

Hyposalivasjon hos hjerte- og karpasienter

-en litteraturstudie-

Skrevet av:

Rahel Aklilu Myklebust

Kull H-12

Veileder: Professor Hilde Kanli Galtung

Forord

Denne oppgaven er en del av masterprogrammet i odontologi ved UiO. Hensikten med oppgaven er å gi en oversikt over vitenskapelig basert kunnskap som handler om hyposalivasjon knyttet til hjerte- og karpasienter. Oversikten er basert på et systematisk litteratursøk.

Dette tema ble interessant for meg da jeg kom i kontakt med en del pasienter med hjerte-kar-problemer i forbindelse med medisinstudiet, som jeg i en periode gikk på samtidig med at jeg studerte odontologi. Under journalopptaket ble jeg oppmerksom på hvor tørre mange av disse pasientene var i munnen. Jeg begynte å lese det som var tilgjengelig av litteratur på dette tema. I litteraturen står det at denne pasientgruppen er sterkt utsatt for hyposalivasjon pga. medisinbruk. Imidlertid finnes det mange mennesker som lider av hyposalivasjon uten kjent årsak.

Hjerte- og karpasienter har ofte en komplisert klinisk historie som er vanskelig å kartlegge. Mange faktorer er med på å påvirke sykdomsutviklingen. Å kjenne til og behandle symptomer i den tidlige fasen av sykdomsutviklingen kan være med å hindre fatale tilfeller.

Jeg ønsket å undersøke om hyposalivasjon var et aktuelt problem hos alle hjerte-karpasienter eller kun dem som bruker visse medikamenter. Jeg ville også undersøke om pasienter med risikofaktorer for hjerte-kar-problematikk lider av hyposalivasjon i forkant av selve sykdomsdebuten. Spørsmålet om hyposalivasjon uten kjent årsak kan være et primært symptom hos denne pasientgruppen, var noe jeg ville få svar på. En av de beste måtene å teste denne hypotesen ville ha vært en retrograd studie, der man går gjennom tidligere journaler og ser om det er nevnt noe om hyposalivasjon hos hjerte- og karpasienter før de begynte med de aktuelle medisinene. Et annet alternativ er en klinisk studie der man undersøker en gruppe mennesker med hyposalivasjon. Her kan man undersøke om denne pasientgruppen har de risikofaktorene som disponerer for hjerte- og kar-sykdommer og se sammenhengen der. Det finnes altså flere alternative metoder for å belyse eller besvare temaet. På grunn av begrenset tid og ressursmangel fikk jeg ikke prøvd ut metodene overfor. Derfor bestemte jeg meg for, i samråd med min veileder, å lese videre og gjøre et systematisk søk på dette tema for å finne ut mest mulig og å belyse problemstillingen fra ulike sider.

Innhold

1. Innledning.....	4
2. Metode.....	5
3. Spyttkjertlene og saliva.....	6
4. Hyposalivasjon og xerostomi.....	8
5. Årsaker til hyposalivasjon.....	8
5.1 Sjögrens syndrom.....	8
5.2 Cancer.....	9
5.3 Medikamenter.....	9
6. Hjerne- og karsykdommer.....	10
7. Risikofaktorer for hjerte- og karlidelser.....	11
7.1 Fedme.....	11
7.2 Det adipøse vevet.....	11
7.3 Aterosklerose.....	12
8. Mulig sammenheng mellom hjerte- og karlidelser og hyposalivasjon..	13
8.1 Fedme.....	13
8.2 Angiotensinogen.....	14
8.3 Nervøs regulering.....	15
8.4 Aterosklerose.....	16
9. Avslutning.....	17
10. Referanseliste.....	18

Innledning

Spytt inneholder tallrike komponenter som beskytter munnslimhinnen og tennene. Sviktende spyttsekresjon disponerer for orale sykdommer. Normalt fungerende spyttkjertler samt adekvat salivaproduksjon er viktige momenter når man skal vurdere en god oral helse. Lav spyttsekresjon kan påvirke pasientens helse både psykisk og fysisk (1).

I litteraturen finner man at årsaken til hyposalivasjon er knyttet til noen få sjeldne sykdommer, kreft/strålebehandling i bryst-, hode- og hals-regionen og medikamentbruk, men det finnes også mange pasienter som har munntørrhet uten at det har noen kjent årsak. Hyposalivasjon kan være et symptom på en bakenforliggende sykdom. Det å kjenne til symptomene og sykdomsutviklingen til de aktuelle sykdommene, kan gi en mer årsakrettet behandling av hyposalivasjon.

Mange mennesker plages av munntørrhet. I en svensk spørreundersøkelse anga 21 % menn og 27 % kvinner at de vanligvis følte seg tørre i munnen (2). Prevalensen varierte fra 10 % hos ikke-medisinerte 30-årige menn til 44 % hos medicinerte 60-årige kvinner (2). I følge Nasjonalt folkehelseinstitutt, er hjerte- og karsykdommer sammen med kreft de hyppigste dødsårsakene her i landet når vi ser alle aldersgrupper under ett. Hyposalivasjon kan muligens være et av de første tegnene disponerte for hjerte- og karlidelser kan oppleve. Hvis dette er tilfelle, kan man kanskje bruke hyposalivasjon som et av verktøyene for å tidlig diagnostisere denne pasientgruppen og gi årsaksrettet behandling.

