

Björn Klinge och Palle Holmstrup

Parodontit och allmänsjukdomar

Munnen är en del av kroppen. Detta påstående kan låta löjligt och självklart men traditionellt sett har munnen både ur professionell synvinkel och ur utbildnings- och juridiska perspektiv separerats från resten av kroppen.

I dag vet vi att infektioner och inflammationer i den orala vävnaden även kan påverka andra organ i kroppen. För över 100 år sedan startade en rörelse som hävdade att infektioner i munnen (fokala infektioner) kunde orsaka många typer av allmänna sjukdomar inklusive hjärnabscess, tuberkulos och syfilis. Baserat på denna övertygelse drogs miljontals tänder ut. Vartefter de vetenskapliga metoderna och tänkandet inom medicinen och odontologin utvecklades övergavs dock doktrinen om den fokala infektionen. Men fokalinfectionsläran lever vidare ännu i våra dagar. Fortfarande extraheras tänder på felaktiga indikationer, med hänvisning till systempåverkan av oklara orala eller dentala infektioner. I dag finns i de flesta fall möjlighet att eliminera lokala infektioner genom adekvat endodontisk eller parodontal behandling.

Under det senaste årtiondet har intresset på nytt riktats mot sambandet mellan orala infektioner och allmän hälsa. I denna översikt redovisas det aktuella kunskapsläget avseende sambandet mellan oral hälsa och hjärt-kärlsjukdomar, infektiös endokardit, för tidig födsel eller barn med låg födelsevikt, diabetes mellitus, pneumoni och reumatoid artrit.

Det har länge varit känt att vissa allmänsjukdomar kan påverka munhälsan. Mycket tyder på att det omvända förhållandet också gäller; att sjukdomar i munnen påverkar den allmänna hälsan. Tandlossningssjukdom, parodontit, är en av de vanligaste sjukdomarna i munnen. Det är en kronisk vävnadsskadande sjukdom, som bryter ned tändernas fäste i käkbenet. Sjukdomen orsakar tandlossning och i

sin värsta form är slutresultatet total tandlöshet. Parodontitens kliniska förändringar ses vanligen tidigast i 40–50-årsåldern. Befolkningsstudier visar att 10–15 procent av den vuxna befolkningen har mer allvarlig parodontit medan 35 procent uppvisar mild eller måttlig sjukdom. Omfattningen av tandlossning gör att sjukdomen betraktas som en folksjukdom.

I stora befolkningsstudier har man under senare år visat samband mellan parodontit och vissa allmänsjukdomar. I denna översikt redovisar vi det aktuella kunskapsläget avseende sambandet mellan oral hälsa och hjärt-kärlsjukdomar, infektiös endokardit, för tidig födsel eller barn med låg födelsevikt, diabetes mellitus, pneumoni och reumatoid artrit. Det ska dock påpekas att även om det råder ett samband mellan dessa sjukdomsgrupper är det inte helt säkert att den ena sjukdomen ger upphov till den andra. Det kan vara så att det finns gemensamma, delvis okända, riskfaktorer för flera olika sjukdomar. Mycket tyder dock på att det också kan finnas ett mer direkt orsakssamband.

Fokalinfektion

Tanken att det råder ett samband mellan orala sjukdomar och allmän hälsa är alls inte ny. Vid en internationell konferens i London år 1891 presenterade W.D. Miller en artikel där han nämnde att oral infektion är upphov till många sjukdomar. Lord Lister var ordförande vid denna session och bland åhörarna fanns den brittiske läkaren Sir William Hunter. Miller uppgav att blodförgiftning, hjärnhinneinflammation, hjärninflammation, hjärnabscess, störningar i matsmältningen, lungsjukdomar, tuberkulos, syfilis och flera andra tillstånd kunde spåras till munnen. Hunter var sedan tidigare redan intresserad av detta område och hans intresse för frågan ökade ytterligare efter Millers presentation. Hunter publicerade flera artiklar år 1900 och 1910 och frågan fick ytterligare ökat intresse. En mångfald sjukdomar som inte kunde förklaras på annat sätt ansågs ha sitt ursprung i orala infektioner. Bland dessa nämndes kronisk ledgångsreumatism och reumatisk värk, olika tarmsjukdomar, blodbrist, kroniska njursjukdomar, olika febertillstånd och tuberkulos. Diskussionen blev mycket livaktig under ett kvarts sekel och fokalinfectionsläran hade stort inflytande på praxis i medicin och tandvård.

Den behandling som föreslogs vid oklara infektionstillstånd var att extrahera samtliga infekterade tänder. Miljontals tänder extraherades följaktligen på grund av det felaktiga

Författare

Björn Klinge, professor, odont.dr. Karolinska Institutet, Odontologiska institutionen, Parodontologi, Huddinge, Sverige

Palle Holmstrup, professor, ph.d., dr.odont. Afdeling for Parodontologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, Danmark

antagandet att tänderna äventyrade patienternas liv. Fokalinfektionsläran föll så småningom i vanrykte, delvis för de övergrepp som ägde rum i dess namn. Många patienter stympades helt i onödan.

År 1938 publicerade R. Cecil, som tidigare varit en stark anhängare av fokalinfektionsläran, en viktig systematisk studie. Resultaten visade att 200 patienter med reumatoid artrit inte förbättrades efter tandextraktioner och tonsillektomi. För översikt av fokalinfektionsbegreppet hänvisar vi till Carranza & Shklar (1).

Vid systematisk granskning slogs fast att många patienter med sjukdom som antogs orsakad av orala infektionsfoci inte blev bättre sedan infektionsfokus hade avlägsnats. Det var heller inte säkert att patienter med samma sjukdomar har något påvisat infektionsfokus. Vidare kunde infektionsfokus uppträda hos friska patienter utan att någon insjuknade (2).

Fokalinfektionsläran lever dock vidare ännu i våra dagar. Fortfarande extraheras tänder på felaktiga indikationer, med hänvisning till systempåverkan av oklara orala eller dentala infektioner. Fortfarande stympas patienter med hänvisning till bristfälligt underlag i fokalinfektionslärans namn. I dag finns i de flesta fall möjlighet att eliminera lokala infektioner genom adekvat endodontisk eller parodontal behandling.

