



Kåre Buhlin

KÅRE BUHLIN ST-tandläkare, odont dr, Avdelningen för parodontologi, Odontologiska institutionen, Karolinska institutet, Huddinge

Den parodontala sjukdomens betydelse för hjärt-kärlsjukdom

AUTOREFERAT

© Den 20 februari 2004 försvarade ST-tandläkare Kåre Buhlin sin avhandling *"The role of periodontitis in cardiovascular disease"* vid Odontologiska institutionen vid Karolinska institutet i Huddinge.

Fakultetsopponent var professor Denis F Kinane, Department of Periodontics, endodontics and dental hygiene, University of Louisville, Louisville, Kentucky, USA. Huvudhandledare under avhandlingsarbetet var docent Anders Gustafsson och bihandledare var professor Björn Klinge. Båda är verksamma vid avdelningen för parodontologi vid Karolinska institutet i Huddinge.

Avhandlingen visar att det finns ett statistiskt säkerställt samband mellan tandlossning och hjärt-kärlsjukdomar. Arbetet visar också att vissa riskmarkörer i blod för ateroskleros är förhöjda hos tandlossningspatienter. Det så kallade goda kolesterolet, HDL, är lägre hos tandlossningspatienter, vilket forskargruppen är först med att visa.

Tandlossning och hjärt-kärlsjukdomar är mycket vanliga sjukdomar. Numera anses båda ha ett kroniskt inflammatoriskt ursprung och under de senaste 15 åren har forskare diskuterat ett eventuellt samband mellan dem. Internationella undersökningar har också visat på ett epidemiologiskt samband men vad som kan orsaka detta samband är ännu oklart.

- *Ateroskleros* (eller åderförkalkning som det ibland översätts med) innebär att kärlplack bildas i artärerna på grund av att lipider tränger in i den inre delen av kärlväggen. Väl där härsknar lipiderna.
- *Monocyter* från blodet lockas till platsen för att bekämpa lipidansamlingen och *makrofager*, som monocyter kallas i vävnad, börjar spjälka upp lipidpartiklarna. Makrofagerna blir så småningom helt fyllda av lipider och omvandlas till så kallade *skumceller*.
- Ansamlingen av skumceller och bland annat glatta muskelceller leder till att blodkärlsväggen växer till och ett så kallat *aterom* bildas.
- Nu sker en kontinuerlig införsel och aktivering till ateromet av bland annat makrofager som frisätter enzymer. Detta leder i sin tur till att bindväven runt fettansamlingen bryts ner.
- Ateromet brister till slut och orsakar tromb- bildning eftersom det innehåller ämnen som lätt koagulerar. En blodpropp bildas.

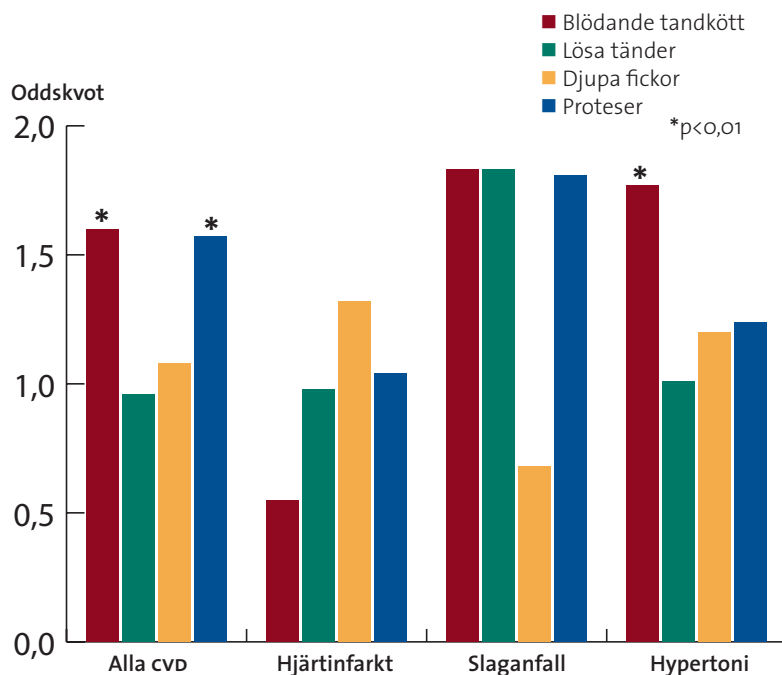
Kardiovaskulär sjukdom (CVD) är en av de vanligaste dödsorsakerna i 1-världen. Cirka 50 procent av alla dödsfall beror på CVD. Klassiska riskfaktorer som rökning, högt blodtryck, höga kolesterolvärden, diabetes och övervikt förklarar ungefär 50 procent av sjukdomsfallen. Det betyder att det troligtvis finns fler riskfaktorer och riskbeteenden som behöver identifieras.

