

ABSTRACT

Sammenhæng mellem marginal parodontitis og hjerte-kar-sygdom

Iskæmisk hjertesygdom skyldes forkalkningsprocesser i koronararterierne, idet der dannes ateromatøse plakker, der kan være stabile eller ustabile. Udviklingen af sygdommen ved ustabile plakker kan stimuleres af inflammation, og ved denne tilstand kan trombocytter og leukocytter trænge ind gennem karvæggen og medføre trombedannelse med okklusion af karret. Herved opstår et infarkt i hjertemuskulaturen. Inflammationen forvoldes af inflammationsmediatorer, der kan syntetiseres på stedet eller andre steder i organismen. Derved kan spill-over af inflammationsmediatorer fra parodontiet tænkes at spille en rolle for forløbet af iskæmisk hjertesygdom. Desuden kan parodontale patogener ved bakteriemæmi tænkes at blive overført til de ateromatøse plakker og derved iværksætte inflammation i koronarkarrene. Da parodontal inflammation kan påvirke lipidmetabolismen, er der også herved mulighed for, at marginal parodontitis kan influere forløbet af iskæmisk hjertesygdom.

Sammenhængen mellem marginal parodontitis og hjerte-kar-sygdom

Palle Holmstrup, professor, ph.d., dr.odont., odont.dr. (h.c.), Afdelingerne for Parodontologi, Tandlægeskolerne, De Sundhedsvidenskabelige Fakulteter, Københavns og Aarhus Universiteter

Björn Klinge, professor, odont.dr., Afdelingen för parodontologi och dentala implantat, Institutionen för odontologi, Karolinska Institutet; Afdelingen för parodontologi, Odontologiska fakulteten, Malmö högskola

Bjarne Sigurd, overlæge, klinisk lektor, speciallæge, Kardiologisk Afdeling Y, Bispebjerg Hospital, og Det Sundhedsfaglige Fakultet, Københavns Universitet

I gennem en årrække har en betydelig del af den parodontologiske forskning været rettet mod de mulige sammenhænge med en række sygdomme, herunder hjerte-kar-sygdom (HKS). Da der tidligere i de nordiske tandlægeblade har været omtale af denne sammenhæng (1), vil der i denne artikel i kort form blive fokuseret på de nyere resultater inden for dette tema.

Baggrund

Baggrunden for en mulig sammenhæng mellem HKS og marginal parodontitis er erkendelsen af, at iskæmisk hjertesygdom (IHS), der skyldes forkalkningsprocesser i koronararterierne, er en lidelse, hvis udvikling har en betydelig inflammatorisk komponent. Ved IHS forekommer forkalkningsprocesser i de ateromatøse plakker, og sygdommens udvikling beror på, om disse plakker er stabile eller ustabile. Ved ustabil plak kan der ske ruptur af plakkens kappe (Fig. 1), og især trombocytter og leukocytter kan trænge ind gennem karvæggen under dannelse af en okkluderende trombe, hvorved en del af hjertemuskulaturen bliver iskæmisk. Der dannes derved et infarkt. Den ustabile plak er karakteriseret ved forstørrelse af lipidkernen og udtyndning af kappen med dysfunktion i endotelcellerne, der spiller en central rolle i sygdomsudviklingen. De processer, der kan føre til ustabil plak, kan stimuleres af inflammation. Denne inflammation kan tænkes forvoldet af inflammationsmediatorer, cytokiner, der syntetiseres på stedet eller føres dertil efter syntese ved inflammationsprocesser andre steder

EMNEORD

Inflammation;
periodontitis;
ischaemic heart
disease; cytokines

i organismen. Inflammation i parodontiet kan derved tænkes at bidrage til destabilisering af den ateromatøse plak ved påvirkning af endotelcellerne og ved frisætning af cytokiner fra in-

flammationsprocessen i de parodontale væv til blodbanen. Desuden kan bakteræmi som følge af inflammation i parodontiet (3) indebære, at orale bakterier binder sig til de ateromatøse plakker, hvor de kan medføre inflammation.

Andre muligheder for påvirkning af patogenesen ved IHS er ændring af lipidmetabolismen som følge af parodontal inflammation.

