

# Mulig sammenhæng mellem marginal parodontitis og iskæmisk hjertesygdom

Gorm Mørk Hansen<sup>1</sup>, Palle Holmstrup<sup>2</sup>, Tim Tolker-Nielsen<sup>3</sup>, Tania Kjøllgaard<sup>4</sup>, Claus Henrik Nielsen<sup>4</sup>, Michael Givskov<sup>3,5</sup> & Peter Riis Hansen<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Kardiologisk Afdeling, Gentofte Hospital

2) Afdeling for Parodontologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

3) Costerton Biofilm Center, Institut for International Sundhed, Immunologi og Mikrobiologi, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

4) Institut for Inflammationsforskning, Klinik for Infektionsmedicin og Rheumatologi, Rigshospitalet

5) Singapore Center on Environmental Life Sciences Engineering (SCEELSE), Nanyang Technological University, Singapore

Ugeskr Læger  
2014;176:V01140065

I de seneste par årtier er der i Danmark observeret et stort fald i mortaliteten pga. iskæmisk hjertesygdom (IHS), men IHS er forsat blandt de hyppigste dødsårsager, og prævalensen er stigende i den øvrige vestlige verden. Det er velkendt, at aktiv infektion kan være associeret med akutte manifestationer af aterosklerose, f.eks. akut myokardieinfarkt (AMI), ligesom forhøjet koncentration af infektionsmarkører i blodet, f.eks. C-reaktivt protein (CRP), er prædikator for IHS [1, 2]. Da IHS ikke alene kan forklares ud fra de klassiske risikofaktorer (køn, alder, rygning, arvelig disposition, hyperkolesterolemie, hypertension, diabetes mellitus mv.), har man længe diskuteret, om der er kausal sammenhæng mellem IHS og infektion, i særdeleshed marginal parodontitis (MP), også kendt som paradentose eller parodontose [3-5]. Mange patogener kan have betydning for udvikling af aterosklerotisk sygdom, f.eks. *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* og cytomegalovirus samt bakterier, der er relaterede til MP [3-6]. På baggrund af denne infektionshypotese er der udført store randomiserede forsøg med antibiotika til patienter med etableret IHS, men disse forsøg viste ikke beskyttende effekt og pegede tilmed på en mulig risiko [7]. Sammenhængen mellem infektion og aterosklerose har tidligere været omtalt i Ugeskrift for Læger, bl.a. med fokus på *Chlamydia pneumoniae* [8]. Siden er der imidlertid kommet flere væsentlige resultater, som støtter en association mellem MP og IHS, og vi har derfor fundet det relevant at give en status over den nuværende viden på området.

## MARGINAL PARODONTITIS

MP er en bakterielt udløst inflammatorisk sygdom, der er lokaliseret til tændernes støttevæv, dvs. gingiva, parodontalligament og knogle, som ofte også medfører et systemisk inflammatorisk respons, f.eks. med forhøjet CRP [2, 6, 9]. En lang række bakterier kan bidrage til MP, herunder fakultatativt anaerobe gramnegative bakterier som *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* og *Prevotella intermedia*. Bakterierne organiserer sig i biofilm, som breder sig ned i den gingivale sulcus mellem tænderne og den omgivende slimhinde, ledsaget af en kompleks inflammatorisk proces, som i undertiden

medfører destruktion af gingivalt bindevæv, parodontalligament og knogle med udvikling af fordybede tandkødsломmer (pocher) og tandfæstetab (Figur 1). Den ekstracellulære matrix, som omslutter bakterierne i biofilm, beskytter dem imod både værts immunforsvar og behandling med antibiotika. Sygdommen graderes traditionelt ud fra f.eks. poche-dybde, blødning fra pocher ved sondering med spatel, tandfæstetab og radiologisk bestemt alveolært knogletab [3, 6]. Op mod 50% af danskerne over 50 år lider af MP, og risikofaktorerne er bl.a. dårlig mundhygiejne, rygning og diabetes, mens forebyggelse og behandling er koncentreret om rygestop, forbedret mundhygiejne, tandrensning (deposition) og regulære parodontalkirurgiske indgreb med frilægning af tandrødderne mhp. sufficient rensning, evt. suppleret med antibiotika [2, 6, 9].