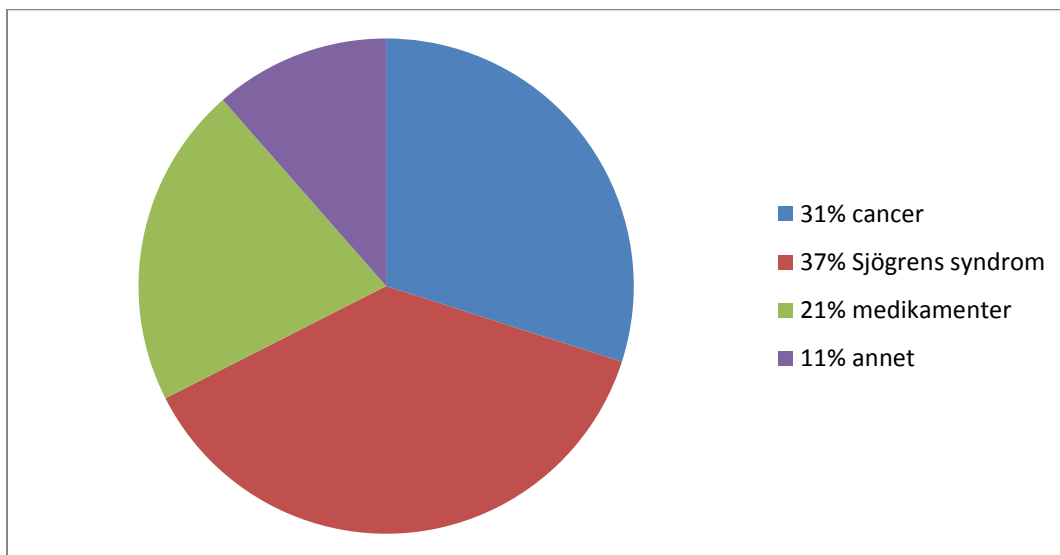
Denne oppgaven vil ta for seg denne pasientgruppen som utgangspunkt og gi en rapport fra litteraturen om mulig sammenheng mellom hjerte- karlidelser og munntørrhet. Dette kan eventuelt åpne opp for ny forskning og ny tankegang på dette området, og kan muligens skape en mer sykdomsspesifikk behandling i fremtiden.

Metode

Denne litteraturstudie er basert på bøker (4)(6) og systematiske søk i ulike databaser (søket fant sted i september 2016-2017). Det ble gjort søk på søkemotorene Pubmed, Google Scholar og Ovid. Søkeordene som ble brukt var hyposalivation, xerostomia, heart disease, salivary gland disorder og atherosclerosis. Funnene viser en litteratursamling som beskriver disse tilstandene hver for seg. Søk på kun hyposalivasjon ga treff på 258 artikler. Søkekriteriene til disse artiklene er review (en systematisk oppsummering av eksisterende litteratur), free full text, ingen begrensning på tidsperiode, humans og engelsk. Av disse handler 157 av dem om hyposalivasjon, 59 om Sjögrens syndrom og 47 om cancer, mens resten handler hovedsakelig om medikamenter og saliva (figur 1).

Søk på «heart disease hyposalivation» ga en samling av bred litteratur med oversikt over de anatomiske, fysiologiske og patologiske forholdene i hjerte- og karsystemet og andre vev som påvirkes av hjertets patologiske prosesser. Hyposalivasjon her beskrives kun i forbindelse med medisiner og ikke som en del av patofysiologien knyttet til hjerte- og karfunksjon.

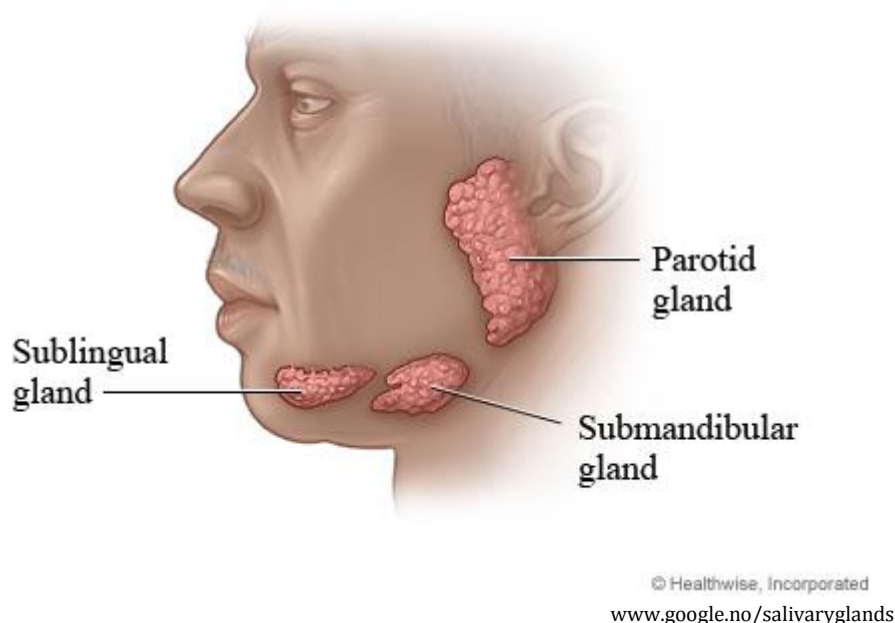
For å finne om det er noen fellestrekk i patofysiologien av hjerte- og karsykdommer og hyposalivasjon, var det nødvendig å se hver av disse tilstandene for seg. Derfor gis det først en oversikt over de fysiologiske forholdene som ligger til grunn for adekvat salivaproduksjon, videre om sykdomsutviklingen av hyposalivasjon, slik det er beskrevet i litteraturen basert hovedsakelig på de 258 artiklene. Videre gis det oversikt over risikofaktorer samt sykdomsutvikling for hjerte- og karlidelser. Til slutt kommer en oversikt over mulige sammenhenger mellom hyposalivasjon og hjerte- og karlidelser.



Figur 1: De vanligste årsakene til hyposalivasjon.

Spyttkjertlene og deres blodforsyning

Hos mennesker blir spytt sekret fra tre par forskjellige hovedspyttkjertler (figur 2): glandulae parotis, glandulae submandibularis og glandulae sublingualis. Den anatomiske arkitekturen til alle tre er vesentlig den samme. De består av klynger av mange druelignende ansamlinger av celler (acini), som skiller væske ut til et duktsystem og videre til en utførselsgang som leder sekretet til munnhulen (3). Det finnes også ca. 1000 små spyttkjertler i munnhulen. Disse er 1 til 5 mm i størrelse, og ligger under epitelet i bløtvevet av leppene, kinnslimhinnen, munngulvet, harde og bløte gane og tungen.



