

# Sambandet mellan marginal parodontit och hjärt-kärlsjukdom

**SAMMANFATTAT** Under flera år har en betydande del av den parodontologiska forskningen varit riktad mot de möjliga sambanden med en rad sjukdomar, bland annat hjärt-kärlsjukdom (HKS). Eftersom man tidigare tagit upp detta samband i de nordiska tandläkartidningarna [1] fokuserar vi i denna artikel på de senaste resultaten inom detta område.

Accepterad för publicering 14 juni 2011

**B**akgrunden för ett möjligt samband mellan hjärt-kärlsjukdom (HKS) och marginal parodontit är aktuell kunskap att ischemisk hjärtsjukdom (IHS), som beror på förkalkningsprocesser i koronararterierna, är en sjukdom vars utveckling har en betydande inflammatorisk komponent. Vid IHS sker förkalkningsprocesser i ateromatösa plack, och sjukdomsutvecklingen beror på om detta plack är stabilt eller instabilt. Hos instabila plack kan plackens vägg brista (figur 1), och speciellt trombocyter och leukocyter kan tränga in genom kärlväggen och bilda en ockluderande tromb varvid en del av hjärtmuskulaturen blir ischemisk. Därmed bildas en infarkt. Det instabila placket karaktäriseras av förstoring av lipidkärnan och uttunning av väggen med dysfunktion i endotelcellerna, som spelar en central roll i sjukdomsutvecklingen. De processer som kan leda till instabila plack kan stimuleras av inflammation. Denna inflammation kan tänkas förmedlad av inflammationsmediatorer, cytokiner, som syntetiseras på stället eller förs dit efter syntes vid inflammationsprocesser på andra ställen i organismen. Inflammation i parodontiet kan därmed tänkas bidra till destabilisering av det ateromatösa placket genom påverkan av endotelcellerna och genom frisättning av cytokiner från inflammationsprocessen i de parodontala vävnaderna till blodbanan. Dessutom kan bakteriemi som en följd av inflammation i parodon-

tiet [3] innebära att orala bakterier binder sig till det ateromatösa placket, där de kan initiera och driva inflammationsprocessen.

Andra möjligheter till påverkan av patogenesen vid IHS är förändring av lipidmetabolismen som följd av parodontal inflammation.

## PÅVERKAN AV ENDOTELCELLERNA

En av de mest överraskande studierna i detta sammanhang publicerades av Tonetti och medarbetare 2007 [4]. Studien visade att parodontal behandling medförde förbättring av den endotelcellstyrda kärldilatationen. Sex månader efter en parodontal behandling skedde en signifikant förbättring av endotelfunktionen, mätt som flödesmedierad kärldilatation i armartären. Studien visade emellertid också att parodontal behandling ledde till en tydlig aktivering av inflammationsmediatorer och försämrad endotelfunktion 24 timmar efter ingreppet. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är ännu oklar. Undersökningen tydde således på att marginal parodontit medförde endotelial dysfunktion, vilken, som tidigare nämnts, är en viktig komponent vid IHS. I förlängningen av detta har Ghorbani och medarbetare just redovisat att endotelcellstyrd kärilkontraktion i koronarkärl från råttor blir känsligare för kärilkontraherande substans efter inkubering med lipopolysackarid (LPS) från *Porphyromonas gingivalis* [5]. Hypotesen skulle således kunna vara att LPS som frigörs till blodbanan från parodontal infektion kan medföra ökad kärilkontraktion i koronarkärl, vilket är ogynnsamt i samband med IHS.

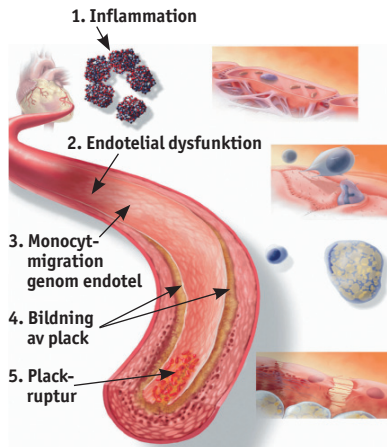
## BAKTERIEMI

Vid blodiga ingrepp i munhålan uppstår bakteriemi, men också vardagliga aktiviteter som tandborstning, rengöring med tandtråd och tuggning kan medföra bakteriemi. Omfattning och förekomst av bakteriemi är beroende av dessa aktiviteter, men också inflammationer i parodontiet spelar en avgörande roll. Således uppträder bakteriemi oftast vid parodontit, medan friska parodontala förhållanden skyddar mot

