

Möjliga samband mellan orala sjukdomar och demens

Kåre Buhlin,

Enheten för parodontologi, institutionen för odontologi, Karolinska institutet, Huddinge; avdelningen för orala och maxillofaciala sjukdomar, Helsingfors universitet

● Kare.Buhlin@ki.se

Maria Eriksson,

Centrum för alzheimerforskning, avdelningen för klinisk geriatrik, institutionen för neurobiologi, tema inflammation och åldrande, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge

Den åldrande befolkningen gör ökningen av kognitiva sjukdomar till en av vår tids största samhällsutmaningar, då antalet dementa beräknas fördubblas under de närmaste 30 åren. Omkring 145 000 personer i Sverige lever i dag med en demenssjukdom, vilket förutspås öka till 250 000 år 2050 [1]. Samma utveckling ses internationellt: cirka 35 miljoner lever i dag med demenssjukdom, vilket uppskattas öka till 150 miljoner 2050, och demenssjukdomarna utgör den näst största orsaken till funktionshinder hos äldre personer och den sjunde vanligaste dödsorsaken [2]. Glädjande nog finns det allt fler data ifrån höginkomstländer som också talar för att den åldersspecifika incidensen av demenssjukdom tycks minska, förmodligen på grund av förbättrad utbildningsnivå, socioekonomi och hälso- och sjukvård samt livsstilsförändringar [3]. Även studier på den svenska befolkningen pekar i samma riktning [4, 5].

Hög ålder starkaste riskfaktorn

I Sverige insjuknar varje år cirka 20 000–24 000 personer. Den starkaste riskfaktorn är hög ålder. Data från det nationella kvalitetsregistret Svedem (Svenska registret för kognitiva sjukdomar/demenssjukdomar) [6] visar att medelåldern för demensdiagnos i Sverige är 79 år [7]. Alzheimers sjukdom är den vanligaste demenssjukdomen och står för cirka 2/3 av de olika demenssjukdomarna. Lindriga symtom uppträder dock

»Allt större uppmärksamhet har riktats mot prevention vid demenssjukdomarna. Många risk- och friskfaktorer vid demensutveckling har identifierats. Svenska forskare har lämnat betydande bidrag ...«

flera år före diagnos, och forskning har visat att en lång asymtomatisk fas föreligger.

Allt större uppmärksamhet har riktats mot prevention av demenssjukdomarna. Många risk- och friskfaktorer vid demensutveckling har identifierats. Svenska forskare har lämnat betydande bidrag [8], och den så kallade Fingerstudien visar att insatser med kognitiv träning, fysisk aktivitet och fokus på hantering av riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom förbättrar kognitionen hos individer med ökad demensrisk [9].

Mindre beforskade är effekter av preventiva åtgärder när demenssjukdomen är etablerad.

Livingston har i en ofta citerad artikel i Lancet identifierat 12 riskfaktorer för demensutveckling som borde uppmärksammas redan i medelåldern [10]. Bland dem finns ännu inte oral hälsa. För att det ska hamna på listan behövs många och stora väldegnade studier. Det finns dock en del evidens för att god munhälsa är viktig för att minska risken för demensutveckling, som vi presenterar nedan. Dessutom är munhälsa viktig för att inte orala sjukdomar ska försämra välbefinnandet och måendet hos personer som redan har demenssjukdom.

Det är känt sedan länge att inflammation spelar roll i utvecklingen av Alzheimers sjukdom med komplement- och cytokinaktivering [11]. Det har därför diskuterats om det finns en koppling med Alzheimers sjukdom och andra inflammationsjukdomar såsom periodontit. En ökning av proinflammatoriska cytokiner kunde påvisas i en studie av personer med Alzheimers sjukdom och periodontit [12].

Världens vanligaste inflammationer

De parodontala sjukdomarna, det vill säga tandköttinflammation (gingivit) och tandlossningssjukdom (parodontit), är några av världens vanligaste inflammatoriska sjukdomar. Lätt till måttlig parodontit drabbar ungefär 35-60 procent av den vuxna svenska befolkningen, och ungefär 5-8 procent drabbas av den mest grava formen av parodontit [13]. Kvinnor och män drabbas i lika stor utsträckning. Globalt uppskat-

HUVUDBUDSKAP

- De kognitiva sjukdomarna ökar för att andelen äldre blir fler.
- Inflammatoriska förändringar är vanliga vid Alzheimers sjukdom.
- De parodontala sjukdomarna är vanliga. Bakteriella tandplack orsakar en inflammation och en immunförsvarsretning. Parodontit kan utvecklas som orsakar förlust av tandens stödjevävnad. Obehandlad leder den till att tänderna lossnar.
- Orala sjukdomar har kopplats ihop med ökad demensrisk, men sambandet varierar. Tandvårdsutnyttjandet minskar dessutom efter demensdiagnos.
- Parodontit kan leda till att proinflammatoriska mediatorer och orala mikroorganismer sprids till hjärnan.
- Tuggning stimulerar nervimpulser och blodflöde till hjärnan. Färre tänder skulle kunna leda till mindre stimulering och sämre blodflöde.