Figur 2: Anatomisk plassering av spyttkjertlene.

Glandula parotis er den største av alle spyttkjertlene, men produserer bare 25 % av det totale volum av helsaliva i hvile (4). Sekretet her er serøst (tyntflytende).

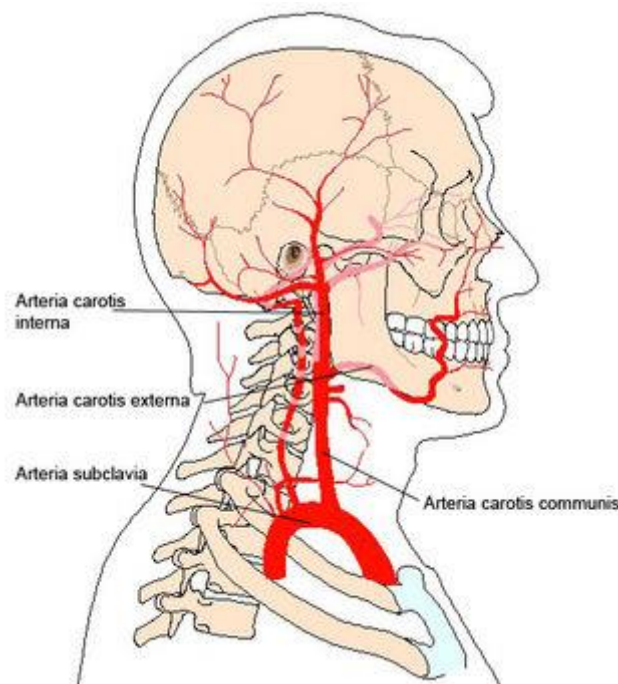
Glandula submandibularis gir omtrent 60 % til 65 % av det totale salivavolum i hvile. Den kalles for en blandet kjertel fordi den består av både serøse og mukøse celler. Mukøs-sekret er tykkere og seigere enn serøs-sekret. Selv om 2/3 av cellene er serøse, resulterer den mukøse komponenten hovedsakelig i en viskøs sekresjon (4).

Glandula sublingualis er den minste av de tre spyttkjertlene, og bidrar med bare 10 % av det totale salivavolumet i ustimulert tilstand. Den består mest av mukøse celler med

noen serøse celler. Derfor er sekretet her enda mer viskøst enn det fra submandibularis (4).

I tillegg til at spytt er med på å fordøye maten vi spiser og hjelper oss å tale og å svelge, inneholder den tallrike komponenter som beskytter munnslimhinnen og tennene mot mekaniske, kjemiske og infeksjøske skader og angrep. Den påvirker smaksopplevelsen og virker antimikrobielt, bl.a. via enzymer, immunglobulin A, laktoperoksidase og histatiner. I tillegg motvirker saliva karies ved å fjerne matrester. Saliva buftrer tannplakkproduserte syrer og remineraliserer begynnende karieslesjoner.

Blodforsyningen til spyttkjertlene kommer fra grener av de mange blodårer som finnes in hode- og nakkeregionen. Blodkarene i høyre og venstre gren til hode og nakke har forskjellige forløp (figur 3). På begge sider av halsen går arteria carotis sammen med vena jugularis interna og nervus vagus under musculus sternocleidomastoideus, som ligger langs siden av halsen. På høyde med larynx deler carotis seg i arteria carotis-externa og interna. Arteria carotis interna har ingen grener i halsen, men går direkte til hodeskallen. Der forgrener den seg, og forsyner strukturer som hjernen, øye, osv. I motsetning til arteria carotis interna, har arteria carotis externa mange grener i halsen. Disse blodkarene forsyner bl.a. tenner og munnhulen med blod (4). Mennesker som har svikt i dette systemet kan få fatale funksjonsutfall.



Figur 3. Blodkar i hode- og halsregionen.

Hyposalivasjon og xerostomi

Xerostomi er et begrep som brukes til å forklare pasientens subjektive følelse av å være tørr i munnen til daglig. Hyposalivasjon, derimot, referer til en patologisk lavstrømningshastighet for saliva, og er en akseptert diagnose i den internasjonale klassifikasjonen av sykdommer (kode K11.7). Normal strømningshastigheten for helsaliva er mellom 0,2 og 0,5 ml/min eller enda høyere i enkelte individer. Stimulert salivaproduksjon, dvs. ved tygging, er mellom 1,0 og 2,0 ml/min. Kriteriene for hyposalivasjon er helsaliva 0,1-0,2 ml/min (ustimulert) eller helsaliva 0,7 ml/min (stimulert).

Årsaker til hyposalivasjon

En svensk undersøkelse viser at forekomsten av munntørrhet er mellom 15 – 40 %, og er mest uttalt hos kvinner (13). Det finnes sykdommer og tilstander som påvirker spyttkjertlenes funksjon, og som stort sett resulterer i abnormal salivasekresjon (hypo- eller hypersalivasjon), endret spytt sammensetning og/eller xerostomi. Noen av disse er knyttet til kjertlenes patologi (autoimmune og endokrine lidelser) eller til de patofysiologiske forholdene hos pasienten (eks. metabolske forstyrrelser (13)), mens andre påvirker kjertlenes innervasjon (nevrologiske lidelser (13)) eller er et resultat av behandling av en sykdom (hode- og nakke-radioterapi). Den vanligste årsaken er imidlertid bruk av rutinemessig foreskrevne medisiner (6).

Sjögrens syndrom

En av sykdommene som fører til hyposalivasjon og/eller xerostomi er Sjögrens syndrom. Sjögrens syndrom er en autoimmun, inflammatorisk sykdom av eksokrine kjertler, spesielt tåre- og spyttkjertler. Syndromet kan oppstå i alle aldre, men gjennomsnittsalderen er rundt 50 år. Kvinner får sykdommen oftere enn menn.

