

Kristin M. Kolltveit og Harald M. Eriksen

Er den observerte sammenhengen mellom periodontitt og hjerte- og karlidelser kausal?

En kritisk gjennomgang av relevant vitenskapelig litteratur

Det meste av dokumentasjonen om en mulig sammenheng mellom periodontitt og hjerte- og karsykdommer er indirekte og bygger ofte på utvalgte kasuistikker. Et økende antall epidemiologiske og eksperimentelle studier støtter imidlertid en mulig kausal sammenheng. Undersøkelsen som presenteres her er resultatet av en kritisk gjennomgang av tilgjengelige epidemiologiske publikasjoner på området.

Litteraturstudien ble gjennomført ved søk på aktuelle publikasjoner i PubMed og MEDLINE databaser i perioden fra 1989 til 2003. Konklusjonene fra de 17 studiene som oppfylte kravene til god vitenskapelig dokumentasjon blant totalt 25 som ble plukket ut, tyder på at periodontitt kan bidra direkte til utvikling av hjerte- og karsykdommer. Det er imidlertid viktig å være klar over at begge de nevnte sykdommer er multifaktorielle. Man må derfor ikke overvurdere en mulig kausal sammenheng.

I løpet av de siste årene har det gamle konseptet om fokalinfeksjon har fått ny aktualitet (1–4). En konsekvens av dette er økt oppmerksomhet omkring en mulig kausal sammenheng mellom periodontitt og hjerte- og karsykdommer via hematogen spredning av orale bakterier (5). En biologisk forklaring på denne spredningsveien er gjennomgått av blant andre Beck og medarbeidere (6) som peker på flere muligheter. Erfaringene etter bruken av munnpenselen Dent-o-sept® har vist at en slik spredningsvei kan være mulig. Beck og medarbeidere understreker imidlertid at både periodontitt og hjerte- og karlidelser er multifaktorielle og at en derfor skal være varsom med å fremheve enkeltårsaker. Med utgangspunkt i det komplekse årsaksbildet for begge sykdomskategoriene fant vi det berettiget å gå kritisk gjennom den vitenskapelige dokumentasjonen av en mulig årsakssammenheng.

Årsaksbegrepet

Fra et pragmatisk ståsted kan en hevde at alle faktorer som viser statistisk sammenheng med en sykdomstilstand, og som i tillegg

opptrer i forkant av sykdommen, kan defineres som en årsak. I den vitenskapelige litteraturen skiller en ofte mellom en streng og en liberal definisjon av årsaksbegrepet. Den strenge forutsetter at årsaksfaktorene er aktivt involvert i sykdomsprosessen mens en mer liberal definisjon som nevnt ovenfor inkluderer alle faktorer som bidrar til sykdomsutvikling (7). I den foreliggende gjennomgangen har vi lagt til grunn en streng tolkning av årsaksbegrepet.

Mye av den publiserte litteraturen om sammenheng mellom periodontitt og hjerte- og karsykdommer bygger på grupper av utvalgte kasus henviset for behandling, eventuelt med slike lidelser angitt som dødsårsak. Ved å selekttere kasus uten å inkludere skikkelige kontroller, kan en imidlertid lett overvurdere årsakssammenhenger. I tillegg kommer problemer knyttet til at periodontitt er svært vanlig i de aldersgruppene som er utsatt for hjerte- og karsykdommer. Dette gjør at en nesten alltid vil finne en sammenheng. Sammenhengen kan også skyldes at det er bakenforliggende felles årsaker, f.eks. røyking, som øker faren både for periodontitt og hjerte- og karproblemer, såkalte «confoundere». I den foreliggende analysen som bygger på litteratursøk i to medisinske databaser (PubMed/MEDLINE) i perioden 1989 til 2003 vil vi derfor bare inkludere epidemiologiske studier som har med kontrollgrupper/-individer og i tillegg har vurdert effekten av mulige «confoundere». Totalt 25 artikler ble funnet og av disse oppfylte 17 de kravene til dokumentasjon vi hadde som forutsetning (Tabell 1).

Epidemiologiske metoder

I epidemiologisk forskning kan man anvende minst fire forskjellige typer studier, «case»-kontrollstudier, prospektive og retrospektive gruppestudier og tverrsnittsstudier. Den siste typen er den mest vanlige, men den svakeste når det gjelder å dokumentere årsakssammenhenger.