»Orala sjukdomar, särskilt parodontit/tandlossning, har kopplats ihop med ökad demensrisk, även om forskningsstudierna visar varierande samband.«

tas omkring 750 miljoner vuxna lida av mera allvarlig tandlossningssjukdom, vilket gör parodontit till den sjätte vanligaste sjukdomen i världen [14]. Parodontit orsakar förlust av tandens stödjevävnad till följd av inflammation, och obehandlad leder den till att tänderna lossnar. Bakteriella plack vid tandköttskanten orsakar en inflammation i gingivan som då blir lättblödande, ömmande och ödematös. Det orala placket bildar en biofilm i tandköttsfickan med främst gramnegativa anaeroba patogener såsom *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* och *Treponema denticola*, vilka är betydelsefulla för utvecklingen av parodontit. Den bakteriella retningen leder i sin tur till en immunförsvarsretning. De neutrofila granulocyterna i denna process blir troligen en mediator för fortsatt parodontal vävnadsnedbrytning genom ökad frisättning av proinflammatoriska ämnen, proteolytiska enzymer och fria syreradikaler.

Varierande samband

Orala sjukdomar, särskilt parodontit/tandlossning, har kopplats ihop med ökad demensrisk, även om forskningsstudierna visar varierande samband. Kohortstudier från Taiwan visar på ett tydligt samband mellan parodontit och ökad risk för demensutveckling [15,16]; en stor studie associerade parodontit med demenssjukdom med en riskkvot (HR) på 1,8 i en population på 160 000 individer [16]. I en sydkoreansk kohort fann forskarna å andra sidan ett betydligt svagare samband mellan parodontit och olika typer av demenssjukdom (HR 1,06) [17].

Studier från Karolinska institutet har samtidigt visat att tandvårdsutnyttjandet minskar efter att personen har fått sin demensdiagnos [18] samt att personer med demenssjukdom har ökad risk för muntorrhet [19]. Dessa studier har bidragit till att Socialstyrelsen tagit fram en vägledning för oral hälsa vid demenssjukdom [20]. Vidare har svenska forskare visat att vaskulär demens och låga poäng på minnestest båda var associerade med tandlossning [21].

Även andra svenska och internationella studier har publicerat resultat om sambandet mellan parodontit och demenssjukdom [22-24]. I en studie av Holmer och medarbetare 2018 [22] undersöktes 154 fall i Stockholms län diagnostiserade med endera subjektiv kognitiv försämring utan objektiva fynd på kognitiv nedsättning (SCI), lindrig kognitiv funktionsnedsättning (MCI) eller Alzheimers sjukdom. Studien var en fall-kontrollstudie, och 76 kognitivt friska ålders- och könsmatchade kontroller bosatta i Huddinge kommun undersöktes också. Alla deltagare genomgick en

klinisk och röntgenologisk undersökning. På röntgen undersöktes alveolär benförlust som ett mått på ackumulerad historisk benförlust under livet, det vill säga hur mycket parodontit som deltagarna har och hade haft. De deltagare som hade någon form av kognitiv försämring visade sig också ha en mer generell alveolär benförlust, ökat antal djupa tandköttsfickor och även tandkaries. Resultaten är intressanta; den relativt begränsade urvalsstorleken samt fall-kontroll-upplägget räcker inte för att stödja ett orsaks-samband, men visar stöd för ett samband mellan parodontit och kognitiv dysfunktion som behöver undersökas ytterligare.

Styrkta av dessa positiva resultat genomförde samma forskargrupp ytterligare epidemiologiska studier genom att använda sig av en rikstäckande kohort av registerbaserade data i Sverige [23]. Forskargruppen kopplade samman två kvalitetsregister inom hälsovården, Skapa (Svenskt kvalitetsregister för karies och parodontit) [25] och Svedem [6], för att samla information om tandstatus i relation till demenssjukdom.