Syfte

Det första syftet att undersöka om det fanns ett samband mellan de inflammatoriska sjukdomarna ateroskleros och tandlossning i en vuxen svensk befolkning och om det eventuella sambandet också fanns i en kvinnlig befolkning. Det andra syftet var att undersöka mekanismen bakom sambandet. Det tredje syftet var att undersöka om självvaluerade enkäter om oral hälsa och tandvård är en tillförlitlig metod i hälsoundersökningar. Den fjärde och sista avsikten var att undersöka den orala hälsan i en utvald svensk befolkning samt människors attityder till sin tandhälsa.

Epidemiologiska studier

Delstudierna I och III bygger på enkäter. Resultaten visar ett samband mellan självrapporterad hjärt-kärlsjukdom och olika orala parametrar som blödande



Figur 1. Oddskvoter för olika hjärt-kärlsjukdomar och oral hälsa.

tandkött och förekomst av tandproteser i en vuxen svensk befolkning i åldrarna 20–84.

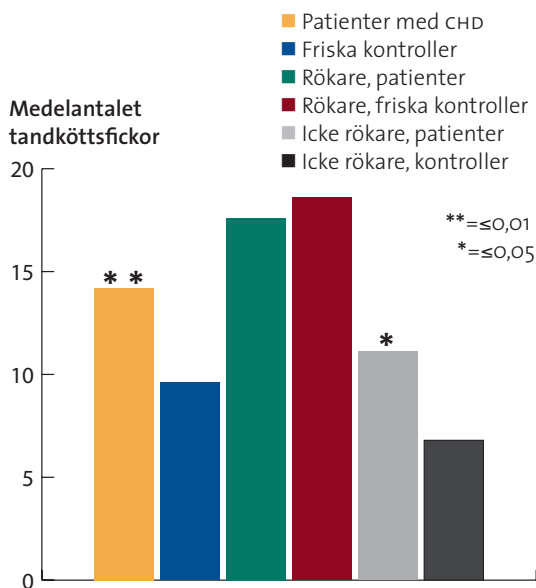
Den ena enkätstudien var nationell och omfattade 2 839 personer (svarsfrekvens 59 %). Resultaten visar att det finns en ökad risk, 1,61, för att drabbas av *kardiovaskulär sjukdom, CVD*, om man samtidigt har blödande tandkött (Figur 1). Studie III bygger på 723 enkätsvar (svarsfrekvens 81 %) från personer bosatta i Huddinge kommun. Resultaten från den enkäten visade på liknande siffror. Den ökade risken för CVD om man samtidigt hade blödande tandkött låg på 1,70–2,69. I båda dessa studier har man med hjälp av statistisk analys räknat bort och kompen- serat för andra faktorer som kan påverka de bägge sjukdomstillstånden; exempelvis ålder, kön, diabetes och rökning.

Faktaruta 1

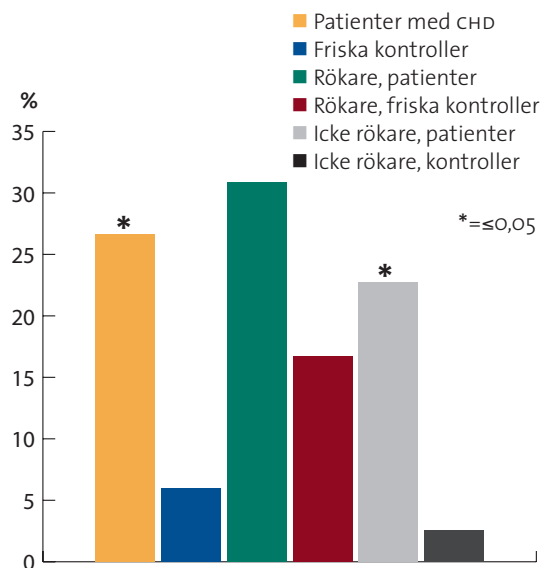
Atherom=	En förtjockning till följd av en lipidansamling i den innersta väggen, intiman, närmast lumen i blodkärlet.
HDL=	High density lipoproteins, "det goda kolesterolet".
LDL=	Low density lipoproteins, "det onda kolesterolet".
Lipid profil =	Kvoten mellan total kolesterol (LDL + HDL + Triglycerider) och HDL.
Oddsquot=	En jämförelse av förekomsten av en riskfaktor för en viss sjukdom bland sjuka och friska i en viss population.