**Palle Holmstrup**  
prof, PhD, odont dr,  
odont dr (hc), Afd for  
Parodontologi, Tand-  
lægeskolerne, De Sund-  
hedsvidenskabelige  
Fakulteter, Københavns  
og Aarhus Universiteter,  
Danmark

**E-postadress:** pah@  
sund.ku.dk

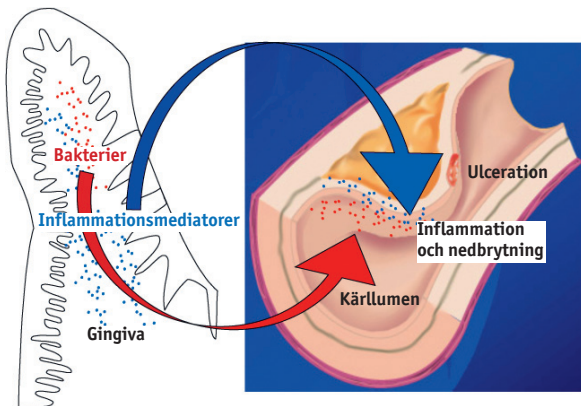
**Björn Klinge**  
prof, PhD, odont dr, Avd  
för parodontologi och  
dentala implantat, Inst  
för odontologi, Karolin-  
ska Institutet; Avd för  
parodontologi, Odonto-  
logiska fakulteten,  
Malmö högskola, Sverige  
**Bjarne Stigurd**  
överläkare, klinisk  
lektor, specialistläkare,  
Kardiologisk Afd Y,  
Bispebjerg Hospital; Det  
Sundhedsfaglige Fakul-  
tet, Københavns Univer-  
sitet, Danmark



Figur 1. Schematisk framställning av inflammatoriska faktorer och utveckling av ateroskleros.

(1) Aktiverad inflammation i kärlväggen, här symboliserad med ökat C-reaktivt protein (CRP), medför (2) endotelial dysfunktion, som (3) aktiverar monocytadhesion och -migration genom det skadade endotelet, som igen (4) leder till ombildning av monocyterna till skumceller och därmed lipidansamling i kärlväggen. (5) Detta kan medföra sprängning av kapselmaterialet mellan det cirkulerande blodet och kärlvävnaden och härmed starta trombocyttaggregation och trombbildning (inte visat).

Modifierat från [2].



Figur II. Parodontit och ischemisk hjärtsjukdom.

Parodontit kan via bakteriemi och via frisättning av cytokiner från parodontiet tänkas påverka utvecklingen av ischemisk hjärtsjukdom. Bakteriemi med infektion eller cytokinmedierad inflammation i aterosklerotiskt plack i koronarkärlen är således en möjlig faktor vid försvagningen av kappan över ateromet, varvid plackruptur kan uppstå (jämför punkt 5 i figur 1).

bakteriemi [3]. Parodontal behandling är därmed ett viktigt led i förebyggandet av bakteriemi med orala bakterier. Som ett led i att klarlägga bakteriemiens betydelse för IHS har man i flera undersökningar försökt ta reda på om orala bakterier slår sig ner i aterosklerotiskt plack, där de kan medföra inflammation med utveckling av instabilt plack (figur II). Inga studier har emellertid kunnat påvisa levande orala bakterier i aterosklerotiskt plack, men flera undersökningar har visat spår av orala bakterier i detta plack. Således har man isolerat DNA från de viktigaste periopatogenerna, *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*), *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola* och *Tannerella forsythensis* och från andra orala bakterier [6, 7]. Dessa fynd innebär emellertid inte att bakterierna har infekterat det aterosklerotiska placket, men fragment av bakterierna kan ha förts dit från munhålan eller blodbanan, till exempel via fagocyter.

Intresset för de orala bakteriernas betydelse har ökat eftersom insprutning av periopatogener, bland annat *P.g.* antingen intravenöst eller via oral administration, har medfört förstärkt utveckling av aterosklerotiskt plack i experimentella modeller, bland annat hos mus med ApoE-brist,

en transgen mus med extra benägenhet att utveckla åderförkalkning [8].