## ATEROSKLEROSE

Aterosklerose er en kronisk inflammatorisk karsygdom, hvor der i arterievæggen akkumuleres makrofager, som optager modificerede kolesterolpartikler og bidrager til et broget inflammatorisk respons, bl.a. via stimulering af toll-lignende receptorer [1, 10], der er centrale receptorer i det innate immunsystem og genkender fylogenetisk bevarede molekyllære mønstre på bakterier [10]. Det adaptive immunsystem, i form af T-cellemedierede mekanismer, spiller også en rolle, og den tidligst målbare funktionelle abnormitet ved aterosklerose er endotel-dysfunktion, som bl.a. er karakteriseret ved øget ekspresion af adhæsionsmolekyler (der faciliterer leukocyters migration ind i karvæggen) og nedsat dannelse af bioaktivt nitrogenoxid, der normalt medvirker til at opretholde en vasodilatatorisk tonus og et nontrombogent, antiinflammatorisk miljø i karvæggen. De aktiverede inflammatoriske mekanismer bidrager til subintimal rekruttering og proliferation af vaskulære glatmuskelceller, ligesom ekstracellulær vævsremodellering præger udviklingen fra fedtstriber til modne aterosklerotiske læsioner. Ustabilitet af disse læsioner med ruptur af den fibrøse kapsel, lokal trombedannelse samt ledsagende øget lokal og systemisk inflammation danner baggrunden for de kliniske manifestationer af aterosklerose, f.eks. AMI [1].

## OBSERVATIONELLE KLINISKE UNDERSØGELSER

Der er gennem de seneste 25 år fremkommet talrige observationelle resultater, som peger på en signifikant association mellem MP og IHS (specielt AMI), der synes at være uafhængig af fælles risikofaktorer, herunder rygning [3, 6, 11, 12]. I en dansk tværnsnitundersøgelse fandt man en oddsratio på 6,6 for samtidig forekomst af IHS hos patienter, der var under 60 år og havde svær MP [13]. I den seneste metaanalyse fandt man en relativ risikoforøgelse for IHS på 1,34 hos patienter med MP [11]. Disse resultater støttes af undersøgelser, hvor MP var associeret til surrogatmål for IHS i form af endotel-dysfunktion og subklinisk aterosklerose, f.eks. øget carotis intima media-tykkelse og inflammationstegn i aterosklerotiske carotislæsioner [14, 15]. I aterosklerotiske læsioner er der også påvist DNA fra mundhulebakterier, men skønt viabiliteten af de isolerede bakterier har været omdiskuteret, har disse i enkelte undersøgelser vist sig at være viable ved anaerob intracellulær kultivering [16-18]. Antistoftitre rettet mod *Porphyromonas gingivalis* og *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* er også fundet associerede til IHS [19]. Desuden har det for nylig vakt betydelig opmærksomhed, at der i koronararterier udsuget ved primær perkutan koronarintervention hos patienter med ST-elevations-MI var DNA fra mundhulebakterier, herunder såvel orale streptokokker som *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* og *Prevotella intermedia* [20].

## KLINISKE INTERVENTIONSSTUDIER

Der er udført en række kliniske interventionsstudier mhp. at afklare, om behandling af MP (f.eks. tandrensning) medfører reduktion af IHS. Der er p.t. konsensus om, at behandling af MP kan reducere visse markører for systemisk inflammation (specielt CRP) og forbedre endotel-dysfunktion, mens det foreløbig er usikkert, om dette kan omsættes til reduktion af IHS [3, 6, 21, 22]. Der er øget risiko for bakteræmi efter tandrensning hos patienter med MP, og et heraf følgende systemisk inflammatorisk respons kan muligvis medføre forbigående forværret endotel-dysfunktion og øget risiko for aterosklerose, hvorefter der dog synes at indtræde en forbedring af disse parametre [21, 23].

Desuden viste en nyligt publiceret undersøgelse med ældre newyorkere, at forbedring af den periodontale status bedømt både klinisk (pochedybde), inflammatorisk (interleukin-1 $\beta$ -koncentration i pochevæsken) og bakteriologisk (DNA fra *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* m.fl. i prøver fra tandstensrelaterede biofilm) var associeret til formindsket progression af subklinisk aterosklerose bedømt ved ultralydskanning af a. carotis [24].

FIGUR 1



Marginal parodontitis, som i den her viste svære form kommer til udtryk ved tandvanding og gingival reaktion med bløtelse af tændernes rødder, er en bakterielt udløst inflammatorisk sygdom, der er lokaliseret til tændernes støttevæv og er en af de hyppigste inflammationssygdomme i Danmark.

