Povezanost agresivnog i kroničnog parodontitisa sa stupnjem uznapredovalosti aterosklerotskih promjena karotidnih arterija

Puhar, Ivan

Doctoral thesis / Disertacija

2013

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:741982

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

University of Zagreb School of Dental Medicine Repository

Sveučilište u Zagrebu
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Ivan Puhar

POVEZANOST AGRESIVNOG I KRONIČNOG PARODONTITISA SA STUPNJEM UZNAPREDOVALOSTI ATEROSKLEROTSKIH PROMJENA KAROTIDNIH ARTERIJA

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2013.



University of Zagreb

SCHOOL OF DENTAL MEDICINE

Ivan Puhar

THE SEVERITY OF CAROTID ARTERY LESIONS ASSOCIATED WITH AGGRESSIVE AND CHRONIC PERIODONTITIS

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2013

Sveučilište u Zagrebu

STOMATOLOŠKI FAKULTET

Ivan Puhar

POVEZANOST AGRESIVNOG I KRONIČNOG PARODONTITISA SA STUPNJEM UZNAPREDOVALOSTI ATEROSKLEROTSKIH PROMJENA KAROTIDNIH ARTERIJA

DOKTORSKI RAD

Mentori:

Prof.dr.sc. Darije Plančak

Prof.dr.sc. Arijana Lovrenčić-Huzjan

Zagreb, 2013.

University of Zagreb
SCHOOL OF DENTAL MEDICINE

Ivan Puhar

THE SEVERITY OF CAROTID ARTERY LESIONS ASSOCIATED WITH AGGRESSIVE AND CHRONIC PERIODONTITIS

DOCTORAL THESIS

Supervisors:
Prof.dr.sc. Darije Plančak
Prof.dr.sc. Arijana Lovrenčić-Huzjan

Zagreb, 2013

Rad je izrađen na Zavodu za parodontologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra “Sestre milosrdnice“ u Zagrebu.

Istraživanje je provedeno uz potporu Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta pri znanstvenim projektima “Sistemni aspekti u etiologiji parodontnih bolesti“ (065-0650444-0415) voditelja prof.dr.sc. Darija Plančaka i “Funkcionalna dijagnostika moždane cirkulacije“ (134-1340036-0034) voditeljice prof.dr.sc. Arijane Lovrenčić-Huzjan.

Mentor: Prof.dr.sc. Darije Plančak, redoviti profesor na Zavodu za parodontologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Komentor: Prof.dr.sc. Arijana Lovrenčić-Huzjan, izvanredni profesor na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra “Sestre milosrdnice“ u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Nataša Bjelan Macolić, dipl. komparatist književnosti,

Lektor engleskog jezika: Urška Katić, prof. engleskog jezika,

Rad sadrži: 99 stranica

2 slike

32 tablice

CD

Iskreno zahvaljujem svima koji su mi pomogli u ostvarenju ovog rada.

Posebno zahvaljujem mentorima prof.dr.sc. Dariju Plančaku i

prof.dr.sc. Arijani Lovrenčić-Huzjan na uloženom vremenu i trudu,

te nesebično podijeljenom znanju i iskustvu.

SAŽETAK

Upalna parodontna bolest potvrđena je kao čimbenik rizika za razvoj ateroskleroze. Svrha ovog istraživanja bila je dokazati povezanost parodontnog statusa i elastičnih svojstava arterija kod pacijenata s parodontitisom.

U istraživanju je sudjelovalo 128 ispitanika podijeljenih u četiri skupine. Prva pokusna skupina je uključivala 37 pacijenata s kroničnim parodontitisom, a druga pokusna skupina 30 pacijenata s agresivnim parodontitisom. U kontrolnoj skupini za kronični parodontitis bilo je 27 ispitanika, dok je u kontrolnoj skupini za agresivni parodontitis bilo 34 ispitanika. Kontrolne skupine su sačinjavale osobe bez znakova parodontne bolesti. Parodontni status je određen pomoću parodontnih indeksa. U serumu su određeni trigliceridi, HDL kolesterol, LDL kolesterol, ukupni serumski serum kolesterol, visoko osjetljivi C-reaktivni protein (hsCRP) i glukoza. Debljina intime-medije (IMT) i elastična svojstva zajedničke karotidne arterije bilateralno su mjerena pomoću ultrazvuka Aloka ProSound ALPHA 10 s linearnom sondom od 13 MHz.