Xerostomi og tørre øyne er ofte tidlige symptomer som noen ganger kan dukke opp sammen med ekstraglandulære manifestasjoner. Foreløpig tror man at primær Sjögrens syndrom (der pasienten ellers er frisk) er først og fremst en idiopatisk tilstand uten kjent etiologi. Syndromet kan også være sekundært til bindevevssykdommer, slik som revmatoid artritt, systemisk lupus erythematosus, eller systemisk sklerose (sekundær Sjögrens syndrom). Nyere forskning viser at patogenesen av Sjögrens syndrom sannsynligvis involverer komplekse interaksjoner mellom gener og miljø (7).

Cancer

Hode-halskreft utgjør i overkant av 2 % av det totale antallet nyoppdagete krefttilfeller i Norge (26). Insidensen er høyere i mellom- og syd-Europa og deler av Asia. Gjennomsnittsalderen er omtrent 64 år, og det rammer oftere menn enn kvinner (26). Risikofaktorer er bl.a. røyking, tobakk-tygging og alkohol. Behandlingen av slike tumorer er ofte høye doser av stråleterapi gjennom nabostrukturer, som ofte inkluderer de store spyttkjertlene. Bestråling av spyttkjertlene er assosiert med destruksjon av vevet og reduksjon i salivaproduksjon (6).

Medikamenter

Medikamenter regnes å være den vanligste årsaken til kronisk xerostomi og hyposalivasjon. Salivasekresjon er hovedsakelig under parasympatisk kontroll via neurotransmittere. Salivaproduksjon øker først og fremst pga. parasympatisk og sympatisk stimulering. Neurotransmitterne binder seg til spesifikke cholinerge og adrenerge reseptorer i kjertlenes acini- og ductceller og stimulerer salivasekresjon. I tillegg binder signalstoffene seg til blodkar og påvirker slik salivasekresjonen indirekte. Medikamenter som antidepressiva, antihistaminer og blodtrykksenkende medisiner har evne til å påvirke disse reseptorene og dermed også salivasekresjonen (2). Bivirkninger av antikolinergiske midler som trisyklisk antidepressiva kan f. eks. redusere spyttsekresjonen (27).

Hjerte- og karsykdommer

Hjerte- og karsykdommer dekker et bredt spekter av helsemessige forhold. De vanligste tilstandene inkluderer koronar hjertesykdom, slag og hjertesvikt (HS). HS er en av de mest alvorlige typer av hjerte- og karsykdommer, og er definert som hjertets manglende evne til å pumpe tilstrekkelig blod for å dekke kroppens behov. HS er ikke en frittstående lidelse, men et komplekst syndrom som bl.a. påvirker hjerte-, skjelettmuskel- og nyrefunksjoner. Vanlige abnormiteter er kortpustethet (ved hvile eller under trening), trøtthet, væskeopphopning og uregelmessig hjerterytme.

HS påvirker om lag 23 millioner mennesker over hele verden, og dette tallet øker på grunn av bl.a. en aldrende og voksende befolkning. The New York Heart Association (NYHA) klassifiserer HS basert på fysiske symptomer, og disse veileder leger og helsepersonell når de gir medisinske råd og behandling (9). Dette klassifiseringssystemet plasserer HS-pasienter i en av fire kategorier (NYHA I-IV) på grunnlag av de symptomer de måtte ha, i hovedsak basert på graden av begrensning i å utføre fysisk aktivitet. Grunnet kompleksiteten i HS, er det for tiden ingen gullstandard for diagnostisering. Det er noen vanlige systemer for HS-diagnose (for eksempel «Framingham-kriterier», «Boston-kriterier» og «Duke-kriterier»), som er basert på en kombinasjon av pasientens sykehistorie og fysiske undersøkelser, som støttes av rutinemessige kliniske prosedyrer og laboratorieprøver (9). Diagnostisering av HS ved å bruke utelukkende fysisk undersøkelse er svært vanskelig fordi de kliniske manifestasjoner av HS er uspesifikke. Men tidlig påvisning av HS er avgjørende for håndtering av denne ødeleggende sykdommen. Vanlige symptomer på HS omfatter dyspné, tretthet, svimmelhet og ødem, som også kan observeres ved andre sykdomstilstander.

Andre aktuelle diagnostiske metoder for HS er avhengig av kliniske avbildningsteknikker og blodanalyse, noe som gjør dem mindre ideelle for populasjonsbasert screeningformål. Studier som fokuserer på å utvikle nye biomarkører for HS har benyttet ulike teknikker og biologiske væsker, inkludert urin og spytt (9). Menneskelig spytt inneholder mer enn 2000 ulike proteiner og ~ 20 % av disse proteinene er også til stede i blodet, noe som viser det kliniske potensialet for detektering av systemiske begivenheter. Spytt har blitt promotert som fremtidens diagnostiske væske - fremfor blod og urin - da spyttprøvetaking er enkel, ikke-invasiv, trygg og smertefri (10). Identifisering av visse biomarkører (opp- og nedregulering) i saliva kan gi indikasjon på ulike tilstander (9). Salivas sammensetning kan gi patologiske indikasjoner. Lovende resultater fra disse studier antyder at slike kroppsvæsker kan anvendes ved evaluering av den kliniske manifestasjonen av HS og vil i fremtiden kunne bli integrert i en klinisk arbeidsflyt (9).

