

SEPPO WICKHOLM, odont lic, Karolinska institutet, odontologiska institutionen och Centrum för folkhälsa – Tobaksprevention, Stockholm

Rökning och snus

– effekter på allmän, oral och parodontal hälsa

⊙ Tobak innehåller både en rad psykoaktiva substanser och ett stort antal toxiska ämnen varav flera är cancerframkallande. Det är väl känt att tobak kan orsaka och påverka utvecklingen av olika sjukdomstillstånd i de flesta organsystem och leda till sjuklighet och för tidig död.

Tobak har till exempel en central betydelse för uppkomsten och utvecklingen av parodontit. I dag är parodontit så vanligt förekommande i Sverige att den betraktas som en folksjukdom. Det är därför viktigt att kunskapen om interaktionen mellan allmänsjukdomar, tobak och parodontal sjukdom utvecklas. Fortsatt forskning på epidemiologisk, klinisk och cellulär nivå är därför önskvärt.

I denna översikt beskrivs det nuvarande kunskapsläget när det gäller tobaksanvändning samt oral och parodontal hälsa.

REFERENTGRANSKAD. ACCEPTERAD FÖR PUBLICERING 16 NOVEMBER 2005

ge en ungefärlig uppfattning om antalet cancerfall på grund av snus. I en svensk studie som omfattade 200 000 snusare skulle antalet cancerfall per år enligt denna beräkningsmodell bli cirka 7 [12, 25].

Slemhinnorna hos snusare exponeras även för andra cancerframkallande ämnen som N-nitrosaminsyra, flyktiga N-nitrosaminer, formaldehyd, acetaldehyd och spår av cancerframkallande kolväten samt polonium-210 [24]. En möjlig förklaring till den låga cancerrisken hos snusare anses vara närvaron av antioxidanter [27].

Effekter av nikotin

Cigarettrök är svagt sur ($\text{pH} < 7$) vilket betyder att man måste andas ner nikotinet i lungorna för att det ska kunna tas upp effektivt i blodomloppet. När nikotinet väl tagits upp i blodomloppet sker ett i det närmaste ögonblickligt upptag i lungalveolerna och vidare transport till hjärnans belöningscentra. Snus är basiskt ($\text{pH} > 7$) och nikotinet i snus tas därför lätt upp genom munslemhinnan.

Tobaksbruk orsakar ett kraftigt nikotinberoende (det enda verkliga skälet till ett kontinuerligt tobaksanvändande hos både rökare och snusare). Beroendet som skapas liknas vid det som skapas av andra psykoaktiva droger som morfin och amfetamin. Med tiden utvecklas även en tolerans som innebär att man måste ta mer av drogen för att uppnå samma effekt [28].

Nikotin aktiverar det sympatiska nervsystemet vilket resulterar i ökad puls och höjt blodtryck. Nikotin höjer även nivåerna av cirkulerande katekolaminer och fria fettsyror. Genom sin påverkan på lipidmetabolismen kan nikotinet bidra till högre nivåer av det totala kolesterolet och sänkta nivåer av det skadliga LDL-kolesterolet [29].

Nikotinet inverkan på cellnivå i munnens vävnader har varit föremål för flera studier. En av dessa visade på en dosberoende dämpning av kemotaxi och fagocytos samt en ökad degranulering och eikosanoidbildning hos neutrofiler [30]. I en annan studie där fibroblaster exponerats för nikotin visade dessa en hämmad tillväxt och minskat proteininnehåll samt skadade cellmembran. Cellerna uppvisade dessutom en atypisk form och vakuol bildning. De toxiska effekterna blev irreversibla vid nivåer mellan 10,5 mM och 15,5 mM nikotin [31]. Vid högre koncentrationer än 2,5 mM fann man att nikotin var giftigt för humana fibroblaster som härstammade från parodontalligament [32]. Nikotin är kraftigt giftigt: Den dödliga dosen ligger på cirka 1 mg/kilo kroppsvikt [33].

Tobak och samband med parodontal sjukdom

Att cigarettrökning har ett starkt samband med parodontit har visats i många studier. När man kontrollerat för andra möjliga riskfaktorer som plackmängd, ålder och kön tycks rökning kunna ha en fristående effekt [34]. Den ökade risken för parodontit kvarstår

även när man justerar för annat tobaksbruk [18]. I en amerikansk studie beräknade man att rökning svarade för mer än hälften av all parodontit bland vuxna [5]. I en svensk undersökning var risken för parodontit 2,5 ggr högre hos rökare än icke-rökare [35]. I en annan studie var risken 2,7 (OR) för att drabbas av parodontit om man var rökare och 2,0 om man var före detta rökare jämfört med om man inte använt tobak [18].