Istraživanjem su dobivene signifikantno veće vrijednosti karotidnih IMT vrijednosti (0,8 mm) kod pacijenata s kroničnim parodontitisom. Nakon uključivanja potencijalnih doprinosnih čimbenika, pokazalo se da je kronični parodontitis statistički značajan prediktor ($p=0,004$) za karotidne IMT vrijednosti u multivarijantnom modelu. Kod pacijenata s agresivnim parodontitisom uočene su statistički značajne razlike u elastičnim svojstvima arterija ($p<0,05$), ali bez razlika u IMT vrijednostima. Agresivni parodontitis je bio statistički značajan prediktor za krutost karotidnih arterija u multivarijantnom modelu. Obje skupine s parodontitisom su imale statistički veće hsCRP vrijednosti (2,2 i 1,4 mg/L).

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da upalna parodontna bolest može utjecati na hemodinamiku karotidnih arterija neovisno o promjenama IMT vrijednosti. Potrebna su daljnja istraživanja elastičnih svojstava arterija kod pacijenata s parodontitisom.

Ključne riječi: parodontitis, ateroskleroza, karotidna stenoza, krutost krvnih žila, C-reaktivni protein

SUMMARY

The severity of carotid artery lesions associated with aggressive and chronic periodontitis

Inflammatory periodontal disease is recognized as a risk factor for the development of atherosclerosis. The objective of this study was to demonstrate the relationship between periodontal condition and arterial elastic properties in periodontitis patients.

The study was conducted on 128 subjects divided into four groups. The test groups consisted of 37 patients with chronic periodontitis and 30 patients with aggressive periodontitis. There were 27 subjects in the control group for chronic periodontitis, and 34 subjects in the control group for aggressive periodontitis. Both control groups consisted of periodontally healthy volunteers. Periodontal condition was assessed using periodontal indices. Triglycerides, HDL cholesterol, LDL cholesterol, total serum cholesterol, high sensitive C-reactive protein (hsCRP), and glucose levels were quantified in serum. Intima-media thickness (IMT) and arterial elasticity measurements on common carotid artery were performed using Aloka ProSound ALPHA 10 with 13 MHz linear probe.

This research revealed significantly higher values of carotid IMT (0,8 mm) in chronic periodontitis patients. Chronic periodontitis was statistically significant predictor ($p=0,004$) for the carotid IMT in the multivariate model, when potential confounding factors were included. Aggressive periodontitis patients showed statistically significant difference in arterial elasticity indices ($p<0,05$), but no difference regarding IMT values. Aggressive periodontitis was statistically significant predictor for the carotid stiffness in the multivariate model. Both periodontitis groups had statistically higher levels of hsCRP (2,2 and 1,4 mg/L).

Our results demonstrate that inflammatory periodontal disease may affect carotid arterial haemodynamics, regardless alterations of IMT. Future research of arterial elasticity in periodontitis patients is required.

Key words: periodontitis, atherosclerosis, carotid stenosis, vascular stiffness, C-reactive protein