#### FRISÄTTNING AV CYTOKINER TILL BLODBANAN

En rad cytokiner anses ha betydelse för patogenesen vid IHS. Det gäller primärt *Interleukin* (IL)-1, *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- $\alpha$  och IL-6, eftersom dessa inflammationsmediatorer kan potentiella inflammation. Då alla dessa faktorer produceras vid inflammation i parodontiet, och därifrån kan överföras till blodbanan, finns det möjlighet för påverkan av vävnader utanför munhålan (figur II). Ytterligare en möjlighet för en sådan påverkan är cytokinproduktion som en följd av bakteriemi. Således visade Forner och medarbetare (2006) att ett resultat av bakteriemi efter orala procedurer (approximativt

**»Parodontal behandling är ... ett viktigt led i förebyggandet av bakteriemi med orala bakterier.«**

ILLUSTRATION: COLOURBOX





»I en nyligen publicerad undersökning ... stärks dock misstanken om ett direkt orsakssamband mellan HKS och marginal parodontit.«

mal rengöring, tandborstning och tuggning) var signifikant ökande mängd IL-6 i blodbanan [9]. Ett signifikant samband mellan parodontit och höga nivåer av andra inflammationsmarkörer, som C-reaktivt protein (CRP) och fibrinogen, kan dessutom vara av betydelse för sambanden mellan parodontit och IHS. Detta har visats av Buhlin och medarbetare 2009 [10]. I den så kallade PAVE-studien kunde man inte identifiera någon säker effekt av mekanisk parodontal infektionsbehandling på inflammationsmarkören högkänsligt C-reaktivt protein (hsCRP). Många av kontrollpatienterna i denna studie fick dock också parodontal behandling. Detta gör resultatet svårt att bedöma och visar att det finns många frågor kvar att besvara i stora, välkontrollerade kliniska undersökningar [11].

#### ÄNDRING AV LIPIDMETABOLISMEN

Det är väl känt att lipidmetabolismen har betydelse för utveckling av IHS. Höga kolesterolvärden och ogynnsam fördelning av mättade och omättade fettsyror i blodbanan är således predisponerande för IHS. I detta sammanhang är det intressant att parodontit, förmodligen som en följd av förhöjd IL-1 och TNF- $\alpha$ , kan medföra metabolisk dysreglering av serumlipidmetabolismen. Det har således visats i flera undersökningar att parodontitpatienter har förhöjda nivåer av total kolesterol, LDL och triglycerid kombinerat med sänkt HDL-nivå [12, 13]. Det avgörande är emellertid att behandling av parodontit kan ändra lipidmetabolismen i gynnsam riktning. En studie från Stockholms-gruppen visade således att HDL-koncentrationen var signifikant förhöjd och LDL-koncentrationen sänkt ett år efter parodontal behandling [14].

#### SAMMANFATTNING

Talrika undersökningar tyder på att kronisk inflammation vid marginal parodontit kan ha konsekvenser för allmänhälsan. Det är ännu inte helt klarlagt hur de patogenetiska sambanden fungerar, men ett intensivt forskningsarbete har

gjort att det nu finns en konstant växande förståelse för de mekanismer som möjligen medverkar i denna process. Det är upplagt för att gemensamma bakgrundsfaktorer för sjukdomarna parodontit och ischemisk hjärtsjukdom också kan tänkas vara en del av bakgrunden till de konstaterade epidemiologiska sambanden, även om det i de flesta senare undersökningar har korrigerats för sådana förhållanden [15]. Men det kan också vara tal om hittills okända gemensamma förhållanden, bland annat genetisk polymorfi [16], som en del av förklaringen. I en nyligen publicerad undersökning [17] stärks dock misstanken om ett direkt orsakssamband mellan HKS och marginal parodontit. I undersökningen följde man 884 hjärtinfarktpatienter under tre år. I perioden fick 154 en hjärt-kärlkomplikation (plötslig död, infarkt, stroke eller koronarkärlsintervention). Hos icke-rökare var parodontit en tydlig riskfaktor för recidiv av hjärtsjukdomar.

#### ENGLISH SUMMARY

*Connection between periodontitis and coronary heart disease*

*Palle Holmstrup, Björn Klinge and Bjarne Sigurd  
Tandläkartidningen 2012; 104 (2): 60-3*

Coronary heart disease is due to formation of atheromatous plaques in the walls of the coronary arteries. These plaques may be stable or unstable, the latter condition being associated with risk of disease progression. The conversion from stable to unstable plaque is stimulated by inflammation. Unstable plaque may be associated with migration of thrombocytes and leukocytes through the vessel wall resulting in thrombus formation and occlusion of the vessel whereby an infarct of the heart musculature occurs. Inflammation is brought about by inflammatory mediators, cytokines, which may be synthesized in the area or in other parts of the body. Thereby spill-over of cytokines from the periodontium may play a part in the course of coronary heart disease. Also, bacteremia associated with periodontal disease may result in transferral of periodontal pathogens to the atheromatous plaques where the bacteria may provoke inflammation in the coronary arteries. Also inflammation seems to influence lipid metabolism, from which we may conclude that periodontal disease may initiate or influence the development of coronary heart disease.