Blandbruk av cigaretter och snus är vanligt. Blandbruket kan ske samtidigt, alternativt att man växlar från den ena till den andra tobaksprodukten [36]. Bland pojkar i 9:e klass var mer än 2/3 av snusarna blandanvändare. I den gruppen förekom ett allmänt riskbeteende samt en hög konsumtion av alkohol [16]. Vad alkoholkonsumtion i kombination med tobaksbruk betyder för utvecklingen av parodontit är inte undersökt. Däremot har man redovisat en ökad risk för parodontit bland alkoholanvändare [37]. Hos personer som exponerats för cirka 10 pack-years kan man skönja en ökad förekomst av parodontit. Förekomsten blir påtaglig efter en exponering på över 15 pack-years [18].

Snus och parodontit

Tidigare studier i USA har inte kunnat visa på något samband mellan generell parodontit och snus [38]. Snusare har mer gingivala retraktioner (särskilt i anslutning till platsen för prillan) jämfört med icke-brukare. I en nyligen publicerad studie som omfattade 1 674 patienter med en genomsnittsalder på 37 år visade man att andelen individer med parodontit (≥ 3 tänder med fickdjup ≥ 5 mm) var 7,4 procent bland snusare jämfört med 4,7 procent bland icke-brukare. Hos både rökare och blandbrukare av snus och cigaretter var andelen 12,1 procent. Noteras bör att blandbrukare rökte väsentligt mindre än rena rökare. Att dra ner på rökningen och samtidigt snusa är en tveksam åtgärd för att uppnå parodontal hälsa.

Den amerikanska undersökningen visade även att risken för före detta rena snusare att drabbas av parodontit var 2,3 gånger högre jämfört med icke-brukare sedan man justerat för ålder, kön, utbildningsnivå, plack och rökning. Den ökade risken var dock inte statistiskt säkerställd [18]. I en nyligen publicerad artikel i USA pekar resultaten på att snus är en riskfaktor för grav parodontit hos vuxna snusare som aldrig rökt. Oavsett var i bettet skadan fanns var justerad OR=2,1 (1,2–3,7), begränsad till approximala skador var justerad OR=2,1 (1,0–4,4) [39].

Rökning, parodontala sjukdomar och allmänsjukdomar

Epidemiologiska studier har visat på ett möjligt samband mellan parodontala sjukdomar och allmänsjukdomar. Flera av dessa sjukdomar har även ett samband med rökning. Det är en parameter som man måste ta hänsyn till när man drar slutsatser av studier där delta-

garna består av rökare med parodontit som dessutom har en allmänsjukdom. Hjärt-kärlsjukdomar har till exempel ett samband med både parodontit och rökning, oberoende av varandra [40, 41]. Dessutom har senare studier visat att gravida kvinnor med parodontal sjukdom löper en större risk för få barn med låg födelsevikt samt drabbas av för tidig förlossning. Detta gäller även rökare [42, 43]. En ny svensk studie visade att det var vanligare med för tidig förlossning och låg födelsevikt både bland snusare och rökare [8].

Både diabetes typ 1 och typ 2 har ett samband med parodontit [44] men endast typ 2 har samband med rökning och snus [9]. Det är sedan länge känt att allmänsjukdomar kan påverka förloppet av parodontit.

Tobaksbruk och värdsvar vid parodontal sjukdom

Patogena bakterier i det dentala placket initierar immunologiska och inflammatoriska reaktioner som påverkar epitelet, bindväven, kärlen och benstödet i parodontiet. Under friska förhållanden råder en balans mellan frigörandet av lipopolysackarider och andra giftiga produkter från bakterier och det naturliga försvaret från granulocyter, antikroppar och komplement. Hos vissa individer uppstår en obalans mellan bakteriepåverkan och värdsvar som resulterar i en vävnadsnedbrytning. Bakterierna stimulerar en inflammationsreaktion som involverar vita blodkroppar, främst neutrofila granulocyter. Neutrofiler spelar en viktig roll i den akuta inflammationen och innehåller både hydrolytiska och proteolytiska enzym [45, 46]. Rökning tycks påverka det gingivala värdsvaret genom att dämpa den naturliga läkningsprocessen [47].