Resultater

I to vel gjennomførte case-kontrollstudier fra Finland (8, 9) fant man en klar sammenheng mellom alvorlig periodontitt, hjerteinfarkt (8) og hjerneslag (9). Sammenhengen var mest uttalt hos menn under 50 år mens en ikke fant noen klar sammenheng hos kvinner. Denne sammenhengen er støttet av funn både i en retrospektiv og en prospektiv studie av grupper av hjerte- og karpasier som ble fulgt over lang tid (10, 11).

Fra i alt 12 prospektive studier av grupper som i utgangspunktet var friske og som ble fulgt i opp til 30 år (6, 12–22.), viste 8 av dem en sammenheng mellom periodontitt og hjerte- og karsykdom selv etter kontroll for mulige «confoundere» og andre risikofaktorer slik som høyt kolesterolnivå, høyt blodtrykk og røyking (6, 12, 14–16, 18). Den eneste godt dokumenterte tverrsnittstudien (23) viste en sterkere sammenheng mellom periodontitt og

Forfattere

Kristin M. Kolltveit, stipendiat, cand. odont. Institutt for oral biologi, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo

Harald M. Eriksen, professor, dr. odont. Institutt for klinisk odontologi, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo

Artikkelen er basert på en tidligere publisert oversiktsartikkel: Kolltveit KM, Eriksen HM. Is the observed association between periodontitis and atherosclerosis causal? Eur J Oral Sci 2001; 109: 2–7.

Tabell 1. Epidemiologiske studier som omhandler orale infeksjoner og kardiovaskulære sykdommer publisert 1989 til mars 2003 som oppfyller seleksjonskriteriene angitt i teksten

Førsteforfatter og publiseringsår	Studiedesign	Hovedkonklusjon
Syrjänen et al., 1989 (8)	Case/kontroll (n = 80)	Statistisk signifikant assosiasjon mellom bakteriell infeksjon (både oral og non-oral) og hjerneslag
Mattila et al., 1989 (9)	Case/kontroll (n = 202)	Statistisk signifikant assosiasjon mellom oral helse og akutt hjerteinfarkt
Morrison et al., 1999 (10)	Retrospektiv (n = 21 619) Varighet: 21 år	Statistisk signifikant assosiasjon mellom periodontal sykdom og koronar hjertesykdom
Mattila et al., 1995 (11)	Prospektiv (n = 214) Varighet: 7 år	Dental helse er en signifikant prediktor for senere koronar sykdom
DeStefano et al., 1993 (12)	Prospektiv (n = 9 760) Varighet: 14 år	Øket risiko (25 %) for koronar hjertesykdom ved dårlig munnhygiene og periodontitt
Beck et al., 1996 (6)	Prospektiv (n = 1 147) Varighet: 25 år	Statistisk signifikant assosiasjon mellom periodontal sykdom og koronar hjertesykdom/slag
Joshi-pura et al., 1996 (13)	Prospektiv (n = 44 119) Varighet: 6 år	Ingen assosiasjon mellom periodontitt og hjerte- og karsykdom, bortsett fra hos en gruppe med periodontitt ved start av studien
Ridker et al., 1997 (14)	Prospektiv (n = 1 086) Varighet: 14 år	Inflammasjonsmarkører i plasma er assosiert med hjerteinfarkt og slag
Folsom et al., 1998 (15)	Prospektiv (n = 14 700) Varighet: 6–9 år	Inflammasjonsmarkører i plasma er assosiert med slag
Mendez et al., 1998 (16)	Prospektiv (n = 2 037) Varighet: 30 år	Assosiasjon mellom kroniske inflammasjonstilstander og atherosklerose
Hujoel et al., 2000 (17)	Prospektiv (n = 8 032) Varighet: 10 år	Liten, men ikke statistisk signifikant assosiasjon mellom periodontitt, gingivitt og koronar hjertesykdom
Wu et al., 2000 (a) (18)	Prospektiv (n = 9 962) Varighet: 10 år	Statistisk signifikant assosiasjon mellom periodontitt og hjerte- og karsykdom
Wu et al., 2000 (b) (19)	Prospektiv (n = 10 146) Varighet: 10 år	Plasmamarkører assosiert med hjerte- og karsykdom signifikant assosiert med periodontal sykdom
Howell et al., 2001 (20)	Prospektiv (n = 22 037) Varighet: 12,3 år	Selvrapportert periodontal sykdom ingen prediktor for påfølgende hjerte- og karsykdom
Joshi-pura et al., 2003 (21)	Prospektiv (n = 41 380) Varighet: 12 år	Periodontal sykdom og få tenner kan være assosiert med risiko for slag
Hung et al., 2003 (22)	Prospektiv (n = 45 136) Varighet: 12 år	Periodontal sykdom og tanntap signifikant assosiert med perifer vaskulær sykdom
Loesche et al., 1998 (23)	Tverrsnittundersøkelse (n = 320)	Statistisk signifikant assosiasjon mellom orale helseparametre og koronar hjertesykdom

