

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Περιοδοντικές παθήσεις και καρδιαγγειακά νοσήματα αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας

Α. Φαρδῆ¹, Δ. Παπαδημητρίου²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Στη μελέτη αυτή επιχειρείται, με όρους της Ιατρικής Βασισμένης σε Ενδείξεις (*Evidence Based Medicine*) και με βάση βιβλιογραφικά δεδομένα, τεκμηρίωση της σχέσης των περιοδοντικών παθήσεων με τις καρδιαγγειακές νόσους αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας και τις επιπλοκές τους.

Υλικό και μέθοδος: Αναζήτηση της ηλεκτρονικής βάσης δεδομένων MEDLINE από τον Ιανουάριο του 2001 έως τον Απρίλιο του 2006, προκειμένου να αποκαλυφθούν οι μελέτες που συσχετίζουν την περιοδοντική πάθηση με τις επιπλοκές της αθηροσκληρωτικής νόσου, σε κλινικό επίπεδο. Η αναζήτηση περιορίστηκε σε άρθρα που ήταν τυχαίοποιημένες-ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, συστηματικές ανασκοπήσεις και περιγραφικές ανασκοπήσεις, όπως και μετα-αναλύσεις. Η αξιολόγηση των εργασιών πραγματοποιήθηκε με βάση την εγκυρότητα των περιοδικών (συντελεστής βαρύτητας-*Impact Factor*) προκειμένου να εξαχθούν κλινικά συμπεράσματα.

Αποτελέσματα: Από τις 126 μελέτες που ήταν σχετικές με την υποψήφια σχέση των καρδιαγγειακών και της περιοδοντίτιδας, συμπεριλήφθησαν τελικά 15 μελέτες, εκ των οποίων 2 ήταν τυχαίοποιημένες-ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, 5 συστηματικές ανασκοπήσεις, 6 περιγραφικές ανασκοπήσεις και 2 ήταν μετα-αναλύσεις.

Συμπεράσματα: Τα μέχρι στιγμής διαθέσιμα στοιχεία των μελετών ανασκόπησης δείχνουν ότι υπάρχει κάποια, μέτριου βαθμού, συσχέτιση μεταξύ των περιοδοντικών παθήσεων και της αθηροσκληρωτικής νόσου. Εκείνο που απαιτείται, προκειμένου να εξακριβωθεί αν η σχέση των καρδιαγγειακών και περιοδοντικών παθήσεων έχει αιτιολογικό χαρακτήρα, είναι στοιχεία από ελεγχόμενες μελέτες με παρεμβατικές θεραπευτικές μεθόδους.

Όροι ευρετηρίου: αθηροσκλήρωση, καρδιαγγειακά νοσήματα, περιοδοντίτιδα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι καρδιαγγειακές νόσοι αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας και οι επιπλοκές τους,

¹Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια,
²Καθηγητής, Β' Χειρουργική
Κλινική, Νοσοκομείο
«Γ. Γεννηματάς», Αριστοτέλειο
Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο, το παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο και οι περιφερικές αγγειακές παθήσεις, εξακολουθούν να είναι η κυρίαρχη αιτία θανάτου στην Ελλάδα και στις υπόλοιπες αναπτυγμένες χώρες¹. Οι παραδοσιακοί αιτιολογικοί παράγοντες, όπως η παχυσαρκία, η υπερλιπιδαιμία, ο διαβήτης, η υπέρταση και το κάπνισμα ενοχοποιούνται μόλις για την πρόκληση του 50-60% περίπου των περιστατικών καρδιαγγειακών νοσημάτων². Τα τελευταία χρόνια, το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί στη διερεύνηση της υπόθεσης αν η περιοδοντίτιδα, μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος οφειλόμενη σε Gram-αρνητικά βακτήρια, σχετίζεται με την αθηροσκληρωτική νόσο και τις επιπλοκές της, αποτελώντας έναν επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου.

Είναι πλέον γνωστό ότι η αθηροσκλήρωση και η περιοδοντίτιδα μοιράζονται μεγάλο αριθμό κοινών χαρακτηριστικών³. Για παράδειγμα και οι δύο νόσοι είναι περισσότερο πιθανό να προσβάλλουν άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, άντρες, άτομα χαμηλότερου μορφωτικού και οικονομικού επιπέδου, τα οποία είναι καπνιστές, υπέρτασικά, αγχώδη και κοινωνικά απομονωμένα³. Αυτά τα κοινά χαρακτηριστικά ίσως φανερώνουν ότι οι δύο παθήσεις μοιράζονται έναν παρόμοιο παθογενετικό μηχανισμό.

Αν και τα μέχρι στιγμής δεδομένα δείχνουν ότι υπάρχει κάποιος βαθμού συσχέτιση, τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντιφατικά⁴. Εν τούτοις, είναι δύσκολο να διαμορφωθεί μια ξεκάθαρη άποψη του βαθμού συσχέτισης των περιοδοντικών παθήσεων με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, εξαιτίας τόσο της πολυπαραγοντικής αιτιολογίας τους, όσο και των πολυάριθμων συγχυτικών παραγόντων που εμπλέκονται και στις δύο παθήσεις. Η διχογνωμία που επικρατεί μεταξύ των ερευνητών αποκαλύπτεται από την πληθώρα των μελετών, οι οποίες, αν και περιγράφουν τα αποτελέσματα των υπαρχουσών ερευνών, επιδοκιμάζουν τη διεξαγωγή νέων, σωστά σχεδιασμένων, κλινικών μελετών.

