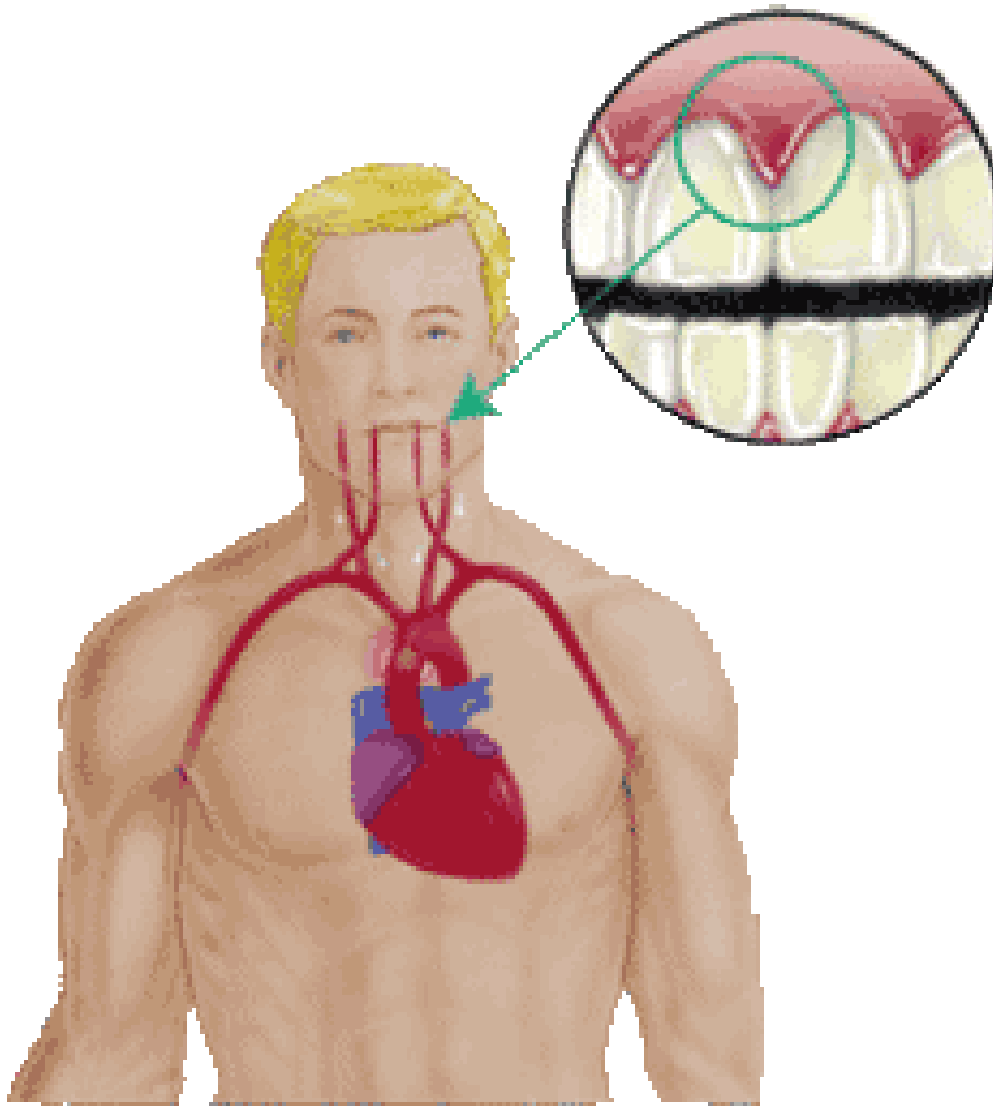


Periodontitt og hjerte- og karsykdommer



Prosjektoppgave i odontologi

Hallgeir Ulsaker, stud. odont., UiO

Fredrik Kjellebold, stud. odont., UiO

Elisabeth U. Hauge, stud. odont., UiO

Veileder: Førsteamanuensis Anne Merete Aass, Institutt for Klinisk Odontologi, avdeling for periodonti, Universitet i Oslo

Index

1) Innledning	3
Generelt om hjerte- og karsykdommer	6
Generelt om periodontitt	14
Risikobegrepet	21
2) Mål, materiale og Metode	23
3) Resultat	24
4) Diskusjon	30
Konklusjon	37
Etterord	38
5) Referanseliste	39

Innledning

Tanken om at sykdommer i munnen kan påvirke den generelle helse, har eksistert i svært lang tid. Fra steintavler fra Nineve (ca. 700 år f.Kr.) kommer et av de første kjente eksempler på en slik teori. På disse steintavlene forklares det at allmennsymptomer som feber og kvalme hos barn, kunne skyldes tannfrembrudd. (Hoffmann-Axthelm, 1981a) I 1826 forklarte Leonard Koecker i læreboken "Principles of Dental Surgery" hvordan rotrester som ikke ble fjernet både var en kilde til lokal infeksjon, men også til sekundær infeksjon i resten av kroppen. Koecker anbefalte derfor ekstraksjon av slike rotrester.

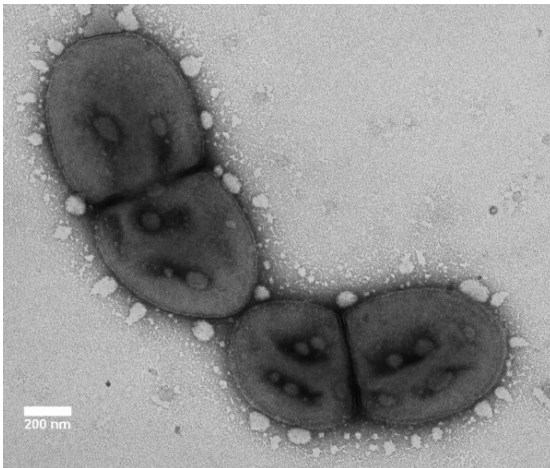
Drøye 60 år senere ble denne teorien ytterligere forklart av Sir William Hunter i 1890. (Hoffmann-Axthelm 1981b) Denne teorien ble kalt fokalinfeksjonsteorien, og vant stor støtte rundt forrige århundreskifte. Fokalinfeksjonsteorien påsto en kausal sammenheng mellom orale infeksjoner og sykdommer i ledd, nyrer, øyne, hjerteklaffer og hud. Følgelig burde tenner som var kilde til slik spredning trekkes. Utallige tenner ble trukket av profylaktiske hensyn, og stadig flere leger og tannleger begynte etter hvert å stille seg tvilende til teorien. (Morrey 1951) I 1940 hevdet Reiman og Havens at fokalinfeksjonsteorien ikke var vitenskaplig bevist og at den fordelaktige effekten en slik fjerning av tenner av og til gav, ble mer enn veid opp for av de negative effektene en slik behandling medførte. (Reimann og Havens 1940). Utover 1940 og 50-tallet falt fokalinfeksjonsteorien stadig i aktelse, og introduksjonen av antibiotika gjorde at profylaktisk fjerning av tenner også ble overflødiggjort som et middel i kampen mot bakterielle infeksjoner.

I 1963 observerte Mackenzie og Millard en sammenheng mellom periodontitt og aterosklerose, men disse funnene ble ikke fulgt opp av andres studier før på 1980-tallet. I de siste 15 årene har det vært stor forskningsaktivitet for å undersøke mer om denne påståtte sammenhengen.

For øyeblikket er det to hovedhypoteser om hvordan periodontitt kausalt kan påvirke utviklingen av hjerte- og karsykdommer.

Den ene hypotesen går ut på at periodontale patogener sprer seg via blodbanen, fester seg i åreveggen, og dermed er med på å initiere dannelsen av aterosklerotiske plakk.

Bakteriene i åreveggen vil tiltrekke seg immunceller, spesielt makrofager, som igjen vil være med i plakkdannelsen. Mekanismen i plakkdannelsen er beskrevet i avsnittet om hjerte- og karsykdommer. Orale bakterier kommer over i blodbanen via små bakteremier som utløses av ulike belastninger, slik som tygging, tannpuss, bruk av tanntråd og lignende. Pasienter med periodontitt vil hyppigere få slike små bakteremier, siden de ofte har økt gingival blødningstendens. I tillegg påstås det at bakteriene i ”perio-bakteremier”, og da spesielt *Porphyromonas gingivalis* (P.g.)(Figur 1), lettere utløser immunreaksjonene som fører til dannelse av aterosklerotiske plakk (Geerts et al. 2004).



Figur 1: *Porphyromonas Gingivalis*

<http://www.pgingivalis.org/images/6-23-98.W50BEI.0014-1-1.jpg>

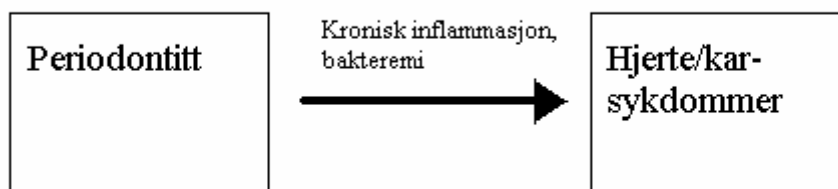
Flere studier (Cairo et al. 2004, Fiehn et al. 2005, Chiu 1999, Haraszthy et al. 2000) har forsøkt å finne spor etter orale bakterier i aterosklerotiske plakk, og noen har funnet det (Chiu 1999, Haraszthy et al. 2000), andre ikke (Cairo et al. 2004, Fiehn et al. 2005). I en studie (Cairo et al. 2004) prøvde de via PCR å finne orale bakterier både i munnhulen og i aterosklerotiske plakk fra samme pasienter, for å se om det var de samme bakteriene. Det ble funnet bakterier i lommene, men ikke i det aterosklerotiske plakk. En annen studie (Kozarov et al. 2005) har klart å finne levende bakterier av oral opprinnelse i aterosklerotisk plakk.

Noen studier (Pussinen et al. 2004a, Pussinen et al. 2004b) har sammenlignet blodverdiene av antistoff (IgG og IgA) rettet mot *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (A.a.) og *Porphyromonas gingivalis* (P.g.). I den ene studien fant de en assosiasjon mellom forhøyede blodverdier av antistoffer mot de nevnte bakteriene og slag (Pussinen et al. 2004a), i den andre studien fant de en assosiasjon mellom høye IgA-verdier mot *Porphyromonas gingivalis* og hjerteinfarkt (Pussinen et al, 2004b). Et høyt nivå av antistoffer, også kalt immunoglobuliner (Ig), mot en mikrobe, tyder på et spesifikt immunsvaret mot denne mikroben.

Den andre hypotesen går mer på inflammasjonsaspektet ved periodontitt, og ikke på infeksjonsaspektet. Her foreslås det at den kausale sammenhengen mellom periodontitt og hjerte- og karsykdommer skyldes at periodontitt induserer systemiske reaksjoner på kronisk inflammasjon, som igjen induserer dannelsen av aterosklerotisk plakk via økt stimulering av inflammasjonsceller. Studiene som har forsøkt å kartlegge dette (Taylor et al. 2006, Elter et al. 2006, D' Aiuto et al. 2004, Buhlin et al. 2003a, Persson et al 2005.), har målt blodverdiene av inflammasjonsmarkører. I denne studien vises det en assosiasjon mellom forhøyet høysensitivt C-reaktivt protein (hsCRP) og periodontitt, og mellom hsCRP og hjerte- og karsykdommer (Persson et al. 2005).