hjerte- og karlidelser enn for noen annen kjent risikofaktor blant amerikanske pensjonerte offiserer.

Sammenliknende studier

En nasjonsvis sammenlikning av forekomst av periodontitt og dødelighet av hjerte- og karsykdommer (hjerteinfarkt, hjerneslag) i Europa, basert på statistikk fra verdens helseorganisasjon (WHO), viser en klar sammenheng i alle land bortsett fra de Nord-Europeiske (Fig. 1) (24–26). Ut fra de samme WHO-dataene er det også større hyppighet både av periodontitt og hjerte- og karsykdommer hos menn enn hos kvinner. Denne dokumenterte forskjellen støtter den observerte sammenhengen i forekomst av

sykdom illustrert i Fig. 1 selv om kjønnsforskjeller selvsagt kan relateres til mye annet enn forekomst av periodontitt.

Eksperimentelle og kontrollerte kliniske studier

Fra den kritiske gjennomgangen av aktuelle og godt dokumenterte epidemiologiske studier ser det ut til at det kan foreligge en selvstendig, kausal sammenheng mellom periodontitt og hjerte- og karsykdommer. For ytterligere å teste en slik mulig sammenheng er det lansert tilleggskrav som i hovedsak er basert på eksperimentelle og kontrollerte kliniske studier (27). Slike studier fokuserer oftest på enkeltfaktorer og er derfor lite egnet til å forstå multivariate sammenhenger. Men brukt som kontroll av sam-

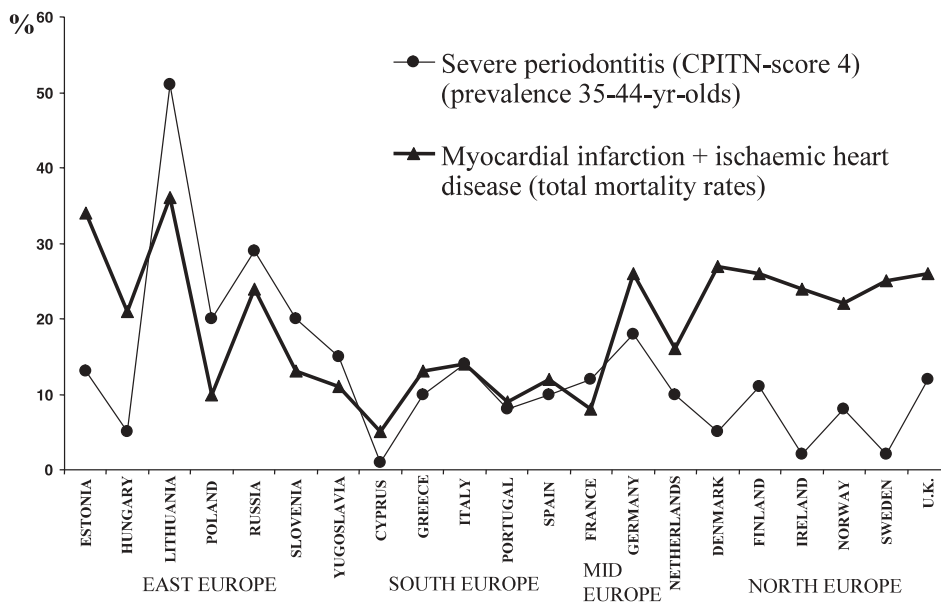


Fig. 1. En sammenligning mellom prevalensen av periodontal sykdom, representert ved CPITN score 4 hos 35–44 åringer og total dødelighet pga. hjerte- og karsykdommer i ulike europeiske land, basert på WHO's registreringer (24–26). Prevalensen er gitt i prosent. (Figuren har tidligere stått publisert i *Eur J Oral Sci* 2001; 109: 4).

sammen med indikasjoner fra eksperimentelle og kontrollerte kliniske studier tyder på at det kan foreligge en direkte årsakssammenheng. Det ser dermed ut til at bakterier og/eller bakterieprodukter fra orale inflammasjonsfoci representerer en av mange mulige årsaksfaktorer av betydning for å utvikle hjerte- og karlidelser.

