

## Het belang van genetische variaties bij TNF $\alpha$ voor parodontitis bij patiënten met coronaire hartziekte.

*Tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) is een sterk pro-inflammatoire cytokine. Het komt vrij bij diverse cel types in respons op verschillende prikkels zoals bacteriën, parasieten, virussen, cytokines of mitogenen. TNF $\alpha$  is betrokken bij ontstekingsreacties door stimulatie van verschillende activatie routes zoals door expressie van specifieke genen. De pro-inflammatoire werking van TNF $\alpha$  is gunstig voor het individu maar de effecten bij een onjuiste expressie van TNF $\alpha$  door deregulatie kunnen schadelijk zijn. Deze negatieve effecten worden vermoed bij onder andere hart en vaatziekten, parodontitis, diabetes mellitus, auto-immuun ziekten, en kanker. Onduidelijk is hoe de samenhang is tussen parodontitis en coronaire hartziekten. Uit onderzoek blijkt wel dat TNF $\alpha$  belangrijk is voor de immuunrespons en dat de regulatie zeer sensitief is. Deze regulatie kan ook genetisch bepaald zijn. In deze studie is daarom de distributie onderzocht van de TNF $\alpha$  enkel-nucleotide polymorfismen (Single Nucleotide Polymorfism, SNP) c.308G>A en c.-238G>A bij ernstige parodontitis en parodontale risico factoren bij coronaire hartpatiënten.*

**Schulz S, Schlitt A, Lutze A, Lischewski S, Seifert T, Dudakliewa T, Gawe R, Werdan K, Hofmann B, Gläser C, Schaller H-G, Reichert S. The importance of genetic variants in TNF $\alpha$  for periodontal disease in a cohort of coronary patients. J Clin Periodontol 2012; 39: 699-706.**

### Materiaal & Methode

Deze prospectieve studie betrof 942 patiënten met angiografie bewezen coronaire hartziekte die verwezen waren naar een universitaire afdeling hartchirurgie. Inclusie criteria waren leeftijd > 18 jaar, coronaire hartziekte gedefinieerd als  $\geq 50\%$  stenose van een coronaire hoofdarterie of een eerder doorgemaakte percutane coronaire interventie of bypass chirurgie, en ten minste 4 gebitselementen. Exclusie criteria waren onder andere parodontale behandeling de laatste 6 maanden, antibioticum therapie de laatste 3 maanden, zwangerschap, alcohol of drugs misbruik en medicatie die gingivale hyperplasie kan veroorzaken. Het uitgebreide parodontale onderzoek omvatte plaque scores, bleeding scores (BOP), pocketdiepte en klinisch aanhechtingsniveau (CAL) op 6 plaatsen om alle elementen met een drukgevoelige sonde, microbiologisch DNA onderzoek van de subgingivale flora en rookgedrag. Genotypes en haplotypes werden bepaald uit veneus bloed met een eerder beschreven CTS-PCR-SSP techniek.

### Resultaten

De coronaire patiënten werden verdeeld over twee groepen: ernstige parodontitis (CAL van  $\geq 5\text{mm}$  in  $\geq 30\%$  van de aanwezige elementen) en geen ernstige parodontitis. De groep ernstige parodontitis (n=449) bestond voornamelijk uit mannen (79%) en rokers (16%), en vaker bekend met reumatoïde artritis (5,6%) en diabetes mellitus (37%). De niet ernstige parodontitis patiënten waren significant vaker niet-roker (8,9%, p=0,001) en vrouw (30,2%, p=0,003). Coronaire patiënten met ernstige parodontitis hadden significant vaker hoge CRP waarden ( $33.4 \pm 54.2$  versus  $26.1 \pm 43.1$  pg/ml) en Interleukine 6 ( $17.7 \pm 29.9$  versus  $12.6 \pm 21.1$  pg/ml) dan patiënten zonder ernstige parodontitis. Coronaire patiënten met ernstige parodontitis hadden significant hogere microbiologische waarden voor *Pg*, *Tf*, *Td*, *Pi*, *Pm*, *Cr*, en *En*. Patiënten met de AG+AA genotype van het c.-238G>A SNP hadden een hoger gemiddelde van klinisch aanhechtings verlies. In een multivariate lineaire regressie analyse (met leeftijd, geslacht, roken, diabetes en PI als 'confounding factors' was het AG+AA

genotype van het c.-238G>A SNP een significante voorspeller van meer klinisch aanhechtingsverlies. Bij eenzelfde analyse maar dan met ernst van parodontitis als uitkomst, bleek het significante effect van TNF $\alpha$  niet te kunnen worden bevestigd.

Tussen de c.-308G>A SNP en BOP werd een significante associatie vastgesteld. Deze significantie werd niet gehaald in een lineair regressie model met leeftijd, geslacht, roken, diabetes en PI als versturende variabelen.

### **Discussie**

Uit deze prospectieve studie blijkt dat binnen een cohort van coronaire hartziekte patiënten, de genetische basis van de TNF $\alpha$  expressie, de klinische variabelen van parodontitis kan moduleren. Je kan met andere woorden door het testen van TNF $\alpha$  polymorfismen bij coronaire hartpatiënten voorspellen wie meer risico loopt op het ontwikkelen van ernstige parodontitis. De uitkomsten zijn echter niet eenduidig. Bij meervoudig testen bleken de resultaten niet te behouden. Het inclusie criterium van minstens 4 elementen is laag en bevat een risico dat patiënten met ernstige parodontitis al vele elementen zijn kwijt geraakt en nu in de groep geen-ernstige parodontitis worden geplaatst. Aanvullende röntgen analyse van de kaakbothoogte of tandheelkundige anamnese zijn daarom gewenst. Over de hypothese dat er een ingewikkeld samenspel is tussen de genetische basis van TNF $\alpha$  expressie en parodontitis, wordt al lang gedebatteerd. De kracht van deze studie is dat dit samenspel aannemelijk blijkt bij een cohort coronaire hartpatiënten. Het is voor vervolg onderzoek wel van belang om te kijken of de uitkomsten blijven staan bij een stricter omschreven parodontitis populatie.

**Jeroen Craandijk**, parodontoloog (NVvP) te Leiden.