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Parodontitis 3

1.1.1. Patogeneza parodontne bolesti 3

1.1.2. Kronični parodontitis 7

1.1.3. Agresivni parodontitis 8

1.1.4. Epidemiološki aspekti parodontnih bolesti 9

1.2. Ateroskleroza 11

1.3. Utjecaj parodontitisa na razvoj ateroskleroze 15

1.3.1. Uloga bakterijemija 15

1.3.2. Aktivacija vaskularnog endotela 15

1.3.3. Interakcije s monocitima/tkivnim makrofagima 16

1.3.4. Protrombotsko i prokoagulantno djelovanje 17

1.3.5. Oralne bakterije i prekid kontinuiteta ateroma 18

1.3.6. Aktivacija urođene imunosti povezane 18

1.3.7. Učinak parodontne terapije na endotel krvnih žila 19

1.4. Elastična svojstva arterija 20

1.4.1. Histološka građa arterija 20

1.4.2. Debljine intime-medije 20

1.4.3. Funkcija arterija 21

1.4.4. Utjecaj upale na elastična svojstva arterija 22

2. CILJEVI I SVRHA ISTRAŽIVANJA 24

3. ISPITANICI I METODE 26

3.1. Ispitanici 27

3.2. Metode 27

3.3. Statistička obrada 31

4. REZULTATI 33

4.1. Opći podaci o ispitanicima 34

4.2. Parodontološki parametri 40

4.3. Hematološki parametri 42

4.4. Aterosklerotske promjene lijeve i desne karotidne arterije 45

4.4.1. Multivarijantna analiza 48

4.5. Aterosklerotske promjene karotidnih arterija – drugi dio 57

4.5.1. Multivarijantna analiza – drugi dio 59

5. RASPRAVA 67

6. ZAKLJUČCI 78

7. LITERATURA 80

8. ŽIVOTOPIS 96

1. UVOD

Posljednjih godina brojni su znanstveni dokazi ukazali da parodontna infekcija može rezultirati neželjenim učincima na zdravlje koji prelaze granice usne šupljine i zahvaćaju udaljena tkiva i organe. Dokazano je da parodontna bolest predstavlja nezavisan čimbenik rizika za aterosklerozu, uključujući vaskularne i tromboembolične promjene, komplikacije trudnoće (prijevremeni porod, niska porođajna težina, preeklampsija), lošu metaboličku kontrolu šećerne bolesti, te za respiratorne bolesti. U novije vrijeme sve se više istražuje i nepovoljni utjecaj na reumatoidni artritis, bolesti bubrega i karcinom gušterače (1-4).

Ateroskleroza i popratne kardiovaskularne bolesti predstavljaju jedan od vodećih uzroka smrti u industrijaliziranom svijetu. Podražaji koji dovode do upalnih promjena arterijskog zida nisu još uvijek u potpunosti istraženi, a tradicionalni čimbenici rizika (npr. dob, spol, pušenje, hipertenzija, hiperkolesterolemija) ne objašnjavaju najveći broj kardiovaskularnih zbivanja uzrokovanih aterosklerozom (5).

Prije 15-ak godina ponovno je aktualizirana teorija da kronične infekcije mogu uzrokovati aterosklerozu. Teorija se temelji na pretpostavljenom patološkom učinku mikroorganizama koji mogu izravno i/ili neizravno djelovati na arterijski zid. Parodontitis predstavlja veliku infektivnu opasnost za cijeli organizam jer otpuštajući mikroorganizme, njihove produkte te medijatore upale u krvotok može djelovati na udaljene organe i tkiva. Navedena činjenica smanjila je granice između medicine i stomatologije te je promjenom paradigme došlo do razvoja potpuno novog područja u parodontologiji nazvanog ”parodontna medicina“ (6).

Nekoliko je meta-analiza utvrdilo da parodontitis povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti za svega 15-20% (7-8). Ovo se može objasniti činjenicom da parodontitis i ateroskleroza dijele brojne čimbenike rizika (godine, spol, šećerna bolest, stres, pušenje, socioekonomski status) zbog čega povezanost ne mora nužno biti kauzalna (9). Međutim, poznatim istraživanjima Becka i sur. i Desvarieuxa i sur. ipak je ustanovljeno da je parodontitis snažno povezan s aterosklerozom neovisno o tradicionalnim kardiovaskularnim čimbenicima rizika (10,11). K tome su parodontopatogeni identificirani u uzorcima karotidnih ateromatoznih plakova što je izravno pokazalo da je ova povezanost itekako biološki moguća (12).