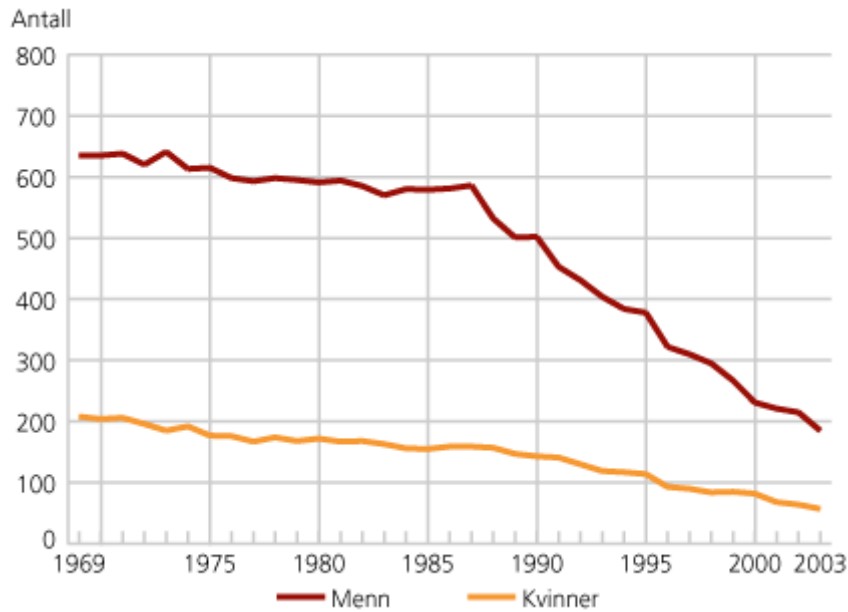
CRP er en del av det uspesifikke immunforsvaret, og måling av CRP gjøres rutinemessig i sammenheng med utredning av infeksjonssykdom, siden det fins enkle tester for å måle blodverdien av CRP, og fordi endringer i CRP speiler sykdomsutviklingen.

En annen studie (Buhlin et al. 2003a) viser at det er en assosiasjon mellom periodontitt og lave verdier av "high density lipoproteines" (HDL). HDL blir grundig forklart i avsnittet om hjerte og –karsykdom.



Generelt om hjerte- og karsykdommer

Hjerte- og karsykdommer er den ledende dødsårsaken i Norge, og stod i 2003 for 16623 dødsfall (39 % av alle dødsfall). Dette er likevel en nedgang fra tidligere år, og antallet dødsfall forårsaket av hjerte- og karsykdommer er stadig synkende (Graf 1).



Graf 1: Aldersstandardisert dødelighet. Iskemisk hjertesykdom. 40-74 år. 1969-2003. Per 100000 innbyggere

<http://www.ssb.no/emner/03/01/10/dodsarsak/>

Hjerte- og karsykdommer kan deles inn i to hovedkategorier: Sykdommer i hjertets egen blodtilførsel (iskemisk hjertesykdom) og sykdommer i blodårene i hjernen (cerebrovaskulær sykdom) (Bjørndal 2003)

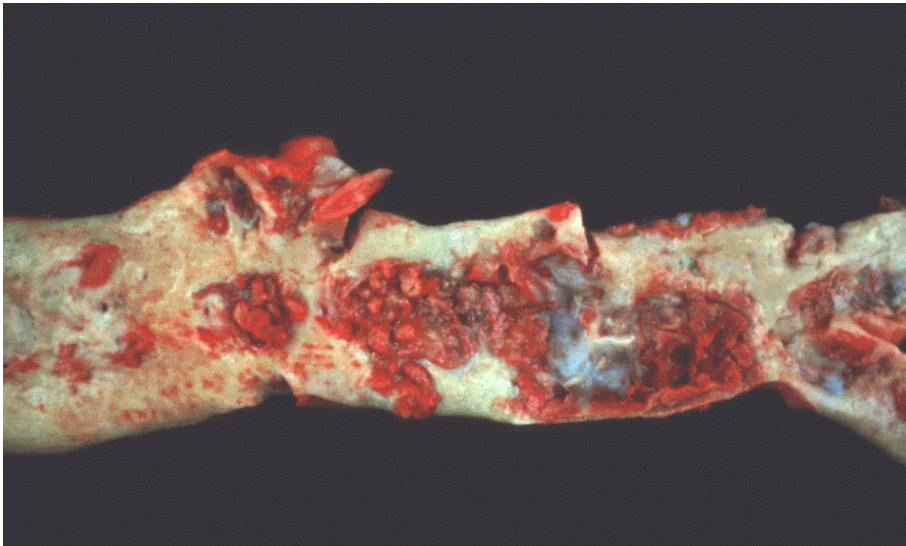
Genetisk opphav, kjønn, alder, diett og røyking er i den vestlige verden hovedårsak til slag og koronar arteriell sykdom (eng. Coronary Arteriel Disease, CAD) CAD er per i dag den største årsaken til dødsfall i industriland. (Murray and Lopez 1996, Okrainec et al. 2004).

Aterosklerose

Aterosklerose er en kronisk inflammatorisk sykdom i arteriene, forårsaket av genetiske og miljømessige faktorer (Fruchart et al. 2004), og skyldes opphoping av lipider og fibrøse elementer, kalt aterosklerotiske lesjoner, i de store arteriene. (Lusis et al. 2004). Disse lesjonene kalles for "fatty streaks", intermediære fibrøse lesjoner eller for fremskredne kompliserte lesjoner etter hvor langt i utviklingen de er kommet. (Ross 1995).

Selv om kompliserte lesjoner kan bli så store at de blokkerer blodstrømmen, er dannelsen av en trombe eller en blodpropp den største komplikasjonen. En trombe eller en blodpropp skyldes erosjon eller ruptur av lesjonen. (Lusis et al. 2004).

Ruptur av plakk (kompliserte lesjoner) fører til trombose, noe som er en akutt klinisk hendelse som kan føre til død, eller permanent ødeleggelse i form av hjerteinfarkt eller slag. Infarkt er lokal celledød fordi pulsåren til området er blitt tett. Dette kan skyldes en blodpropp dannet på stedet (trombe) eller som er ført dit fra et annet sted (emboli), eller ved at åren gradvis tettes til ved forkalkning (arteriosklerose). Infarkt kan opptre i hjernen, nyrene og hjertet (Fuster et al. 1992) (Figur 2).



Figur 2: Aterosklerose

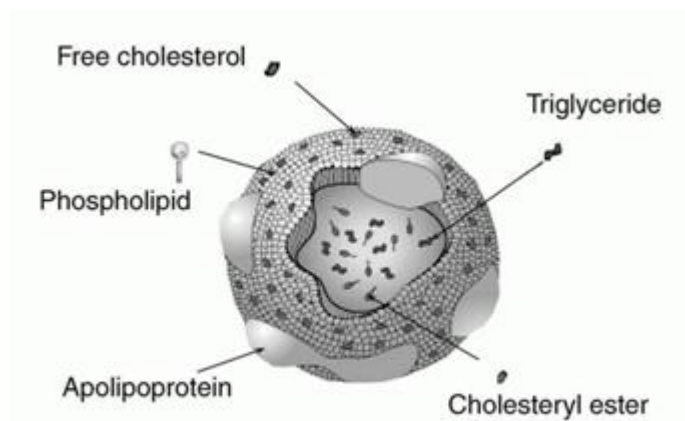
<http://www.med.uottawa.ca/patho/cardio/complicatedathero.gif>

Aterosklerose og CAD er normalt et resultat av en usunn livsstil, men enkelte personer kan være genetisk predisponert selv om de lever et sunt liv. Inflammasjon synes å spille en nøkkelrolle i aterosklerose, og blir vurdert til å være den primære risikofaktoren (Ross et al. 1999).

Bare halvparten av pasientene med aterosklerose har hyperlipidemi, som er den sekundære risikofaktoren (Mullenix et al. 2005).

Kolesterol er en godt kjent risikofaktor for CAD, selv blant den alminnelige befolkning. Høye plasmakonsentrasjoner av kolesterol (> 160 mg/dl) øker risikoen for utvikling av aterosklerose (Fuster et al. 1992).

Fordi lipider er delvis løselige i vann, blir de transportert i form av lipoproteiner. I blodet blir kolesterol i hovedsak transportert i form av kolesterol estere (KE) i forbindelse med lipoproteiner. Lipoproteiner er globulære, micelle-lignende partikler som består av en nonpolar kjerne av triacylglyseroler (TG) og KE, omringet av en amfifil proteinkappe, fosfolipider og kolesterol (Delvin 2002)(Figur 3).



Figur 3: Lipoprotein

<http://www.cholesterin-1.de/risikofaktoren/index-Dateien/image007.jpg>

Lipoproteiner er klassifisert i fem forskjellige kategorier avhengig av deres funksjon og fysiske egenskaper; kylomikroner, very low density lipoproteins (VLDL), intermediate

density lipoproteins (IDL), low density lipoproteins (LDL) og high density lipoproteins (HDL). Kylomikroner transporterer TG fra kosten og kolesterol fra tarmen, til vevene. VLDL, LDL og IDL transporterer endogene TG og kolesterol fra leveren til vevene. HDL transporterer endogent kolesterol fra vevene til leveren, samt har flere viktige antiatherogene egenskaper (Delvin 2002).

Flere av faktorene som fører til vaskulær skade er blitt identifisert. Hyperlipidemi, forhøyede nivåer av homocysteine, sigarettøyking, virus infeksjoner og oksiderte lipider og proteiner (spesielt oksidert LDL (ox-LDL) (Clinton og Libby 1992) er noen av disse. Celler i arterieveggen utskiller selv oksidanter som igjen kan oksidere LDL (Witztum og Steinberg 1991).

Det er velkjent at høye nivåer av low-density lipoprotein kolesterol (LDL-C) og lave nivåer av high-density lipoprotein kolesterol (HDL-C) spiller en stor rolle i utviklingen av aterosklerose (Castelli et al. 1986, Castelli et al. 1992).

På den andre siden har mange studier vist at høye verdier av HDL-C er assosiert med en lavere risiko for CAD (Gordon og Rifkind 1989, Assman et al. 1996). HDL hindrer apoptose av vaskulære endoteliale celler (EC), som antas å være en av grunnene til at skadet endotel bidrar til varierende grad av inflammasjon og nedsatt kardiovaskulær funksjon. Det være seg endotel permeabilitet, blodplateaggresjon, proliferasjon av glatte muskelceller og økt koagulasjon. HDL har vist seg å beskytte mot apoptose stimulert av vekstfaktorer eller cytokiner (Nofer et al. 2001, Sugano et al. 2000).

LDL fører i seg selv ikke til aterosklerose, men ved høye plasmanivåer av LDL og ved LDL metabolisme i monocytter og i endoteliale celler, forbrukes antioksidanter. Dette resulterer i en mild oksidasjon av LDL. LDL kan også bli oksidert på andre måter, f.eks. av cellulære enzymer (Jialal og Devaraj 1996). De inflammatoriske egenskapene til lipoproteiner stammer fra det faktum at de kan indusere aktivering av endoteliale celler og få dem til å presentere adhesjonsmolekyler, som vaskulært celleadhesjonsmolekyl-1 (VCAM-1) og intercellulært adhesjonsmolekyl (ICAM), på celleoverflaten (Smith 1998). Sirkulerende monocytter og T-lymfocytter binder seg til disse adhesjonsmolekylene og

vandrer deretter inn i arterieveggen (Schmitz et al. 1998). Endoteliale celler spiller også en viktig rolle i den inflammatoriske prosessen. Dysfunksjon og/eller skade på endotelet trigger et stort antall av reaksjoner som fremmer aterosklerose. Dette være seg endotelpermabilitet, blodplateaggresjon, leukocyt adhesjon og generering av cytokiner (Langheinrich og Bohle, 2005).

C-reaktivt protein (CRP) er en risikofaktor for aterosklerose, og har samtidig en proinflammatorisk effekt (Wadham et al. 2004). Skade eller sykdom på endotelet inducerer ekspresjon av cellulære adhesjonsmolekyler (CAMs), som f.eks. VCAM-1, ICAM, E-selectin og P-selectin (Blake og Ridker 2002, Calabresi et al. 2003). Dette fører til kjemotakse av monocytter og andre leukocytter som derved fester seg til endotelet og transmigrerer inn i tunica intima i åreveggen.