Under det senaste årtiondet har intresset på nytt riktats mot sambandet mellan orala infektioner och allmän hälsa.

Hjärt-kärlsjukdomar

Hjärt-kärlsjukdomar, eller kardiovaskulära sjukdomar (CVD), innebär rubbningar i hjärtat och blodkärlen. De väsentligaste av dessa är förorsakade av ateroskleros, som kan medföra hjärtattack, akut hjärtinfarkt och hjärtsvikt.

Kardiovaskulära sjukdomar som orsakas av ateroskleros bidrar globalt till mycket omfattande sjuklighet och dödlighet. I USA är CVD den ledande dödsorsaken och svarar för mer än 40 procent av samtliga dödsfall med en dödlighet som uppgår till 426/100 000 för män och 303/100 000 för kvinnor. Kranskärlssjukdom med infarkt är den vanligaste orsaken (48 %) till dödsfall i CVD. Även i Skandinavien är CVD den främsta dödsorsaken bland både män och kvinnor. Det är också den viktigaste orsaken till att den återstående livslängden reduceras genom dödsfall i tidig ålder.

Färska forskningsdata har skapat förnyat intresse för att koppla samman infektioner med aterosklerotiska sjukdomar som kranskärlssjukdom och stroke. Det finns entydiga belägg för att kroniska infektioner påverkar utvecklingen av ateroskleros eller påskyndar effekten av andra kända riskfaktorer (3). Särskilt *C. pneumoniae* och i mindre utsträckning cytomegalovirus, herpes simplex virus och andra infektiösa agens har kopplats till ökad risk för CVD. Stöd för dessa samband kommer från flera olika källor. Seroepidemiologiska undersökningar visar högre förekomst av antikroppar mot *C. pneumoniae* bland hjärtsjuka patienter än hos en frisk kontrollgrupp. Sjukdomsframkallande bakterier har isolerats från aterosklerotiska plack (4). Dessutom visar experimentella studier på försöksdjur att bakteriella infektioner orsakar tidiga aterosklerotiska förändringar.

Sambandet mellan infektion och uppkomst och utveckling av ateroskleros förklaras på följande sätt:

- En infektion med bakterier eller virus av immunceller, som monocyter och makrofager, eller av andra celler som endotelceller och glatta muskelceller, kan bidra till en ihållande inflammationsreaktion som förmedlas av cytokiner.
- Infektionen medför en kraftfull molekylär retning som kan aktivera endotelceller.
- En kaskad av inflammationsmediatorer kan leda till att endotel-

cellerna får en störd funktion och att vävnaderna i artärens vägg remodelleras.

- Fortsatt inflammatorisk retning leder slutligen till ateroskleros.
- Frisättningen av cytokiner från andra infektionskällor, driver på cytokinfrisättning i artärväggen och leder till en patologisk process.

Detta kallas ibland ett «eko-fenomen» och kan möjligen förvärra situationen, särskilt för de individer som har ärftlig benägenhet för en extra kraftfull inflammationsreaktion. Komplikationer i de blodkärl som skadats av ateroskleros kan leda till hjärtinfarkt och stroke (5).

Parodontit och hjärt-kärlsjukdom

Parodontit är en vanligt förekommande sjukdom. De kliniska manifestationerna av sjukdomen ses vanligen först i 40-årsåldern. Mer allvarlig parodontal sjukdom förekommer hos omkring 10–15 procent av en vuxen population (6) medan 35 procent har måttlig eller mild parodontit (7). Ateroskleros är också en förändring som kan ses redan tidigt i livet. Kliniska symtom eller behandling är dock ovanligt före 40-årsåldern eftersom sjukdomsprogression vanligen är långsam (8).

I flera forskningsrapporter har framförts uppfattningen att också parodontala infektioner kan bidra till aterosklerosutveckling och på så sätt ha effekt på utveckling av hjärt-kärlsjukdomar. Eftersom parodontit är en vanlig sjukdom skulle ett samband med hjärt-kärlsjukdom vara av stor betydelse ur ett folkhälsoperspektiv. Redan för fyrtio år sedan studerades detta samband av MacKenzie & Millard (9). I den studien redovisades att patienter med ateroskleros uppvisade mer förlust av alveolärt ben än en kontrollgrupp.

Sedan dess har många kohortstudier, tvärsnittsundersökningar och fall-kontrollundersökningar försökt besvara frågan om det observerade sambandet också är ett direkt orsakssamband (Tabell 1). Omkring hälften av de i Tabell 1 angivna rapporterna har visat på ett positivt samband mellan parodontit och risken för CVD, men alla studier är inte helt entydiga. Speciellt är de diagnostiska kriterierna för parodontit och CVD olika i de utförda undersökningarna. I vissa studier är inte parodontal sjukdom den enda sjukdomen, utan också andra orala infektioner relateras till CVD. I en studie från Finland redovisades exempelvis ett samband mellan sammanlagd oral infektion (karies och parodontit) och CVD. Resultaten var justerade för påverkan av rökning, ålder, högt blodtryck, diabetes och en rad andra faktorer (10). I samma befolkningsgrupp redovisades ett starkt samband mellan orala infektioner och ateroskleros (11).

I en prospektiv studie som innefattade mer än 20 000 individer under 14 år presenterade DeStefano et al. (12) att parodontit medförde 25 procent ökad risk för CVD. Effekten var ännu större bland män som var äldre än 50 år. Motsatta resultat redovisades av Hujuel et al. (13) i en stor epidemiologisk studie, där inget samband kunde påvisas. Flera andra studier visar samma resultat, att inget samband mellan parodontit och hjärt-kärlsjukdomar kan säkerställas (14, 15). Det är därför inte möjligt att på nu tillgängligt underlag konkludera, om det råder ett orsakssamband. Sambandet mellan parodontalstatus och cerebrovaskulär påverkan har också utforskats. I en studie med 9 962 vuxna individer, som ingick i den så kallade NHANES-studien, angavs relativ risk för parodontit och slaganfall till 2,1 och 1,4 för tandlösa jämfört med parodontalt friska kontroller (16). Ett sådant positivt samband har visats av flera forskargrupper (17), men inte av alla (18).