1.1. Parodontitis

1.1.1. Patogeneza parodontne bolesti

Glavne kliničke značajke parodontitisa uključuju gubitak kliničkog pričvrstka i alveolarne kosti, stvaranje parodontnih džepova i upalu gingive, a nerijetko su prisutni povećanje i recesija gingive, krvarenje gingive, povećana pokretljivost, pomicanje i ispadanje zubi. Parodontitis je u većini slučajeva kronična bolest koja kontinuirano napreduje. Histopatološke osobitosti parodontitisa uključuju stvaranje parodontnih džepova, pomicanje spojnog epitela apikalno od caklinsko-cementnog spojišta, gubitak kosti, brojne polimorfonuklearne leukocite u spojnom epitelu i epitelu džepa te gust upalni stanični infiltrat plazma stanica, limfocita i makrofaga. Bakterijska infekcija se smatra primarnim uzročnikom bolesti (13).

Parodontitis se klinički razlikuje od gingivitisa po gubitku vezivnog pričvrstka uz popratnu upalu gingive. Prisutan je i gubitak periodontalnog ligamenta, njegove veze na cement zuba, kao i resorpcija alveolarne kosti. Histopatološki je parodontitis sličan uspostavljenoj leziji kod gingivitisa, s time da dominiraju plazma stanice, gubitak mekih tkiva i resorpcija kosti (14).

Općenito je prihvaćeno da je inicijacija i progresija parodontitisa ovisna o prisutnosti mikroorganizama sposobnih izazvati bolest. Iako je iz parodontnih džepova izolirano više od 300 vrsta mikroorganizama, vjerojatno je da se samo mali postotak može smatrati važnim za etiologiju. Patogeneza parodontnih lezija dijelom je ovisna o čimbenicima virulencije i dijelom o prisutnosti i koncentraciji mikroorganizma koji uzrokuju bolest. Čimbenici virulencije su dijelovi bakterija ili njihovi metaboliti koji narušavaju homeostatske i zaštitne mehanizme domaćina ili dovode do početka ili napredovanja bolesti (15).

Najvažnije karakteristike parodontopatogenih bakterija koje govore u prilog njihovoj patogenosti su sljedeće: sposobnost kolonizacije, izbjegavanje antibakterijskih obrambenih mehanizama domaćina i sposobnost stvaranja produkata koje izravno potiču destrukciju tkiva. Važno je napomenuti da sama prisutnost patogenih bakterija u subgingivnom plaku ne znači da određena bakterija nosi čimbenike virulencije koji su ključni za početak i širenje parodontnih lezija (16).

Dva glavna parodontopatogena, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) i *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), doslovno mogu invadirati tkiva. Dokazano je da *A. actinomycetemcomitans* može proći kroz epitelne stanice u

podležeća vezivna tkiva te da *P. gingivalis* može ući i perzistirati u epitelnim stanicama. Upravo zbog navedenoga očita su ograničenja mehaničke parodontne terapije, ali i relativno povišene koncentracije serumskih protutijela na ove dvije bakterije u usporedbi s ostalim bakterijama dentalnog plaka (17,18).

Najvažniji obrambeni mehanizam parodonta predstavljaju neutrofili i njihova sposobnost eliminacije bakterija, te protutijela i sustav komplementa. Kod zdravog parodonta neutrofili stvaraju barijeru na sučelju tkiva i plaka kontrolirajući na taj način brojnost bakterija te sprečavajući ulazak bakterija i njihovih produkata u tkivo i dalje u sistemsku cirkulaciju. Neutrofilima dodatno pomažu protutijela koja opsoniziraju bakterije. Protutijela i/ili komplement omogućavaju neutrofilima prepoznavanje, ingestiju i degradaciju bakterija (19).

Lokalni izvor protutijela predstavlja gingivna cervikalna tekućina koja je modificirani upalni eksudat koji teče kroz spojni i sulkularni epitel u prostor džepa. Protutijela potiču fagocitozu interakcijom s Fc receptorima fagocita, te u pojedinim slučajevima aktiviraju sustav komplementa. Komplement dodatno može opsonizirati bakterijsku površinu, otpustiti kemijske medijatore koji regrutiraju neutrofile, te na površinu bakterije odlagati makromolekularne komplekse koji liziraju i ubijaju određene bakterije. Pored toga, protutijela mogu specifično neutralizirati bakterijske toksine i enzime te narušiti bakterijsku kolonizaciju sprečavanjem adherencije na zub, epitel ili na druge bakterije (20,21).