## MEKANISTISKE STUDIER

Generelt er der foreslået en direkte og en indirekte model for, hvordan MP kan forårsage IHS og andre manifestationer af aterosklerose [3-5, 25]. Direkte invasion af bakterier fra mundhule til arterievæg efter bakteræmi (der kan forekomme blot efter tygning og tandbørstning) er som tidligere anført sandsynliggjort ved påvisning af bakterielt DNA i aterosklerotiske læsioner, og i musemodeller kan infektion med f.eks. *Porphyromonas gingivalis* medføre forværret aterosklerose med tilstedeværelse af bakterielt ribosomalt RNA (der kan tolkes som tegn på bakteriernes viabilitet) i læsionerne [16, 17, 26]. In vitro kan *Porphyromonas gingivalis* også invadere vaskulære endotel- og glatmuskelceller og her inducere et inflammatorisk og protrombotisk cellulært respons, ligesom *Porphyromonas gingivalis* måske kan udnytte adhærens til erythrocytter mhp. at undgå angreb af cirkulerende fagocytter [5, 6]. Ifølge den indirekte model inducerer og vedligeholder MP et systemisk inflammatorisk respons, der fremmer endotel-dysfunktion og aterosklerose, uden at bakterierne direkte invaderer karvæggen. Ud over de systemiske inflammatoriske og protrombotiske mekanismer, som ledsager enhver betydende vævsskade og/eller bakteræmi, kan cysteinproteaser fra *Porphyromonas gingivalis* (gingipain) in vitro udløse trombocytaktivering, ligesom soluble mediatorer fra *Porphyromonas gingivalis* og *Prevotella intermedia* kan medføre vasokonstriktion samt cellulær opregulering af metalloproteinaser og nedregulering af disses inhibitorer, hvilket muligvis kan bidrage til destabilisering af aterosklerotiske læsioner [27]. Den accelererede aterosklerose efter oral infektion med *Porphyromonas gingivalis* i musemodeller ledsages af proaterogen dyslipidæmi (specielt reduktion af P-højdensitetslipoprotein (HDL)-kolesterol), og i lighed med ved andre infektioner og kroniske inflammationstilstande kan der ved MP ses ned-



## FAKTABOKS

Marginal parodontitis (MP) er en bakterielt udløst, kronisk inflammations sygdom, som er lokaliseret til tændernes støttevæv og rammer ca. 50% af de voksne danskere.

Aterosklerose er ligeledes en kronisk inflammatorisk sygdom, og den indledes med endotel dysfunktion.

MP er associeret til iskæmisk hjertesygdom, og DNA fra bakterier, der er associeret med MP, kan påvises i humant aterosklerotisk væv og i aspirerede koronartromber.

MP kan potentielt fremme aterosklerose ved direkte invasion af bakterier i arterievæggen eller indirekte via fælles inflammatoriske mekanismer.

I musemodeller kan bakterier, der er associeret med MP, forværre aterosklerose.

Behandling af MP kan medføre reduktion af det systemiske inflammatoriske respons og forbedret endotel dysfunktion, men det er uvist, om det kan reducere forekomsten af iskæmisk hjertesygdom.

sat funktionalitet af HDL med reduceret evne til at fremme kolesteroleffluks fra makrofager [28, 29].

### KONKLUSION

Som det fremgår af ovenstående, foreligger der i dag en betydelig dokumentation for, at MP kan spille en rolle for udvikling af IHS og andre manifestationer af aterosklerose.

Om der er en kausal sammenhæng er dog usikkert, og formelt er alle Kochs fire klassiske postulater mhp. patogenetisk sammenhæng mellem mikrobe(r) og sygdom ikke opfyldt. F.eks. udgør påvisning af bakterielt DNA i aterosklerotiske læsioner ved moderne følsomme analyser baseret på polymerasekædereaktioner ikke noget endeligt bevis, bl.a. fordi dette DNA kan hidrøre fra døde bakterier i fagocytter, som ikke har optaget bakterierne lokalt. Desuden er systemisk inflammation det oplagte bindeled mellem MP og aterosklerose, hvorved denne sygdomsassociation ligner den veletablerede sammenhæng mellem aterosklerose og andre kroniske inflammatoriske sygdomme, f.eks. reumatoid arthritis [30]. Imidlertid er det sandsynligt, at bidraget fra MP i samspil med alle de øvrige genetiske og miljømæssige faktorer (herunder tilstedeværelse af klassiske risikofaktorer for IHS), som definerer »inflammationsbyrden« hos det enkelte individ, i nogle tilfælde kan være afgørende for klinisk forekomst af IHS.