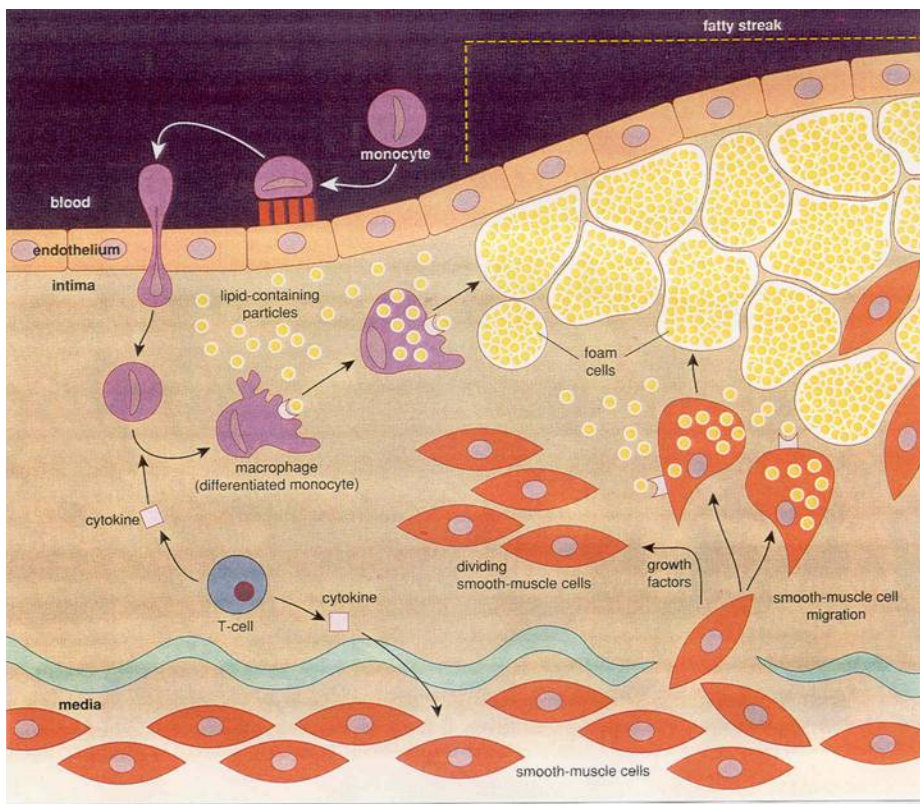
Nitrogenoksid (NO) som frigjøres fra endotel, undertrykker presentasjonen av disse adhesjonsmolekylene (Wahle 1998), men ved endotelskade og inflammasjon er nivået av NO lavere enn normalt. Nedsatt produksjon av NO øker oksideringen av LDL, som er en av de viktigste mekanismene i utvikling av aterosklerose (Steinberg et al. 1989). Svekket aktivitet eller produksjon av NO fører også til andre hendelser som fremmer aterosklerose, som vasokonstriksjon, blodplateaggregering, proliferasjon og migrasjon av glatte muskelceller, leukocyt aggregering og oksidativt stress (Endres et al. 1998). I arterienes tunica intima, proliferer og differensierer monocyttene til makrofager, som tar opp lipoproteiner og blir til skumceller (Moore et al. 2001). Aktiverte skumceller produserer vekstfaktorer og cytokiner som påvirker utviklingen av aterosklerose, blant annet ved å inducere proteaser som kan svekke den fibrøse kapselen og lede til trombose. (Hansson 2005, Jones et al. 2003).

Makrofagene modifierer LDL, noe som gjør at makrofagene forandrer reseptortype på dets overflate fra den tradisjonelle LDL-reseptoren til scavenger-reseptorer. Scavenger-reseptorer er varianter av LDL-reseptorer på makrofager som kan binde LDL som er blitt kjemisk forandret (acetyliert, oksidert) (Aviram og Fuhrman 1998, Yamada et al. 1998). En binding mellom oksidert LDL og matrix muliggjør videre lipid akkumulasjon og

transformasjon til skumceller (foam cells) (Aviram og Fuhrman 1998).

Med tiden vil skumcellene dø, og lipidinnholdet tømmes da til den nekrotiske kjernen av lesjonen (Lusis 2000). Akkumulasjon av skumceller fører til monocytt-infiltrasjon og til at glatte muskelceller migrerer og prolifererer (Shen et al. 2001, Mertens og Holvoet 2001).

Dannelsen av "fatty streaks" skyldes transport av lipoproteiner inn i arterieveggen (Young og Parthasarathy 1994) samt akkumulasjon av skumceller. "Fatty streaks" karakteriseres av lag av skumceller og lipid dråper inn i mellom glatte muskelceller (Stary et al. 1994) (Figur 4)(Tabell 1).

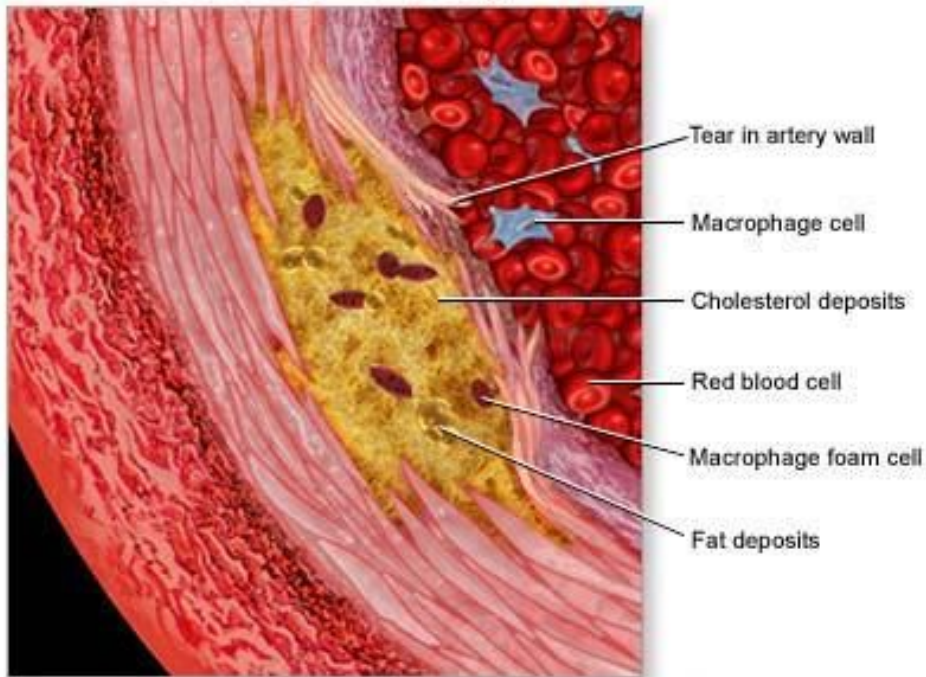


Figur 4: Mekanismene i aterosklerose

http://bme.cuny.cuny.edu/faculty/Tarbell_lab/lab%20pics/atherosclerosis.jpg

"Fatty streaks" ses ofte hos unge mennesker, men er symptomfrie, og forsvinner som regel helt med tiden (Hansson 2005). Samtidig som skumceller akkumulerer og lipoproteiner transporteres inn i arterieveggen, prolifererer glatte muskelceller og skiller ut et fibrøst lag av bindevev som omringer "fatty streaks". Dette vil med tiden forme en

mer kompleks lesjon, kalt den intermediære fibrøse kapsel (Schwartz et al. 1991). Det siste steget i aterosklerose kalles en avansert komplisert lesjon. Dette karakteriseres av kalsifikasjoner og hemoragi i plakket noe som kan lede til komplikasjoner (Schroeder et al. 1977, Waters et al. 1983) (Figur 5).



Figur 5: Tverrsnitt av aterosklerotisk arterie, med plakkruptur

http://www.cardiocheck.co.uk/mediac/400_0/media/enlarged-view-of-atherosclerosis.jpg

Tabell 1: Viser oppbygningen av aterosklerotisk plakk, med evt. utvikling til trombedannelse.

Nomenklatur	Vekstmekanisme	Begynner tidligst	Klinisk manifestasjon
<i>Trinn 1:</i> Enkelte makrofag-skumceller.	Vekst i hovedsak via lipidakkumulering	Første ti leveår	Uten kliniske funn
<i>Trinn 2:</i> Hovedsakelig intracellulær lipidopphopning.			
<i>Trinn 3:</i> Trinn 2-endringer, samt ekstracellulære lipidopphopninger		I 20-årene	Eventuelt kliniske funn
<i>Trinn 4:</i> Trinn 2-endringer og kjerne av ekstracellulære lipider.			
<i>Trinn 5:</i> Lipidkjerne og fibrotisk lag, eller multiple lipidkjerner og fibrotiske lag, eller i hovedsak kalsifisert, eller i hovedsak fibrotisk	Økt vekst av glatte muskelceller, økt kollagendannelse.	Fra 30 år og videre	
<i>Trinn 6:</i> Defekt i overflaten, hematom-hemoragi, trombe	Hematom og trombedannelse		

Modifisert etter Sary et al. 1995.

Aterosklerose er en langvarig og komplisert prosess, og få eller ingen kliniske funn er ikke ensbetydende med at sykdomsforløpet ikke finner sted.

Generelt om periodontitt

Periodontitt kan defineres som infeksjonssykdommer med nedbrytning av festet rundt tannen, dvs. tap av alveolært ben og funksjonelt periodontalt ligament med fibre. Økt festetap, registrert klinisk og røntgenologisk, forteller om pasienten har sykdommen eller ikke. Festetapet kan i ytterste konsekvens føre til at den affiserte tannen løsner og faller ut. Blødning, hevelse og rødhet er symptomer på inflammasjon, både ved gingivitt og periodontitt. Sykdommene er ofte induisert av plakk på tennene (Silness og Løe 1964).



Figur 6: Alvorlig periodontitt med plakkansamlinger

<http://www.mamagums.com/images/cardio1PerioLoesche.gif>

Allerede på 600-tallet e.Kr ble alle former for gingivale inflammasjoner beskrevet av den indiske legen Sushruta. Som behandling ble det foreslått både behandling med lakserende midler og midler for å fremprovosere brekning. Også beskjæring for å forårsake arrdannelse og påsmøring av bestemte urtepastas basert på smør eller honning, ble foreslått som behandling (Bishagratna 1911).

Pierre Fauchard beskriver for første gang sykdommen marginal periodontitt i sin andre utgave av "Le Chirurgien Dentiste, out traité des dents". I denne utgaven beskriver han sykdommen med stor presisjon og initialt som en form for skjorbuk. Senere gikk han bort fra denne etiologien og fastslo at sykdommen var av mer lokal sirkulatorisk eller humoral karakter. Fauchard var den første til å beskrive marginal periodontitt som en sykdom som

manifesterer seg på tennene og i vevene som omgir tennene. Ut fra dette konkluderte han med at marginal periodontitt først og fremst var en sykdom på kroppens utside. Han anbefalte av den grunn rensing av munn og tenner samt massasje av gingiva som den beste behandling (Fauchard 1746).

Klinisk karakteriseres periodontitt av rødhet og hevelse i gingiva, økte periodontale lommedybder, økt tannmobilitet, økt gingival blødningstendens, blødning ved sondering (BOP), blottlegging av rotfurkasjoner, gingivale retraksjoner og tannflytninger (Hansen 2004).

Den seneste klassifikasjon av de periodontale sykdommer ble utarbeidet i 1999 (Armitage 1999). Klassifikasjonen har 8 grupper indikert med romertall, der gruppe I er de gingivale sykdommer, og de resterende 7 gruppene, inndelt i 47 undergrupper, omfatter periodontale lidelser.