English summary

Kolltveit KM, Eriksen HM.

Is the observed association between periodontitis and atherosclerosis causal?

Nor Tannlegeforen Tid 2003; 113: 780–783.

Most of the documentation of possible causal links between periodontitis and atherosclerosis-related diseases appears indirect or circumstantial. There is, however, an increasing number of both experimental and longitudinal epidemiological studies which seem to support a causal relationship. A critical evaluation of the epidemiological data available might therefore be appropriate. The present study is based on a literature search using the PubMed/MEDLINE databases covering the periods from 1989 to March 2003, applying specific inclusion criteria. Based on a critical evaluation of the 17 investigations selected from a total of 25 retrieved from the search, a causal relationship between periodontitis and atherosclerosis appeared possible. However, the nature of both diseases is multifactorial, and caution should be exercised when implicating periodontal disease in the causation of atherosclerotic disorders.

Referanser:

- Hunter WR. Role of sepsis and antisepsis in medicine. *Lancet* 1911; 1: 79–86.
- Easlick KA. An evaluation of the effect of dental foci of infection on health. *J Am Dent Assoc* 1951; 42: 617–27.
- Olsen I. Periodontitt og systemiske lidelser. Rapport fra «State-of-the-science-symposium». Washington, April 2001. *Nor Tannlegeforen Tid* 2001; 111: 402–5
- Olsen I. Hvorledes kan marginal periodontitt tenkes å bidra til utvikling av kardiovaskulære sykdommer? *Nor Tannlegeforen Tid* 2002; 112: 416–20.
- Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Review of systemic disorders caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 547–58.
- Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67: 1123–37.
- Susser M. What is a cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 635–48.
- Syrjänen J, Peltola J, Valtonen VV, Livanainen M, Kaste M, Huttunen JK. Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. *J Intern Med* 1989; 225: 179–84.

menhenger dokumentert fra epidemiologiske studier har de stor verdi.

Kontrollerte kliniske studier har vist at orale bakterier kan spres fra orale inflammasjonsfoci i munnhulen via blodsirkulasjonen (hematogen spredning) (28, 29). Dette skjer til og med ved så enkle prosedyrer som tannpussing og scaling og en etablert periodontitt øker faren for slik spredning. Studier gjort ved Institutt for oral biologi ved Universitetet i Oslo har vist at orale bakterier finnes igjen i aortastenoser og i aortaaneurismer (30, 31). Forsøk på mus har påvist utvikling av sirkulasjonsforstyrrelser med en dose-respons-effekt etter injeksjon av orale streptokokker, et biologisk kriterium for å dokumentere en kausal sammenheng (32). En persisterende lokal infeksjon kan påvirke nivået av inflammasjonsmarkører i serum, et forhøyet nivå av slike markører er igjen en risiko for utvikling av hjerte- og karsykdom (33). Marginal periodontitt er en slik lokal persisterende infeksjon (33). Infeksjonsteorien har også støtte i kontrollerte humane studier hvor forekomst av hjerte- og karproblemer gikk ned etter langvarig behandling med antibiotika og/eller salisylater (34). Det er biologisk rimelig å anta at orale bakterier ved sin evne til adhesjon til overflater kan bidra til å danne plakk på innsiden av årevegger, en forløper for hjerteinfarkt (35).