Det synes på denne baggrund at være muligt, at yderligere forskning på området i de kommende år vil kunne give en mere definitiv afklaring af baggrunden for associationen mellem MP og aterosklerose.

**KORRESPONDANCE:** Peter Riis Hansen, Hjertemedicinsk Afdeling, Gentofte Hospital, Niels Andersens Vej 65, 2900 Hellerup.  
E-mail: peter.riis.hansen@regionh.dk

**ANTAGET:** 20. februar 2014

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 28. april 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
- Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analysis on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008;35:277-90.
- Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? *Circulation* 2012;125:2520-44.
- Rosenfeld ME, Campbell LA. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2011;106:858-67.
- Kozarov E. Bacterial invasion of vascular cell types: vascular infectology and atherogenesis. *Future Cardiol* 2012;8:123-38.
- Belstrøm D, Nielsen CH, Holmstrup P et al. Does a causal relation between cardiovascular disease and periodontitis exist? *Microbes Infect* 2012;14:411-8.
- Luud C, Als-Nielsen B, Damgaard M et al. Clarithromycin for 2 weeks for stable coronary heart disease: 6-Year follow-up of the CLARICOR randomized trial and updated meta-analysis of antibiotics for coronary heart disease. *Cardiology* 2008;111:280-7.
- Andreasen JJ. Chlamydia pneumoniae og aterosklerose. *Ugeskr Læger* 1997;159:5503-7.
- Holmstrup P, Reinholdt J, Poulsen AH. Marginal parodontitis er en af de almindeligste inflammatoriske sygdomme. *Ugeskr Læger* 2010;172:3029-32.
- Bendtsen K, Bovin LF, Andersen V et al. Toll-lignende receptorer. Hvad bananfluer og en musestamme kan lære os om immunsystemet. *Ugeskr Læger* 2001;163:4562-5.
- Blaizot A, Vergnes J-N, Nuwaware S et al. Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies. *Int Dent J* 2009;59:197-209.
- Dietrich T, Sharma P, Walter C et al. The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol* 2013;84(suppl 4):S70-84.
- Geismar K, Stoltze K, Holmstrup P et al. Periodontal disease and coronary heart disease. *J Periodontol* 2006;77:1547-54.
- Beck JD, Elter JR, Heiss G et al. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1816-22.
- Amar S, Gokce N, Morgan S et al. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1245-9.
- Kozarov EV, Dorn BR, Shelburne CE et al. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:e17-8.
- Fiehn N-E, Christiansen N, Holmstrup P et al. Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. *J Periodontol* 2005;76:731-6.
- Rafferty B, Jönsson D, Kalachikov S et al. Impact of monocytic cells on recovery of uncultivable bacteria from atherosclerotic lesions. *J Intern Med* 2011;270:273-80.
- Pussinen PJ, Jousilahti P, Alftan G et al. Antibodies to periodontal pathogens are associated with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1250-4.
- Pessi T, Karhunen V, Karjalainen PP et al. Bacterial signatures in thrombus aspirates of patients with myocardial infarction. *Circulation* 2013;127:1219-28.
- Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007;356:911-20.
- D'Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley JC. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *J Clin Periodontol* 2013;40:8(suppl 14):S85-105.
- Förner L, Larsen T, Holmstrup P et al. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006;33:401-7.
- Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR et al. Changes in clinical and microbiological periodontal profiles relate to progression of carotid intima-media thickness: the oral infections and vascular disease epidemiology study. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000254.
- Reyes L, Herrera D, Kozarov E et al. Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology. *J Periodontol* 2013;84(suppl 4):S30-50.
- Li L, Messas E, Batista EL et al. *Porphyromonas gingivalis* infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation* 2002;105:861-7.
- Guan S-M, Shu L, Fu S-M et al. *Prevotella intermedia* upregulates MMP-1 and MMP-8 expression in human periodontal ligament cells. *FEMS Microbiol Lett* 2009;299:214-22.
- Pussinen PJ, Jauhiainen M, Vilkkuna-Rautiainen T et al. Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein. *J Lipid Res* 2004;45:139-47.
- Maekawa T, Takahashi N, Tabeta K et al. Chronic oral infection with *Porphyromonas gingivalis* accelerates atheroma formation by shifting the lipid profile. *PLoS One* 2011;6:e20240.
- Lindhardsen J, Gislason GH, Ahleff O et al. Overdødelighed af hjerte-kar-sygdomme ved reumatoid arthritis. *Ugeskr Læger* 2011;173:343-6.