Inndelingen er:

I: Gingivale sykdommer

II: Kronisk Periodontitt

III: Aggressiv periodontitt

IV: Periodontitt som en manifestasjon av systemisk sykdom

V: Nekrotiserende Periodontal sykdom

VI: Periodontale abscesser

VII: Periodontitt assosiert med endodontiske lesjoner

VIII: Ervervede eller utviklingsforårsakede deformasjoner og tilstander.

.

Ved Det odontologiske fakultet i Oslo er det innført et nominalistisk diagnosesystem, forenklet og modifisert etter van der Velden (2000)

Systemet baserer seg på tre hovedklassifiseringer:

A: Utbredelse

B: Alvorlighetsgrad

C: Pasientens alder

I tillegg gis en beskrivelse av kliniske særtrekk hvis det er mulig (akutt, kronisk, hurtigforløpende, juvenil, prepubertal etc.). Eventuelle modererende medisinske tilstander angis (for eksempel diabetes og røyking).

Praktisk gjennomføring:

- Klassifisering etter utbredelse:
 1. Lokalisert (1-7 tenner)
 2. Generalisert (>7 tenner)
- Klassifisering etter alvorlighetsgrad:
 1. Lett: Faller ikke inn under ”Moderat” eller ”Alvorlig”
 2. Moderat: Minst to tenner med bentap >3mm, men <5mm.
 3. Alvorlig: Minst to tenner med bentap >1/2 av rotlengden (rtg) eller klinisk festetap >5mm.
- Klassifisering etter alder(ved siste fødselsdag):
 1. Ung: <30år
 2. Voksen: >30år

Diagnosen marginal periodontitt stilles på basis av flere ulike mål. Festetapsmålinger, lommedybder, blødning ved sondering, furkasjonsinvolvmnt og mobilitet er i tillegg til røntgendagnostikk noen av målemetodene som benyttes ved diagnostikk (Figur 7).



Figur 7: Røntgenologiske og kliniske funn ved periodontitt

<http://www.novabone.com/perioux1.jpg> (rtg.)

<http://www.gumrecession.com/periodontitis.html> (klinisk bilde)

Måling av festetap betyr at man måler avstanden fra et fast punkt på tannen, gjerne emalje-sementgrensen til lommens bunn. Lommedybden er avstanden fra gingivalranden til lommens bunn. Blødning fra lommens bunn (BOP) vil være et klart tegn på betennelse. På flerrotede tenner kan festetapet føre til at furkasjonene blir involvert. Graden av furkasjonsinvolvement må registreres, da dette har betydning for behandling og prognose (Nyman og Lindhe 2003).

Tannvandring og mobilitet kan være tegn på marginal periodontitt. Økt mobilitet finner man ved redusert tannfeste og inflammasjon, men også andre tilstander kan gi økt mobilitet. En grundig undersøkelse som også innebærer at mobiliteten graderes etter alvorlighet, er derfor nødvendig for å fastslå årsaken (Nyman og Lindhe 2003).

Epidemiologisk forskning viser at de fleste voksne har en mild til moderat periodontitt med festetap ved få tenner. En mindre gruppe voksne har en alvorligere og mer omfattende periodontitt (Sheiham og Netuveli 2002). Selv om forekomsten av alvorlig/aggressiv periodontitt øker med alderen, anslås forekomsten å være mellom 10-15% for den voksne befolkningen (Gjerme 1998).

De periodontale sykdommers etiologi var i det forrige århundret til stadighet oppe til diskusjon. Flere hypoteser sto sterkt:

Den non-spesifikke hypotesen var fremherskende på 1950 og 1960-tallet. Den baserte seg på at periodontitt var en non-spesifikk sykdom. Gruppen rundt Wærhaug påviste en epidemiologisk sammenheng mellom mengden av plaque og graden av periodontal destruksjon (Lövdal 1958).

På 1980 og 1990 tallet fikk den spesifikke plaquehypotesen større anerkjennelse. Denne hypotesen baserte seg mer på at periodontitt var en spesifikk infeksjon forårsaket av en spesifikk gruppe gramnegative staver (Slots og Ting 1999).

I dag har den økologiske plaquehypotese erstattet både den non-spesifikke og den spesifikke hypotesen. Den økologiske plaquehypotesen beskriver hovedparten av de periodontale sykdommene som endogene infeksjoner forårsaket av den naturlige

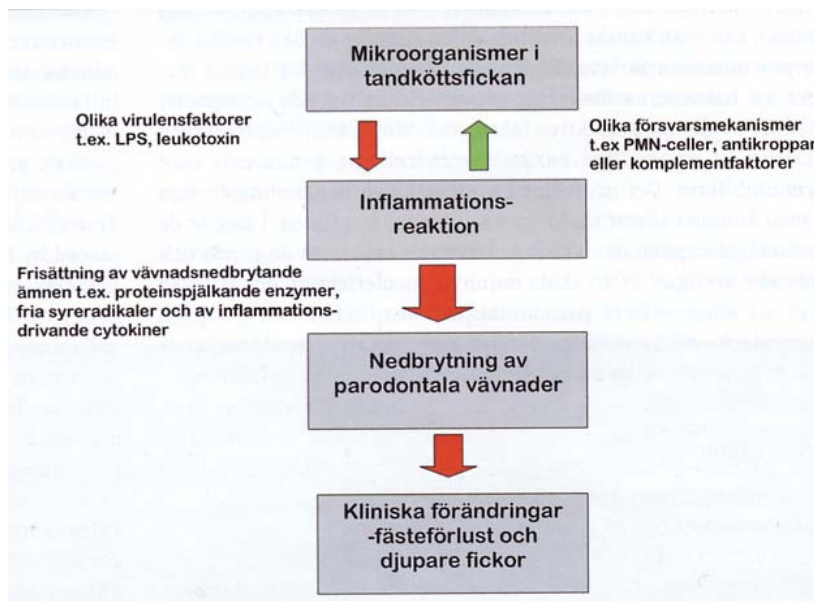
munnsflora. Styrkeforholdet mellom mikroorganismenes virulens og antall i forhold til immunforsvarets kompetanse blir avgjørende for hvorvidt det skjer en nedbrytning av periodontiet (Frandsen et al. 2004).

Periodontitt er forårsaket av bakterier som starter en inflammasjon som trigger immunforsvaret. Mengden og varigheten av bakterielt plaque, samt bakteriesammensetningen påvirker responsen på inflammasjonen (Gjerme og Aass 2004).

Figur 8

Figuren under viser hvordan nærvær av bakterier i tannkjøttslommen kan føre til vevsnedbrytning og økt tannløsning. Skjematisk beskrivelse av de reaksjoner som leder fra bakteriekolonisering i tannkjøttslommen til feste- og tannløsning.

Bakteriene i lommen forårsaker en forsvarsreaksjon som effektivt hindrer bakteriene fra å trenge inn i kroppen, men som samtidig frigjør skadelige substanser for det omkringliggende vev. Dette fører på sikt til festetap og økt lommedybde. Disse forandringene forårsaker igjen forandringer i mikrofloraen til flere anaerobe bakterier.



(Figur: Page og Kornmann, 1997. Modifisert og oversatt av Uitto og Gustafsson 2004)

Infeksjoner i periodontiet (gingivitt, periodontitt, periodontal abscess) forårsakes av bakterier i dentalt plaque (Tabell 2), men mest sannsynlig ikke av disse alene. Dette bygger på det faktum at periodontale patogener kan være til stede hos personer uten kliniske tegn på sykdom. I dag regnes faktorer som alder, dårlig munnhygiene, røyking, stress, systemisk sykdom, nedsatt immun-respons (neuropenia) og arv å spille en vesentlig rolle for en persons mottagelighet for periodontitt (van Winkelhoff 2003).

Tabell 2

Assosiasjon mellom periodontale patogener og progresjon av periodontal sykdom i følge tilgjengelige data i litteraturen:

Svært sterk	Sterk	Moderat	Tidl stadie i forskning
A. actinomycetemcomitans	Bact.forsythus	S. intermedius	Selenomonas arter
P. gingivalis	Prevotella intermedia	Peptostreptococcus micros	Enteriske staver
Spirocheter	Eubacterium nucleatum	Fusobacterium nucleatum	Pseudomonas arter
	Treponema denticola	Campylobacter rectus	Staphylococcus arter
			Cytomegalovirus
			Epstein-Barr virus type 1

(Ting og Slots 1997).

Tannkjøttets epitel er det første målet for bakteriekoloniene i sulcus (Pöllänen et al.2003). Undersøkelser har vist at kontaktepitelet har flere spesifikke forsvarsmetoder, blant annet defensiner og lysosomer, som kan ødelegge bakterier på ulike måter (Dale og Krisanaprakornkit 2001).

Cellene i kontaktepitelet produserer kjemotaktiske emner, for eksempel interleukin-8, som effektivt lokker til seg leukocytter. Kontaktepitelets forsvarslinje utgjøres av de

inflammasjonsfaktorer som strømmer med gingivalvæsken. Noen av disse stammer fra serum og produseres av neutrofile granulocytter, makrofager, lymfocytter og plasmaceller (Uitto et al. 1998).

En av forandringene i cellene, forårsaket av at signalveier aktiveres, er at epitelcellene frigjør enzymer. Dette fører til at bindingene mellom cellene og det omkringliggende vev ødelegges, og epitelets permeabilitet øker. Det er påvist at tannkjøttlommenes epitelceller kan skille ut kollagenase som bryter ned fibre i periodontiet. På denne måten bidrar altså lommenes epitel selv aktivt i nedbrytningen av periodontiet og med dette dannelsen av tannkjøttslommer (Uitto et al. 1998).

Nedbrytning av ben krever aktivering av osteoklaster. Pro-inflammatoriske cytokiner, først og fremst IL-1 β og TNF- α , har en avgjørende innvirkning på osteoklastene. Disse cytokinene stimulerer både dannelsen av osteoklaster og osteoklastaktivitet (Reddy og Roodman 1998).

Risikobegrepet

Dersom periodontitt er en risiko for systemisk sykdom, er det viktig å forstå hvordan begrepet ”risiko” studeres og evalueres. Vi må forstå hva som menes med ”risikofaktor”, ”risikoindikator”, risikomarkør” og ”determinant” se tabell.

Definisjoner av termer som brukes til å studere og beskrive ”risiko”:

Risikofaktor:	En eksponering som øker sannsynligheten for at sykdom vil forekomme.
Risikoindikator:	En forventet risikofaktor som er korrekt gjenkjent gjennom tverrsnittsstudier, men hvor det foreløpig ikke finnes longitudinelle data.
Risikomarkør:	En faktor som kan forutsi individer med høy risiko for sykdom, men som sannsynligvis ikke er del av den kausale sammenhengen.
Determinant:	En risikomarkør som sterkt tyder på sykdom, men som det ikke er mulig å forandre.

(Modifisert fra: Lilienfield og Stolley 1997)

Definisjonene over er til god hjelp ved identifikasjon av årsakene som gjør at enkelte individer utvikler sykdom. Målet ved å identifisere de ulike risikofaktorene er å kunne; (1) si mer presist hva som er den eksakte grunnen til sykdom, (2) forutsi hvilke individer som har høy risiko for utvikling og progresjon av sykdom, (3) hjelpe med å diagnostisere tilstander og sykdom, samt (4) skaffe informasjon til hvordan en kan forhindre sykdom.