Στην παρούσα μελέτη θα επιχειρηθεί, με όρους της Ιατρικής Βασισμένης σε Ενδείξεις και με βάση βιβλιογραφικά δεδομένα, τεκμηρίωση της ενδεχόμενης σχέσης των περιοδοντικών παθήσεων με τις επιπλοκές της αθηροσκληρωτικής νόσου για την εξαγωγή κλινικών συμπερασμάτων.

Σκοπός: Το ερώτημα στο οποίο καλείται να απαντήσει η παρούσα συστηματική ανασκόπηση είναι εάν σε άτομα πάσχοντα από περιοδοντική νόσο, σχετίζεται η επίπτωση της περιοδοντικής νόσου με τις επιπλοκές της αθηροσκλήρωσης. Με άλλα λόγια, η μελέτη αυτή θα επικεντρωθεί στην υπόθεση αν άτομα πάσχοντα από περιοδοντίτιδα εμφανίζουν επιπλοκές της αθηροσκλή-

ρωσης συχνότερα συγκριτικά με τα άτομα που έχουν υγιείς περιοδοντικούς ιστούς.

ΥΛΙΚΟ & ΜΕΘΟΔΟΣ

Στρατηγική αναζήτησης: Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση της ηλεκτρονικής βάσης δεδομένων MEDLINE από τον Ιανουάριο του 2001 έως τον Απρίλιο του 2006, προκειμένου να αποκαλυφθούν οι μελέτες που συσχετίζουν την περιοδοντίτιδα με τις επιπλοκές της αθηροσκληρωτικής νόσου, σε κλινικό επίπεδο.

Λέξεις-κλειδιά: Οι όροι που χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή της αθηροσκλήρωσης ήταν: αρτηριοσκλήρωση ή αθηροσκλήρωση, αθηροσκληρωτική νόσος των καρωτίδων, καρδιαγγειακά ή αγγειακά ή καρδιακά νοσήματα και για την περιγραφή της περιοδοντικής πάθησης: περιοδοντίτιδα ή περιοδοντική νόσος.

Κριτήρια συμμετοχής: Η αναζήτηση περιορίστηκε σε άρθρα που ήταν τυχαιοποιημένες-ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, συστηματικές και περιγραφικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις. Η αξιολόγηση των εργασιών στηρίχθηκε στην εγκυρότητα των περιοδικών, όπως αυτή ορίζεται με το συντελεστή βαρύτητας (Impact Factor) προκειμένου να εξαχθούν αξιόπιστα κλινικά συμπεράσματα.

Κριτήρια αποκλεισμού: Μελέτες που εξέταζαν το υπό διερεύνηση ερώτημα από τη σκοπιά του αιτιοπαθογενετικού μηχανισμού, της ανίχνευσης περί παθογόνων μικροοργανισμών σε αγγειακές βλάβες, όπως και πειραματικές μελέτες σε ζώα δε συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η στρατηγική αναζήτησης αποκάλυψε 126 μελέτες, η αξιολόγηση των οποίων πραγματοποιήθηκε βάσει του συντελεστή βαρύτητας των περιοδικών και οδήγησε τελικά σε 59 μελέτες. Οι 67 μελέτες οι οποίες εξαιρέθηκαν ήταν δημοσιευμένες σε περιοδικά που δεν είχαν συντελεστή βαρύτητας, ενώ οι υπόλοιπες 59 είχαν δημοσιευτεί σε περιοδικά με συντελεστή βαρύτητας που κυμαινόταν από 0,3 ως 10. Από τον τίτλο, την περίληψη των εργασιών και με κριτήριο ο συντελεστής βαρύτητας του περιοδικού να είναι μεγαλύτερος του 0,9, προέκυψε ότι 37 μελέτες ήταν συναφείς με το υπό διερεύνηση ερώτημα, ενώ οι υπόλοιπες 22 είτε δεν ήταν σχετικές ή ήταν δημοσιευμένες σε περιοδικά με χαμηλό συντελεστή βαρύτητας. Μετά την ανάκτηση και ανάγνωση ολόκληρων των κείμενων των 37 σχετικών μελετών, εξαιρέθηκαν 15 μελέτες επειδή εξέταζαν βιολογικές παραμέτρους και 7 επειδή μελετούσαν διάφορες