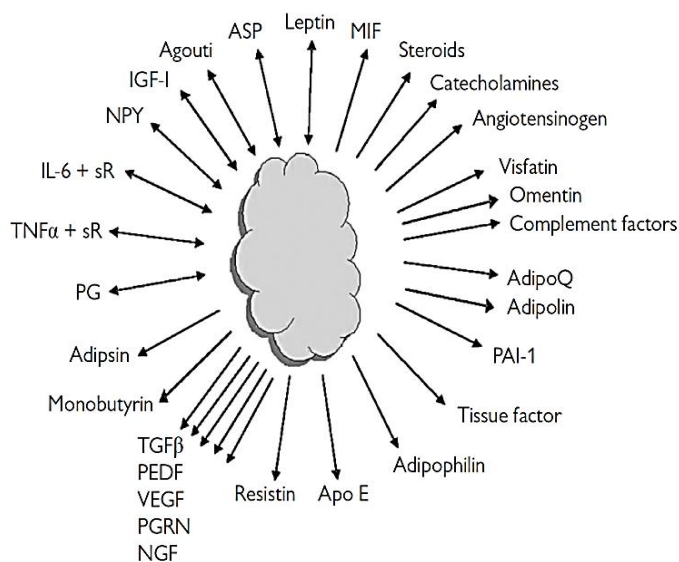
Risikofaktorer for HS

Fedme

Forekomsten av fedme har økt internasjonalt i løpet av de siste tiårene, og var i 1990-årene vurdert av Verdens helseorganisasjon som en global epidemi. Koblingen mellom fedme og en rekke sykdommer er blitt bekreftet, spesielt hjerte- og karsykdommer og diabetes 2. I tillegg er både metabolsk syndrom og visceral fedme knyttet til kronisk inflammasjon, noe som kan føre til aterosklerose (se avsnitt nedenfor), og som således øker risikoen for å få hjerte- og karsykdommer.

Det adipøse vevet

Det adipøse vevet inneholder et nettverk av endokrine signaler som regulerer glukose- og lipid-metabolismen, energihomeostasen og pro- og anti-inflammatoriske responser, og gjør organismen i stand til å adaptere seg til ulike metabolske utfordringer som sult, metthet, stress og infeksjon (Figur 4). Det er et aktiv sekretorisk organ hvis produkter påvirker et bredt spekter av sentrale og perifere organer som hjernen, leveren, bukspyttkjertelen, skjelettmuskel og, muligens, spyttkjertlene (11). Det adipøse vevet består også av differensierte modne adipocytter og andre celletyper, bl.a. endotelceller, nerveceller, immunkompetente celler (spesielt monocytter/makrofager, T- og B-lymfocytter, dendrittiske celler og mastceller), myocytter og adipøse udifferensierte stamceller. Balansen mellom disse forskjellige celletypene er nært relatert til vedlikehold av energi-homøostasen (11).



Figur 4: Signalstoffer som skilles ut fra det adipøse vevet.

Høyt serum lipoprotein-nivå er assosiert med en av de uttalte risikofaktorene for kardiovaskulære sykdommer. I følge Verdens helseorganisasjon forårsaker lipidabnormaliteter alene 56 % av hjertesykdommer og 18 % av hjerteinfarkt, og er også assosiert med 30% av dødsfall i verden. De ulike adipokinene som skilles ut fra det adipøse vevet virker blant annet på blodårene og fører til vasokonstriksjon. Et av de viktigste signalstoffene som skilles ut av det adipøse vevet er angiotensinogen (Figur 4), forgjengeren til angiotensin II. Angiotensin II regulerer blodtrykket og elektrolytt-homeostasen (12). Andre funksjoner av angiotensin II inkluderer stimulering av vekst, celledivisjon og mitose av vaskulær glatt muskulatur og økt syntese av kollagen type I og III i fibroblaster. Dette leder til tykkelse av myokard og fibrosedannelse, som ofte resulterer i aterosklerose og inadekvat blodtilførsel til vevene.

Aterosklerose

Aterosklerose er en form for kardiovaskulær sykdom, karakterisert ved akkumulering av fettavleiringer innenfor den arterielle intima, og som til slutt kan ekspandere inn i hulrommet og hindre blodforsyningen. Aterosklerose kan ha ulike utgangspunkt. Det kan være en del av en endring i endotelial fenotype, redoks- og oksidasjons-ubalanse, inflammatorisk respons eller lipidakkumulering (13). Aterosklerose er en flertrinns-sykdom som starter med inflammasjon, fører til plakkvekst og endelig plakkruptur og f. eks. hjerteinfarkt.

Fettstoffer i blodet kan deles i to hovedtyper: high density lipoproteiner (HDL) og low density lipoproteiner (LDL). Begge typene er sammensatt av lipider tett dekket av overflateproteiner. En av vitaminene er vitamin E som er fettløselig og transporteres sammen med lipider. Den har en beskyttende effekt, fordi når frie radikaler kommer i kontakt med HDL- eller LDL-partiklene, vil vitamin E og de andre molekylene kunne oksideres, og dermed hindre skadelig oksidering av lipider. Oksidert LDL fører til at endotelcellene slipper ut monocytt kjemotiltrekkende protein (monocyte chemoattractant protein (MCP)-1), som igjen tiltrekker monocytter inn i intima. Monocytter modnes til makrofager og fagocytterer oksiderte LDL-molekyler. Mye fagocytose fører til at makrofagene mister sin bevegelighet og blir til såkalte skumceller. Skumcellene vil slippe ut kjemokiner som igjen vil føre til rekruttering av flere makrofager. Vekstfaktorer som slippes ut av makrofager vil føre til at glatte muskelceller fra media migrerer inn i intima. Etter hvert vil skumcellene og muskelcellene nekrotisere, og brytes fra hverandre og blodet vil koagulere (14). Denne prosessen er utgangspunktet for utvikling av lipidindusert plakkvekst og aterosklerose, hvilket forsnervrer den arterielle intima, som oftest med dårlig blodforsyning til følge.

Aterosklerose kan ved en rutinekontroll hos tannlegen være radiologisk synlig i form av kalsifiserte lesjoner i hode- og halsområder. Forekomsten av aterosklerose på panoramabilder av asymptomatiske middelaldrende (>50 år) til eldre voksne varierer

fra 2 % til 4,5 %, og har blitt rapportert til å variere noe basert på alder, kjønn og etnisitet. Slike funn kan være med å hindre alvorlige hendelser slik som hjerteinfarkt og hjerneslag (15).

Mulig sammenheng mellom hyposalivasjon og hjerte- og karlidelser

Per i dag finnes det ingen litteratur på mitt søk som tar for seg og beskriver en direkte sammenheng mellom hjerte- karlidelse og hyposalivering. Når man likevel ser på de to tilstandene hver for seg, finner man mulige forbindelser mellom disse og at de også har en del felles trekk i sine patofysiologiske utviklinger. Jeg tar for meg fedme, adipokiner, som angiotensinogen, og utviklingen av aterosklerose som utgangspunkt for å belyse potensielle sammenhenger mellom disse to tilstandene.

