2):130-3.
53. Lopez R, Fernandez O, Baelum V. Social gradients in periodontal diseases among adolescents. Community Dent Oral Epidemiol. 2006 Jun;34(3):184-96.
54. Locker D, Clarke M, Murray H. Oral health status of Canadian-born and immigrant adolescents in North York, Ontario. Community Dent Oral Epidemiol. 1998 Jun;26(3):177-81.
55. Albandar JM, Muranga MB, Rams TE. Prevalence of aggressive periodontitis in school attendees in Uganda. J Clin Periodontol. 2002 Sep;29(9):823-31.
56. Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. Periodontol 2000. 2002;29:177-206.
57. Albandar JM. Periodontal diseases in North America. Periodontol 2000. 2002;29:31-69.
58. Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. J Periodontol. 1999 Jan;70(1):13-29.
59. Kronauer E, Borsa G, Lang NP. Prevalence of incipient juvenile periodontitis at age 16 years in Switzerland. J Clin Periodontol. 1986 Feb;13(2):103-8.

60. Melvin WL, Sandifer JB, Gray JL. The prevalence and sex ratio of juvenile periodontitis in a young racially mixed population. J Periodontol. 1991 May;62(5):330-4.
61. Hormand J, Frandsen A. Juvenile periodontitis. Localization of bone loss in relation to age, sex, and teeth. J Clin Periodontol. 1979 Dec;6(6):407-16.
62. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. Periodontol 2000. 1997 Jun;14:216-48.
63. Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, Yamashita, Y. Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study. J Periodontal Res. 2005 Aug;40(4):346-53.
64. Alabdulkarim M, Bissada N, Al-Zahrani M, Ficara A, Siegel B. Alveolar bone loss in obese subjects. J Int Acad Periodontol. 2005 Apr;7(2):34-8.
65. Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawskit EA. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. J Periodontol. 2003 May;74(5):610-5.
66. Amar S, Zhou Q, Shaik-Dasthagirisaheb Y, Leeman S. Diet-induced obesity in mice causes changes in immune responses and bone loss manifested by bacterial challenge. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Dec 18;104(51):20466-71.

67. Linden G, Patterson C, Evans A, Kee F. Obesity and periodontitis in 60-70-year-old men. J Clin Periodontol. 2007 Jun;34(6):461-6.
68. Shimazaki Y, Saito T, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M, Yamashita Y. Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama Study. J Dent Res. 2007 Mar;86(3):271-5.
69. Reeves AF, Rees JM, Schiff M, Hujoel P. Total body weight and waist circumference associated with chronic periodontitis among adolescents in the United States. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006 Sep;160(9):894-9.
70. Dalla Vecchia CF, Susin C, Rosing CK, Oppermann RV, Albandar JM. Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. J Periodontol. 2005 Oct;76(10):1721-8.
71. Nishida N, Tanaka M, Hayashi N, Nagata H, Takeshita T, Nakayama K, Morimoto K, Shizukuishi S. Determination of smoking and obesity as periodontitis risks using the classification and regression tree method. J Periodontol. 2005 Jun;76(6):923-8.
72. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. Diabetes Care. 1993 Jan;16(1):329-34.
73. Cianciola LJ, Park BH, Bruck E, Mosovich L, Genco RJ. Prevalence of periodontal disease in insulin-dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes). J Am Dent Assoc. 1982 May;104(5):653-60.
74. Cutler CW, Machen RL, Jotwani R, Iacopino AM. Heightened gingival inflammation and attachment loss in type 2 diabetics with hyperlipidemia. J Periodontol. 1999 Nov;70(11):1313-21.