Kvinnor, oral hälsa och kranskärslsjukdom

De flesta studier som rör hjärt-kärlhälsa och parodontit i huvudsak är utförda på män. Forskargruppen tyckte att det kunde vara intressant att undersöka om den orala hälsan hos kvinnor med kranskärslsjukdom var annorlunda än hos hjärtfriska kontroller eftersom kvinnor tros ha färre riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom. I studie IV undersöktes 143 kranskärslsjuka kvinnor med en medelålder på 65,9 år. Det visade sig att kvinnorna med CVD hade färre tänder



Figur 2. Medelantalet tandköttsfickor ≥ 4 millimeter.



Figur 3. Medelantalet (%) hel- och delproteser.

(18,9 jämfört med 23,4) samt fler (14,2 jämfört med 9,6) och djupare tandköttsfickor (Figur 2). Dessa resultat överensstämmer med tidigare studier på män. De hjärtsjuka kvinnorna hade också en högre andel proteser (26,6 jämfört med 6,0 procent) jämfört med kontrollgruppen vars medelålder var 64,5 år (Figur 3). I gruppen hjärtsjuka fanns det även 10,5 procent helt tandlösa medan inte någon i kontrollgruppen var helt tandlös.

Som tidigare nämnts är rökning en riskfaktor både för hjärt-kärlsjukdom och parodontit. När man delar upp de undersökta kvinnorna i rökare/icke rökare finner man att skillnaderna i munhälsa består bland icke-rökarna men att det inte råder någon större skillnad i rökargruppen. Detta tyder på att oral hälsa påverkar aterosklerosprocessen men även att påverkan från rökning är en större riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom än oral ohälsa. Även här utfördes en logistisk multipel regressionsanalys som kompenenserade för bland annat ålder, kön, rökning, diabetes och utbildning. Analysen visade att de kvinnor som hade 10 eller fler tandköttsfickor som var djupare än 4 millimeter löpte en ökad risk (oddskvot=3,8) för att också tillhöra gruppen kranskärslsjuka.

Serologiska skillnader

Anledningen till associationen mellan hjärtkärlsjukdom och parodontit är inte helt klarlagd och flera olika orsakssamband har diskuterats. En orsak skulle kunna vara frisättandet av bakterier, bakterieprodukter eller proinflammatoriska cytokiner.

Mycket tyder på att *Porphyromonas gingivalis* har förmågan att orsaka trombbildning genom att koagulera trombocyter. Den förmågan tros även en annan oral patogen, *Streptococcus sanguis*, ha.

Den sista delstudien, en fallkontrollstudie, visar att patienter med kroniska infektioner som parodontit har högre halter av *c-reaktivt protein*, CRP. Även halten av *interleukin 6*, IL 6, är förhöjd jämfört med en matchad kontrollgrupp. Förhöjda CRP-värden och IL 6 påverkar i sin tur aterosklerosprocessen genom deras inverkan på koagulationsprocessen.

Att som vid kroniska inflammationer ha långvarigt förhöjda CRP-värden (även om de är klart under det kritiska värdet 10 mg/L) bör ses som en riskfaktor för CVD. Undersökningen är först med att visa att parodontitpatienter har lägre halt av *high density lipoprotein* (HDL, Figur 3). 26 procent av patienterna hade en HDL-mängd på 0,9 mmol/L jämfört med 11 procent bland kontrollerna. Andra undersökningar har visat att de som ligger under 0,9 mmol/L HDL har högre dödlighet jämfört med de som har ett högre HDL-värde.

Studien visar också på en korrelation mellan HDL och olika parodontala parametrar. Lipidprofilen (som beräknas som kvoten mellan total kolesterol och HDL) var förhöjd på parodontitpatienter. All-

mänt sett brukar en förhöjd lipidprofil anses vara en riskfaktor för CVD. En förklaring till sambandet mellan dessa två sjukdomar skulle därför kunna vara att den kroniska inflammationen i munhålan leder till frisättning av TNF α och IL 1b som båda har kapacitet att påverka lipidmetabolismen.

I denna fallkontrollstudie som bygger på 50 patienter och 46 kontroller gjordes en multipel regressionsanalys som visade att om man har en sänkning på 0,5 mmol/L HDL löper personen i fråga en 2,15 gånger högre risk att hamna i parodontitgruppen. Parodontitgruppen var också i denna studie mer överviktig. De överviktiga (>BMI 26 hos män eller >25 hos kvinnor) löpte en 4,54 gånger högre risk för att hamna i tandlossningsgruppen (Figur 4).