Fedme

Studier tyder på en økt forekomst av dårlig tannhelse i overvektige mennesker (korrigert for tredje-variabler som dårlig råd, lav utdanning osv.) For eksempel er det vist at overvektige personer har flere tapte tenner og hyppigere periodontale sykdommer enn normalvektige (16). Det er ikke utenkelig at hyposalivering og periodontitt kan være tidlige orale manifestasjoner som kommer forut for hjerte- og karlidelser.

Kronisk inflammasjon og ødeleggelse av blodkar som resulterer i inadekvat blodforsyning til kroppens vev er ofte assosiert med karies, hyposalivasjon, tap av tenner og periodontal sykdom. Sistnevnte har vært assosiert med nesten hver eneste funksjon (11) av aterosklerose (selv om periodontal sykdom ofte knyttes til en bakteriell infeksjon, kan det ikke utelukkes at den nedsatte blodtilførselen som aterosklerose medfører, forverrer eksisterende periodontal sykdom). Således kunne periodontal sykdom eller et betydelig tap av tenner kan gi signal om mulig kardiovaskulær sykdom (17).

Videre har overvektige mennesker ulik sammensetning av orale bakterier i forhold til normalvektige (18). De har en annen konsentrasjon av sialsyre, fosfatase og peroksidase-aktivitet i salvia, og en lavere strømningshastighet på stimulert helsaliva, som er med på å fremme dental karies og periodontal sykdom (18).

Hyposalivasjon er utbredt hos yngre voksne med blant annet bindevevssykdommer og høy kroppsmasseindeks (BMI). Det er dokumentert at det å være overvektig, målt som BMI, er en vanlig risikofaktor for sykdommer som diabetes, kardiovaskulære sykdommer, kreft, osteoporose og karies, alle kroniske sykdommer som er relatert til diett og ernæring. Det er også foreslått at det er mulig at det å være overvektig kan være en risikofaktor for hyposalivasjon (13).

De ulike studiene viser hvor tett orale sykdomsmanifestasjoner som hyposalivasjon henger sammen med personens generelle helsetilstand, og kan peke på en mulig nær

sammenheng mellom utviklingen av hjerte- og karsykdommer og hyposalivasjon. Foreløpig er det ikke en dokumentert tydelig sammenheng. Det må det nye studier til for å bestemme.

Angiotensinogen

Angiotensin er et protein som er en komponent av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS), som utfører viktige funksjoner i regulering av væskebalansen og blodtrykket i kroppen. Den har to former: angiotensin I (AG I) og angiotensin II (AG II). Den vanlige funksjonen av angiotensin er å heve blodtrykket. Dannelsen av AG I er forårsaket av reaksjoner mellom renin, produsert av nyrene, og angiotensinogen, produsert av leveren. Et spesifikt enzym som produseres i lungene, kalt angiotensin-konverterende enzym (ACE), virker på AG I og konverterer det til AG II. AG I har ingen kjente funksjoner i kroppen, mens AG II har mange kjente effekter, bla. i blodtrykksreguleringen.

Som nevnt tidligere, spiller hormonet også en viktig rolle i patofysiologien av den vaskulære ødeleggelsen som skjer ved høyt blodtrykk, og er involvert i aterosklerose. Nyere forskning indikerer at AG II kan være genetisk assosiert med økt risiko for hjerteinfarkt, høyt blodtrykk og venstresidig hjerte-hypertrofi. (19). Studier viser at AG II kan skade endotelceller ved å aktivere cellulære prosesser som fører til celledød eller apoptose (22). Videre er det dokumentert at AG II induserer apoptose av humane endotelceller ved å aktivere caspase-kaskaden (22). Siden endotelskade er en nøkkelbegivenhet i utviklingen av aterosklerose, vil dette resultatet støtte antagelsen om at økt angiotensinogen bidrar til dannelsen av aterosklerose (12). Utviklingen av aterosklerose fører til nedsatt blodtilførsel. Det er mulig at vasokonstriksjon og dermed nedsatt blodtilførsel til spyttkjertlene, og muligens også endotelial skade med aterosklerose, kan nedsette spyttproduksjonen, og at munntørrhet dermed slik kan være tegn på en tidlig fase av endotelial dysfunksjon.

Nervøs regulering

Produksjonen av saliva er nøye kontrollert av det autonome nervesystemet. I tillegg til en direkte effekt på celler i acini og dukter, fører den parasympatiske aktivitet til vasodilatasjon, som dermed resulterer i at blodtilførselen til spyttkjertlene øker (1). I likhet med hjertet, forsyner en mengde kapillære nettverk spyttkjertlene med blod. Parasympatisk induert vasodilatasjon kan øke blodtilførselen opptil 20 ganger, noe som gjør at en relativt stor mengde saliva kan produseres (1). En økt forekomst av stress-signalstoffer som angiotensinogen, som er vanlig hos personer med metabolsk syndrom, kan hemme den parasympatiske induert vasodilatasjonen og øke den sympatiske aktiviteten slik at mindre spytt produseres (25).

Stimulering av sympatikus fører til vasokonstriksjon via alpha 1-adrenerge- og neuropeptid Y-reseptorer. Imidlertid er den sympatiske innervasjonen av blodkarene til

spyttkjertlene ikke aktivert i respons til matinntak men i respons til nedsatt systemisk blodtrykk (1). Sympatikus og hypothalamus fungerer i en såkalt «tilbakekopplingsløyfe» som informerer hjernen om hvordan kroppens tilstand er til en hver tid. Lipidprofilen i kroppen gir informasjon om kroppens energistatus, og påvirker denne kommunikasjonen. Da spyttsekresjonen er påvirket av den systemiske blodtrykksreguleringen, vil stoffer som normalt påvirker den sympatiske blodtrykksreguleringen også ha en effekt på spyttsekresjonen.