Kriterier for om en risikofaktor er av avgjørende grunn til utvikling av sykdom:

Forenlighet mellom assosiasjoner:	En faktor er mer sannsynlig av avgjørende årsak dersom ulike studier, som undersøker hendelsen, produserer samme resultat. Dette er spesielt merkbart dersom studiene involverer ulike populasjoner, metoder og tidsperioder.
Assosiasjonens styrke:	En godkjent studie er en som er uten feil. Desto sterkere sammenheng, desto mindre er sannsynligheten for at feil forstyrrer resultatet.
Riktig tidsforløp:	Den potensielle faktoren må samsvare med sykdomsforløpet.
Forbindelsen spesifisitet:	Dersom en faktor er årsak til andre sykdommer, blir forbindelsen svekket som kausal sykdomsgrunn.
Eksponeringsgrad: (dose-respons effekt)	Hvis en faktor er av avgjørende betydning, skal sykdomsrisikoen være relatert til graden av eksponering av faktoren.
Tilsynelatende biologisk riktighet:	Forbindelsen må gi mening i forhold til hva som er dagens kunnskapsnivå.
Støtte fra eksperimentelle bevis:	Ved gjentagelse av dyre- og (evt. humane) eksperimenter bør resultatet gi sykdom, når det utsettes for risikofaktoren.

(Modifisert fra: Lilienfield og Stolley 1997)

Mål, materiale og metode

Mål

Målet for denne oppgaven er å kartlegge om det finnes vitenskapelige bevis for en assosiasjon mellom periodontitt og hjerte- og karsykdommer i tilgjengelig litteratur.

Materiale og Metode

29.08.05 ble det gjort et litteratursøk i Pubmed

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?otool=inouolib>) , med søkeordene:

”periodontitis cardiovascular disease case control”. Dette søket gav 42 treff.

Inklusjonskriterier: Publikasjoner som var engelskspråklige, under 5 år gamle og kasus-kontrollstudier.

Eksklusjonskriterier: Publikasjoner som ikke var kasus-kontroll, ikke var forskning på mennesker, var på annet språk enn engelsk, eller som var gamle (fra før 2001), ble utelatt.

Dette søket ble gjort på nytt i januar 2006 (43 treff), og ble da også supplert med et søk i Medline/Ovid (66 treff) (<http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi>)

Søkemotor og dato	Treff	Artikler som tilfredstilte krav, og som ikke var funnet i tidligere søk
Pubmed 290805	42	6
Medline 280106	66	2
Pubmed 280106	43	4
	Total:	12

Resultat

Blant kasus-kontroll-studiene var det to hovedmodeller som dominerte:

- 1) studier som så på forskjeller i oral helse mellom individer med og uten hjerte- og karsykdommer (# 1 -6)
- 2) studier som så på forskjell i kardiovaskulær helse mellom pasienter med og uten periodontitt (# 7-10).

I tillegg er #11-12 noe spesielle studier, der de uten klinisk undersøkelse ser på antistoffverdier mot A.a. og P.g. blant infarktpasienter og kontroller

#	Referanse	Populasjon	Oral undersøkelse	Kardiovaskulær undersøkelse	Resultat
1	Persson et al. 2005	85 pasienter med akutt hjerteinfarkt, 63 kontroller	Klinisk undersøkelse (måling av festnivå, lommedybder og blødning ved sondering) og rtg. Helstatus	Elektrokardiogram (EKG), måling av kreatinin kinase isoenzym, troponin T og C-reaktivt protein (CRP) i blodet	Forhøyet CRP er assosiert både med hjerteinfarkt og periodontitt
2	Buhlin et al. 2005	143 kvinner i alderen 43 til 79 år med diagnosen koronar hjertesykdom. 50 kvinnelige kontroller i alderen 45 til 77 år, uten hjertesykdom	Klinisk undersøkelse (måling av lommedybder, festnivå og hygieneindex) og OPG	Ingen annen enn den som førte til diagnosen koronar hjertesykdom. Egenrapportert om røykevaner, inntekt, utdanning, diabetes, fedme, treningsvaner, alkoholinntak, fødselssted og sivil status	Kvinner med koronar hjertesykdom har signifikant færre tenner og flere patologiske periodontale lommer.

3	Geerts et al. 2004	108 pasienter med koronar hjertesykdom i alderen 59,2 +/- 11 år. 62 kontroller uten koronar hjertesykdom i alderen 57,7 +/- 9 år	Klinisk undersøkelse (måling av plakkindex, tannmobilitet, lommedybder, furkasjonsivolverment og blødning ved sondering)	Ingen annen enn den som førte til diagnosen koronar hjertesykdom. Egenrapportert om røykevaner, sosial klasse, medisinbruk, hyperkolesterolemi, hypertensjon	Periodontitt er en signifikant risikofaktor for koronar hjertesykdom, selv etter at det er justert for andre bakenforliggende årsaker
4	Renvert et al. 2004	88 pasienter med akutt hjerteinfarkt i sin sykehistorie. 80 "matchede" kontroller uten akutt hjerteinfarkt	Klinisk undersøkelse (måling av blødning ved sondering, plakk og lommedybder) og rgt. helstatus.	Ingen annen enn den som førte til diagnosen koronar hjertesykdom. Egenrapportert om alder, kjønn, røyking og sosial status.	"bleeding on probing" og radiologisk observert bentap er signifikant assosiert med koronar hjertesykdom
5	Lopez et al. 2002	35 pasienter hospitalisert for hjerteinfarkt, ustabil angina eller angina pectoris. 51 kontroller. Det ble samlet inn komplette sett med data fra 61 pasienter	Klinisk undersøkelse: Måling av lommedybder og festnivå	Informasjon om blodtrykk, serumkolesterol, kroppsvekt, høyde, alder, yrke, røykevaner, diabetes og bruk av antidepressiva ble hentet fra testpersonenes journaler	Signifikant assosiasjon mellom redusert festnivå og hjertesykdom

6	Dörfer et al. 2004	303 slagpasienter. 300 "representative" kontroller.	Klinisk (måling av festetap, plakkindex og gingivalindex) og radiologisk undersøkelse. Intervju med spørreskjema om hyppighet av tannlegebesøk, antall måltider pr dag, oral hygiene og når forrige tannlegebesøk var	Ingen annen enn den som ga diagnosen slag. Intervju med spørreskjema om tidligere sykdom, medisinbruk, slag i nær familie, sosial bakgrunn, utdannelse. Vaskulære risikofaktorer slik som røyking, alkoholinntak og kost.	Periodontitt er en uavhengig risikofaktor for cerebral iskemi.
7	Amar et al. 2003	26 pasienter med langtkommen periodontitt, 29 kontroller, "matchet" for alder og kjønn. Røykere, og personer med hyperkolesterolemi, diabetes mellitus og hypertensjon ble utelukket.	Klinisk undersøkelse: lommedybdemåling, blødning ved sondering og klinisk festenivå	Måling av flow-mediert og nitroglycerin-mediert dilatasjon av arteria brachialis. Måling av CRP	Pasienter med periodontitt viste endotelial dysfunksjon og tegn til systemisk inflammasjon. Pasienter med periodontitt hadde signifikant redusert flow-mediert arteriedilatasjon og økt CRP
8	Persson et al. 2002	1064 personer i alderen 60-75 år 48,5% av disse hadde periodontitt	Klinisk (detaljer gis ikke i artikkelen) undersøkelse og OPG	Panoramarøntgenologisk analyse av tegn på kalsifisering i arteria carotis. Egenrapportert om helse, medisinbruk og hjertesykdom	Alveolært bentap observert på OPG er signifikant assosiert med hjerte- og karsykdommer.

9	Buhlin et al 2003b	893 personer i 3 aldersgrupper: 20-29, 50-59, og 75-84 år. 37,6% av disse rapporterte om blødende tannkjøtt.	Egenrapportert om oral helse og hyppigheten av bruk av tannhelsetjenester. 20.4% av pasientene fikk opplysningene kontrollert klinisk (ved måling av lommedybder, blødning ved sondering, hygieneindex og tannmobilitet.)	Egenrapportert om hjertesykdom, utdannelse, tobakksbruk, etnisk bakgrunn og kjønn	Signifikant assosiasjon mellom blødende tannkjøtt og hjerte- og karsykdommer.
10	Buhlin et al. 2003a	50 pasienter med alvorlig periodontitt 46 kontroller.	Klinisk (måling av plakk, lommedybder, klinisk festnivå og blødning ved sondering.)og radiologisk u.s.	Analyse av blodprøver med tanke på kjente risikomarkører for hjerte- og karsykdommer: HDL, total kolesterol, haptoglobin, elastase, CRP, IL-6, TNF- α reseptor-1, α -1-antitrypsin og antistoffer mot utvalgte bakterieantigener.	Periodontittpasienten hadde signifikant lavere verdier av HDL, høyere totalkolesterol/HDL, monocyttall og CRP. Ellers ingen forskjeller.
11	Pussinen et al. 2004 (1)	63 menn med ikke-fatal hjerteinfarkt. 63 alderskontrollerte kontroller uten hjertesykdom	Ingen. Men det ble gjort målinger av nivået av antistoffer mot A.a. og P.g.	Ikke annen enn den som førte til diagnosen ikke-fatal hjerteinfarkt.	Signifikant assosiasjon mellom forhøyet antistoffnivå mot P.g. og hjertesykdom.

12	Pussinen et al. 2004 (2)	109 personer, som i løpet av en 10 årsperiode fikk hjerneslag. 2 kontroller per kasus, matchet for kjønn, alder, geografisk bakgrunn og tidligere hjerte-karsykdom. Ikke matchet mtp. røyking, høyt blodtrykk og diabetes	Ingen. Men det ble gjort målinger av nivået av antistoffer mot A.a. og P.g.	Ikke annen enn den som førte til diagnosen hjerneslag	Ingen signifikant assosiasjon mellom antistoffnivåer mot A.a. og P.g. og hjerneslag.
----	--------------------------	---	---	---	--

De fleste av artiklene fant en assosiasjon mellom periodontitt og hjerte- og karsykdommer, men ingen av dem konkluderte med en kausal sammenheng.

I tillegg er tre prospektive intervensjons-pilot-studier blitt utført. I disse tre studiene var forsøkspersonene sine egne kontroller, da personene ble undersøkt før, under og etter periodontal behandling.

Referanse	Metode	Resultat
D' Aiuto et al. 2004	94 pasienter med alvorlig generalisert periodontitt fikk systematisk periodontal terapi. Blodprøver ble tatt underveis og i løpet av en 6-måneders oppfølgingsperiode. Serumverdier av IL-6 og CRP ble målt	Signifikant reduksjon av IL-6 og CRP etter behandling. Signifikant assosiasjon mellom CRP-senkning og graden av vellykket periodontittbehandling

Elter et al. 2006	22 pasienter med moderat til alvorlig periodontitt fikk systematisk periodontal terapi. Blodprøver ble tatt før, underveis og etter behandling. Serumverdier av IL-6, CRP og HDL ble målt. I tillegg ble endotelfunksjonen testet ved å måle flow-mediert og nitroglyserinmediert dilatasjon av arteria brachialis.	Etter periodontal behandling ble det en signifikant bedring av periodontale lommebybder, flow-mediert dilatasjon, og serum-IL6.
Taylor et al. 2006	67 pasienter med så alvorlig periodontal sykdom at fjernelse av samtlige tenner var nødvendig, fikk utført dette. Målinger av CRP, plasma fibrinogen, plasminogen aktivator inhibitor antigen, blodsukker, kolesterol, urea, elektrolytter og glykolisert hemoglobin ble gjort før og ved to tidspunkt etter behandling. I tillegg ble det gjort måling av verdiene av total mengde hvite blodceller, lymfocytter, nøytrofile granulocytter, røde blodceller, hemoglobin og blodplater ved de samme tre anledningene.	Etter behandling ble det en signifikant reduksjon av CRP, plasma fibrinogen og plasminogen aktivator inhibitor antigen samt signifikant nedgang i antallet hvite blodceller, lymfocytter, blodplater og nøytrofile granulocytter

Disse tre artiklene fant alle en liten, men signifikant reduksjon på enkelte markører for systemisk inflammasjon.