Påvirkning af endotelcellerne

En af de mest overraskende undersøgelser i denne sammenhæng blev publiceret af Tonetti og medarbejdere i 2007 (4). Undersøgelsen viste, at parodontalbehandling medførte forbedring af den endotelcelle-styrede kardilatation. Seks måneder efter parodontalbehandling blev endotelfunktionen, målt som flow-medieret kardilatation i armarterien, signifikant forbedret. Studiet viste imidlertid også, at parodontalbehandlingen førte til en tydelig aktivering af inflammationsmediatorer og forringet endotelfunktion 24 timer efter indgrebet. Den kliniske betydning af disse fund er endnu uklar. Undersøgelsen tydede således på, at marginal parodontitis medførte endotelial dysfunktion, der, som nævnt ovenfor, er en vigtig komponent ved IHS. I fortsættelse heraf har Ghorbani og medarbejdere netop vist, at endotelcellestyret karkontraktion i koronararterier fra rotter bliver mere følsom for karkontraherende substans efter inkubering med lipopolysakkarid (LPS) fra *Porphyromonas gingivalis* (5). Hypotesen kunne således være, at LPS, der frigøres til blodbanen fra parodontal infektion, kan medføre forøget karkontraktion i koronararterier, hvilket er til ugunst i forbindelse med IHS.

Bakteriæmi

Ved blodige indgreb i mundhulen opstår bakteriæmi, men også dagligdags procedurer, som tandbørstning, brug af tandtråd og tygning kan medføre bakteriæmi. Omfang og hyppighed af bakteriæmi afhænger af de nævnte procedurer, men også inflammationstilstande i parodontiet spiller en afgørende rolle. Således optræder bakteriæmi hyppigst ved parodontitis, mens sunde parodontale forhold beskytter mod bakteriæmi (3). Parodontalbehandling er dermed et vigtigt led i forebyggelse af bakteriæmi med orale bakterier. Som led i afklaringen af bakteriæmiens betydning for IHS er det i flere undersøgelser søgt belyst, om orale bakterier slog sig ned i ateromatøse plakker, hvor de kan medføre inflammation med udvikling af ustabil plak (Fig. 2). Ingen undersøgelser har imidlertid kunnet påvise levende orale bakterier i ateromatøse plakker, men flere undersøgelser har vist spor af orale bakterier i disse plakker. Således er der isoleret DNA fra de vigtigste periopatogener, *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*), *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola* og *Tannerella forsythia* og fra andre orale bakterier (6,7). Disse fund indebærer imidlertid ikke, at de pågældende bakterier har inficeret de ateromatøse plakker, men fragmenter af bakterierne kan være bragt dertil fra mundhule eller blodbanen, fx via fagocytter.

Interessen for de orale bakteriers betydning er steget, idet indgift af periopatogener, herunder *P.g.* enten intravenøst eller

via oral gavage har medført forstærket udvikling af ateromatøse plakker i eksperimentelle modeller bl.a. i Apo-E deficiente mus, en transgen mus med tilbøjelighed til at udvikle åreforkalkning (8).

Frisætning af cytokiner til blodbanen

En række cytokiner menes at have betydning for patogenesen ved IHS. Det drejer sig primært om Interleukin (IL)-1, Tumor Necrosis Factor (TNF)- og IL-6, idet disse inflammationsmediatorer

kan potensere inflammation. Da de alle produceres ved inflammation i parodontiet, og derfra kan overføres til blodbanen, er der mulighed for påvirkning af væv uden for mundhulen (Fig. 2). En yderligere mulighed for en sådan påvirkning er cytokinproduktion som følge af bakteriæmi. Således viste Forner og medarbejdere (2006), at et resultat af bakteriæmi efter orale procedurer (tandrensning, tandbørstning og tygning) var signifikant stigning i IL-6-mængden i blodbanen (9). En signifikant sammenhæng mellem parodontitis og høje niveauer af andre inflammationsmarkører som C-reaktivt protein (CRP) og fibrinogen kan desuden være af betydning for sammenhængen mellem parodontitis og IHS, således som det er vist af Buhlin og medarbejdere i 2009 (10). I det såkaldte PAVE studie kunne man ikke identificere nogen sikker effekt af mekanisk parodontal infektionsbehandling på inflammationsmarkøren højfølsomt C-reaktivt protein. Mange af kontrolpatienterne i dette studie fik dog også parodontalbehandling. Dette gør resultatet svært at vurdere og viser, at der findes mange tilbageværende spørgsmål til besvare i store velkontrollerede kliniske undersøgelser (11).

Ændring af lipidmetabolismen

Det er velkendt, at lipidmetabolismen spiller en rolle for udvikling af IHS. Høje kolesterolværdier og uheldig fordeling af mættede og umættede fedtsyrer i blodbanen er således prædisponerende for IHS. I den forbindelse er det interessant, at parodontitis, formentlig som følge af forøget IL-1 og TNF- α , kan medføre metabolisk dysregulering af serum-lipid-metabolismen. Det er således i flere undersøgelser vist, at parodontitispatienter har forhøjede total kolesterol-, LDL- og triglyceridniveauer kombineret med sænket

HDL-niveau (12,13). Det afgørende er imidlertid, at behandling af parodontitis kan ændre lipidmetabolismen i gunstig retning. Et studie fra Stockholm-gruppen viste således, at HDL-koncentrationen var signifikant forøget og LDL-koncentrationen formindsket et år efter parodontalbehandling (14). →

KLINISK RELEVANS



Der er øget mistanke om en kausal sammenhæng mellem hjerte-kar-sygdomme og marginal parodontitis. Det er derfor vigtigt, at tandlæger i praksis kender til de mulige følger af parodontal inflammation, så de kan diskutere disse med patienterne.