Početak parodontne lezije povezuje se s inicijalnim probojem prethodno opisane barijere. Neke bakterije, poput *A. actinomycetemcomitans* i *Campylobacter rectus*, stvaraju leukotoksine koji direktno ubijaju neutrofile i tako narušavaju primarni mehanizam antibakterijske obrane u području sulkusa (22,23). *P. gingivalis* stvara proteolitičke enzime koji direktno degradiraju protutijela i komplement gingivne cervikalne tekućine ili sprečavaju akumulaciju ovih molekula na bakterijskoj površini. Na taj se način odgađa fagocitoza proteolitičkih bakterija, jer je inhibirana akumulacija kemotaktičnih čimbenika povezanih s komplementom koji bi inače regrutirali dodatne neutrofile na mjestu infekcije (24).

A. actinomycetemcomitans stvara čimbenike koji suprimiraju imunološki odgovor na dotičnu ili na ostale bakterije, čime je umanjeno stvaranje zaštitnih protutijela. Kao što je ranije spomenuto, neke bakterije mogu ući u tkiva i tako izbjeći kontakt s neutrofilima i molekulama imunološkog sustava (25).

Interakcija neutrofila, protutijela i komplementa pruža primarnu zaštitu od štetnih utjecaja parodontopatogena. Čini se da se visoke koncentracije protutijela u serumu ili gingivnoj cervikalnoj tekućini ne pojavljuju do određene faze uznapredovalosti parodontne bolesti. Tako određeni odgovori protutijela na parodontopatogene mogu prevenirati ili odgoditi progresiju postojeće bolesti (26).

Iako barem dvije parodontopatogene bakterije mogu invadirati površinske slojeve parodontnih tkiva, iz histoloških je nalaza očito da se patološka zbivanja na vezivnom tkivu i alveolarnoj kosti događaju na mjestima koja su dublje, odnosno udaljenije smještena od subgingivnog plaka i invadirajućih mikroorganizama. Stoga je jasno da se destrukcija parodonta mora događati i na neizravan način. Bakterijski produkti moraju imati pristup staničnim komponentama parodontnih tkiva i aktivirati stanične procese destruktivne za kost i kolagen vezivnog tkiva (27).

Vrlo je vjerojatno da su patološki učinci bakterija i njihovih produkata izraženiji tijekom ranijih faza bolesti. Analiza uzoraka subgingivnog plaka kod pacijenata s izraženom gingivnom upalom pokazala je porast bakterijskih vrsta s jačim kapacitetom induciranja upalnog odgovora. Dakako, promjena gingivnog okružja toksičnim i protuupalnim proizvodima bakterijske flore samo pogoduje povećanju koncentracije još virulentnijih mikroorganizama dentobakterijskog plaka. *P. gingivalis* tako stvara enzime (proteaze, kolagenaze, fibrolizin, fosfolipazu A) koji mogu izravno degradirati tkiva u površinskim dijelovima parodonta. *In vitro* je dokazano da i bakterijski lipopolisaharidi mogu inducirati resorpciju kosti (28,29).

Jednom kada su glavni protektivni elementi parodonta nadvladani mehanizmima bakterijske virulencije, započinju brojni destruktivni procesi. Polimorfonuklearni leukociti koji su inače zaduženi za obranu mogu doprinijeti patološkim zbivanjima. Tijekom procesa fagocitoze ove stanice obično oslobađaju svoje enzime u procesu degranulacije; neki od ovih enzima mogu degradirati okolna tkiva domaćina, prvenstveno kolagen i gradivne elemente bazalne membrane. Postoji mnogo dokaza da je velik udio u tkivnoj destrukciji kod uspostavljenih parodontnih lezija rezultat mobilizacije stanica domaćina putem aktivacije monocita, limfocita, fibroblasta, itd. Kontakt ovih staničnih elemenata s bakterijama (prvenstveno s bakterijskim lipopolisaharidom) potiče stvaranje kataboličkih citokina i upalnih medijatora, uključujući metabolite arahidonske kiseline kao što je prostaglandin E_2. Jednom kada su obrambeni mehanizmi nadvladani, subgingivna bakterijska mikroflora postaje dominantno

anaerobna, Gram-negativna infekcija. Navedeni citokini i upalni medijatori potiču oslobađanje tkivnih enzima (matriksne metaloproteinaze) koji djeluju destruktivno na izvanstanični matriks i kost (27,30).