Ytterligare stöd för att parodontala patogener kan vara av betydelse för uppkomst av CVD kommer från laboratorieundersökningar

Tabell 1. Studier om parodontologi och hjärt-kärlsjukdom

| Författare | Antal deltagare | Ålder | Studietyper | Parodontal registrering | Resultat |
|--|--|-------|---------------------------|--|---|
| <i>DeStefano et al.</i> 1993 PMID 8471920 | 5.973 kvinnor 3.787 män | 25–74 | Kohortundersökning | Russell index Definition av parodontit: Fickdjup > 4 mm på ≥ en tand | Genomsnittlig risk: 1,25 (95 % konfidensintervall: 1,06–1,48) Män <50 år Genomsnittlig risk: 1,72 (95 % konfidensintervall: 1,10–2,68) |
| <i>Mattila et al.</i> , 1995 PMID 775 6480 | 32 kvinnor 182 män med hjärt-kärlsjukdom | ≤ 65 | Kohortundersökning | Total Dental Index: Parodontit, periapikala lesioner, pericoronit och karies | Odds ratio: 1,20 (95 % konfidensintervall: 1,06–1,35) (Total Dental Index pr. kvadrant) |
| <i>Beck et al.</i> 1996 PMID 891 0831 | 1.094 män | 21–80 | Kohortundersökning | Benförlust på OPG röntgenbilder Definition av parodontit: Genomsnittlig benförlust > 20 % | Odds ratio: 1,5 (95 % konfidensintervall: 1,04–2,14) Fatal hjärt-kärlsjukdom Odds ratio: 1,9 (95 % konfidensintervall: 1,10–3,43) |
| <i>Joshiipura et al.</i> 1996 PMID 895 2614 | 43.316 män sjukvårds-personal | 40–75 | Kohortundersökning | Egna uppgifter efter frågeschema | Genomsnittlig risk: 1,04 (95 % konfidensintervall: 0,86–1,25) |
| <i>Morrison et al.</i> 1999 PMID 101 97286 | 5.083 kvinnor 4.248 män | 35–84 | Kohortundersökning | Ingen standardiserad registrering Parodontitdefinition: Tydliga tandköttsfickor, lösa tänder | Genomsnittlig risk: 1,37 (95 % konfidensintervall: 0,80–2,35) Individer <70 år Genomsnittlig risk: 3,39 (95 % konfidensintervall: 1,11–10,4) |
| <i>Hujoel et al.</i> 2000 PMID 109 89403 | 5.021 kvinnor 3.011 män | 25–74 | Kohortundersökning | Russell index Parodontitdefinition: Tandköttsfickor > 4 mm på ≥ en tand | Risk ratio: 1,14 (95 % konfidensintervall: 0,96–1,35) |
| <i>Howell et al.</i> 2001 PMID 112 16961 | 22.037 män läkare | 40–84 | Kohortundersökning | Egna uppgifter i frågeschema | Genomsnittlig risk: Fatal hjärt-kärlsjukdom: 1,00 (95 % konfidensintervall: 0,79–1,26) Hjärt-infarkt: 1,01 (95 % konfidensintervall: 0,82–1,24) |
| <i>Jansson et al.</i> 2001 PMID 114 42736 | 706 kvinnor 687 män | 18–66 | Kohortundersökning | Benförlust mätt på OPG röntgenbilder Parodontitdefinition: Genomsnittlig benförlust > 10 % | Odds ratio: 1,3 (95 % konfidensintervall: 0,8–2,1) Individer <45 år: 2,0 (95 % konfidensintervall: 0,7–5,8) |
| <i>Mattila et al.</i> 1989 PMID 249 6855 | 100 testpersoner 102 kontrollpersoner | 65 | Test-kontrollundersökning | Total Dental Index: Parodontit, periapikala lesioner, pericoronit och karies | Odds ratio: 1,26 (95 % konfidensintervall: 1,05–1,50) |
| <i>Mattila et al.</i> 1993 PMID 829 2096 | 35 testpersoner 53 kontrollpersoner | 28–68 | Test-kontrollundersökning | Pantomografi index: Vertikala benfickor, furkaturer, periapikala lesioner, pericoronit och karies | Odds ratio: 1,40 (95 % konfidensintervall: 1,11–1,78) |

| Författare | Antal deltagare | Ålder | Studietyp | Parodontal registrering | Resultat |
|---|--|--|--------------------------------|---|--|
| <i>Emingil et al.</i> 2000 PMID 111 56045 | 60 testpersoner 60 kontrollpersoner | Genomsnitt antal test- personer 53,8 Genomsnitt antal kon- trollperso- ner 58,5 | Test-kontroll- undersökning | Total registrering av tandköttsfickor Parodontitdefinition: ≥ 5 ytor med tandköttsfickor ≥ 4 mm | Odds ratio: 1,09 (95 % konfidensintervall: 0,99–2,35) |
| <i>Matilla et al.</i> 2000 PMID 107 28977 | 85 testpersoner 46 kontrollpersoner | Genom- snittligt antal test- personer 56,8 Genomsnitt- ligt antal kontroll- personer 56,3 | Test-kontroll- undersökning | Clinical Periodontal Sum Score: Tandköttsfickor ≥ 4 mm, blödning vid fickmätning, POP, furkaturer grad II & III | Odds ratio: 0,99 (95 % konfidensintervall 0,89–1,12) |
| <i>López et al.</i> 2002 PMID 120 60431 | 27 testpersoner 34 kontrollpersoner | 30–50 | Test-kontroll- undersökning | Total registrering av fästenvivå Parodontitdefinition: Genomsnittlig fästeförlust ≥ 1,5 mm | Odds ratio: 3,17 (95 % konfidensintervall: 1,31–7,65) |
| <i>Arbes et al.</i> 1999 PMID 106 16821 | 208 testpersoner 5.356 kontrollpersoner | 40–90 | Tvärnsnitts- undersökning | | Odds ratio: > 0–33 % fästeförlust ≥ 3 mm: 1,38 (95 % konfidensintervall: 0,75–2,54) > 33–67 % fästeförlust ≥ 3 mm: 2,28 (95 % konfidensintervall: 1,18–4,39) > 67–100 % fästeförlust ≥ 3 mm: 3,77 (95 % konfidensintervall: 1,46–9,74) |
| <i>Buhlin et al.</i> 2002 PMID 119 40146 | 49 testpersoner 2.385 kontrollpersoner | 20–84 | Tvärnsnitts- undersökning | | Odds ratio: Ålder 41–84, Lösa tänder: 0,98 (95 % konfidensintervall: 0,32–3,04 djupa tandköttsfickor: 1,32 (95 % konfidensintervall: 0,51–3,38)) |

