

Parodontitis en atherogenese: causale associatie of toeval?

Atherosclerose en hart en vaatziekten behoren tot de belangrijkste doodsoorzaken in de geïndustrialiseerde wereld. Omdat al geruime tijd onderzoekers een belangrijk deel van hart en vaatziekten niet alleen kunnen toeschrijven aan bekende risico factoren (cholesterol, vet, roken), wordt teruggегrepen op de hypothese dat chronische infecties atherosclerose kunnen veroorzaken. Vanuit recent onderzoek is er ondersteuning te vinden voor de hypothese dat parodontitis een causale rol kan spelen bij atherosclerose. Gedurende dit debat is de definitie van parodontitis gewijzigd: Parodontitis patiënten hebben polymorfismen in specifieke genen die verantwoordelijk zijn voor de regulatie van de ontstekingsreactie. Ook hebben zij verhoogde serum waarden voor C-reactive proteïn (CRP), IL-1, IL-6, hyperfibrinogenemie en geringe leukocytose in vergelijking met gezonde controle populaties. In deze studie staat de vraag centraal of de gering verhoogde CRP concentraties bij parodontitis patiënten een nieuw etiologisch mechanisme is voor atherosclerose of slechts op toeval berust. Een pilot interventie studie werd opgestart om vast te stellen of eliminatie van de actieve parodontale infectie met serologische indicatoren van systemische ontsteking (CRP, IL-6) kan worden bevestigd. Daarnaast werd de betekenis onderzocht van specifieke cytokine polymorfismen die zowel cardiovasculaire afwijkingen als parodontitis tot gevolg hebben, op serum respons patronen.

D'Aiuto F, Parkar M, Andreaou G, Brett PM, Ready D, Tonetti MS: Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence? J Clin Periodontol 2004; 31: 402-411.

Materiaal & Methode

Bij 94 subjecten werd niet-chirurgisch parodontaal behandeld en gedurende 6 maanden vervolgd. 25% werd geclassificeerd als agressieve en 75% als chronische adulte parodontitis. Iets minder dan de helft bestond uit rokers (42%).

Om de serumwaarden te bepalen werd veneus bloed afgenomen op baseline en 2 en 6 maanden na afronding van de behandeling. Uit perifere leukocyten werd DNA geëxtraheerd en met de PCR techniek in combinatie met verschillende primers voor de polymorfismen geanalyseerd. Op baseline en 2 maanden na de behandeling werd subgingivaal een plaque monster genomen en DNA geïsoleerd. De DNA test werd voor *Tannerella forsythensis* (voorheen *B. forsythus*), *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*), en *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (*Aa*) uitgevoerd.

Resultaten

Klinisch reageerden vrijwel alle patiënten goed op de behandeling. Zowel de plaque-, als de bloedingsscores namen goed af (resp. van 58% en 63% naar 20% en 17%). Ook het aantal verdiepte pockets per subject nam af van 77 naar 23. Microbiologisch kon alleen een sterke afname van *Pg* worden aangetoond. Zowel *Tf* als *Aa* bleven aanwezig.

De CRP-waarden waren bij aanvang binnen de onderzoeksgroep niet verschillend indien verdeeld naar leeftijd, geslacht, roken en parodontale diagnose. Een verdeling naar de verschillende subgroepen van polymorfismen (IL-6-174G/C en IL-1A-889) toonde echter een significant verschil in CRP waarden op baseline. Tevens bleek een significante associatie tussen CRP baseline waarden met leeftijd, body mass index (BMI) en klinisch aanhechtings niveau (CAL). Bij verdere analyse waar de parodontale respons werd gedichotomiseerd in 'betere' (minder dan 30 restpockets van 5 mm of hoger en een bloedingsscore lager dan 30%)

en 'slechtere' respons, bleek na correctie voor leeftijd, geslacht, BMI en roken de afname van CRP significant bij subjecten met de beste parodontale respons. Daarnaast waren de CRP-concentraties significant geassocieerd met polymorfismen in de promotor regio van IL-6 (-174G/C) en IL-1A (-889) genen.

Discussie

In deze pilot studie werden de effecten onderzocht van parodontale niet-chirurgische behandeling op systemische ontstekings markers . Na een succesvolle behandeling trad een reductie op van de serumwaarden van CRP en IL-6. De auteurs nuanceren deze uitslag door erop te wijzen dat de CRP en IL-6 waarden bij aanvang reeds in de hoogste quartielen van de normaalwaarden vielen. Er zijn studies die erop wijzen dat deze hogere standaard waarden voorspellend zouden zijn voor een verhoogd risico op atherogenese en cardio-vasculaire aandoeningen. De gedachte is dat pathogenen van onderliggende specifieke infecties zoals parodontitis een geringe ontstekingsreactie opwekken in de atherosclerotische plaques. Deze intravasculaire reactie kan leiden tot een endotheliale beschadiging welke weer een lokale ontstekingsreactie oproept. De toename van ontstekings markers zou dan ook een indicator van atherosclerose (endotheliale schade) zijn en niet van de focale infectie. Diverse prospectieve studies ondersteunen deze gedachtengang.

Een belangrijke waarneming is dat de afname van de CRP waarden vooral optrad bij de groep met de beste parodontale respons. Een dosisafhankelijke relatie tussen CRP en parodontale respons zou aanwezig kunnen zijn. De groep met 'slechtere' parodontale respons zou een sterkere CRP waarde daling voorkomen kunnen hebben. Implicatie van deze waarneming is dat in het licht van systemische ontsteking en mogelijk atherosclerose, de eindpunten van parodontale therapie veranderd zouden moeten worden. Ook zouden de mogelijk gunstige systemische effecten van parodontale therapie onderzocht moeten worden.

Tevens werd in deze studie de betekenis van polymorfismen van specifieke cytokines onderzocht omdat variaties in de ontstekingsreactie op paro-pathogenen voor een belangrijk deel genetisch is bepaald. Associaties werden gevonden tussen IL-1A(-889) en CRP waarden en bij IL-6 (-174 G/C) en de CRP waarden voor en na de parodontale behandeling. Deze gegevens lijken erop te wijzen dat subjecten met deze functionele polymorfismen een grotere ontstekingsreactie geven op parodontitis en chronische infecties. Dat zou impliceren dat deze subjecten meer gevoelig zijn voor cardiovasculaire aandoeningen.

Jeroen Craandijk