Neutrofila granulocyter kan producera proteaser, bland annat elastas, som utsöndras till fickexsudatet. Elastas anses spela en viktig roll vid nedbrytningen av olika beståndsdelar i bindväv [48]. Rökning tycks ha en påverkan vid frigörandet av proteaser från neutrofiler men även aktiviteten av hämmare såsom α_1 -antitrypsin och α_2 -makroglobulin [49, 50]. I en ny studie bland unga vuxna som var parodontalt friska kunde man dock inte visa någon skillnad i elastasaktivitet eller koncentration av proteashämmare bland rökare [51]. Bland rökare med refraktär parodontit visades en annan studie på ökad elastasaktivitet jämfört med icke-rökare [52]. Hos rökare med grava parodontala skador var nivåerna av α_1 -antitrypsin och α_2 -makroglobulin sänkta hos rökare jämfört med icke-rökare. I en ny studie bland patienter med svår läkt parodontit hade rökare högre funktionell elastasaktivitet i vätskefasen efter centrifugering av proverna. Mer elastas var bundet till α_1 -antitrypsin. Om man dessutom jämförde mängden elastas i vätskefasen med mängden i pellets innehöll vätskefasen nästan allt elastas. Detta talar för att elastas verkligen har frigjorts från cellerna hos rökare. Det kan förklara



FOTO: HELENA ÅBERG

Rökning påverkar det gingivala värdsvaret genom att dämpa den naturliga läkningsprocessen.

ras med att granulocyterna verkar triggas av rökning och därmed frigörs elastas [53].

Kollagen bryts ned av matrixmetalloproteaser (MMP) som spelar en viktig roll när bindväv bryts ned. MMP-8 frigörs från granulocyterna när de banar sig sin väg mot tandköttsfickan. Mängden MMP-8 speglar graden av inflammation i vävnaden. Kollagenaset är från början inaktivt och aktiveras utanför cellen. Parodontalligamenten tycks brytas ner av MMP-8 [54, 55].

Nivåerna av kollagenasaktivitet regleras av vävnadsinhibitorer som är specifika för MMP. Hög aktivitet av MMP och låga nivåer av hämmare karakteriserar en aktiv sjukdomsprocess [56].

Det finns endast ett fåtal studier där man studerat rökningens effekt på MMP-nivåerna. Resultaten ger ingen klar bild av hur rökning påverkar MMP-produktionen [53]. Prostaglandin E₂, PGE₂, frigörs från monocyter och spelar en viktig roll vid parodontal sjukdom samt speglar cellulär och biologisk aktivitet [57, 58]. Inga skillnader visades i en studie när det gäller rökare, före detta rökare och icke-rökare [59] medan en annan studie kunde visa mindre mängd PGE₂ hos rökare jämfört med icke-rökare [53].

English summary

Smoking and snuff

– effects on general, oral and periodontal health

Seppo Wickholm

Tandläkartidningen 2005; 97 (15): 48–52

Tobacco contains nicotine, a psychoactive substance and toxic constituents, many of which carcinogenic. It is well established that tobacco can influence the course of different diseases in most human organs and contribute to morbidity and to untimely death.

Tobacco plays a central role in the development and severity of periodontitis. In Sweden periodontitis is so prevalent that it is a public health concern. It is important to improve knowledge of the interaction between general diseases, tobacco use and periodontal diseases. Further research on epidemiological, clinical and on cellular level is needed. This review describes the influence of tobacco use on oral and periodontal health.