Diskusjon

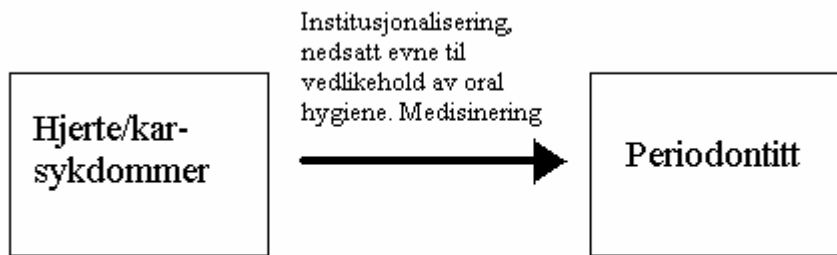
De fleste epidemiologiske studiene viser en moderat assosiasjon mellom periodontitt og hjerte- og karsykdommer (Geerts et al 2004, Buhlin et al. 2003a og 2003b, 2005, Dörfer et al. 2004, Renvert et al. 2004). Mange av disse studiene var utført på en relativt liten populasjon (Renvert et al. 2004, Geerts et al. 2004, Buhlin et al. 2005), og varierer stort i undersøkelseskriterier på periodontitt. Noen studier brukte bare kliniske funn, noen brukte både kliniske og radiologiske, mens andre benyttet seg av egenrapportert periodontal helse fra pasientgruppen. Det var også variasjon i både kliniske og radiologiske undersøkelsesmetoder, samt hvor grensen gikk mellom periodontal sykdom og periodontal helse. I tillegg er det ulikheter i kriteriene for kardiovaskulær sykdom. Dette skyldes at i patogenesen av begge sykdomsgruppene er det en glidende overgang mellom helse og sykdom. Det er uenighet om hvor grensen går mellom frisk og syk, og hvordan man best kan diagnostisere sykdom.

De forskjellige undersøkelseskriteriene gjør det umulig å slå sammen talldata, dvs. å utføre metaanalyser. Derfor kan oversiktsstudiene kun bli metastudier (Haynes og Stanford 2003, Scannapieco et al. 2003). Dette innebærer at man kun kan sammenligne resultatene fra studiene. Det er ikke mulig å slå sammen studiepopulasjonene for å få større studiepopulasjoner, og dermed beregne statistisk signifikans.

Det at forskjellige studier er blitt benyttet, er også en fordel, siden dette gjør at problemet er blitt undersøkt fra flere vinkler, dvs. med forskjellige populasjoner, forskjellige undersøkelsesperioder og forskjellige undersøkelseskriterier. Eventuelle svakheter i en av studiemetodene vil da ikke ramme samtlige studier.

Et annet problem var at to av studiene også undersøkte plakk og gingival blødning, som er kliniske tegn som kan oppstå relativt raskt (Dörfer et al. 2004, Buhlin et al. 2003b). Man kan tenke seg at mange som får hjerteinfarkt og hjerneslag mister evnen til å vedlikeholde en god oral hygiene. Dette fører igjen til økt akkumulering av plakk og økt blødningstendens, uten at dette nødvendigvis er funn som var der før hjerte- og

karsykdommen inntraff. Mange pasienter får også kraftige antikoagulantia i etterkant av infarkter og slag. Dette kan også føre til økt gingival blødning via en generell økning av blødningstendensen. Dermed kan nedsatt periodontal helse ha kommet som en konsekvens av hjerte- og karsykdommer, og dette kan ha forsterket assosiasjonen mellom periodontitt og hjerte- og karsykdommer.



Imidlertid, de fleste studiene opererer også med måleparametre som indikerer periodontal sykdom over lengre tid, slik som tannmobilitet, tap av bennivå sett radiologisk, lommedybder, furkasjonsinvolvement m.fl. (Persson et al. 2005 Buhlin et al. 2005, Geerts et al. 2004, Renvert et al. 2004, Lopez et al. 2002, Dörfer et al. 2004, Amar et al. 2003, Buhlin et al. 2003a)

I en av studiene (Geerts et al. 2004) var kontrollgruppen valgt ut blant personer som oppsøkte tannlege for behandling. Disse kan ha hatt noe bedre oral helse enn befolkningsgjennomsnittet, siden de som over lengre tid ikke er hos tannlege, ofte har dårligere oral helse. Et annet problem er at personer som lar seg rekruttere til å delta i epidemiologisk forskning ofte har en tendens til å være mer opptatt av egen helse. Dermed har de ofte bedre helse enn de som avslår tilbudet om å være med på slike studier. Dette er med på å gjøre studiepopulasjonen mindre representativ.

En av studiene (Buhlin et al. 2005) fant en assosiasjon mellom tannløshet og økt risiko for hjerte- og karsykdommer. Tannløshet er en vanskelig parameter å vurdere siden det er mange mulige årsaker til tanntap. Ikke bare periodontitt, men også karies, endodontiske komplikasjoner, traumer og at pasienten ikke har råd til annen behandling enn ekstraksjon.

Et problem med kartleggingen av assosiasjonen mellom periodontitt og hjerte- og karsykdommer, er at begge sykdommer har mange felles årsaker. Begge er typiske livsstilssykdommer, med mange felles risikofaktorer. Blant disse er røyking, stress og diabetes veldokumenterte risikofaktorer for begge sykdommene, og begge sykdommene opptrer hyppigere i de lavere sosioøkonomiske lag av samfunnet. I tillegg øker frekvensen av begge sykdommer med stigende alder, og utvikler seg over svært lang tid (Scannapieco et al. 2003). Dette gjør det vanskelig å utføre de justeringer som må til for å gjøre kasus- og kontrollgrupper mest mulig identiske. For eksempel må justering for røyking ta hensyn til hvor lenge individet har røykt, hvor mange sigaretter som røykes hver dag, hva slags tobakk som er benyttet, om individet har sluttet eller trappet ned og om det har vært passiv røyking inne i bildet. Mange av de samme problemene med tanke på styrke og lengde av eksponeringen gjelder også for andre risikofaktorer. Den multifaktorielle etiologien til begge sykdommene gjør at det er vanskelig å fastslå assosiasjonens sensitivitet. En mulig løsning er å ekskludere alle individer med kjente risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer. Dette kan føre til at så mange blir ekskludert fra studiepopulasjonen at det blir umulig å få signifikante og pålitelige resultater, og at studiepopulasjonen blir lite representativ for befolkningen den er hentet fra. I tillegg er det et problem at det kan være felles bakenforliggende årsaker som ikke er kartlagt ennå.

I en usystematisk gjennomgang gjort av Hujoel et al. (2002), påstås det at det så langt ikke er funnet assosiasjon mellom periodontitt og hjerte- og karsykdommer blant ikke-røykere, og at svak eller ingen korreksjon av røyking som risikofaktor fører til en kunstig assosiasjon mellom periodontitt og hjerte- og karsykdommer. Denne studien viser også at det er assosiasjon mellom periodontitt og flere andre sykdommer som også assosieres med røyking, slik som lungekreft, periodontitt og KOLS, samt periodontitt og nedsatt risiko for Parkinsons sykdom. Flere andre studier (Scannapieco et al. 2003, Holmstrup et al. 2003, Seymour et al. 2003, Kolltveit og Eriksen 2003) hevder at selv etter korrigerings for røyking, å ha funnet en assosiasjon mellom periodontitt og hjerte- og karsykdommer.

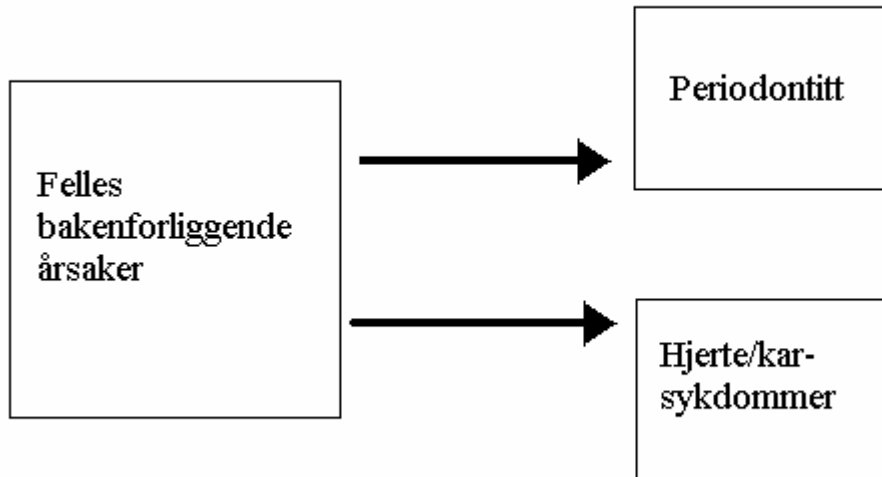
Et annet poeng, illustrert av Hujoel et al. i 2006, er at individer med fokus på å opprettholde god generell helse også legger inn en større innsats for bedre oral helse. I

studien fant de en signifikant assosiasjon mellom overvekt og lite bruk av tanntråd. Denne assosiasjonen kan vanskelig forklares som kausal, økt tanntrådbruk fører neppe til redusert vekt, men viser hvor krevende det er å skjelne kausalitet fra felles bakenforliggende årsaker i epidemiologiske undersøkelser. Dette kan også være med å forklare et funn som at (kvinnelige) pasienter med hjerte- og karsykdom har generelt dårligere oral helse, og ikke bare periodontal helse, enn pasienter uten hjerte- og karsykdommer (Buhlin et al. 2005). Det er mulig at også flere av de andre studiene ville funnet assosiasjon mellom nedsatt generell (ikke bare periodontal) oral helse og hjerte- og karsykdommer hvis de også hadde undersøkt dette. Dette er et problem i epidemiologisk forskning; at funnene kan skyldes hvilke undersøkelseskriterier som er inkludert/ekskludert mer enn en kausal sammenheng.

Immunforsvaret spiller en rolle både i periodontitt og hjerte- og karsykdommer, og flere studier har brukt inflammasjonsmarkører som måleparametre (Taylor et al. 2006, Elter et al. 2006, D'Aiuto et al. 2004, Pussinen et al. 2004 (a), Pussinen et al. 2004 (b), Buhlin et al. 2003b, Persson et al 2005). I noen av disse studiene har markører for generell inflammasjon blitt brukt, slik som forhøyede verdier av CRP og IL-1 (Taylor et al. 2006 Elter et al. 2006, D'Aiuto et al. 2004, Buhlin et al. 2003a, Persson et al. 2005), mens andre har målt mer spesifikke antistoffsvar (Pussinen et al. 2004a Pussinen et al. 2004b) Fordelen med å bruke målinger av generelle inflammasjonsmarkører er at det ofte er lett å utføre disse målingene på testpersonene, men til gjengjeld gir ikke resultatene av disse målingene noe svar på hvor i kroppen inflammasjonen er. Dette gjør det vanskelig å bekrefte eller avkrefte kausal assosiasjon.

Individuelle forskjeller i immunrespons spiller muligens også en rolle både for utviklingen av periodontitt og hjerte- og karsykdommer. Makrofager spiller en viktig rolle i utviklingen av begge sykdommene, og endret makrofagfunksjon kan påvirke forløpet av begge sykdommene. Studier har vist en assosiasjon mellom genetiske IL-1-polymorfismer og både periodontitt og hjerte- og karsykdommer (Kornman et al. 1997, Francis et al 1999). Flere studier er nødvendige for å bekrefte denne hypotesen, og man kan anta at forskningen i fremtiden bedre vil kartlegge aspektene med arv tilknyttet begge

sykdomsgruppene. I de epidemiologiske studiene av sammenhengen mellom periodontitt og hjerte- og karsykdommer er dette faktorer som må korrigeres for å få pålitelige resultater. Dette er svært vanskelig, siden begge sykdommene har et multifaktorielt årsaksforhold, og fordi patogenesen i begge sykdommene fortsatt ikke er fullstendig kartlagt.