av aterosklerotiska förändringar. Haraszthy et al. (19) identifierade minst en av de parodontitpatogena mikroorganismerna *B. forsythus*, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* eller *P. intermedia* i 44 procent av aterom från patienter med CVD. I experimentella studier har visats att möss som infekteras med *P. gingivalis* får mer omfattande förändringar i blodkärlen, än kontrolldjuren. Resultaten tolkas som att *P. gingivalis* har speciella egenskaper när det gäller att rekrytera monocyter till det endotelklädda ytskiktet på artärer. Dessa monocyter passerar genom endotelskiktet och bildar «fett-ätande» skumceller i blodkärlsväggen. Det finns flera olika stammar av *P. gingivalis* men endast några få av dessa stammar tycks ha de särskilda egenskaper som krävs för att orsaka skador i artärväggen (20).

Verkningsmekanismen för hur oral hälsa kan påverka allmännsjukdomar bygger på uppfattningen att infektioner kan betraktas som en sjukdomsorsak till hjärt-kärlsjukdomar. Det är tänkbart att samma individ kan ha en ärftlig benägenhet för att utveckla både parodontit och ateroskleros. Denna känslighet kan påverka hur inflamma-

tionscellerna (monocyter och lymfocyter) reagerar på den retning som en infektion innebär. Vissa individer överreagerar på denna retning och inflammationsreaktionen blir oproportionerligt stor (21). Parodontala bakterier eller bakterieprodukter, eller pro-inflammatoriska cytokiner, kan spridas från den kroniska parodontala lesionen till blodcirkulationen. Detta kan leda till en systemisk inflammationsreaktion där särskilt väggarna i artärer påverkas.

Det finns nu många studier som visar på ett samband mellan parodontit och hjärt-kärlsjukdomar. Vi kommer troligen inte närmare gätans lösning enbart genom att upprepa dessa studier även om fler patienter inkluderas och andra analyser genomförs. Troligen kan endast interventionsstudier svara på frågan om det råder ett direkt orsakssamband mellan de båda sjukdomsgrupperna. Genom att behandla parodontal sjukdom och studera behandlingens påverkan på aterosklerosutveckling bör det vara möjligt att besvara flera av de viktiga återstående frågorna. Sådana studier pågår nu på olika håll i världen.

En kritisk faktor för skadlig utveckling av ateroskleros är blodproppsbildning i blodkärlen. Blodpropparna kan bildas när ytskiktet i blodkärlet brister och underliggande vävnad exponeras. Det skadade blodkärlet lagas helt enkelt genom att en «sårskorpa» bildas, i detta fall en blodpropp. Inom aterosklerosforskningen diskuteras nu om det är den totala infektionsbelastningen som driver den inflammationsreaktion som orsakar bristningen i endotelskiktet. Möjligen kan det i stället vara en infektion med specifika mikroorganismer som orsakar den kritiska skadan i artärväggen. Det är tänkbart att parodontal infektion kan vara av betydelse i båda dessa förklaringsmodeller. Framtida forskning får ge svaren.

Varför ger olika studier olika resultat?

Det kan te sig förbryllande att olika forskningspublikationer redovisar olika, ibland motstridiga resultat. Även om det inte föreligger signifikans för samband i en studie, betyder det inte att inget samband kan råda. Materialet till de flesta studier som visar, eller inte visar, samband mellan hjärtsjukdomar och parodontit har ursprungligen inte samlats in för att undersöka hypotesen att orala sjukdomar och allmän hälsa har ett samband. Ofta görs en ny bearbetning av gamla uppgifter, som insamlats för något annat ändamål. Av den anledningen är forskarna bundna av de variabler som användes då materialet ursprungligen samlades in, för nästan 30 år sedan (NHANES-studien).

Som tidigare nämnts, har parodontit och CVD registrerats på olika sätt inom de föreliggande studierna. I vissa studier redovisas medelvärden av sonderingsmått, i andra används sammanlagda index för all oral infektion och åter andra använder patientens egna uppgifter från självrapporterad hälsa (22). Både parodontit och hjärt-kärlsjukdomar har mycket starka samband med rökning. Om inte resultaten har kompenserats för rökningens betydande påverkan, kan det innebära att ett felaktigt samband redovisas. Det är således viktigt att hänsyn tas till rökning och andra samverkande faktorer vid beräkning och redovisning av resultat, så är inte alltid fallet (23).

Det eventuella orsakssambandet mellan parodontit och hjärt-kärlsjukdomar är fortfarande kontroversiellt och många frågor återstår ännu att besvara. Det finns i dag inget vetenskapligt underlag som stöder att tänder extraheras på grund av ett möjligt samband mellan parodontit och hjärt-kärlsjukdomar. Däremot är det liksom tidigare väsentligt att minska lokal infektion och inflammation.