Som tidligere nevnt er en adekvat blodtilførsel til spyttkjertlene avgjørende for produksjon av saliva. Nervesystemet påvirker de enkelte celler via transmitterstoffer som binder seg på reseptorer på cellene. Nevroreseptorene på endotelcellene i blodårene er stort sett G-koplede muskarine (M) reseptorer som binder transmitterstoffet acetylcholin. Muskarine reseptorer deltar også i remodelleringsprosessen som foregår i kroniske inflammatoriske sykdommer. Adipokiner med sin inflammatorisk fremmede egenskap kan potensielt påvirke organiseringen av reseptorene, eventuelt forandre på antall av de forskjellige reseptortypene, slik at en uvanlig sammensetning av reseptorer blir tilgjengelig på cellene. Det har f. eks. blitt vist at økt uttrykk av M5- og muligens M1-reseptorer er koblet til inflammatoriske og hypertrofiske effekter i urinblære, og at et økt antall M5-reseptorer er koblet til spyttkjerteldysfunksjon (20). Induksjon av M3- og M5-reseptorer viser stor assosiasjon med differensiering av inflammatoriske celler som monocytter/makrofager (24).

Disse funnene indikerer at spyttkjertlene kan være mål for mange av de signalstoffene som produseres i forbindelse med en systemisk ubalanse som man ser ved f.eks. fedme. Disse stoffene kan påvirke blodtilførselen til spyttkjertlene ved å enten redusere den parasympatisk induserte vasodilatasjonen, ved å øke den sympatiske aktiviteten, eller direkte påvirke sammensetningen av reseptorkomplekset på endotelcellene eller alle deler, slik at mindre spytt produseres. Disse påvirkningene kan manifestere seg som hyposalivasjon hos utsatte pasienter, slik at hyposalivasjon blir et tegn på en systemisk ubalanse.

Aterosklerose

Forekomst av aterosklerose er vesentlig høyere (22 % -37 %) hos folk med systemiske medisinske risikofaktorer, inkludert sykkelig forandring i hjertemuskulaturen (dilatert kardiomyopati), type 2 diabetes og metabolsk syndrom (15). Munntørrhet er mest uttalt i de samme pasientgruppene (18).

Som allerede nevnt, er aterosklerose ofte et resultat av metabolsk syndrom, og er en av de essensielle faktorene som er med i utviklingen av hjerte- og karlidelser. Tilstandens patofysiologi har vært studert lenge nok til at man har kunnet konkludere med at den er en av hovedårsakene til hjerte- karlidelser (21). Den fører bl.a. til tetting av blodkar som igjen fører til at mindre blod når organene. Inadekvat blodtilførsel kan resultere i

hjerterinfarkt, der hjertemusklene mangler tilstrekkelig blodtilførsel og dermed har nedsatt muskelaktivitet. Tetting av blodkar pga. aterosklerose er også et kjent fenomen andre steder i kroppen. Spyttkjertlene er rikelig forsynt med blod, og aterosklerotisk utvikling i disse karene kan være med på å nedsette blodtilførselen og dermed mengden av saliva som blir produsert. Som redegjort ovenfor, har i tillegg mange av stoffene som produseres i det adipøse vevet potensialet til å binde seg til reseptorer i endotelceller i blodkarene som forsyner spyttkjertlene. Noe som vil kunne føre til vasokonstriksjon og nedsatt blodforsyning. I likhet med hjertemuskulaturen, er myoepitelcellenes (celler som vanligvis finnes i kjertelvev og har en karakter av glatt muskelcelle og epitelceller) kontraksjon viktig for å skape trykk i bl.a. utførselsgangene, som igjen blir viktig for spyttsekresjonen (1). Dysfunksjon i endotelcellene, som ofte skyldes aterosklerose, kan føre til nedsatt blodtilførsel til disse cellene slik at mindre spytt når det orale rommet.

Generelt kan man si at spyttkjertlene har forskjellige reseptorer som kan bli mål for mange av stoffene som skilles ut av bl.a. det adipøse vevet, slik at spyttkjertlenes produksjon av saliva blir påvirket. De ulike faktorene skissert ovenfor, blant disse et høyt lipidinnhold i blodet, kan føre til at endotelet i blodkarene utvikler aterosklerose. Den inflammatoriske prosessen som kan foregå som et resultat av endotelial dysfunksjon ved for eksempel aterosklerose, kan ha et annet progresjonsbilde via muskarine reseptorer i de karene som forsyner spyttkjertlene (20).

Avslutning

Saliva har mange vitale funksjoner, som å beskytte, smøre, motvirke infeksjoner, fordøye mat osv. Væsken blir sektrert hovedsakelig av de tre store spyttkjertlene (glandulae parotis, submandibularis og sublingualis). Mange mennesker plages av hyposalivasjon og xerostomi. Et litteratursøk peker i hovedsak på tre årsaker til hyposalivasjon, nemlig Sjögrens syndrom, cancer og medikamentbruk. I denne oppgaven ble det lagt vekt på å finne ut om hyposalivasjon også kan være et symptom på en systemisk sykdom som hjerte- og karsykdommer.

Søkene utført i denne litteraturstudien resulterte i få artikler som tar for seg munntørrhet blant mennesker som verken har Sjögrens syndrom, er strålebehandlet for cancer eller tar medisiner som påvirker spyttsekresjonen. Imidlertid kan hyposalivasjon være et problem hos mennesker som ellers er friske, men har de risikofaktorene som disponerer for bl.a. hjerte- karsykdommer.

Risikofaktorer som aterosklerose, fedme og metabolsk syndrom er felles for hyposalivasjon og hjerte- karsykdommer. Høy plasma lipidkonsentrasjon kan lede til aterosklerose. Aterosklerose vil igjen føre til inadekvat blodgjennomstrømning, som dermed gir lav blodtilførsel til kroppens vev. Aterosklerotisk intima i blodårene i

spyttkjertlene kan potensielt føre til mindre blodtilførsel, og det igjen kan være med å påvirke spyttmengden og utskilleleshastigheten.