Dessa fynd kan vara en av de etiologiska förklaringarna till det epidemiologiska sambandet mellan tandlossning och hjärt-kärlsjukdomar.

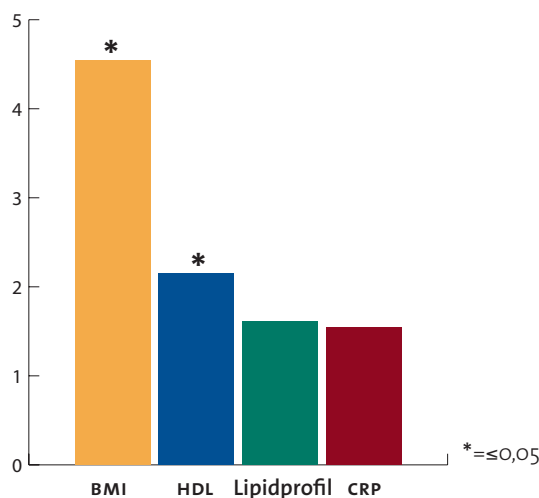
Heat-shock proteiner

Stressproteiner eller *heat-shock proteiner* (HSP) produceras av såväl bakterier som endotelceller under stress: exempelvis vid infektioner och inflammationer. Det har föreslagits att ateroskleros skulle ha en autoimmun komponent eftersom antikroppar mot bakteriell Hsp kan korsreagera med Hsp från endotelceller. Både *Porphyromonas gingivalis* liksom *Chlamydia pneumoniae* har visat sig bära Hsp på sin yta. Studieresultaten tyder på att personer som har parodontit har en försämrad förmåga att bilda ett antikroppssvar mot Hsp 60/65 vilket möjligen skulle kunna leda till kronisk inflammation i kärlväggen.

Oral hälsa i Sverige

Eftersom avhandlingen till en del bygger på enkäter gjordes i studie II en utvärdering av tillförlitligheten mellan de självrapporterade enkätsvaren och det sanna statuset. Undersökningen visar att självvärderad oral hälsa kan användas för att på ett säkert sätt bedöma förekomst av till exempel proteser och antalet tänder. Däremot är överensstämmelsen sämre när det gäller andra mera specifika parodontala parametrar, exempelvis mobilitet. Enkäter kan trots detta utvecklas till ett viktigt hjälpmedel i epidemiologiska studier av tandlossning och munhälsa.

I den tredje delundersökningen visade det sig att en stor andel av den vuxna svenska befolkningen i en förort hade problem med tänderna utan att de sökte hjälp. Ofta var orsaken ekonomiska skäl. Denna grupp hade också en högre frekvens av hjärt-kärlsjukdom och blödande tandkött. Delstudie III visar också att 15,2 procent av de som ingick i studien hade någon form av protes. Bland dem som var födda utanför Norden hade 22,4 procent protes. Dessutom visar resultatet att 65,3 procent av dem som var födda utanför Norden hade mer än 1 kavititet vid sin senaste tandläkarundersökning. Det ska jämföras med 27



Figur 4. Odds kvoter mellan olika riskindikatorer för CVD och dem som har parodontit. Kompensation har gjorts för kön, ålder och rökning i samtliga kategorier.

procent bland dem med svensk bakgrund. Undersökningen visar också att 22,8 procent sade sig lida av muntorrhet.

Resultatet i studie III tyder på att unga vuxna i åldrarna 20–29 år samt personer som är födda utanför Sverige oftare har avstått från tandvård och upplever sig ha sämre tandhälsa än övriga grupper i undersökningen.

Resultat

Avhandlingen visar att:

- Det finns ett epidemiologiskt samband mellan självrapporterad hjärt-kärlsjukdom och tecken på parodontal sjukdom som blödande tandkött i en vuxen svensk befolkning.
- En stor del av en vuxen förortsbefolkning har tandproblem som de inte sökt hjälp för. Denna grupp har oftare blödande tandkött och hjärt-kärlsjukdom.
- Kvinnor med kranskärlsjukdom har sämre oral hälsa jämfört med kvinnor utan kranskärlsjukdom. Skillnaden var mest uttalad bland ickerökare.
- Flera serologiska skillnader finns mellan parodontitpatienter och patienter utan parodontit. Många av dessa är kända riskfaktorer för ateroskleros: exempelvis lipidprofil, HDL, CRP, IL 6 och IGA antihuman Hsp 60.
- Självutvärdering av oralt status är en säker metod för att undersöka antalet tänder och proteser.