Infektiös endokardit

Nästan alla kliniska åtgärder inom parodontologi leder till att bakterier svämmar ut i blodbanan. Hos speciella riskpatienter, särskilt dem med tidigare infektiös endokardit (IE) och reumatiska klaffdefekter, protetiska hjärtklaffar och medfödda missbildningar i hjärtat, föreligger en ökad risk för att sådana bakteriemier ska orsaka IE, som är en infektion av hjärtats endotelbeklädnad (24). Endotelet blir således säte för växt av bakterier, som tränger in i mikroskopiska defekter i ytan. Incidensen av IE i västvärlden har ökat under senare år. Den är omkring 1 till 5 fall per 100 000 invånare och år (25–28). Sjukdomen är allvarlig och leder till döden, om den inte behandlas. Även med bästa medicinska behandling är mortaliteten 15–50 procent (29–32). Undersökningar har visat att mer än 50 procent av fallen orsakas av streptokocker, vanligen viridans-streptokocker, som utgör en väsentlig del av munnens normalflora (33–35). Andra orala bakterier har också isolerats i blodprov från endokarditpatienter. Det rör sig bland annat om en rad parodontalt patogena bakterier, bland dessa *Actinobacillus actinomycetemcomitans* och *Fusobacterium nucleatum*. Fiehn et al. (36) påvisade genom ribotypning fullständig identitet mellan isolat från blod och dentalt plack. Detta var det slutliga beviset för att orala bakterier kan försäkra IE.

Det är dock fortfarande ett kontroversiellt område, med heta debatter mellan tandläkare, mikrobiologer, hjärtläkare och andra. Den spontana bakteriemi som uppträder i samband med patientens egna munhygienåtgärder verkar vara mer trolig som orsak till IE, än enstaka professionella åtgärder vid parodontitbehandling. Värdet av antibiotikaproylax är osäker och svår att bevisa. Risken att dö av allergisk reaktion mot penicillin kan vara större än risken att dö i IE. (22).

Fortfarande anses dock förebyggande med systemiskt antibiotikum vara avgörande vid tandbehandling med risk för bakteriemi hos denna patientgrupp. Vanligtvis består den profylaktiska behandlingen av en hög dos amoxicillin strax före det odontologiska ingreppet (37, 38). Dessutom bör riskpatienter ha optimal munhygien för att minimera den gingivala inflammationen.

Graviditet

Nya studier visar att parodontit hos den gravida kvinnan kan medföra ökad risk för prematur födsel (*preterm birth* (PTB)) eller barn med för låg födelsevikt. Om barnet föds före graviditetsvecka 37 räknas det som prematurt enligt WHO's definition. Barn som föds med en vikt under 2 500 gram har «låg födelsevikt». PTB är en av de främsta orsakerna till perinatal död och långvarig sjukdom. Förekomsten av PTB i USA är 11,6 procent, vilket är dubbelt så högt som i Danmark, Sverige och Finland (4–6%). Barn som är 32 veckor eller mindre vid födseln svarar för flest neonatala dödsfall och rubbningar. PTB är den viktigaste orsaken till långvariga neurologiska sjukdomar. En ökad förekomst av cerebral pares (CP) har observerats bland de mycket för tidigt födda barnen. För aktuell medicinsk litteraturöversikt inom avsnittet som handlar om graviditet hänvisar vi till Jacobsson (39).

Sedan början av 1980-talet har en övertygande mängd studier visat på ett starkt samband mellan infektion i fosterhinnorna och förekomst av proinflammatoriska cytokiner i fostervattnet. Det är känt att en inflammationsreaktion i fostersäcken leder till frisättning av ämnen såsom prostaglandiner, som leder till sammandragningar av livmodern och förlossning. Infektioner beräknas orsaka upp till 30 procent av PTB. Dessa infektioner kan antingen vara kliniskt uppenbara eller subkliniska, vilket är mer vanligt. Etiologin till PTB är komplicerad och multifaktoriell och den exakta bakomliggande orsaken i varje enskilt fall är mycket svår att klargöra. Det finns ännu mycket begränsad kunskap om sambanden mellan PTB och parodontit.

En systematisk litteraturöversikt (40) redovisar mycket sparsamma bevis för detta tänkbara samband. Det är samtidigt svårt att bortse från de uppgifter som redovisas av López et al. (41). I deras studie ingick 351 gravida kvinnor indelade i test- och kontrollgrupp. Testgruppen genomgick parodontalbehandling före 28:e graviditetsveckan, medan kontrollgruppen fick motsvarande behandling först efter förlossningen. Förekomsten av PTB i testgruppen var 1,84 procent och i kontrollgruppen 10,11 procent (odds ratio (OR) 5,49). Statistisk analys visade att parodontit var den faktor som visade starkast samband med PTB (OR 4,70). Andra faktorer som också hade statistiskt säkerställd påverkan var tidigare PTB (OR 3,98), mindre än sex mödravårdsbesök (OR 3,70) och låg viktökning hos den gravida kvinnan (OR 3,42).

Författarna drar slutsatsen att parodontit tycks vara en oberoende riskfaktor för PTB. Behandling av parodontit minskar påtagligt förekomsten av PTB hos denna grupp gravida kvinnor. Sambandet skulle kunna knytas till den parodontala infektionen och inflammationen.

Vid utsvämning av gramnegativa anaeroba bakterier hos den gra-

vida kvinnan kan dessa transporteras med blodet till fostersäcken och leda till en inflammationsreaktion med produktion av en kaskad inflammationsmediatorer. Dessa substanser kan i sin tur orsaka att förlossningsarbetet påbörjas innan fostret är färdigutvecklat. Det är också möjligt att inflammationsämnen som frisätts lokalt i den parodontala vävnaden kan transporteras till fostersäcken och anrikas i fostervattnet. Där bidrar den ökade nivån av inflammationsmediatorer till en för tidig utdrivning av fostret.

Diabetes mellitus

Diabetes betyder «passera igenom» och syftar på den stora mängd vätska som transporteras genom kroppen vid sjukdom. I vanligt tal kallar vi ofta diabetes mellitus för «sockersjuka». Diabetes är en kronisk metabol sjukdom som karaktäriseras av absolut eller relativ brist på hormonet insulin. Insulin stimulerar upptaget av glukos (druvsocker) i cellerna. Brist på insulin innebär förändringar i metabolismen av kolhydrater, fett och protein. Långvarigt förhöjd nivå av blodsocker kan leda till olika komplikationer, framför allt i blodkärlen angiopati och neuropati. Diabetes förekommer i två huvudformer (typ 1-diabetes och typ 2-diabetes) som har olika orsaker men åtminstone delvis likartade symtom

Diabetes är vanligt förekommande och räknas som en folksjukdom. Av okänd anledning är typ 1-diabetes globalt sett vanligast i Finland och Sverige. Sjukdomen ökar stadigt i ett internationellt perspektiv. Detta kopplas till ärftliga faktorer och till förändrad livsstil, med bland annat ökad fetma och fysisk inaktivitet.