Delta i debatten i Tandläkartidningen! [christina.mork@tandlakarforbundet.se](mailto:christina.mork@tandlakarforbundet.se)

**TANDLÄKAR  
TIDNINGEN**

## REFERENSER

- Klinge B, Holmstrup P. Parodontit och allmännsjukdomar. Tandlägebladet 2004; 108(2): 116–25. (Parallellpublikationer: Tandläkartidningen 2004; 96(2): 26–35 och Nor Tannlegeforen Tid 2004; 11(2): 72–9.)
- Verma S, Szmitko PE, Ridker PM. C-reactive protein comes of age. Nat Clin Pract Cardiovasc 2005; 2: 29–36.
- Förner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. J Clin Periodontol 2006; 33: 401–7.
- Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvaran J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J. Treatment of periodontitis and endothelial function. N Engl J Med 2007 Mar 1; 356(9): 911–20.
- Ghorbani B, Holmstrup P, Edvinsson L, Kristiansen KA, Sheykhzade M. LPS from Porphyromonas gingivalis increases the sensitivity of contractile response mediated by endothelin-B (ETB) receptors in cultured endothelium-intact rat coronary arteries. Vasc Pharmacol 2010; 53: 250–7.
- Fiehn N-E, Larsen T, Christiansen N, Holmstrup P, Schroeder TV. Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. J Periodontol 2005; 76: 731–6.
- Christiansen N, Bruvo M, Larsen T, Holmstrup P, Schroeder TV, Fiehn N-E. Oral biofilm bacteria in atherosclerotic vessels. J Dent Res: Submitted.
- Lalla E, Lamster IB, Hofmann MA, Bucciarelli L, Jerud AP, Tucker S, Lu Y, Papapanou PN, Schmidt AM. Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 1405–11. Epub 2003 Jun 19.
- Förner L, Nielsen CH, Bendtzen K, Larsen T, Holmstrup P. Increased plasma levels of IL-6 in bacteremic periodontitis patients after scaling. J Clin Periodontol 2006; 33: 724–9.
- Buhlin K, Hultin M, Norderyd O, Persson L, Pockley AG, Rabe P, Klinge B, Gustafsson A. Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis. J Clin Periodontol 2009; 36: 541–9.
- Offenbacher S, Beck JD, Moss K, Mendoza L, Paquette DW, Barrow DA, Couper DJ, Stewart DD, Falkner KL, Graham SP, Grossi S, Gunsolley JC, Madden T, Maupome G, Trevisan M, Van Dyke TE, Genco RJ. Results from the periodontitis and vascular events (PAVE) study: A pilot multicentered, randomized, controlled trial to study the effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. J Periodontol 2009; 80: 190–201.
- Buhlin K, Gustafsson A, Pockley AG, Frostegård J, Klinge B. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. Eur Heart J 2003; 24: 2099–107.
- Lösche W, Karapetow F, Pohl A, Pohl C, Kocher T. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. J Clin Periodontol 2000; 27: 537–41.
- Buhlin K, Hultin M, Norderyd O, Persson L, Pockley AG, Pussinen PJ, Rabe P, Klinge B, Gustafsson A. Periodontal treatment influences risk markers for atherosclerosis in patients with severe periodontitis. Atherosclerosis 2009; 206: 518–22. Epub 2009 Apr 5.
- Geismar K, Stoltze K, Sigurd B, Gyntelberg F, Holmstrup P. Periodontal disease and coronary heart disease. J Periodontol 2006; 77: 1547–54.
- Geismar K, Enevold C, Sørensen LK, Gyntelberg F, Bendtzen K, Sigurd B, Holmstrup P. Involvement of Interleukin-1 Genotypes in the association of coronary heart disease with periodontitis. J Periodontol 2008; 79: 2322–30.
- Dorn JM, Genco RJ, Grossi SG, Falkner KL, Hovey KM, Lacoviello L, Trevisan M. Periodontal disease and recurrent cardiovascular events in survivors of myocardial infarction (MI): The Western New York Acute MI Study. J Periodontol 2010; 81: 502–11.

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Artikeln är översatt från danska av Nordisk Översättergrupp, Köpenhamn.



## Heta nyheter från Tandläkartidningen

Så får du våra nyheter först av alla:  
Anmäl dig till Tandläkartidningens nyhetsbrev!

Gå in på [www.tandlakartidningen.se](http://www.tandlakartidningen.se), fyll i namn och e-postadress under Nyhetsbrev så mejlar vi dig nyheter när de är som hetast.

**TANDLÄKAR  
TIDNINGEN**