Slutsats

Studierna visar att det finns ett statistiskt säkerställt samband mellan tandlossning och hjärt-kärlsjukdomar i en vuxen svensk befolkning. De visar också att

vissa riskmarkörer i blod för ateroskleros är förhöjda hos tandlossningspatienter. Det så kallade goda kolesterolet, HDL, är lägre hos tandlossningspatienter, vilket forskargruppen är först med att visa.

Även om den kliniska betydelsen av dessa fynd är okänd kan de ge en trolig förklaring till sambandet mellan tandlossning och hjärt-kärlsjukdomar.

Avhandlingen visar också att självvärderade enkätundersökningar kan användas för att bedöma munhälsa och behandlingsbehov i större populationer.

De arbeten som ingår i avhandlingen har delvis finansierats av Socialvetenskapliga forskningsrådet, Stiftelsen patientmedelsfonden för odontologisk profylaxforskning, Svenska sällskapet för medicinsk forskning, Svenska Tandläkare-Sällskapetets forskningsfonder samt Stockholms läns landsting.

Publikationer

1. Buhlin K, Gustafsson A, Håkansson J, Klinge B. Oral health and cardiovascular disease in Sweden – Results of a national questionnaire survey. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 254–9.
2. Buhlin K, Gustafsson A, Andersson K, Håkansson J, Klinge B. Validity and limitations of self-reported periodontal health. *Community Dent Oral Epidemiol* 2002; 30: 431–7.
3. Buhlin K, Gustafsson A, Håkansson J, Klinge B. Self-reported oral health, dental care habits and cardiovascular disease in an adult Swedish population. *Oral Health Prev Dent* 2003; 1: 291–9.
4. Buhlin K, Gustafsson A, Ahnve S, Janszky I, Tabrizi F, Klinge B. Oral health in women with coronary heart disease. Submitted.
5. 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.

Adress:

Kåre Buhlin,
Avdelningen för
parodontologi,
Odontologiska insti-
tutionen, Karolinska
institutet, Box 4064,
141 04 Huddinge
E-post: Kare.Buhlin
@ofa.ki.se

FOTO: ANDERS NORDERMAN



Nina Rehnqvist
Ahlberg

”Intressant på flera sätt”

Tandläkare Kåre Buhlins avhandling är intressant på flera sätt. Den är en utmärkt illustration till att munhålan med tänderna är en del av kroppen och att tandstatus har betydelse för hälsotillståndet i stort. Om de samband som visats i avhandlingen mellan parodontit och kranskärlssjukdom respektive riskfaktorer för kranskärlssjukdom är kausala eller inte ges inte svar på men det var inte heller frågeställningen. Avhandlingen ger klart stöd för att ytterligare forskning kan leda fram till resultat som relativt snart kan påverka behandling och bedömning av patienter både med parodontit och kranskärlssjukdom.

Avhandlingen stöder också hypotesen att en viktig och gemensam faktor är kronisk inflammation och att den förmedlande mekanismen kan vara lågt HDL, kanske orsakat av frisättande av TNF α och interleukin 1 β samt påverkan av koagulationsprocessen genom CRP och IL 6. Aterosklerosprocessens multifaktoriella orsaker illustreras också av dessa samband. Om det finns specifika patogener som är viktigare än andra eller om de alls har någon betydelse ger avhandlingen inte svar på.

Ett avsnitt av avhandlingen rör oral ohälsa hos kvinnor med kranskärlssjukdom. Ett intressant fynd är det dåliga tandstatus som många av dessa hade men också att rökning är klart viktigare som orsak.

En praktisk implikation är att valideringen av de enkätundersökningar som gjordes visar att enkäter kan användas för hårda frågor som förekomst av proteser respektive antal tänder men inte på mjukare frågor.

För mig som kardiolog stöder avhandlingen att även tandstatus bör ingå när man ser patienter med risk för eller utvecklad aterosklerotisk sjukdom. Ett uppenbart kliniskt forskningsuppdrag är frågan om förbättrat tandstatus leder till förbättrad riskprofil med åtföljande förbättrad prognos. Erfarenheten är väl dessvärre att denna typ av studie är svår att finansiera i dagens system även om resultatet – positivt eller negativt – snabbt skulle kunna appliceras i hälso- och sjukvården. Om något som liknade NIH i USA, men med bidrag från såväl statliga som landstingskommunala medel, fanns i Sverige vore det en möjlig finansieringskälla.

NINA REHNQVIST AHLBERG
Direktör vid SBU, specialist i kardiologi