Πίνακας 1. Οι μελέτες, τα περιοδικά και το impact factor των περιοδικών

Έτος	Συγγραφείς	Περιοδικό	Impact Factor	Total cites	Immed. index	Articles	Cited Half-life
2001	Howell και συν. ⁵	J Am Coll Cardiol.	9.200	43957	2.134	561	5.5
2003	Ide και συν. ⁶	J Clin Periodontol.	2.225	6181	0.348	210	8.5
2001	Beck & Offenbacher ⁷	Ann Periodontol.	2.377	1201	1.885	26	5.8
2001	Kolltveit & Eriksen ⁸	Eur J Oral Sci.	1.784	1381	0.205	78	5.4
2002	Joshiyura ⁹	J Am Dent Assoc.	0.935	3550	0.299	134	>10.0
2002	Madianos και συν. ¹⁰	J Clin Periodontol.	2.225	6181	0.348	210	8.5
2003	Scannapieco και συν. ¹¹	Ann Periodontol.	2.377	1201	1.885	26	5.8
2001	García και συν. ³	Periodontol 2000.	2.377	1201	1.885	26	5.8
2002	Genco και συν. ¹²	J Am Dent Assoc.	0.935	3550	0.299	134	>10.0
2002	Hujoel ¹³	J Am Dent Assoc.	0.935	3550	0.299	134	>10.0
2002	Hujoel και συν. ¹⁴	Periodontol 2000.	2.377	1201	1.885	26	5.8
2003	Seymour και συν. ¹⁵	J Clin Periodontol.	2.225	6181	0.348	210	8.5
2004	Meurman και συν. ¹⁶	Crit Rev Oral Bio Med	3.933	1440		0	6.2
2003	Janket και συν. ¹⁷	Oral Surg Oral Med O	1.193	6371	0.152	231	>10.0
2004	Khader και συν. ¹⁸	J Periodontol.	1.784	8401	0.104	299	9.3

θεραπευτικές και φαρμακευτικές προσεγγίσεις. Τελικά, μόνο 15 μελέτες εξέταζαν κλινικά την υπό διερεύνηση σχέση της επίπτωσης της περιοδοντικής πάθησης με τις επιπλοκές της αθηροσκληρωτικής νόσου.

Στην παρούσα ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν τελικά 15 μελέτες, οι οποίες φαίνονται στον πίνακα 1, εκ των οποίων 2 ήταν τυχαιοποιημένες-ελεγχόμενες κλινικές μελέτες^{5,6}, 5 συστηματικές ανασκοπήσεις⁷⁻¹¹, 6 περιγραφικές ανασκοπήσεις^{3,12-16} και 2 ήταν μετα-αναλύσεις^{17,18}.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τυχαιοποιημένες-ελεγχόμενες κλινικές μελέτες - Randomized Controlled Trials

Οι Howell και συν. μελέτησαν τη σχέση περιοδοντίτιδας και καρδιαγγειακών παθήσεων, αναλύοντας δευτερογενώς τα στοιχεία μιας τυχαιοποιημένης διπλής τυφλής κλινικής μελέτης, στην οποία ελέγχθηκε η προληπτική χορήγηση ασπιρίνης και β-καροτίνης για τον καρκίνο και τα καρδιαγγειακά νοσήματα μεταξύ 22.071 Αμερικανών αντρών γιατρών⁵. Ο έλεγχος της περιοδοντικής κατάστασης των υπό εξέταση ατόμων στηρίχθηκε σε ένα ερωτηματολόγιο στο οποίο τα άτομα καλούνταν να απαντήσουν στην ερώτηση «έχετε ιστορικό ασθένειας

κάποιων από τις παρακάτω;». Στη λίστα των απαντήσεων, μια από τις πιθανές επιλογές ήταν η περιοδοντική νόσος. Κατά την επανεξέταση των ατόμων, μετά από 12 μήνες περίπου, στο ερωτηματολόγιο υπήρχε ερώτηση αν στο μεσοδιάστημα από το προηγούμενο ερωτηματολόγιο είχαν νεοδιαγνωσθεί να πάσχουν από κάποια ασθένεια, όπου και πάλι μεταξύ των πιθανών απαντήσεων συγκαταλεγόταν η περιοδοντίτιδα. Οι μεταβλητές ελέγχου ήταν διάγνωση μη θανατηφόρου και θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρου εγκεφαλικού και θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια. Η συλλογή των δεδομένων ολοκληρώθηκε τον Οκτώβριο του 1995 με μέσο χρόνο παρακολούθησης 12,3 έτη.

Μετά από στατιστικές διορθώσεις ως προς την ηλικία και το θεραπευτικό σχήμα, διαπιστώθηκε μη στατιστικώς σημαντική θετική σχέση μεταξύ των δύο παθήσεων (σχετικός κίνδυνος RR=1,3, C.I.95%:0,99-1,28). Επιπρόσθετες στατιστικές διορθώσεις ως προς το κάπνισμα, το αλκοόλ, το ιστορικό υπέρτασης, στηθάγχης και διαβήτη, το δείκτη μάζας σώματος, τη φυσική δραστηριότητα και το οικογενειακό ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, ο σχετικός κίνδυνος μειώθηκε σε 1,01 (C.I.95%:0,88-1,15)⁵. Αν και οι Howell και συν.⁵ καταλήγουν ότι η περιοδοντίτιδα δε συνιστά ανεξάρτητο προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νόσων, οι περιορισμοί της μελέτης είναι αρκετοί. Όπως και οι

ίδιοι οι συγγραφείς παραδέχονται, δεν εξέτασαν κλινικά τους περιοδοντικούς ιστούς των συμμετεχόντων, αλλά τα αποτελέσματα προέκυψαν από ερωτηματολόγια, γεγονός το οποίο ενέχει αφενός τον κίνδυνο λανθασμένης συμμετοχής ατόμων χωρίς περιοδοντίδα και αφετέρου τον κίνδυνο διαφυγής ατόμων με περιοδοντίδα⁵. Δεν πρέπει, τέλος, να παραληφθεί ότι όλοι οι συμμετέχοντες ήταν γιατροί, γεγονός το οποίο εξασφάλισε την ομοιογένεια του δείγματος αλλά περιόρισε ταυτόχρονα τη γενίκευση των αποτελεσμάτων.