Diabetes typ1, ungdomsdiabetes, eller insulinberoende diabetes (*insulin dependent diabetes mellitus* (IDDM)), drabbar oftast unga människor. Omkring 10 procent av samtliga diabetespatienter har denna sjukdomsform. Dessa patienter måste behandlas med insulin för att överleva.

Diabetes typ2, åldersdiabetes, eller icke insulinberoende diabetes (*non insulin dependent diabetes mellitus* (NIDDM)) drabbar oftast äldre och överviktiga personer. Typ2-diabetes är den vanligaste formen av sjukdomen med omkring 90 procent av alla diabetesfall i Skandinavien. Denna patientgrupp är vanligen inte beroende av insulin.

Det finns i dag inga möjligheter att bota eller förebygga typ 1-diabetes. Behandlingen av denna sjukdomsform har dock blivit avsevärt förbättrad under de senaste åren. För typ 2-diabetes har riskfaktorerna att utveckla sjukdomen klarlagts, vilket gör att såväl diagnos som sjukdomsförlopp bättre kan påverkas (42).

Diabeteskomplikationer

Kroniska skador i ögon, njurar, nerver och aterosklerosförändringar i de stora blodkärlen räknas som de mest förekommande komplikationerna. Numera anges också parodontit bland de långtidskomplikationer som kan uppstå. Patienter med typ1-diabetes utvecklar vanligen komplikationer först efter lång tids insulinbehandling. Patienter med typ2-diabetes har ofta haft sin sjukdom under en tid utan att känna till detta. Hos denna grupp kan komplikationer då redan ha utvecklats. Hela 40 procent har symtom på hjärt-kärlsjukdom redan då de får sin diabetesdiagnos.

Graden av diabeteskomplikationer har ett starkt samband med glukoshalten i blodet. Glykerat hemoglobin (HbA1c) är ett mått på den genomsnittliga blodsockernivån under längre tid. Diabetes mellitus sägs föreligga om fastebloodsockret är > 6,1 mmol/l uppmätt vid två separata tillfällen, eller om enstaka blodglukos («slumpglukos») är > 10,0 mmol/l. Även små förändringar av detta värde har betydelse för uppkomst av komplikationer.

Parodontit och diabetes

Ett samband mellan parodontit och diabetes, såväl typ1 som typ2, har visats i en lång rad studier. Flertalet studier är eniga om att diabetes leder till en ökad risk för parodontit.

Papapanou (6) har redovisat en metaanalys av 3 524 vuxna individer med typ2-diabetes. Denna analys visar att diabetespatienter hade dubbelt så stor risk att få parodontit, jämfört med friska kontroller. I den stora epidemiologiska studien NHANES III redovisas att av individer med diabetes hade 17,3 procent också parodontit. Av dem som inte uppgav sig ha diabetes hade 9 procent parodontit. Det innebär att resultaten från dessa stora studier liknar varandra, med dubbelt så många parodontitfall bland patienter med diabetes.

I en aktuell svensk undersökning (43) redovisades att 45 procent av individer med typ2-diabetes hade avancerad parodontit jämfört med 23 procent i kontrollgruppen. En intressant observation i Sandbergs avhandling (44) var att 85 procent av individerna med diabetes typ-2 inte kände till sambandet mellan diabetes och munhälsa.

I mars 2001 hade NIH/NIDCR (National Institute of Health/National Institute of Dental and Craniofacial Research) i USA ett «State of the Science»-symposium som handlade om parodontit och allmänsjukdomar. Vid detta symposium redovisades 31 publicerade vetenskapliga studier som undersökt samband mellan blodsockernivå och parodontalt status. Av dessa påvisade 19 studier ett sådant samband.

Thorstensson et al. (45) studerade förekomsten av komplikationer hos diabetiker med grav parodontit. Hjärt-kärlsjukdom hos diabetiker hade utvecklats i 66 fall under studietiden (6 år). I kontrollgruppen registrerades 9 sådana komplikationer under motsvarande tid. Andra undersökningar visar också att patienter med andra komplikationer också har ett sämre parodontalt status.

Vid ett seminarium om oral hälsa och allmänsjukdomar i december 2002 redovisade Gustafsson från Karolinska institutet en litteraturgenomgång av diabetes och parodontit. En sammanställning från detta seminarium har publicerats (46). Genomgången visade att fyra studier redovisar förbättrad diabetessituation efter parodontal vård, angivet som minskat insulinbehov eller reduktion av HbA1c. Kombinationsbehandling med antibiotika (tetracyklin) visade bäst resultat. Fem studier visade ingen, eller liten effekt.

I ingen av dessa studier användes tetracyklin. Det förtjänar påpekas att också en liten förändring i HbA1c kan betyda att komplikationerna minskar. Kanske är vi alltför restriktiva med användning av antibiotika vid behandling av parodontit hos diabetiker. En förändrad behandlingsstrategi fordrar dock fler kontrollerade studier.

Diabetes påverkar parodontit

Diabetespatienten har ett nedsatt försvar mot infektioner. Troligen beror detta på försämrad leukocytfunktion och sämre förmåga till reparation av vävnadsskador. Detta kan bero på att de små blodkärlen uppvisar defekter. Det är således möjligt att både den parodontala infektionen och inflammationen påverkas hos diabetiker.