Referenser

- Peto R. Smoking and death: the past 40 years and the next 40. *BMJ* 1994; 309: 937–9.
- Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors [see comments]. *BMJ* 1994; 309: 901–11.
- Norderud O, Hugoson A, Grusovin G. Risk of severe periodontal disease in a Swedish adult population. A longitudinal study. *J Clin Periodontol* 1999; 26: 608–15.
- Idris AM, Ibrahim SO, Vasstrand EN, Johannessen AC, Lillehaug JR, Magnusson B et al. The Swedish snus and the Sudanese toombak: are they different? *Oral Oncol* 1998; 34: 558–66.
- Bolinder G, Alfredsson L, Englund A, de Faire U. Smokeless tobacco use and increased cardiovascular mortality among Swedish construction workers. *Am J Public Health* 1994; 84: 399–404.
- England LJ, Levine RJ, Mills JL, Klebanoff MA, Yu KF, Cnattingius S. Adverse pregnancy outcomes in snuff users. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 939–43.
- Persson PG, Carlsson S, Svanstrom L, Ostenson CG, Efenedic S, Grill V. Cigarette smoking, oral moist snuff use and glucose intolerance. *J Intern Med* 2000; 248: 103–10.
- Lewin F, Norell SE, Johansson H, Gustavsson P, Wennerberg J, Björklund A et al. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. *Cancer* 1998; 82: 1367–75.
- Galanti MR, Wickholm S, Gilljam H. Between harm and dangers. Oral snuff use, cigarette smoking and problem behaviours in a survey of Swedish male adolescents. *Eur J Public Health* 2001; 11: 340–5.
- Gilljam H, Galanti MR. Role of snus (oral moist snuff) in smoking cessation and smoking reduction in Sweden. *Addiction* 2003; 98: 1183–9.
- Wickholm S, Söder PO, Galanti MR, Söder B, Klinge B. Periodontal disease in a group of Swedish adult snuff and cigarette users. *Acta Odontol Scand* 2004; 62: 333–8.
- Fowles J, Dybing E. Application of toxicological risk assessment principles to the chemical constituents of cigarette smoke. *Tob Control* 2003; 12: 424–30.
- Nilsson R. A qualitative and quantitative risk assessment of snuff dipping. *Regul Toxicol Pharmacol* 1998; 28: 1–16.
- Osterdahl BG, Jansson C, Paccou A. Decreased levels of tobacco-specific N-nitrosamines in moist snuff on the Swedish market. *J Agric Food Chem* 2004; 52: 5085–8.
- Henningfield JE, Fant RV, Tomar SL. Smokeless tobacco: an addicting drug. *Adv Dent Res* 1997; 11: 330–5.
- Benowitz NL. Systemic absorption and effects of nicotine from smokeless tobacco. *Adv Dent Res* 1997; 11: 336–41.
- Chang YC, Huang FM, Tai KW, Yang LC, Chou MY. Mechanisms of cytotoxicity of nicotine in human periodontal ligament fibroblast cultures in vitro. *J Periodontol* 2002; 37: 279–85.
- Haber J, Wattles J, Crowley M, Mandell R, Joshupura K, Kent RL. Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *J Periodontol* 1993; 64: 16–23.
- Fisher MA, Taylor GW, Tilashalski KR. Smokeless tobacco and severe active periodontal disease, NHANES III. *J Dent Res* 2005; 84: 705–10.
- Buhlin K, Gustafsson A, Pockley AG, Frostegård J, Klinge B. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *Eur Heart J* 2003; 24: 2099–107.
- Offenbacher S, Lief S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CM et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol* 2001; 6: 164–74.
- Papapanou PN, Wennström JL. A 10-year retrospective study of periodontal disease progression. Clinical characteristics of subjects with pronounced and minimal disease development. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 78–84.
- Tappia PS, Troughton KL, Langley-Evans SC, Grimble RF. Cigarette smoking influences cytokine production and antioxidant defences. *Clin Sci (Colch)* 1995; 88: 485–9.
- Persson L, Bergström J, Gustafsson A, Asman B. Tobacco smoking and gingival neutrophil activity in young adults. *J Clin Periodontol* 1999; 26: 9–13.
- Söder B, Jin LJ, Wickholm S. Granulocyte elastase, matrix metalloproteinase-8 and prostaglandin E2 in gingival crevicular fluid in matched clinical sites in smokers and non-smokers with persistent periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 384–91.
- Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol* 1993; 64: 474–84.
- Ingman T, Tervahartiala T, Ding Y, Tschesche H, Haerian A, Kinane DF et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva of periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 1127–32.
- Offenbacher S, Heasman PA, Collins JG. Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J Periodontol* 1993; 64: 432–44.
- Heasman PA, Lauffart BL, Preshaw PM. Crevicular fluid prostaglandin E2 levels in periodontitis-resistant and periodontitis-susceptible adults. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 1003–7.

Den fullständiga referenslistan kan fås från författaren.

Adress:

Seppo Wickholm,
Centrum för Folkhälsa
– Tobaksprevention,
Box 17 533,
118 91 Stockholm
E-post: seppo.
wickholm@sll.se