Μια τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη παρέμβασης δημοσιεύτηκε το 2003 από τους Ide και συν, προκειμένου να εξακριβώσουν αν τα κυκλοφορικά επίπεδα των καρδιαγγειακών και των συστηματικών φλεγμονωδών δεικτών μεταβάλλονται με τη θεραπεία των περιοδοντικών ιστών⁶. Το δείγμα αποτελούταν από ασθενείς που τυχαίοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, σε αυτήν που έλαβε άμεση περιοδοντική θεραπεία (n= 24) και στη δεύτερη όπου η θεραπεία πραγματοποιήθηκε 3 μήνες αργότερα (n= 15). Συγκεντρώθηκαν οι απαραίτητες δημογραφικές και κλινικές πληροφορίες, όπως και τα δείγματα αίματος για την πρώτη ομάδα, πριν την περιοδοντική θεραπεία και 6 εβδομάδες μετά και τα αντίστοιχα για την ομάδα ελέγχου. Στις αιματολογικές εξετάσεις καθορίστηκε το ινωδογόνο, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, το σιαλικό οξύ, ο παράγοντας νεκρώσεως των όγκων-α και η ιντερλευκίνη-6,-1β. Μετά την ολοκλήρωση της περιοδοντικής θεραπείας, δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στις μεταβολές των επιπέδων κανενός δείκτη⁶. Παρόλο που με τα κριτήρια συμμετοχής και αποκλεισμού περιορίστηκε σε σημαντικό βαθμό η επίδραση των συγχυτικών μεταβλητών, δε συνηυπολογίστηκε η επίδραση άλλων μεταβλητών, όπως η παχυσαρκία, η υπέρταση, τα επίπεδα της χοληστερόλης, παράγοντες που είναι πιθανό να επηρεάσουν τα αποτελέσματα. Σημαντικοί περιοριστικοί παράγοντες είναι, τέλος, το μέγεθος του δείγματος, το οποίο ίσως να ήταν πολύ μικρό για να παρατηρηθεί σημαντική μεταβολή των επιπέδων των δεικτών, όπως και το χρονικό διάστημα της επανεξέτασης, καθώς οι 3 μήνες ίσως να μην ήταν αρκετοί για να διαφανεί σημαντική μεταβολή στα επίπεδα των δεικτών.

Συστηματικές ανασκοπήσεις

Οι Beck και συν δημοσίευσαν το 2001 μια ανασκόπηση 8 μακροχρόνιων μελετών, οι οποίες, λόγω της απουσίας των τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών μελετών, κατείχαν τον υψηλότερο βαθμό απόδειξης⁷. Σημαντικό μειονέκτημα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην

ανασκόπηση αυτή ήταν ότι οι κλινικές μελέτες προέκυψαν από δευτερογενή ανάλυση στοιχείων 2 μεγάλων ερευνητικών μελετών, ο αρχικός στόχος των οποίων δεν ήταν η διερεύνηση της σχέσης της περιοδοντίδας και των καρδιαγγειακών. Σημαντικό μειονέκτημα της αναδρομικής ανάλυσης στοιχείων άλλων μελετών είναι η αδυναμία ελέγχου της πορείας της περιοδοντικής νόσου, παράμετρος που δύναται να επηρεάσει την υπό εξέταση σχέση, πιθανώς προς την κατεύθυνση της μη ύπαρξης συσχέτισης⁷. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι δεν υπάρχουν αρκετές αποδείξεις που να τεκμηριώνουν ότι η περιοδοντική φλεγμονή διαδραματίζει αιτιολογικό ρόλο στην ανάπτυξη των καρδιαγγειακών νόσων και ότι η διερεύνηση της σχέσης αυτής πρέπει πλέον να γίνει με μοριακές μελέτες ώστε να κατανοηθούν οι μοριακοί και κυτταρικοί μηχανισμοί αλληλεπίδρασης των δύο παθήσεων⁷.

Οι Kolltveit και Eriksen ανέλυσαν τα σχετικά βιβλιογραφικά δεδομένα που δημοσιεύτηκαν την περίοδο 1989-2000⁸. Βασισμένοι σε προκαθορισμένα κριτήρια, επισημαίνοντας τους συγχυτικούς παράγοντες και τις συνθήκες που οφείλουν να χαρακτηρίζουν τις καλά σχεδιασμένες μελέτες, επέλεξαν έναν αριθμό μελετών στις οποίες διαφαίνεται θετική συσχέτιση και συμπέραναν ότι η σχέση της αθηροσκλήρωσης με την επίπτωση της περιοδοντίδας έχει αιτιολογικό χαρακτήρα⁸. Προκειμένου να ενισχύσουν την άποψη αυτή, παρουσίασαν ένα διάγραμμα από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, στο οποίο συγκρίνεται η συχνότητα της περιοδοντίδας με την ολική συχνότητα θνητότητας από έμφραγμα του μυοκαρδίου και ισχαιμικά καρδιακά επεισόδια⁸. Η καινοτόμος αυτή προσέγγιση των συγγραφέων οδήγησε στην παρατήρηση ότι η κατανομή των δυο καμπύλων ήταν ομοιόμορφη και ότι η παρατηρούμενη συσχέτιση είναι ενδεικτική της αιτιολογικής σχέσης των δύο νόσων⁸. Η κριτική ανάλυση της μελέτης αυτής πραγματοποιήθηκε από τον Müller, ο οποίος, επίσης, παρουσίασε ένα διάγραμμα από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, στο οποίο αναπαρίσταται εντυπωσιακά η συσχέτιση της περιοδοντίδας με το κάπνισμα¹⁹.