Udvikling af aterosomatose

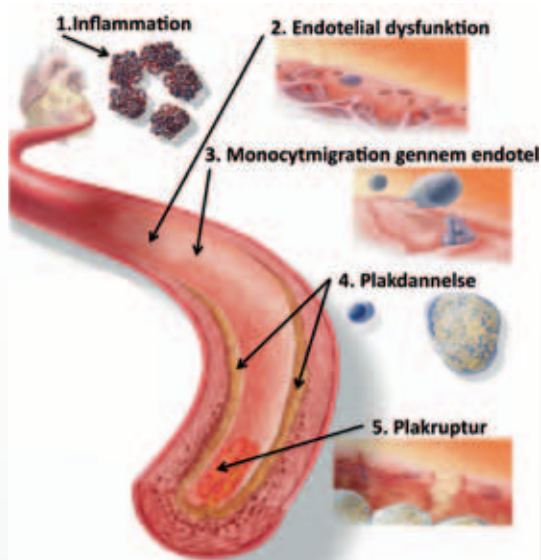


FIG. 1. Skematisk fremstilling af inflammatoriske faktorer og udvikling af aterosomatose. 1. Aktiveret inflammation i karvæggen, her symboliseret ved øget C-reaktivt protein (CRP), medfører 2. endotelial dysfunktion, som 3. aktiverer monocytadhæsion og -migration gennem det skadede endotel, som igen 4. fører til omdannelse af monocytterne til skumceller og dermed lipidophobning i karvæggen. 5. Dette kan medføre sprængning af kapselmaterialet mellem det cirkulerende blod og karvæv og hermed starte trombocyttaggregation og trombedannelse (ikke vist). Modificeret efter (2).

FIG. 1. Schematic presentation of inflammatory factors and the development of atherosclerotic plaques. 1. Inflammation in the vessel wall, recognised by increased C-reactive protein (CRP), results in 2. Endothelial dysfunction, which leads to 3. Adhesion and migration of monocytes through the damaged endothelium, which again result in 4. Conversion of monocytes to foam cells with accumulation of lipids in the vessel wall. 5. This in turn may lead to rupture of the plaque capsule situated between the circulating blood and the vessel tissue initiating thrombocyte formation and aggregation.

Konklusion

Talrige undersøgelser tyder på, at den kroniske inflammation ved marginal parodontitis kan have konsekvenser for almenheden. Det er fortsat ikke helt klart, hvorledes de patogenetiske sammenhænge fungerer, men i kraft af intensiv forskning foreligger en konstant voksende forståelse for de muligt involverede mekanismer. Det er oplagt, at fælles baggrundsfaktorer for sygdommene parodontitis og iskæmisk hjertesygdom også kan tænkes at være en del af baggrunden for de konstaterede epidemiologiske sammenhænge, om end der i de fleste nyere

Parodontitis og iskæmisk hjertesygdom

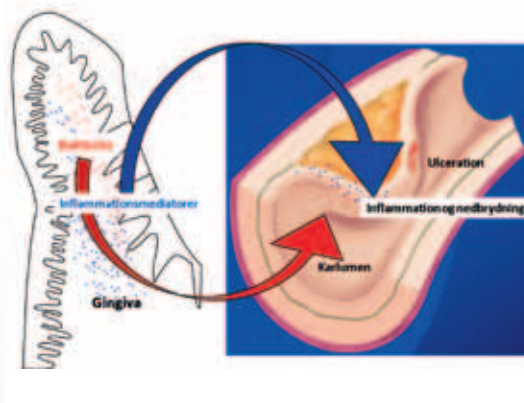


FIG. 2. Parodontitis kan via bakteriæmi og via frigivelse af cytokiner fra parodontiet tænkes at påvirke udviklingen af iskæmisk hjertesygdom. Bakteriæmi med infektion eller cytokinmediert inflammation i aterosomatose plakker i koronararterierne er således en mulig faktor i svækkelsen af kapslen over atheromet, hvorved plakruptur kan opstå (jf. pkt. 5 i Fig. 1).