»Efter justering för förväxlingsfaktorer kunde forskarna inte hitta ett samband mellan parodontit och demenssjukdom ...«

Studiepopulationen omfattade cirka 40 000 deltagare och följdes upp till 8 år via registren. Efter justering för förväxlingsfaktorer kunde forskarna inte hitta ett samband mellan parodontit och demenssjukdom [21]. Andra stora longitudinella studier har inte heller kunnat påvisa signifikanta samband [26]. En orsak till att stora registerstudier inte visar på något samband, medan mindre fall-kontrollstudier gör det, skulle kunna vara brister eller felaktigheter i definitionen av parodontit, som av förklarliga skäl är mindre säkra i registerstudier.

Olika biologiska förklaringar

Gällande kopplingen mellan parodontit och hjärt-kärlsjukdom, respiratoriska sjukdomar, osteoporos och diabetes mellitus kan man tänka sig ett antal olika biologiska förklaringar som kan anses både rimliga och plausibla, men vad demenssjukdomar beträffar är orsakssambanden mera otydliga. Det finns ett antal hypoteser, och det som beskrivs brukar sammanfattas i nedanstående punkter [27-30].

- Parodontit som en kontinuerlig källa till proinflammatoriska mediatorer som sprids via cirkulationen till hjärnan.
- Orala mikroorganismer som sprids via cirkulationen eller kranialnerverna till centrala nervsystemet i hjärnan.
- Parodontit, eller subgingival dysbios, som kan leda till en felaktig reglering av tarmmikrobiotan som därefter leder till en ytterligare spridning av bakte-

- rier i kroppen samt en förändring av immuniteten.
- Tuggning och motorisk aktivitet i käkarna stimulerar nervimpulser och blodflöde till hjärnan, vilket i sin tur leder till ökande nervcellsaktivitet och ett ökat blodflöde i hjärnan, vilket skulle kunna minska risken för demensutveckling. Färre tänder och försämrade tuggförmåga skulle kunna leda till sämre blodflöde och mindre stimulering av nervimpulser. Även försämrade näringsintag på grund av färre tänder har diskuterats som en bidragande faktor till demensutveckling [31, 32].

Sammanfattningsvis förefaller orala sjukdomar och demenssjukdomar vara associerade. Huruvida detta samband utgör ett orsakssamband är mera osäkert.

Klart är dock att vård och behandling som bibehåller en god munhälsa under livet är viktig för individens välmående och hälsa, och prevention av såväl orala sjukdomar som demenssjukdomar måste beaktas. Bedömning av munhälsan vid undersökningar av patientens allmänna status får inte glömmas bort! ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.
Citera som: *Läkartidningen. 2024;121:23135*