Ο Joshirura ανέλυσε τις επιδημιολογικές μελέτες που συσχέτιζαν τις παθολογικές νόσους του στόματος με το εγκεφαλικό επεισόδιο και τις περιφερειακές αγγειακές παθήσεις⁹. Μετά από κριτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, ο συγγραφέας καταλήγει ότι η συσχέτιση αυτή μπορεί να ερμηνευτεί από τους κοινούς παράγοντες κινδύνου που μοιράζονται η περιοδοντίδα με τα καρδιαγγειακά νοσήματα⁹.

Οι Madianos και συν, εφαρμόζοντας ένα ικανοποιητικό πρωτόκολλο αναζήτησης, ανέλυσαν 21 μελέτες, εκ

Πίνακας 2. Συνολικά αποτελέσματα εργασιών

Συγγραφείς	Είδος μελέτης	Μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν	Βαθμός συσχέτισης
Howell και συν. ⁵	RCT.	22.071 άτομα	Ασθενής
Ide και συν. ⁶	RCT	39 άτομα	Δε βρέθηκε
Beck & Offenbacher ⁷	Συστηματική	8 διαχρονικές	Ασθενής/ δεν υπάρχουν στοιχεία
Kolltveit & Eriksen ⁸	Συστηματική	Ασθενών-μαρτύρων, προοπτικές, συγχρονικές, οικολογικές	Αιτιολογικό χαρακτήρα
Joshiyura ⁹	Συστηματική	Επιδημιολογικές	Ασθενής
Madianos και συν. ¹⁰	Συστηματική	21 μελέτες	Ασθενής
Scannapieco και συν. ¹¹	Συστηματική	Διαχρονικές, συγχρονικές, ασθενών-μαρτύρων	Μέτριου βαθμού
García και συν. ³	Περιγραφική	6 μελέτες	Ασθενής
Genco και συν. ¹²	Περιγραφική	Διαχρονικές, ασθενών-μαρτύρων, συγχρονικές, εργαστηριακές, σε ζώα	Μέτριου βαθμού
Hujoel ¹³	Περιγραφική	Μελέτες κοορτής	Ασθενής
Hujoel και συν. ¹⁴	Περιγραφική		Ασθενής
Seymour και συν. ¹⁵	Περιγραφική	Ασθενών-μαρτύρων, προοπτικές, κοορτής	Μέτριου βαθμού/ Υπάρχει
Meurman και συν. ¹⁶	Περιγραφική	Επιδημιολογικές, κοορτής, ασθενών-μαρτύρων και άλλες	Υπάρχει
Janket και συν. ¹⁷	Meta-analysis	9 μελέτες κοορτής	Μέτριου βαθμού
Khader και συν. ¹⁸	Meta-analysis	7 μελέτες κοορτής, 4 διαφορετικού τύπου	Μέτριου βαθμού

των οποίων καμία δεν ήταν τυχαίοποιημένη κλινική¹⁰. Διαπιστώθηκε ότι ικανοποιητικός έλεγχος των περιοδοντικών ιστών πραγματοποιήθηκε σε 6 μελέτες, ενώ στις υπόλοιπες 15 υπήρχε μεγάλη ποικιλία μη αξιόπιστων μεθόδων μέτρησης. Οι συγγραφείς, αποδίδοντας τα αλληλοσυγκρουόμενα συμπεράσματα στην ετερογένεια των μελετών, συμπεραίνουν ότι ο αριθμός των στοιχείων που αποδεικνύει ότι η περιοδοντίτιδα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακών προβλημάτων είναι περιορισμένος¹⁰.

Οι Scannapieco και συν. δημοσίευσαν μια συστηματική ανασκόπηση των μελετών που δημοσιεύθηκαν από το 1966 έως το 2002 προκειμένου να εκτιμήσουν το βαθμό συσχέτισης της περιοδοντίτιδας με την αθηροσκλήρωση, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και το εγκεφαλικό επεισόδιο¹¹. Αν και η πλειοψηφία των 31 μελετών υποδείκνυε

μια μέσου βαθμού συσχέτιση μεταξύ των δυο παθήσεων, η συγκριτική ανάλυση των αποτελεσμάτων ήταν δυσχερής. Καταλήγουν ότι δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα στοιχεία που να ισχυρίζονται ότι η περιοδοντική θεραπεία θα προλαμβάνει την εμφάνιση ή και την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης και των επιπλοκών της¹¹.

Περιγραφικές ανασκοπήσεις

Οι García και συν. περιγράφουν υποθετικούς μηχανισμούς που μπορούν να δικαιολογήσουν την παρατηρούμενη συσχέτιση και συμπεραίνουν ότι η αιτιολογική συσχέτιση των δύο νόσων θα εδραιωθεί εφόσον αποδειχτεί ότι η περιοδοντική θεραπεία μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων³. Και σε αυτήν τη μελέτη γίνεται φανερό ότι τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα

των μελετών, αν και δεν υποστηρίζουν την αιτιολογική σύνδεση, είναι αρκετά ώστε να δικαιολογήσουν τη διεξαγωγή παρεμβατικών ερευνών.