75. de Pommereau V, Dargent-Pare C, Robert JJ, Brion M. Periodontal status in insulin-dependent diabetic adolescents. J Clin Periodontol. 1992 Oct;19(9 Pt 1):628-32.
76. Ervasti T, Knuutila M, Pohjamo L, Haukipuro K. Relation between control of diabetes and gingival bleeding. J Periodontol. 1985 Mar;56(3):154-7.
77. Gusberti FA, Syed SA, Bacon G, Grossman N, Loesche WJ. Puberty gingivitis in insulin-dependent diabetic children. I. Cross-sectional observations. J Periodontol. 1983 Dec;54(12):714-20.
78. Karjalainen KM, Knuutila ML. The onset of diabetes and poor metabolic control increases gingival bleeding in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Periodontol. 1996 Dec;23(12):1060-7.
79. Salvi GE, Kandylaki M, Troendle A, Persson GR, Lang NP. Experimental gingivitis in type 1 diabetics: a controlled clinical and microbiological study. J Clin Periodontol. 2005 Mar;32(3):310-6.
80. Sastrowijoto SH, van der Velden U, van Steenberghe TJ, Hilleman P, Hart AA, de Graaff J, Abraham-Inpijn L. Improved metabolic control, clinical periodontal status and subgingival microbiology in insulin-dependent diabetes mellitus. A prospective study. J Clin Periodontol. 1990 Apr;17(4):233-42.
81. Soskolne WA, Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. Ann Periodontol. 2001 Dec;6(1):91-8.

82. Oliver RC, Tervonen T. Diabetes--a risk factor for periodontitis in adults? J Periodontol. 1994 May;65(5 Suppl):530-8.
83. Rees TD. The diabetic dental patient. Dent Clin North Am. 1994 Jul;38(3):447-63.
84. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. J Periodontol. 1994 Mar;65(3):260-7.
85. Parker RC, Rapley JW, Isley W, Spencer P, Killoy WJ. Gingival crevicular blood for assessment of blood glucose in diabetic patients. J Periodontol. 1993 Jul;64(7):666-72.
86. Tervonen T, Oliver RC. Long-term control of diabetes mellitus and periodontitis. J Clin Periodontol. 1993 Jul;20(6):431-5.
87. Unal T, Firatli E, Sivas A, Meric H, Oz H. Fructosamine as a possible monitoring parameter in non-insulin dependent diabetes mellitus patients with periodontal disease. J Periodontol. 1993 Mar;64(3):191-4.
88. Tervonen T, Oliver RC, Wolff LF, Bereuter J, Anderson L, Aeppli DM. Prevalence of periodontal pathogens with varying metabolic control of diabetes mellitus. J Clin Periodontol. 1994 Jul;21(6):375-9.
89. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. Ann Periodontol. 2001 Dec;6(1):99-112.

90. Cohen DW, Friedman LA, Shapiro J, Kyle GC, Franklin S. Diabetes mellitus and periodontal disease: two-year longitudinal observations. I. J Periodontol. 1970 Dec;41(12):709-12.
91. Glavind L, Lund B, Loe H. The relationship between periodontal state and diabetes duration, insulin dosage and retinal changes. J Periodontol. 1968 Nov;39(6):341-7.
92. Moore PA, Weyant RJ, Mongelluzzo MB, Myers DE, Rossie K, Guggenheimer J, Block HM, Huber H, Orchard T. Type 1 diabetes mellitus and oral health: assessment of periodontal disease. J Periodontol. 1999 Apr;70(4):409-17.
93. Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ, Knowler WC. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. Diabetes Care. 1990 Aug;13(8):836-40.
94. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Periodontol. 1991 Feb;62(2):123-31.
95. Firatli E. The relationship between clinical periodontal status and insulin-dependent diabetes mellitus. Results after 5 years. J Periodontol. 1997 Feb;68(2):136-40.
96. Tervonen T, Knuutila M. Relation of diabetes control to periodontal pocketing and alveolar bone level. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1986 Apr;61(4):346-9.
97. Guzman S, Karima M, Wang HY, Van Dyke TE. Association between interleukin-1 genotype and periodontal disease in a diabetic population. J Periodontol. 2003 Aug;74(8):1183-90.

98. Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G. Diabetes and periodontal disease: a case-control study. J Periodontol. 2005 Mar;76(3):418-25.
99. Engebretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, Hsu D, Celenti RS, Grbic JT, Lamster IB. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1beta and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. J Periodontol. 2004 Sep;75(9):1203-8.
100. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, Shlossman M, Bennett PH, Genco RJ, Knowler WC. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005 Jan;28(1):27-32.
101. American Heart Association. Atherosclerosis. 2007 [cited; Available from: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4440>
102. Beck JD, Offenbacher S, Williams R, Gibbs P, Garcia R. Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? Ann Periodontol. 1998 Jul;3(1):127-41.
103. Danesh J. Coronary heart disease, Helicobacter pylori, dental disease, Chlamydia pneumoniae, and cytomegalovirus: meta-analyses of prospective studies. Am Heart J. 1999 Nov;138(5 Pt 2):S434-7.
104. Hujoel PP, Drangsholt MT, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontal disease and risk of coronary heart disease. Jama. 2001 Jan 3;285(1):40-1.
105. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. Jama. 2000 Sep 20;284(11):1406-10.

106. Meurman JH, Sanz M, Janket SJ. Oral health, atherosclerosis, and cardiovascular disease. Crit Rev Oral Biol Med. 2004;15(6):403-13.
107. Khader YS, Albashaireh ZS, Alomari MA. Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis. J Periodontol. 2004 Aug;75(8):1046-53.
108. Vettore MV. Periodontal disease and cardiovascular disease. Evid Based Dent. 2004;5(3):69.
109. Gibson FC, 3rd, Yumoto H, Takahashi Y, Chou HH, Genco CA. Innate immune signaling and Porphyromonas gingivalis-accelerated atherosclerosis. J Dent Res. 2006 Feb;85(2):106-21.
110. Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. J Periodontol. 2006 Aug;77(8):1289-303.
111. Chun YH, Chun KR, Olguin D, Wang HL. Biological foundation for periodontitis as a potential risk factor for atherosclerosis. J Periodontal Res. 2005 Feb;40(1):87-95.
112. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. Trends Endocrinol Metab. 2000 Oct;11(8):327-32.
113. Lundin M, Yucel-Lindberg T, Dahllof G, Marcus C, Modeer T. Correlation between TNFalpha in gingival crevicular fluid and body mass index in obese subjects. Acta Odontol Scand. 2004 Oct;62(5):273-7.

114. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. J Periodontol. 2003 Mar;74(3):391-401.
115. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science. 1993 Jan 1;259(5091):87-91.
116. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. J Clin Invest. 1995 May;95(5):2409-15.
117. Jenkins WM, Papapanou PN. Epidemiology of periodontal disease in children and adolescents. Periodontol 2000. 2001;26:16-32.
118. American Academy of Periodontology. The pathogenesis of periodontal diseases. J Periodontol. 1999 Apr;70(4):457-70.
119. Janket SJ, Jones JA, Meurman JH, Baird AE, Van Dyke TE. Oral infection, hyperglycemia, and endothelial dysfunction. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008 Feb;105(2):173-9.
120. Engebretson S, Chertog R, Nichols A, Hey-Hadavi J, Celenti R, Grbic J. Plasma levels of tumour necrosis factor-alpha in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. J Clin Periodontol. 2007 Jan;34(1):18-24
121. Havemose-Poulsen A, Sorensen LK, Stoltze K, Bendtzen K, Holmstrup P. Cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. J Periodontol. 2005 Dec;76(12):2276-85.

122. Dietz W, Robinson T. Use of the body mass index (BMI) as a measure of overweight in children and adolescents. . J Pediatr 1998;132:191-3.
123. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? Am J Epidemiol. 1993;137:959-65.
124. Sheiham A, Watt RG. The common risk factor approach: a rational basis for promoting oral health. Community Dent Oral Epidemiol. 2000 Dec;28(6):399-406.