Citokini su molekule koje oslobađaju stanice domaćina u lokalno okružje kako bi se signalizirale ostale stanice. Najčešći citokini i upalni medijatori povezani s parodontitisom navedeni su u nastavku. Interleukin 1 (IL-1) je proinflamatorni citokin koji upalnim stanicama omogućava pristup na mjesto infekcije, potiče resorpciju kosti, stimulira oslobađanje eikosanoida (PGE_2) iz monocita i fibroblasta, stimulira oslobađanje matriksnih metaloproteinaza koje degradiraju proteine izvanstaničnog matriksa, te sudjeluje u brojnim aspektima imunološkog odgovora. Koncentracije IL-1 općenito su povišene u tkivima i gingivnoj cervikalnoj tekućini tkiva zahvaćenih parodontitisom u usporedbi sa zdravim tkivima. Kod parodontitisa IL-1 primarno stvaraju makrofagi (31).

Interleukin 6 (IL-6) je citokin kojeg stvaraju limfociti, monociti i fibroblasti. IL-6 stimulira proliferaciju plazma stanica i stvaranje protutijela. Dokazano je da stimulira i stvaranje proteina akutne faze. Ovaj citokin je najzaslužniji za dominantnost plazma stanica i resorpciju kosti kod parodontnih lezija (32,33).

Interleukin 8 (IL-8) je kemoatraktantni citokin za neutrofile kojeg uglavnom stvaraju monociti kao odgovor na lipopolisaharide, IL-1 ili TNF-α. Selektivno stimulira aktivnost matriksnih metaloproteinaza u neutrofilima čime je djelomično zaslužan za destrukciju kolagena unutar parodontnih lezija (34).

Tumorski čimbenik nekroze alfa (TNF-α) je po biološkoj aktivnosti vrlo sličan citokinu IL-1. To znači da svojim proinflamatornim svojstvima stimulira stvaranje matriksnih metaloproteinaza, eikosanoida, te potiče resorpciju kosti. Monociti i fibroblasti izlučuju TNF-α kada su stimulirani bakterijskim lipopolisaharidom (35).

Prostaglandin E_2 (PGE_2) je vazoaktivni eikosanoid kojeg stvaraju monociti i fibroblasti. PGE_2 potiče resorpciju kosti i sekreciju matriksnih metaloproteinaza. Važnost eikosanoida u patogenezi parodontnih bolesti dodatno su potvrdila istraživanja nesteroidnih protuupalnih lijekova koja su pokazala povoljan učinak kod primjene ovih lijekova u terapiji parodontnih bolesti (36,37).

Pojednostavimo li patogenezu parodontitisa važno je istaknuti sljedeće. Virulentni mikroorganizmi koji su sposobni inicirati ili propagirati gubitak parodontnog pričvrstka

moraju biti prisutni u leziji u minimalnoj kritičnoj infektivnoj koncentraciji. Kod prijemčivih osoba probijeni su zaštitni mehanizmi, čime su bakterijama i njihovim produktima eksponirana podležeća tkiva i stanice. Posljedično su stanice (prvenstveno monociti i fibroblasti) stimulirane bakterijskim komponentama, uslijed čega dolazi do stvaranja brojnih prethodno navedenih citokina. Citokini putem matriksnih metaloproteinaza potiču upalne odgovore i kataboličke procese kao što su resorpcija kosti i destrukcija kolagena.