Μέτριος βαθμός συσχέτισης μεταξύ περιοδοντίτιδας και καρδιαγγειακών νόσων διαπιστώθηκε στη μελέτη των Genco και συν¹². Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η συσχέτιση δεν έχει αιτιολογικό χαρακτήρα και παρατηρούν ότι οι μέθοδοι ελέγχου της περιοδοντίτιδας σχετίζονται με την ισχύ και τη σημασία των δημοσιευμένων αποτελεσμάτων. Έτσι, μελέτες στις οποίες η εκτίμηση της περιοδοντικής νόσου βασίστηκε σε ερωτηματολόγια κατέληξαν στη μη ύπαρξη συσχέτισης^{5,20}, ενώ αυτές που βασίστηκαν σε κλινικές μετρήσεις των περιοδοντικών ιστών διαπίστωσαν θετική συσχέτιση^{21,22}. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής υποδεικνύουν, χωρίς να αποδεικνύουν, την ύπαρξη μέσου βαθμού συσχέτισης των δύο νοσηρών καταστάσεων¹².

Ο Hujoiel ισχυρίζεται ότι η συσχέτιση της περιοδοντίτιδας με τις καρδιαγγειακές νόσους που ανευρίσκεται σε κάποιες κλινικές μελέτες, οφείλεται κυρίως σε έλλειψη ελέγχου των ετών καπνίσματος, απουσία ελέγχου των σχετικών με την υγεία αντιλήψεων και στην ελαττωμένη ισχύ των διαφόρων μελετών¹³. Επισημαίνει ότι μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν σε ομοιογενείς πληθυσμούς οδήγησαν στη μη ύπαρξη συσχέτισης^{5,20}, ενώ η θετική σχέση που διαπιστώθηκε σε μελέτες με μικρού μεγέθους δείγματα²¹⁻²³ οφείλεται στην έλλειψη ισχύος και στο συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης.

Οι Hujoiel και συν εξετάζουν την αιτιολογική ή συμπτωματική συσχέτιση της περιοδοντίτιδας με τις διάφορες συστηματικές παθήσεις από τη σκοπιά της επίδρασης του καπνίσματος¹⁴. Τονίζουν ότι η σύγκριση μεταξύ υγιών και πασχόντων από την περιοδοντική νόσο ατόμων, αναφορικά με τη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών νόσων, αναπόφευκτα χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη συστηματικού σφάλματος εξαιτίας της ανισομερούς κατανομής των καπνιστών στις δύο ομάδες¹⁴. Το γεγονός της υψηλότερης κατανομής των καπνιστών στην ομάδα των ατόμων με περιοδοντίτιδα είναι αδύνατο να αντισταθμιστεί με τις στατιστικές διορθώσεις επί του καπνίσματος, εφόσον το κάπνισμα είναι ένας παράγοντας που συσχετίζεται τόσο με την περιοδοντίτιδα όσο και με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Επισημαίνουν ότι, ενώ θετική, στατιστικώς σημαντική, συσχέτιση έχει καταγραφεί σε μελέτες²⁰⁻²³ που δεν έλεγξαν ικανοποιητικά την επίδραση του καπνίσματος, ουδέποτε έχει διαπιστωθεί συσχέτιση μεταξύ ατόμων που δεν κάπνιζαν, γεγονός το οποίο ενισχύεται και από την απουσία συσχέτισης σε μελέτες που έλεγξαν ικανοποιητικά την επίδραση του καπνίσματος^{5,20}. Οι συγγραφείς δηλώνουν κατηγορηματικά

ότι οι οδοντικές λοιμώξεις συνυπάρχουν με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου συμπτωματικά, όχι όμως και αιτιολογικά και προτείνουν οι μελλοντικές έρευνες να διεξάγονται μεταξύ μη καπνιστών προκειμένου να εκτιμηθεί η πραγματική σχέση των δύο παθήσεων¹⁴.

Στα πλαίσια μιας γενικότερης ανασκόπησης των πεδίων αλληλεπίδρασης της περιοδοντικής νόσου με τις καρδιαγγειακές παθήσεις, οι Seymour και συν καταλήγουν ότι η πλειοψηφία των επιδημιολογικών μελετών κατατάσσει την περιοδοντική νόσο στους παράγοντες επικινδυνότητας για τα καρδιαγγειακά, αλλά κάτι τέτοιο δεν έχει τεκμηριωθεί από παρεμβατικές μελέτες¹⁵.

Οι Meurman και συν παρουσίασαν τα αποτελέσματα της ανασκόπησης τους ταξινομώντας τις μελέτες βάσει του τύπου σχεδιασμού τους¹⁶. Από την ανάλυση των επιδημιολογικών μελετών συμπεράναν ότι ο βαθμός συσχέτισης ήταν ασθενής, από τις μελέτες κοορτής προέκυψε αιτιολογική συσχέτιση, ενώ τα συγκεκριμένα αποτελέσματα των μελετών ασθενών-μαρτύρων δεν επέτρεψαν την εξαγωγή σαφών συμπερασμάτων¹⁶. Μετά από την ανάλυση των παραπάνω, οι συγγραφείς ισχυρίζονται ότι η περιοδοντική νόσος αυξάνει τον κίνδυνο του εγκεφαλικού επεισοδίου και των περιφερικών αγγειακών παθήσεων και, σε μικρότερο βαθμό, τον κίνδυνο της νόσου των στεφανιαίων αρτηριών¹⁶.