Kozarov et al. (2005) påviste *P. gingivalis* og *A. actinomycetemcomitans* i humant aterosklerotisk plakk. Dette er interessante funn som kan gi biologisk plausibel forklaring på kausal assosiasjon mellom periodontitt og hjerte- og karsykdommer. Selv om slike bakterier er funnet i aterosklerotisk plakk, er det ikke klarlagt hva slags rolle disse bakteriene spiller i patogenesen av aterosklerose. Bakteriene kan være med i plakkdannelsen, de kan være med i utviklingen og forverringen, eller de kan ha kommet inn i plaket etter at plaket er ferdig utviklet. Hvis bakteriene er med i starten av plakkdannelsen, er dette lite forenlig med en kausal sammenheng med periodontitt. Dette fordi de første tegnene på aterosklerotisk plakkdannelse kan opptre så tidlig som i de første ti leveår. Da har svært få mennesker utviklet periodontitt, noe som svekker den eventuelle kausale assosiasjonen mellom periodontitt og initiering av aterosklerose, siden tidsforløpet da blir feil.

Det er mye lettere å følge utvikling av periodontitt enn av atherosklerose, siden munnhulen er lett inspiserbar, mens større inngrep er en forutsetning for å undersøke årevegger. Dermed vet man ikke hvilke individer man skal undersøke, og større invasive inngrep for å hente ut årevev med mulig tidlig atherosklerose fra klinisk friske individer blir etisk helt uforsvarlig. Derfor kan det virke som om periodontale patogeners rolle i utviklingen av atherosklerose aldri vil bli fullstendig kartlagt, og at periodontitt bare blir for en risikoindikator å regne, og ikke en risikofaktor

En gjennomgang av assosiasjonen mellom periodontitt og hjerte- og karsykdommer, i lys av Lilienfelds kriterier for en risikofaktor :

Forenlighet mellom assosiasjoner:	Den mulige assosiasjonen har blitt belyst med forskjellige populasjoner, forskjellige undersøkelsesperioder og forskjellige undersøkelseskriterier. Eventuelle svakheter i en av studiemetodene vil da ikke ramme samtlige studier.
Assosiasjonens styrke:	Styrken i assosiasjonen mellom periodontitt og hjerte- og karsykdommer varierer i fra studie til studie, og kan i stor grad ha blitt forstyrret av felles bakenforliggende årsaker.
Riktig tidsforløp:	Som nevnt ovenfor, kan det være vanskelig å forklare periodontale patogeners rolle i dannelsen av atherosklerotiske plakk, da disse oppstår så tidlig i livet, at svært få har utviklet periodontitt. Hvis periodontitt derimot spiller en rolle senere i utviklingen av atherosklerose, stemmer tidsforløpet bedre. Uansett er det vanskelig å si noe sikkert om dette, siden både periodontitt og hjerte- og karsykdommer utvikler seg gradvis, og over svært lang tid. Det er ikke slik at periodontitt alltid kommer forut for hjerte- og karsykdommer, slik det for eksempel er med HIV før AIDS

Forbindelsenes spesifisitet:	Periodontitt og hjerte- og karsykdommer har mange felles bakenforliggende årsaker, dette gjør det vanskelig å sikkert si noe om den eventuelle forbindelsens spesifisitet.
Eksponeringsgrad: (dose-respons effekt)	Dette aspektet er det få studier som ser på, siden de fleste benytter seg av et enten-eller system. Det vil si at enten så har man sykdommen (periodontitt, hjerte – karsykdommer), eller så har man det ikke. En studie (Geerts et al 2004) har funnet en dose-respons-effekt mellom forverret periodontal helse og hjerte- og karsykdommer.
Tilsynelatende biologisk riktighet:	Det er flere hypoteser på hvordan periodontitt kan være med i patogenesen av hjerte- og karsykdommer. Disse hypotesene er nevnt tidligere i denne oppgaven (se side x-y), og gir en biologisk plausibel forklaring på en mulig kausal sammenheng mellom periodontitt og hjerte- og karsykdommer.
Støtte fra eksperimentelle bevis:	Det er uetisk å drive humane forsøk for å se om periodontitt induserer hjerte- og karsykdommer. De tre pilot-intervensjonsstudiene som er utført (D' Aiuto et al 2004, Elter et al 2006, Taylor et al 2006), antyder at bedret periodontal helse senker verdiene for noen av markørene for hjerte og –karsykdom. Resultatene fra dyreforsøk er ikke gjennomgått i denne oppgaven.

Ut ifra denne gjennomgangen mener vi det ikke kan konkluderes med at periodontitt er en risikofaktor for utviklingen av hjerte- og karsykdommer, men en risikoindikator.

Konklusjon

Selv om flere studier har påvist en assosiasjon mellom periodontitt og hjerte- og karsykdommer, gjenstår mye forskning før endelige konklusjoner kan trekkes. Dette skyldes det multifaktorielle årsaksforholdet begge sykdomsgruppene har. Det er blitt utført pilot-intervensjonsstudier for å undersøke om periodontal terapi påvirker sykdomsutviklingen av hjerte og -karsykdommer, men for å få pålitelige resultater trengs det større studiepopulasjoner og lengre observasjonstid etter periodontal behandling. I tillegg bør måleparametrene standardiseres, slik at studier lettere kan slås i sammen. Den optimale forsøksmodellen hadde vært en prospektiv intervensjonsstudie, der en gruppe får periodontal behandling, mens den andre ikke får det, for deretter å observere endringer i kardiovaskulær helse. Selv om denne modellen ville gitt pålitelige resultater, er det tvilsomt om den kan forsvares ut i fra Helsingfors-deklarasjonen for etikk innen medisinsk forskning (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>).

Etterord

Forfatterne av oppgaven vil gjerne takke veileder Anne Merete Aass for god støtte og veiledning under arbeidet med oppgaven. Det har vært et spennende tema å arbeide med, der kunnskaper fra prekliniske, så vel som kliniske fag, har blitt anvendt. Gjennom vårt arbeid med oppgaven har vi fått innsikt i patogenesen av to svært utbredte sykdomsgrupper, og deres epidemiologi. Oppgaven har også lært oss å vise skepsis ovenfor forhastede konklusjoner innen kausale sammenhenger, samt gitt oss kunnskap om kildebruk og oppgaveskriving. Forfatterne føler også de har fått erfare både fordeler og ulemper ved samarbeid om et stort og komplisert tema, men er enige om at dette har vært en positiv erfaring, som vi kan dra nytte av senere.

Referanser

Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4: 1-6.

Assman, G., Schulte, H., von Eckardstein, A. & Huang, Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Artherosclerosis*.1996; 124 Suppl: S11-20.

Aviram, M. & Fuhrman, B. LDL oxidation by arterial wall macrophages depends on the oxidative status in the lipoprotein and in the cells: role of prooxidants vs. antioxidants. *Mol. Cell. Biochem.* 1998; 188: 149-59.

Bishagratna, I In: An English translation of the Sushruta Samhita. 1963; II: 463 9-10 Varanasi.

Bjørndal A. In: Tenke- og arbeidsmåter i medisinen: en innføring i den medisinske logikk. Side 63 Bjørndal A 2003, Gyldendal Akademisk.

Blake, G.J & Ridker, P.M. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med.* 2002; 252: 283-94.

Buhlin K, Gustafsson A., Pockely A. G., Frostegård J. and Klinge B. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *Euro Heart J.* 2003a; 24: 2099-2107.

Buhlin K., Gustafsson A., Håkansson J. and Klinge B. Self-reported Oral Health, Dental Care Habits and Cardiovascular Disease in an Adult Swedish Population. *Oral Health & Prev Dent.* 2003b; 1: 291-9.

Buhlin K, Gustafsson A., Ahnve S., Jansxky I., Tabrizi F. and Klinge B.. Oral Health in Women With Coronary Heart Disease. *J Periodontol.* 2005; 76: 544-550.

Cairo F., Gaeta C., Dorigo W., Oggioni M.R., Pratesi C., Pini Prato G.P. and Pozzi G. Periodontal pathogens in atheromatous plaques. A controlled clinical and laboratory trial. *J Periodontal Res.* 2004; 39: 442-64.

Calabresi, L. Gomaschi, M. & Franceschemi, G. Endothelial protection by high-density lipoproteins: from bench to bedside. *Arteriscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 1724-31.

Castelli, W.P., Anderson, K., Wilson, P.W. & Levy, D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol.* 1992; 2: 23-8.

Castelli, W.P., Garrison, R.J., Wilson, P.W., Abbott, R.D., Kalousdian, S., Kannel, W.B., Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *J Am. Med. Ass.* 1986; 256: 2835-8.

Clinton, S.K. & Libby, P. Cytokines and growth factors in atherogenesis. *Arch Pathol Lab Med.* 1992; 116: 1292-300.

Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques *Am. Heart J.* 1999; 138: 534-536.

D'Aiuto F, Parkar M, Andreaou G, Brett P.M., Ready D. and Tonetti M.S.. Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence? *J. Clin. Periodontol.* 2004; 31: 402-11.

Dale BA, Krisanaprakornkit S. Defensin antimicrobial peptides in the oral cavity. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 321 - 7.

Elter J.R., Hinderliter A.L., Offenbacher, S, Beck J.D., Caughey M, Brodala N. and Maianos P.N.: The Effects of Periodontal therapy on vascular endothelial function: A pilot trial. *Am.Heart Journal*. 2006; 47: e1-7.

Endres, M., Laufs, U., Huang, Z., Nakamura, T., Huang, P., Moskowitz, M.A., Liao, J.K., Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 95. 1998; 8880-5.

Fauchard, P. In: *Le Chirurgien Dentiste, out traité des dents*. 2nd ed. P 275. 2 Tomes, Paris 1746.

Fiehn N.-E., Larsen T, Christiansen N, Holmstrup P and Schroeder T.V. Identification of Periodontal Pathogens in Atherosclerotic Vessels. *J Periodontol* 2005; 76: 731-6.

Frandsen, E.V.G, Larsen, T., Dahlèn G. Den parodontale infektion. *Nor tannlegeforen Tid* 2004; 114:30-4.

Francis, S.E., Camp, N.J., Burton, A.J., Dewberry, R.M., Gunn, J., Stephens-Lloyd, A., Cumberland, D.C., Gershlick, A., Crossmann, D.C. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and coronary artery disease. *Circulation*. 1999; 23: 99:861-6.

Fruchart, J.C., Nierman, M.C., Stroes, E.S., Kastelein, J.J & Duriez, P. New risk factors for atherosclerosis and patient and risk assessment. *Circulation* 2004; 109, III15-9.

Fuster, V., Badimon, L., Badimon J.J. & Chesebro, J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndroms. *N Eng J Med*. 1992; 326: 310-8.

Geerts S., Legrand V., Charpentier J., Albert A. and Rompen E. Further evidence of the association between periodontal conditions and coronary artery disease, *J Clin Periodontol* 2004; 75: 1274-1280.

Gjeramo P, Aass AM. Periodontitt – en systematisk behandlingstillnærmelse. *Nor Tannlegeforen Tid* 2004; 113: 118-22.

Gjeramo P. Epidemiology of periodontal diseases in Europe. *J de parodontologie Et d'implantologie orale* 1998; 17: 111-21.

Gordon, D.J. & Rifkind, B.M. High-density lipoprotein-the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med.* 1989; 321: 1311-6.

Hansen, B:F: Diagnostikk av periodontale sykdommer. *Nor Tannlegeforen Tid* 2004; 114: 20-8.

Hansson, G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1685-95.

Haraszthy V.I., Zambon, J.J., Trevisan, M., Zeid, M., Genco, R.J. Identification of atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000; 71: 1554-1560.