Vid förhöjd nivå av blodglukos binds glukosen till proteiner och lipoproteiner och det bildas så kallade *advanced glycosylation end products* (AGE). När AGE binds till sin receptor (RAGE) på endotelceller ökar permeabiliteten i blodkärllets vägg. Samtidigt ökar uttrycket av vcam-1 (*vascular cell adhesion molecule*) i kärlväggen. När samma sak sker på monocyter ökar produktion och frisättning av vissa proinflammatoriska signalsubstanser såsom TNF- α , IL-1 β och PGE₂. Detta leder till nedsatt frisättning av tillväxtfaktorer från makrofager och minskad syntes av kollagen från fibroblaster. Sammantaget leder detta till en överdriven inflammationsreaktion och en minskad regenerativ förmåga (47).

Parodontit påverkar möjligen diabetes

Hos diabetiker med kronisk parodontit medför den parodontala infektionen att cytokinfrisättningen ökar. Ökad koncentration av TNF- α och IL1- β kan leda till förhöjda blodfetter. IL1- β kan också skada insulinproducerande celler i bukspottkörteln, pancreas, genom att orsaka apoptos (programmerad celdöd). IL1- β är även direkt cytotoxiskt för B-celler i pancreas.

Sammantaget kan effekten bli dubbelriktad. Dels ökad destruktion av parodontal vävnad. Dels ökade komplikationer för den redan sjukdomsbelastade diabetikern. Flera undersökningar har visat att behandling av parodontit kan reducera behovet av insulin (48, 49) och att grav parodontit är associerad med flera kardiovaskulära komplikationer (45) och ökad risk för sämre kontroll av glykemin. Detta kan förbättras efter framgångsrik parodontalbehandling (49–51).

Parodontit och pneumoni

Pneumoni är en infektion av lungparenkymet. Sjukdomen förorsakas av bakterier eller andra mikroorganismer. Bakteriell pneumoni hos vuxna orsakas oftast av aspiration av bakterier från munhåla och svalg hos en värdorganism med otillräckligt immunförsvar. Därmed kan också parodontala bakterier innebära en möjlig risk för infektionen. De pneumonier som uppträder i sjukhusmiljöer har en hög mortalitet (52, 53). Det har visats att orofaryngeal kolonisering med potentiella respirationsvägspatogener ökar under sjukhusvistelse (54, 55). Otillräcklig munhygien, som typiskt kan ses hos patienter i allvarlig sjukdomskris, kan således vara predisponerande för luftvägsinfektion, därför att dentalt plack kan tjäna som reservoar för luftvägspatogener.

Hos patienter på en intensivvårdsavdelning har sådana patogener identifierats i dentalt plack hos 65 procent mot endast 16 procent hos patienter på tandläkarmottagning (56, 57). Flera parodontalt patogena bakterier, däribland *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium* och *Capnocytophaga* har identifierats från individer med pneumoni (58, 59).

På liknande sätt har också respirationsvägspatogener, bland dessa *Enterobacteriaceae* (60, 61) och *S. aureus* (62) isolerats från subgingivalt plack. Det har också rapporterats att mikroorganismer som är involverade i variga (suppurerande) anaeroba respirationsvägsinfektioner med betydande mortalitet vanligen kommer från tandköttsfickor (63). Hospitaliserade patienter och sjukhemsboende med tänder får oftare aspirationspneumoni än tandlösa (64). Särskilt hos äldre med nedsatt hälsa, dålig munhygien och proteser kan svampinfektioner utgöra en allvarlig risk för luftvägsinfektioner. Det finns således goda grunder till att försöka förebygga gingivit och parodontit och behandla svampinfektioner hos kritiskt sjuka patienter på sjukhus och sjukhem.

Parodontit och reumatoid artrit

Vissa sjukdomskaraktäristika är gemensamma vid både parodontit och reumatoid artrit. Vid båda dessa sjukdomar ses lokal nedbrytning av ben och bindvävnad som följd av en kronisk inflammatorisk process. Vid denna inflammationsprocess frisätts cytokiner från inflammationscellerna i det påverkade området och celler i regionen stimuleras till att syntetisera matrixmetalloproteinaser. Vid båda sjukdomarna spelar dessa substanser en framträdande roll (65–69). Det kan tänkas att samma genetiska faktorer kan vara avgörande för sjukdomsutvecklingen i båda fallen.

En nyare studie har visat att patienter med långvarig reumatoid artrit hade ökad gingival blödning, djupare tandköttsfickor och mera fösteförlust än kontrollpatienter (70). Studien innehöll kontroll för

relevanta riskfaktorer som munhygien, rökning, ålder och kön. Motsvarande fynd har gjorts också i en annan undersökning (71). Där fann man att patienter med moderat till svår parodontit hade mera svullna leder. Det finns dock studier som inte har funnit något samband (72). Flera undersökningar behövs således för att visa om det finns någon gemensam bakgrund till de två sjukdomarna.

English summary

Klinge B, Holmstrup P.

Periodontitis and general diseases

Nor Tannlegeforen Tid 2004; 114: 72–9.

The mouth is a part of the body. This statement sounds almost ridiculous and self evident, but traditionally, from professional, educational and legal perspectives, the mouth has been considered to be separate from the rest of the body. It may now appear obvious that infections and inflammations in the oral tissues can also exert an effect on distant organs in the rest of the body. More than a hundred years ago a movement began in which localized infections in the mouth (focal infections) were believed to cause many types of general diseases including brain abscesses, tuberculosis and syphilis. Based on this belief, millions of teeth were extracted. As scientific methods and thinking in medicine and dentistry gradually evolved, the focal infection doctrine was abandoned.

During the last decade interest has again focussed on the relation between oral infections and general health. This time the association seems to be more well-founded. Both analytical epidemiology and molecular biology have proven the association to be significant. In this review we report the current thinking on the association between oral health, cardio-vascular diseases, infectious endocarditis, premature (preterm) birth, diabetes, pneumonia and rheumatoid arthritis. It should, however, be emphasised that no cause-effect relationship has yet been shown between oral diseases and general health.