Μετα-αναλύσεις

Η μετα-ανάλυση των Janket και συν, που πραγματοποιήθηκε προκειμένου να διερευνηθεί αν η περιοδοντίτιδα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τις καρδιαγγειακές παθήσεις, στηρίχθηκε σε 9 μελέτες κοορτής με προοπτικό χαρακτήρα¹⁷. Ο συνολικός κίνδυνος προσβολής από καρδιαγγειακά νοσήματα υπολογίστηκε ότι αυξανόταν κατά 20% σε ασθενείς με περιοδοντική νόσο (RR=1,19 C.I.95%:1,08-1,32), υποδηλώνοντας μια μικρή αλλά στατιστικώς σημαντική συσχέτιση¹⁷. Μετά από τις επιβεβλημένες στατιστικές διορθώσεις, διαπιστώθηκε ότι ασθενείς με περιοδοντική νόσο ήταν 2,85 φορές πιο πιθανό να εμφανίσουν εγκεφαλικό επεισόδιο συγκριτικά με τους υγιείς. Βρέθηκε, μάλιστα, ότι η συσχέτιση της περιοδοντίτιδας με το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν ισχυρότερη συγκριτικά με τα καρδιαγγειακά¹⁷.

Η μετα-ανάλυση των Khader και συν εξέτασε τη σχέση της περιοδοντίτιδας με τα καρδιαγγειακά νοσήματα και με την εγκεφαλική ισχαιμία¹⁸. Μετά από τις απαραίτητες στατιστικές διορθώσεις, διαπιστώθηκε ότι ασθενείς με περιοδοντική νόσο είχαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων, διαμορφώνοντας το σχετικό κίνδυνο σε 1,15 (C.I.95%:1.06-1.25 p= 0.001). Κατά

τη διερεύνηση της σχέσης της περιοδοντίτιδας με την εγκεφαλική ισχαιμία, διαπιστώθηκε ότι οι πάσχοντες από περιοδοντική νόσο είχαν σχετικό κίνδυνο προσβολής από εγκεφαλική ισχαιμία της τάξης των 1,13 (C.I.95%: 1.01-1.27 $p=0.032$)¹⁸. Αν και τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι οι περιοδοντικές φλεγμονές αυξάνουν τον κίνδυνο προσβολής από καρδιαγγειακά νοσήματα και εγκεφαλική ισχαιμία, η μετα-ανάλυση αυτή δεν αποδεικνύει την ύπαρξη ισχυρής συσχέτισης μεταξύ των δυο νοσημάτων¹⁸.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ιδιαίτερης αναφοράς χρήζει το γεγονός ότι οι σχετικές με την πιθανή σχέση των καρδιαγγειακών και της περιοδοντίτιδας ανασκοπήσεις και μετα-ανάλυσεις στηρίζονται σε μελέτες παρατήρησης και απουσιάζουν αποδεικτικά στοιχεία από τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Επομένως, ο χαρακτηρισμός της παρατηρούμενης συσχέτισης ως αιτιολογικός δεν είναι σε καμία περίπτωση αντικειμενικός ούτε και εύκολος. Τα μέχρι στιγμής διαθέσιμα στοιχεία των μελετών ανασκόπησης δείχνουν ότι υπάρχει κάποια μέτρου βαθμού συσχέτιση μεταξύ των περιοδοντικών παθήσεων και της αθηροσκληρωτικής νόσου, αλλά η παραπάνω σχέση τίθεται υπό αμφισβήτηση εξαιτίας της επίδρασης των συγχυτικών παραγόντων. Εκείνο που απαιτείται, προκειμένου να εξακριβωθεί αν η σχέση των καρδιαγγειακών και περιοδοντικών παθήσεων έχει αιτιολογικό χαρακτήρα, είναι στοιχεία από ελεγχόμενες μελέτες με παρεμβατικές θεραπευτικές μεθόδους.

Το μέλλον της οδοντιατρικής περίθαλψης θα αλλάξει ριζικά αν η μελλοντική έρευνα αποκαλύψει ότι η περιοδοντίτιδα αποτελεί έναν αληθινό παράγοντα κινδύνου των συστηματικών παθήσεων και ότι η εμφάνιση είτε η εξέλιξη αυτών μπορεί να αναχαιτιστεί, να προληφθεί αλλά και να θεραπευτεί με την περιοδοντική θεραπεία³.

ABSTRACT

Periodontal & atherosclerosis-induced diseases

Fardi A¹, Papadimitriou D²

¹Post-graduate student, ²Professor, B Surgical Clinic, "G. Gennimatas" Hospital, Aristotle University of Thessaloniki

Objective: This article reviews the available studies assessing the associations between chronic inflamma-

tory periodontal disease with atherosclerosis-induced diseases and cardiovascular diseases, using standard evidence based criteria.

Methods: This study is based on a literature search using MEDLINE medical database covering the period from 2001 to April 2006 and applying specific inclusion criteria. The authors reviewed randomized controlled trials, systematic reviews, narrative reviews and meta-analyses, which investigated the relationship of periodontal and cardiovascular diseases with clinically derived documentation. The critical evaluation of the studies was performed based on the Impact Factor of the journal, on which they were published.

Results: The periodontitis-cardiovascular association was evaluated in two randomized controlled trials, five systematic reviews, five narrative reviews and two meta-analyses. In conclusion, the evidence linking periodontitis with an increased risk for cardiovascular diseases and atherosclerosis is limited.