I tillegg kan de mangfoldige M-reseptorene på spyttkjertlene være mål for mange adipokiner. Adipokiner kan muligens påvirke spyttsekresjonen ved å direkte påvirke det autonome nervesystemet. De kan øke sympatiske aktivitet og nedsette parasympatisk vasodilatasjon, som igjen fører til mindre blodtilførsel til spyttkjertlene og dermed mindre spyttproduksjon. Eller ved å forandre reseptorkomplekset, slik at det dannes en reseptorkompleks som genererer mindre spytt.

I litteraturen finnes det sammenhenger som kan peke mot dette, men jeg finner ingen konkrete bevis på at så er tilfelle. Det vil behøve nøye planlagte studier for å kunne dokumentere om det er en sammenheng mellom dårlig blodtilførsel til spyttkjertlen pga. bl.a. aterosklerose, som vil føre til lav spyttsekresjon og om hvorvidt adipokiner og andre biologiske markører som spiller viktige roller i utviklingen av hjerte- kar lidelser også kan påvirke for eksempel spyttkjertlenes reseptorkompleks. På grunnlag av det jeg har redegjort for i denne oppgaven, mener jeg det finnes fysiologiske og patofysiologiske holdepunkter for at hjerte-karsykdommer kan forårsake hyposalivasjon.

Referanseliste

1. Ekström J, Khosravani N, Castagnola M, Messina I. Saliva and the Control of Its Secretion. 2011;19-47.
2. Birkeland PLJM. Medikamenter og munntørrhet <http://tidsskriftet.no/article/1156293>: Tidsskrift for den norske legeforening 2005
3. Holmberg KV, Hoffman MP. Anatomy, biogenesis and regeneration of salivary glands. Monographs in oral science. 2014;24:1-13.
4. Brand I. Anatomy og Orofacial Structures 2003
5. Falcao, D. P., et al. (2013). "Sialometry: aspects of clinical interest." Rev Bras Reumatol **53**(6): 525-531.
6. Kidd OFBNE. Dental caries The Disease and Its Clinical Management 2015. 20 p.
7. Burbelo PD, Ambatipudi K, Alevizos I. Genome-wide association studies in Sjogren's syndrome: What do the genes tell us about disease pathogenesis? Autoimmunity reviews. 2014;13(7):756-61.
8. Al-Tarawneh SK, Border MB, Dibble CF, Bencharit S. Defining salivary biomarkers using mass spectrometry-based proteomics: a systematic review. Omics : a journal of integrative biology. 2011;15(6):353-61.
9. Zhang X, Schulz BL, Punyadeera C. The current status of heart failure diagnostic biomarkers. Expert review of molecular diagnostics. 2016.

10. Ostberg AL, Bengtsson C, Lissner L, Hakeberg M. Oral health and obesity indicators. *BMC oral health*. 2012;12:50.
11. Tremblay M, Gaudet D, Brisson D. Metabolic syndrome and oral markers of cardiometabolic risk. *Journal (Canadian Dental Association)*. 2011;77:b125.
12. Choromanska K, Choromanska B, Dabrowska E, Baczek W, Mysliwiec P, Dadan J, et al. Saliva of obese patients - is it different? *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)*. 2015;69(0):1190-5.
13. Flink H, Bergdahl M, Tegelberg A, Rosenblad A, Lagerlof F. Prevalence of hyposalivation in relation to general health, body mass index and remaining teeth in different age groups of adults. *Community dentistry and oral epidemiology*. 2008;36(6):523-31.
14. Magnussen CG, Smith KJ, Juonala M. When to prevent cardiovascular disease? As early as possible: lessons from prospective cohorts beginning in childhood. *Current opinion in cardiology*. 2013;28(5):561-8.
15. Smitka K, Maresova D. Adipose Tissue as an Endocrine Organ: An Update on Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Microenvironment. *Prague medical report*. 2015;116(2):87-111.
16. Ostberg, A. Hakeberg, M. Oral health and obesity indicators. 2012
17. Reddy S, Seshaiyer P. Stability analysis of a model of atherosclerotic plaque growth. *Computational and mathematical methods in medicine*. 2015;2015:164035.
18. MacDonald D, Chan A, Harris A, Vertinsky T, Farman AG, Scarfe WC. Diagnosis and management of calcified carotid artery atheroma: dental perspectives. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2012;114(4):533-47.
19. Ibrahim P, Jashari F, Nicoll R, Bajraktari G, Wester P, Henein MY. Coronary and carotid atherosclerosis: how useful is the imaging? *Atherosclerosis*. 2013;231(2):323-33.
20. Au K, Singh MK, Bodukam V, Bae S, Maranian P, Ogawa R, et al. Atherosclerosis in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(7):2078-90.
21. Corrales A, Dessein PH, Tsang L, Pina T, Blanco R, Gonzalez-Juanatey C, et al. Carotid artery plaque in women with rheumatoid arthritis and low estimated cardiovascular disease risk: a cross-sectional study. *Arthritis research & therapy*. 2015;17:55.
22. Dimmeler S, Rippmann V, Weiland U, Haendeler J, Zeiher AM. Angiotensin II induces apoptosis of human endothelial cells. Protective effect of nitric oxide. *Circulation research*. 1997;81(6):970-6.
23. Fyhrquist F, Metsarinne K, Tikkanen I. Role of angiotensin II in blood pressure regulation and in the pathophysiology of cardiovascular disorders. *Journal of human hypertension*. 1995;9 Suppl 5:S19-24.
24. Anders T. Ryberg. On the autonomic control of blood flow and secretion in salivary glands. Functional and morphological aspects on muscarinic receptor subtypes in different species.
25. Ramalingam L. The renin angiotensin system, oxidative stress and mitochondrial function in obesity and insulin resistance. 2016.
26. Onkologisk oppslagsverk. Oslo universitetssykehus. <http://oncolex.no/Hodehals>
27. Gemes Guggenheimer. Xerostomia: Etiology, recognition and treatment. 2003