Felles risikofaktorer («confoundere»)

Det er vel dokumentert at livsstilsfaktorer som høyt inntak av fett, lite mosjon, røyking og stress har innvirkning på forekomst av hjerte- og karsykdommer. Røyking og stress har også en dokumentert effekt på utvikling av periodontitt (36), slik at en kan stå overfor en felles etiologi mer enn en direkte årsakssammenheng. I den gjennomgåtte litteraturen finner en imidlertid en sammenheng mellom periodontitt og hjerte- og karsykdommer selv etter at det er kontrollert for effekten av slike fellesfaktorer. Dette

9. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *Br Med J* 1989; 298: 779–82.
10. Morrison HI, Ellison LF, Taylor GW. Periodontal disease and risk of fatal coronary heart and cerebrovascular diseases. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6: 7–11.
11. Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen M, Huttunen JK. Dental infection and the risk of new coronary events: Prospective study of patients with coronary artery disease. *Clin Infect Disease* 1995; 20: 588–92.
12. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russel CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Br Dent J* 1993; 306: 688–91.
13. Joshipura KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Ascherio A, Willett WC. Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res* 1996; 75: 1631–6.
14. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Russell PT, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Eng J Med* 1997; 336 : 973–9.
15. Folsom AR, Rosamond WD, Sharar E, Cooper LS, Aleksic FJ, Nieto FJ, et al. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The atherosclerosis risk in community (ARIC) study investigators. *Circulation* 1999; 100: 736–42.
16. Mendez MV, Scott T, LaMorte W, Vokonas P, Menzoian JO, Garcia R. Chronic inflammatory diseases are associated with peripheral vascular disease. *Am J Surg* 1998; 176: 153–7.
17. Hujuel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *J Am Med Assoc* 2000; 284: 1406–10.
18. Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL, Sempos CT. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2749–55.
19. Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Falkner KL, Dorn JP, Sempos CT. Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 273–82.
20. Howell TH, Ridker PM, Ajani UA, Hennekens CH, Christen WG. Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in US Male Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 445–50.
21. Joshipura KJ, Hung HC, Rimm EB, Willett WC, Ascherio A. Periodontal disease, tooth loss and incidence of ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 47–52.
22. Hung HC, Willett W, Merchant , Rosner BA, AScherio A, Joshipura KJ. Oral health and peripheral arterial disease. *Circulation* 2003; 107: 1152–7.
23. Loesche WJ, Shork A, Terpenning MS, Chen Y-M, Domiguez L, Grossman N. Assessing the relationship between dental disease and coronary heart disease in elderly US veterans. *J Am Dent Assoc* 1998; 129: 301–11.
24. Ainamo J, Barmes D, Beagrie G, Cutress T, Martin J. Development of the World Health organization (WHO) Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN). *Int Dent J* 1982; 32: 281–91.
25. WHO Oral Health Country Profile Programme 1994. Geneva: WHO; 1994.
26. The world health report 1999. Geneva: WHO; 1999.
27. Gordis L. From association to causation: Deriving inferences from epidemiologic studies. In: Gordis L, editor. *Epidemiology*. Philadelphia: Saunders; 1998: p. 167–82.
28. Heimdahl A, Hall G, Hedberg M, Sandberg H, Sder PÖ, Tuner K, Nord CE. Detection and quantitation by lysis-filtration of bacteremia after different oral surgical procedures. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2205–9.
29. Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Bacteremia in conjunction with endodontic therapy. *Endod Dent Traumatol* 1995; 11: 142–9.
30. Kolltveit KM, Geiran O, Tronstad L, Olsen I. Multiple bacteria in calcific aortic valve stenosis. *Microbial Ecology in Health and Disease* 2002; 14: 110–7.
31. Silva RMDa, Lingaas PS, Geiran O, Tronstad L, Olsen I. Multiple bacteria in aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2003 (accepted for publication).
32. Herzberg MC, Meyer MW. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67: 1138–42.
33. Glurich I, Grossi S, Albini B, Ho A, Shah R, Zeid M, et al. Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: Comparative study. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9: 425–3.
34. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 404–7.
35. Gibbons RJ, van Houte J. Bacterial adherence in oral microbial ecology. *Ann Rev Microbiol* 1975; 29: 19–44.
36. Benatti BB, Nogueira-Filho GR, Diniz MC, Sallum EA, Sallum AW, Nociti FH Jr. Stress may enhance nicotine effects on periodontal tissues. An in vivo study in rats. *J Periodontal Res* 2003; 38: 351–3.

Søkeord for Internett: www.tannlegetidende.no: Bakterie; Epidemiologi; Infeksjon; Oversiktsartikkel; Periodontitt, marginal

Adresse: Kristin M. Kolltveit, Institutt for oral biologi, postboks 1052 Blindern, 0317 Oslo. E-post: kristimk@odont.uio.no