Haynes, W.G., Stanford, C., Periodontal disease and Atherosclerosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1309-11.

Hoffmann-Axthelm. In. *History of Dentistry*, s 33, 1981a Quintessence.

Hoffmann-Axthelm. In. *History of Dentistry*, s 274, 1981b Quintessence.

Holmstrup P., Poulsen A.H., Andersen, L. and Fiehn N.-E. Oral infections and systemic diseases. *Dent Clin. of N Am* 2003; 47: 575-598.

Hujoel P.P., Drangsholt M., Spiekerman C. and DeRouen T.A. Periodontitis-systemic disease associations in the presence of smoking – causal or coincidental? *Periodontol* 2000. 2002; 30:51-60.

Hujoel, P.P., Cunha-Cruz, J., Kressin, N.R. Spurious associations in oral epidemiological research: the case of dental flossing and obesity. *J. Clin Periodontol* 2006; 33: 520-3.

Jialal, I. & Devaraj, S. The role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Nutr.* 1996; 126: 1053S-7S.

Jones, C.B., Sane, D.C. & Herrington, D.M. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in acute coronary syndrome. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 812-23.

Koecker, L. In: *Principles of Dental Surgery*. London 1826.

Kolltveit K.M. og Eriksen H.M. Er den observerte sammenhengen mellom periodontitt og hjerte- og karlidelser kausal? *Nor Tannlegeforen Tid* 2003; 113: 780-3.

Kornman, Pankow J, Offenbacher S, Beck J, Francesco di Giovine F and Duff, G.W. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal *disease*. *J Clin Periodontol* 1997; 24:72-7.

Kozarov E.V., Dorn, B.R., Shelbourne, C.E., Dunn, W.A.Jr., Progulske-Fox, A. Human Atherosclerotic Plaque Contains Viable Invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas Gingivalis* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:e17-8.

Langheinrich, A.C. & Bohle, R.M. Atherosclerosis: humoral and cellular factors of inflammation. *Virchows Arch.* 2005; 446: 101-11.

Lilienfeld D.E. og Stolley P.D. In. *Foundations of Epidemiology*. 263-8 1997 Oxford University Press.

Lopez R., Oyarzún M., Naranjo C., Cumsille F., Ortiz M. and Baelum V. Coronary heart disease and periodontitis – a case control study in Chilean adults. *Journal Clin. Periodontol* 2002; 29: 468-73.

Lusis, A.J., Mar, R. & Pajunkanta, P. Genetics of arteriosclerosis. *Annu rev Genomics Hum Genet.* 2004; 5: 189-218.

Lusis, A.J. Atherosclerosis. *Nature.* 2000; 407: 233-41.

Lövdal A, Armo A, Wærhaug J. Incidence of clinical manifestations of periodontal disease in light of oral hygiene and calculus formation. *J Am Dent Assoc* 1958; 56: 21-33.

MacKenzie R.S., Millard, H.D. Interrelated effects of diabetes, arteriosclerosis and calculus on alveolar bone loss. *J Am Dent Ass* 1963; 66: 192-8.

Mertens, A. & Holvoet, P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *Faseb J* 2001; 15: 2073-84.

Moore, K.J., Rosen, E.D., Fitzgerald, M.L., Randow, F., Andersson, L.P., Altshuler, D., Milstone, D.S., Mortensen, R.M., Spiegelman, B.M., Freeman, M.W. The role of PPAR-gamma in macrophage differentiation and cholesterol uptake. *Nat Med* 2001; 7: 41-7.

Morrey L.W.: Summaries of opinions about importance of focal infection in systemic disease. *J.Am Dent* 1951; 42: 694-7.

Mullenix, P.S., Andersen, C.A. & Starnes, B.W. Atherosclerosis as inflammation. *Ann Vasc Surg.* 2005; 19: 130-8.

Murray, C.J.& Lopez, A.D. Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274: 740-3.

Newcomb, G.M Host factors in the aetiology of periodontal disease. *Austr Dent J.* 1973; 18: 207-211.

Nofer, J.R. Levkau, B, Wolinska, I., Junker, R., Fobker, M., von Eckardstein, A., Seedorf, U., Assman, G. Supression of endothelial cell apoptosis by high density lipoproteins (HDL) and HDL-associated lysosphingolipids. *J Biol Chem* 2001; 276: 34480-5.

Nyman S, Lindhe J. Examination of patients with periodontal disease. pp708-74. In: Lindhe J, Karring T, Lang N, editors. *Clinical periodontology and implant dentistry*, 4th ed. Oxford: Blackwell Munksgaard; 2003.

Okrainec, K., Banerjee, D.K. & Eisenberg, M.J. Coronary artery disease in the developing world. *Am Heart J* 2004; 148: 7-15.

Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000* 1997; 14: 9-11.

Persson R.E., Hollender L.G., Powell V.L., MacEntee M., Wyatt C.C.L., Kiyak H.A. and Persson G.R. Assessment of periodontal conditions and systemic disease in older subjects. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 803-10.

Persson, Petterson, Olson and Renvert. High-sensitivity serum C-reactive protein levels in subjects with or without a myocardial infarction or periodontitis. *J Clinical Periodontol* 2005; 32: 219-24.

Pussinen P, Alfthan G, Tuomilehto J, Asikainen S. and Jousilahit P. High serum antibody levels to *Porphyromonas gingivalis* predict myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev and Rehab.* 2004b; 11:408-11.

Pussinen P., Alfthan G., Rissanen H., Reunanen A., Assikainen S. and Knekt P.
Antibodies to Periodontal Pathogens and Stroke Risk. *Stroke* 2004b; 35: 2020-3.

Pöllänen MT, Salonen JI, Uitto V-J. Structure and function of the tooth-epithelial interface in health and disease. *Periodontol 2000* 2003; 31: 12 - 31.

Reimann HA., Havens WP.. Focal infestation and systemic disease: a critical appraisal. *Journal of Am Med Ass* 1940; 114: 1.

Reddy SV, Roodman GD. Control of osteoclast differentiation. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1998; 8: 1-17.

Renvert S. Ohlsson O., Lang N.P., Persson G.R. Analysis of periodontal risk profiles in adults with or without a myocardial infarction. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 19-24.

Ross, R. Cell biology of arteriosclerosis. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 791-804.

Ross, R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.

Scannapieco F.A., Bush R.B. and Paju S. Associations Between Periodontal Disease and Risk for Atherosclerosis, Cardiovascular Disease and Stroke: A Systematic Review. *Ann Periodontol* 2003; 8: 38-52.

Schmitz, G., Herr, A.S. & Rothe, G. T-lymphocytes and monocytes in atherogenesis. *Herz* 1998; 23: 168-77.

Schroeder, J.S., Bolen J.L., Quint, R.A., Clark, D.A., Hayden, W.G., Higgins, C.B., Wexler, L. Provocation of coronary spasm with ergonovine maleate. New test with results in 57 patients undergoing coronary arteriography. *Am J Cardiol* 1977; 40: 487-91.

Schwartz, C.J., Valente, A.J., Sprague, E.A., Kelley, J.L. & Nerem, R.M. The pathogenesis of atherosclerosis: an overview. *Clin Cardiol* 1991; 14: 11-16.

Seymour R.A., Preshaw P.M., Thomason J.M., Ellis, J.S. and Steele J.G.I. Cardiovascular diseases and periodontology. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 279-292.

Sheiham A, Netuveli GS. Periodontal diseases in Europe. *Periodontol* 2000. 2002; 29:104-21.

Shen, C.M., Mao, S.J., Huang, G.S., Yang, P.C. & Chu, R.M. Stimulation of smooth muscle cell proliferation by ox-LDL-and acetyl LDL-induced macrophage-derived foam cells. *Life Sci* 2001; 70: 443-52.

Silness, J. Loe, H. Periodontal Disease in Pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964; 22: 533-551.

Slots J Ting M. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in human periodontal disease: occurrence and treatment. *Periodontol* 2000 1999; 20: 82-121.

Smith, J.D. Mouse models of atherosclerosis. *Lab Anim Sci* 1998; 48: 573-9.

Sary, H.C, Chandler, A.B., Dinsmore, R.E., Fuster, V., Glagov, S., Insull, W. Jr., Rosenfeld, M.E., Schwartz, C.J., Wagner, W.D., Wissler, R.W. A definition of intimal, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, *Am H Ass Circ* 1994; 89: 2462-78.

Sary, H.C, Chandler, A.B., Dinsmore, R.E., Fuster, V., Glagov, S., Insull, W. Jr., Rosenfeld, M.E., Schwartz, C.J., Wagner, W.D., Wissler, R.W.: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classification of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:1512-31.

Steinberg, D., Parthasarathy, S., Carew, T.E., Khoo, J.C. & Witztum, J.L. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-24.

Sugano, M., Tsuchida, K. & Makino, N. High-density lipoproteins protect endothelial cells from tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 272: 872-6.

Taylor BA, Tofler GH, Carey HM, Morel-Kopp MC, Philcox S, Carter TR, Elliott MJ, Kull AD, Ward C, Schenck K. Full-mouth Tooth Extraction Lowers Systemic Inflammatory and Thrombotic Markers of Cardiovascular Risk. *J Dent Res* 2006; 85: 74-8.

Thomas M. Delvin In: *Textbook of Biochemistry with clinical correlations* 2002; 741-754.

Ting M, Slots J. Microbial diagnosis in periodontics. *Compendium*. 1997; 18: 861-76.

Uitto V-J, Airola K, Vaalamo M, Johansson N, Putnins EE, Firth JD, et al. Collagenase-3 (matrix metalloproteinase-13) expression is induced in oral mucosal epithelium during chronic inflammation. *Am J Pathol* 1998; 152: 1489-99.

Uitto, V-J, Gustafsson A. Den parodontala infeksjonens lokala konsekvenser. *Nor Tannlegeforen Tid* 2004; 114: 36-41.

van der Velden U. Diagnosis of periodontitis (letter to the editor). *J Clin Periodontol*. 2000; 27: 960 - 1.

van Winkelhoff AJ. Microbiology in diagnosis and treatment planning in periodontics. *Int J Dent Hyg* 2003; 1: 131-137.

Wadham, C., Albanese, N., Roberts, J., Wang, L., Bagley, C.J., Gamble, R.J., Rye, K.A., Barter, B.J., Vadas, M.A., Xia, P. High-density lipoproteins neutralize C-reactive protein proinflammatory activity. *Circulation* 2004; 109: 2116-22.

Wahle, K.W. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9: 283-5.

Waters, D.D., Szlachcic J., Bonan, R., Miller, D.D., Dauwe, F., Theroux, P. Comparative sensitivity of exercise, cold pressor and ergonovine testing in provoking attacks of variant angina in patients with active disease. *Circulation* 1983; 67: 310-5.

Witztum, J.L. & Steinberg, D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1785-92.

Yamada, Y., Doi, T., Hamakubo, T. & Kodama, T. Scavenger receptor family proteins: roles for arteriosclerosis, host defence and disorders of the central nervous system. *Cell Mol Life Sci* 1998; 54: 628-40.

Young, S.G. & Parthasarathy, S. Why are low-density lipoproteins atherogenic? *West J Med* 1994; 160: 153-64.

Webkilder:

<http://www.ssb.no/emner/03/01/10/dodsarsak/>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?otool=inouolib>

<http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi>

<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>

<http://www.pgingivalis.org/images/6-23-98.W50BEI.0014-1-1.jpg>

<http://www.med.uottawa.ca/patho/cardio/complicatedathero.gif>

<http://www.cholesterin-1.de/risikofaktoren/index-Dateien/image007.jpg>

<http://www.mamagums.com/images/cardio1PerioLoesche.gif>

<http://www.novabone.com/periox1.jpg>

http://bme.ccny.cuny.edu/faculty/Tarbell_lab/lab%20pics/atherosclerosis.jpg