FIG. 2. Periodontitis may influence the development of coronary heart disease through bacteremia and the synthesis and release of cytokines from the periodontium. Thus bacteremia with infection of the vessel wall, or cytokine mediated inflammation in atherosclerotic plaques in the coronary arteries are factors in a potential of weakening the capsule of the atheroma, potentially leading to rupture of the plaque (see item 5 of Fig. 1).

undersøgelser er korrigeret for sådanne forhold (15). Der kan dog være tale om hidtil ukendte fælles forhold, herunder genetisk polymorfi (16), som en del af forklaringen. I en nyligt publiceret undersøgelse (17) forstærkes dog mistanken om en kausal sammenhæng mellem HKS og marginal parodontitis. I undersøgelsen blev 884 hjerterefarmpatienter fulgt i tre år. I perioden fik 154 hjerterefarmpatienter (mors, infarkt, stroke eller koronararterieintervention). Hos ikkerygere var parodontitis en tydelig risikofaktor for recidiv.

ABSTRACT (ENGLISH)*Connection of periodontitis with coronary heart disease*

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 periopathogens to the atheromatous plaques where the bacteria may provoke inflammation in the coronary arteries. Since also periodontal inflammation seems to influence lipid metabolism, we may conclude that periodontal disease may initiate or influence the development of coronary heart disease.

Litteratur

1. Klinge B, Holmstrup P. Parodontit och allmänsjukdomar. Tandlägebladet 2004; 108: 116-25. (Parallellpublikationer: Tandläkartidningen 2004; 96: 26-35 og Nor Tannlegeforen Tid 2004; 114: 72-9).
2. Verma S, Szmítko PE, Ridker PM. C-reactive protein comes of age. Nat Clin Pract Cardiovasc 2005; 2: 29-36.
3. Forner L, Larsen T, Kilian M et al. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. J Clin Periodontol 2006; 33: 401-7.
4. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. N Engl J Med 2007; 356: 911-20.
5. Ghorbani B, Holmstrup P, Edvinsson L et al. LPS from Porphyromonas gingivalis increases the sensitivity of contractile response mediated by endothelin-B (ET(B)) receptors in cultured endothelium-intact rat coronary arteries. Vasc Pharmacol 2010; 53: 250-7.
6. Fiehn N-E, Larsen T, Christiansen N et al. Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. J Periodontol 2005; 76: 731-6.
7. Christiansen N, Bruvo M, Larsen T et al. Oral Biofilm Bacteria in Atherosclerotic Vessels. PLoS ONE. Submitted.
8. Lalla E, Lamster IB, Hofmann MA et al. Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 1405-11.
9. Forner L, Nielsen CH, Bendtzen K et al. Increased plasma levels of IL-6 in bacteremic periodontitis patients after scaling. J Clin Periodontol 2006; 33: 724-9.
10. Buhlin K, Hultin M, Norderyd O et al. Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis. J Clin Periodontol 2009; 36: 541-9.
11. Offenbacher S, Beck JD, Moss K et al. Results from the periodontitis and vascular events (PAVE) study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. J Periodontol 2009; 80: 190-201.
12. Buhlin K, Gustafsson A, Pockley AG et al. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. Eur Heart J 2003; 24: 2099-107.
13. Lösche W, Karapetow F, Pohl A et al. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. J Clin Periodontol 2000; 27: 537-41.
14. Buhlin K, Hultin M, Norderyd O et al. Periodontal treatment influences risk markers for atherosclerosis in patients with severe periodontitis. Atherosclerosis 2009; 206: 518-22.
15. Geismar K, Stoltz K, Sigurd B et al. Periodontal disease and coronary heart disease. J Periodontol 2006; 77: 1547-54.
16. Geismar K, Enevold C, Sørensen LK et al. Involvement of interleukin-1 genotypes in the association of coronary heart disease with periodontitis. J Periodontol 2008; 79: 2322-30.
17. Dorn JM, Genco RJ, Grossi SG et al. 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.

Vi er din driftssikkerhed**Hos Dent Support er vi specialister i salg, service og reparation af udstyr samt klinikindretning.**

Vi tror på langsigtede kunderelationer, og vi ved, at faglighed, professionalism og et højt serviceniveau er vejen til succes – for både vores virksomhed og for vore mange trofaste kunder over hele landet.

Hvis du vil vide mere om, hvad vi kan gøre for din klinik, er du altid velkommen til at kontakte os for en uforpligtende snak.

Driller udstyret eller er det tid til service?

Kontakt vores serviceafdeling på:

64 41 00 14

(åbent alle hverdage fra 7.00-16.30)

**Vi dækker hele Danmark**

Tre afdelinger, ét nummer:

Kontakt os på telefon 64410014

Telefon er åben alle hverdage 7.00-16.30

Dent Support

Dent Support a/s

Mandal Allé 12 B · DK-5500 Middelfart

+45 64410014 · info@dentsupport.dk

www.dentsupport.dk