Conclusion: Current evidence supporting the causal, periodontitis-cardiovascular diseases, association is weak. There is a clear need for new, well designed observational and intervention studies to establish whether they are causal in nature and determine potential benefits of periodontal intervention in reducing the risk for these medical conditions.

Key words: atherosclerosis, cardiovascular diseases, periodontitis.

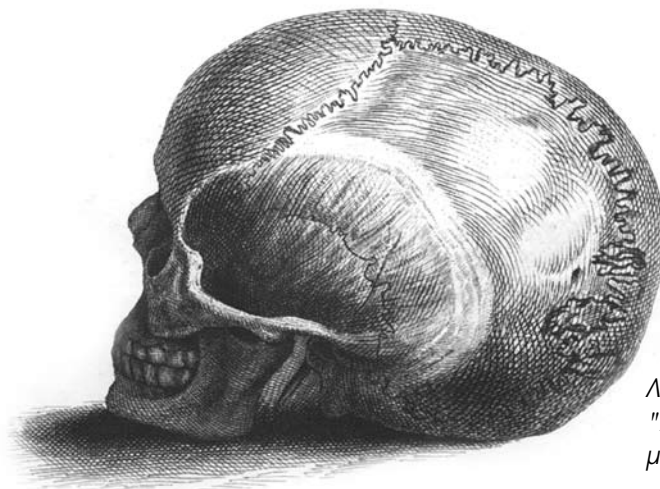
Διεύθυνση αλληλογραφίας

Φαρδί Αναστασία
Μεταπτυχιακή φοιτήτρια
Καυκάσου 6
Παναγία Φανερωμένη 546 32
Τηλέφωνο: 2310-615686
Κινητό: 6948051092
Email: nfardi@auth.gr

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WHO.2004.Annex.Mortalitydata.http://www.euro.who.int/eprise/main/WHO/Progs/CHHGRE/annex/200411
2. Fong IW. Infections and their role in atherosclerotic vascular disease. J Am Dent Assoc 2002; 133Suppl:7S-13S.
3. Garcia R, Henshaw M, Krall E. Relationship between periodontal disease and systemic health. Periodontol 2000 2001; 25:21-36.
4. Pihlstrom B, Michalowicz B, Johnson N. Periodontal diseases.

- Lancet 2005; 366:1.809-20.
5. Howell T, Ridker P, Ajani U, Hennekens C, Christen W. Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians. J Am Coll Cardiol 2001; 37:445-50.
 6. Ide M, McPartlin D, Coward PY, Crook M, Lumb P, Wilson R. Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. J Clin Periodontol 2003; 30:334-40.
 7. Beck J, Offenbacher S. The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: a state-of-the-science review. Ann Periodontol 2001; 6:9-15.
 8. Kolltveit K, Eriksen H. Is the observed association between periodontitis and atherosclerosis causal? Eur J Oral Sci 2001; 109:2-7.
 9. Joshipura K. The relationship between oral conditions and ischemic stroke and peripheral vascular disease. J Am Dent Assoc 2002; 133 Suppl:23S-30S.
 10. Madianos P, Bobetsis G, Kinane D. Is periodontitis associated with an increased risk of coronary heart disease and preterm and/or low birth weight births? J Clin Periodontol 2002; 29 Suppl:22-36.
 11. Scannapieco F, Bush R, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease and stroke. A systematic review. Ann Periodontol 2003; 8:38-53.
 12. Genco R, Offenbacher S, Beck J. Periodontal disease and cardiovascular disease: epidemiology and possible mechanisms. J Am Dent Assoc 2002; 133Suppl:14S-22S.
 13. Hujuel P. Does chronic periodontitis cause coronary heart disease? A review of the literature. J Am Dent Assoc 2002; 133 Suppl:31S-36S.
 14. Hujuel P, Drangsholt M, Spiekerman C, Derouen T. Periodontitis- systemic disease associations in the presence of smoking- causal or coincidental? Periodontol 2000 2002; 30:51-60.
 15. Seymour R, Preshaw P, Thomason J, Ellis J, Steele J. Cardiovascular diseases and periodontology. J Clin Periodontol 2003; 30(4):279-92.
 16. Meurman J, Sanz M, Janket S. Oral health, atherosclerosis and cardiovascular disease. Crit Rev Oral Biol Med 2004; 15(6):403-413.
 17. Janket S, Baird A, Chuang S, Jones J. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003; 95:559-569.
 18. Khader Y, Albashaireh Z, Alomari M. Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis. J Periodontol 2004; 75:1.046-53.
 19. Müller HP. Periodontitis and cardiovascular disease: an ecological fallacy? Eur J Oral Sci 2001; 109:286-287.
 20. Joshipura K, Rimm E, Douglass C, Trichopoulos D, Ascherio A, Willett W. Poor oral health and coronary heart disease. J Dent Res 1996; 75:1.631-1.636.
 21. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. J Periodontol 1996; 67(Suppl.):1.123-1.137.
 22. Mattila K, Valtonen V, Nieminen M, Huttunen J. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. Clin Infect Dis 1995; 20:588-592.
 23. Genco R, Chadda S, Grossi S, Dunford R, Taylor G, Knowler W et al. Periodontal disease is a predictor of cardiovascular disease in a native American population. J Dent Res 1997; 76(Spec Iss):408.



*Λεπτομέρεια από το
"Ανατομία των οστών,
μιών και αρθρώσεων"*