REFERENSER

1. Frisell O, Jönsson L, Wimo A. Demenssjukdomarnas samhällskostnader i Sverige 2019. Stockholm: Predem/Karolinska institutet; 2023.
2. Global status report on the public health response to dementia. Geneva: World Health Organization; 2021.
3. Wu YT, Beiser AS, Breteler MMB, et al. The changing prevalence and incidence of dementia over time - current evidence. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(6):327-39.
4. Qiu C, von Strauss E, Bäckman L, et al. Twenty-year changes in dementia occurrence suggest decreasing incidence in central Stockholm, Sweden. *Neurology.* 2013; 80(20):1888-94.
5. Seblova D, Quiroga ML, Fors S, et al. Thirty-year trends in dementia: a nationwide population study of Swedish inpatient records. *Clin Epidemiol.* 2018;10:1679-93.
6. Religa D, Fereshtehnejad SM, Cermakova P, et al. SveDem, the Swedish Dementia Registry - a tool for improving the quality of diagnostics, treatment and care of dementia patients in clinical practice. *PLoS One.* 2015;10(2):e0116538.
7. Svedem (Svenska registret för kognitiva sjukdomar/demenssjukdomar). Årsrapport 2021. <https://www.ucl.uu.se/svedem/om-svedem/arsrapporter/svedem-arsrapport-2021/viewdocument/1063>
8. Grande G, Qui C, Fratiglioni L. Prevention of dementia in an ageing world: evidence and biological rationale. *Ageing Res Rev.* 2020;64:10145.
9. Ngandu T, Lehtisalo J, Salomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9984):2255-63.
10. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020;396(10248):413-46.
11. Akiyama H, Barger S, Barnum S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2000;21(3):383-421.
12. Cestari JA, Fabri GM, Kaili J, et al. Oral infections and cytokine levels in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment compared with controls J *Alzheimers Dis.* 2016;52(4):1479-85.
13. Wahlén Å, Papias A, Jansson H, et al. Secular trends over 40 years of periodontal health and disease in individuals aged 20-80 years in Jönköping, Sweden: repeated cross-sectional studies. *J Clin Periodontol.* 2018;45(9):1016-24.
14. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, et al. Global burden of severe tooth loss: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res.* 2014;93(7 Suppl):20-85.
15. Tzeng NS, Chung CH, Yeh CB, et al. Are chronic periodontitis and gingivitis associated with dementia? A nationwide, retrospective, matched-cohort study in Taiwan. *Neuroepidemiology.* 2016;47(2):82-93.
16. Lee CY, Chang CC, Lin CS, et al. Risk of dementia in patients with periodontitis and related protective factors: a nationwide retrospective cohort study. *J Clin Periodontol.* 2020;47(12):1428-36.
17. Choi S, Kim K, Chang J, et al. Association of chronic periodontitis on Alzheimer's disease or vascular dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(6):1234-9.
18. Fereshtehnejad SM, Garcia-Ptacek S, Religa D, et al. Dental care utilization in patients with different types of dementia: a longitudinal nationwide study of 58,037 individuals. *Alzheimers Dement.* 2018;14(1):10-9.
19. Lexomboon D, Tan EC, Höijer J, et al. The effect of xerostomic medication on oral health in persons with dementia. *J Am Med Dir Assoc.* 2018;19(12):1080-5.e2.
20. Vägledning för en god munhälsa hos personer med demenssjukdom. Stockholm: Socialstyrelsen; 2021. Artikelnr 2021-5-7368.
21. Holmer J, Eriksdotter M, Häbel H, et al. Periodontal conditions and incident dementia: a nationwide Swedish cohort study. *J Periodontol.* 2022;93(9):1378-86.
22. Holmer J, Eriksdotter M, Schultzberg M, et al. Association between periodontitis and risk of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective cognitive decline: a case-control study. *J Clin Periodontol.* 2018;45(11):1287-98.
23. Holmer J, Aho V, Eriksdotter M, et al. Subgingival microbiota in a population with and without cognitive dysfunction. *J Oral Microbiol.* 2021;13(1):1854552.
24. Jones JA, Moss K, Finlayson TL, et al. Edentulism predicts cognitive decline in the US Health and retirement cohort study. *J Dent Res.* 2023;102(8):863-70.
25. von Bültzingslöwen I, Östholm H, Gahnberg L, et al. Swedish quality registry for caries and periodontal diseases - a framework for quality development in dentistry. *Int Dent J.* 2019;69(5):361-8.
26. Demmer RT, Norby FL, Lakshminarayanan K, et al. Periodontal disease and incident dementia: the Atherosclerosis risk in communities study (ARIC). *Neurology.* 2020;95(12):e1660-71.
27. Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, et al. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement.* 2008;4(4):242-50.
28. Pritchard AB, Crean SJ, Olsen J, et al. Periodontitis, microbiomes and their role in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:336.
29. Olsen I, Yamazaki K. Can oral bacteria affect the microbiome of the gut? *J Oral Microbiol.* 2019;11(1):1586422.
30. Kowalski K, Mulak A. Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25(1):48-60.
31. Thomson WM, Barak Y. Tooth loss and dementia: a critical examination. *J Dent Res.* 2021;100(3):226-31.
32. Weijenberg RAF, Delwel S, Ho B, et al. Mind your teeth - the relationship between mastication and cognition. *Gerodontology.* 2019;36(1):2-7.

SUMMARY

Oral diseases and dementia

The aging population makes the increase in cognitive disorders a challenge. One of the risk factors is old age, but also oral diseases, especially periodontitis, have been linked to an increased risk of dementia, especially Alzheimer's disease (AD), although research studies show varying correlations. Dental care utilization also decreases after a dementia diagnosis. The periodontal diseases are inflammatory disorders and common in the adult population. Periodontitis leads to loss of the supporting tissue of the tooth and, if untreated, to loss of teeth. Inflammation also plays a role in AD, the most common form of dementia. The reason for an association could be that periodontitis may lead to a spread of pro-inflammatory mediators and oral microorganisms to the brain. Another explanation suggests that chewing may stimulate nerve impulses and increase the blood flow to the brain. Fewer teeth could lead to less stimulation and reduced blood flow. In conclusion, oral diseases and dementia appear to be associated. Whether this connection constitutes a causal connection is more uncertain.