Referenser

1. Carranza F, Shklar G. History of periodontology. Illinois: Quintessence; 2003.
2. Valtonen VV. Role of infection in atherosclerosis. Am Heart J 1999; 138: 431–3.
3. Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen MS, Asikainen S. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infection and stroke. Clin Infect Dis 1998; 26: 719–34.
4. Taubes G. Does inflammation cut to the heart of the matter. Science 2002; 296: 242–5.
5. Papapanou PN. Periodontal diseases: Epidemiology. Ann Periodontol 1996; 1: 1–36.
6. Hugoson A, Norderyd O, Slotte C, Thorstensson H. Distribution of periodontal disease in a Swedish adult population 1973, 1983 and 1993. J Clin Periodontol 1998; 25: 542–8.
7. Statistics – Health and Medical Care, Yearbook of Health and Medical Care 2000. The National Board of Health and Welfare. Engholm G, editor. Stockholm: Norstedts; 2000.
8. MacKenzie RS, Millard HD. Interrelated effects of diabetes, arteriosclerosis and calculus on alveolar bone loss. J Am Dent Assoc 1963; 66: 192–8.
9. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. J Periodontol 2000; 71: 1554–60.
10. Kuramitsu HK, Kang I-C, Qi M. Interactions of *Porphyromonas gingi-*

- valis* with host cells: Implications for cardiovascular diseases. *J Periodontol* 2003; 74: 85–9.
21. Beck JD, Offenbacher S, Williams R, Gibbs P, Garcia R. Periodontitis: A risk factor for coronary heart disease? *Ann Periodontol* 1998; 3: 127–41.
 22. Seymour RA, Preshaw PM, Thomason JM, Ellis JS, Steele JG. Cardiovascular diseases and periodontology. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 279–92.
 23. Offenbacher S, Champagne CCME, Beck JD. Systemic effects of periodontal diseases. In: Wilson TG, Kornman KS, editors. *Fundamental of periodontics*. 2nd ed. Illinois: Quintessence; 2003. p. 228–37.
 24. Durack DT. Infective and noninfective endocarditis. In: Hurst JW, Schlant RC, editors. *The heart arteries and veins*. 7th ed. New York: McGraw; 1990. p. 1230–55.
 30. Janatuinen MJ, Vanttinen EA, Rantakokko V, Nikoskelainen J, Inberg MV. Prosthetic valve endocarditis. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 25: 127–32.
 31. Douglas IL, Cobbs CG. Prosthetic valve endocarditis. In: *Infective endocarditis*. New York: Raven Press; 1992. p. 375–96.
 33. Bayliss R, Clarke C, Oaklay CM, Somerville W, Whitfield AG, Young SE. The microbiology and pathogenesis of infective endocarditis. *Br Heart J* 1983; 50: 513–9.
 36. Fiehn N-E, Gutschik E, Larsen T, Bangsborg JM. Identity of blood isolates and oral isolates from two patients with infective endocarditis. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1399–401.
 37. Asikainen S, Dahlén G, Klinge B, Olsen I, Westergaard J. Antibiotika vid parodontala behandlingar. *Tandläkartidningen* 2002; 94: 26–33.
 38. Durack D. Antibiotics for prevention of endocarditis during dentistry: Time to scale back? *Ann Intern Med* 1998; 129: 829–30.
 39. Jacobsson B. Infectious and inflammatory mechanisms in preterm birth and cerebral palsy (thesis). Göteborg; 2003.
 40. Madianos PN, Bobetsis GA, Kinane DF. Is periodontitis associated with an increased risk of coronary heart disease and preterm and/or low birth weights. Review. *J Clin Periodontol* 2002; 29 (Suppl 3): 22–36.
 41. López NJ, Smith PC, Gutierrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: A randomized controlled trial. *J Periodontol* 2002; 73: 911–24.
 42. Hellerström C, Kaj G, Dock A-M, Cederquist E, Wallberg-Henriksson H. Diabetes, Aktuell medicinsk forskning. Stockholm: Vetenskapsrådet; 2002.
 43. Sandberg GE, Wikblad KF. Oral health and health-related quality of life in type 2 diabetic patients and non-diabetic controls. *Acta Odontol Scand* 2003; 61: 141–8.
 44. Sandberg G. Oral health and diabetes. Studies on health and oral self-care in subjects with type 2 diabetes (thesis). Uppsala University; 2002.
 45. Thorstenson H, Kuylenstierna J, Hugoson A. Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 194–202.
 46. *ajourODONT* 2003; 1: 1–11.
 47. Salvi GE, Beck JD, Offenbacher S. PGE₂, IL-1 and TNF- responses in diabetics as modifiers of periodontal disease expression. *Ann Periodontol* 1998; 3: 40–50.
 48. Williams RC, Mahan CJ. Periodontal disease and diabetes in young adults. *JAMA* 1960; 172: 776–8.
 50. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Zambon JJ, Cummins D, Genco RJ. Response to periodontal therapy in diabetics and smokers. *J Periodontol* 1996; 67: 1094–102.
 52. Bartlett JG, O'Keefe P, Tally FP, Louie TJ, Gorbach SL. Bacteriology of hospital-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1986; 146: 868–71.
 53. Craven DE, Steger KE, Barber TW. Preventing nosocomial pneumonia: state of the art and perspectives for the 1990s. *Am J Med* 1991; 91 (Suppl 3B): 44–53.
 57. Scannapieco FA, Mylotte JM. Relationships between periodontal disease and bacterial pneumonia. *J Periodontol* 1996; 67: 1114–22.
 63. Bartlett JG. Anaerobic bacterial infections of the lung. *Chest* 1987; 91: 901–9.
 66. Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontol Res* 1993; 28: 500–10.
 71. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72: 779–87.
- Den fullständiga referenslistan kan erhållas hos författarna. Den publicerade referenslistan innehåller endast ett begränsat urval referenser.
- Søkeord for nettversjon: www.tannlegetidende.no: Allmennsykdom; Diabetes; Fokalinfeksjon; Graviditet; Hjerter- og karsykdommer; Infeksjon; Periodontitt, marginal
- Korrespondens: Björn Klinge, Karolinska Institutet, Odontologiska institutionen, Parodontologi, Box 4064, SE-141 04 Huddinge, Sverige.
E-post: Bjorn.Klinge@ofa.ki.se