1.1.2. Kronični parodontitis

Kronični parodontitis je prema definiciji Američke akademije za parodontologiju infektivna bolest koja rezultira upalom unutar potpornih tkiva zuba, gubitkom pričvrstka i alveolarne kosti, s posljedičnim stvaranjem džepova i/ili recesijom gingive. Najčešći je oblik parodontitisa čija prevalencija i uznapredovalost rastu s godinama. Bakterijski plak je zaslužan za početak kroničnog parodontitisa, ali su obrambeni mehanizmi domaćina vrlo važni u njegovoj patogenezi. Smatra se da bolest napreduje ako se ne liječi; progresivna priroda bolesti može se potvrditi samo ponovljenim kontrolnim pregledima. Prema broju zahvaćenih zubnih ploha kronični parodontitis se opisuje kao lokalizirani (zahvaćeno ≤30% zubnih ploha) ili generalizirani (zahvaćeno >30% zubnih ploha). Težina bolesti može se klasificirati s obzirom na gubitak kliničkog pričvrstka (CAL) kao blaga (1-2mm CAL), srednja (3-4mm CAL) i teška (≥5mm CAL). Najčešće kliničke osobine i karakteristike kroničnog parodontitisa su sljedeće (38):

- češće se javlja u odraslih osoba, iako je moguć i kod djece i adolescenata;
- destrukcija je razmjerna oralnoj higijeni i količini plaka te je subgingivni kamenac čest nalaz;
- povezan je s kompleksnim mikrobiološkim obrascem koji uvelike varira unutar i između pacijenata;
- napreduje sporo do umjereno brzo, iako može imati razdoblja rapidne progresije;
- varijabilan je po tome što ne zahvaća sve zube ravnomjerno, nego ima predilekciju za osobe i zubne plohe;
- moguće ga je detaljnije klasificirati prema raširenosti i težini bolesti;
- može biti povezan s lokalnim predisponirajućim čimbenicima (npr. jatrogeni čimbenici, položaj zuba);

- može biti modificiran ili povezan sa sistemskim bolestima (npr. dijabetes, HIV infekcija) te ostalim čimbenicima poput pušenja i emocionalnog stresa.

1.1.3. Agresivni parodontitis

Agresivni parodontitis je donedavno bio definiran prema vremenu početka bolesti, te je zbog toga nosio naziv parodontitis koji počinje u mlađoj dobi (juvenilni parodontitis). S obzirom da se može javiti u bilo kojoj dobi, ovaj oblik parodontitisa nikako nije ograničen na osobe mlađe od arbitrarno dogovorene dobi od 35 godina. Agresivni parodontitis predstavlja skupinu rijetkih, često teških i brzo napredujućih oblika parodontitisa koje karakteriziraju sljedeće primarne osobine:

- pozitivna obiteljska parodontološka anamneza;
- medicinska anamneza bez osobitosti;
- brz gubitak pričvrstka i alveolarne kosti.

Sekundarne osobitosti agresivnog parodontitisa uključuju:

- količina mikrobnih naslaga nije razmjerna težini destrukcije parodontnih tkiva;
- povišene razine *A. actinomycetemcomitansa* i kod nekih populacija na Dalekom istoku *P. gingivalisa*;
- abnormalnosti fagocita;
- makrofagi hiperreaktivnog fenotipa, uključujući povišenu razinu stvaranja PGE_2 i IL-1 kao odgovor na bakterijske endotoksine;
- napredovanje gubitka pričvrstka i gubitka kosti može spontano prestati.

Specifično je što se u relativno kratkom razdoblju očituje infekcija visokovirulentnim mikroorganizmima i/ili visoka razina sklonosti prema parodontitisu. Za postavljanje ispravne dijagnoze presudno je isključiti prisutnost sistemske bolesti koja može značajno oslabiti obranu domaćina i dovesti do preranog ispadanja zubi (parodontna manifestacija sistemske bolesti). Agresivni parodontitis se javlja u lokaliziranom ili generaliziranom obliku.

Lokalizirani oblik karakterizira sljedeće:

- cirkumpubertalni početak bolesti;
- jak odgovor serumskog protutijela na uzročnike;

- javlja se lokalizirano na prvom kutnjaku/sjekutiću s interproksimalnim gubitkom pričvrstka na najmanje dva trajna zuba, od kojih je jedan prvi kutnjak, s time da ne zahvaća više od dva zuba, te da to nisu samo prvi kutnjak i sjekutić.

Generalizirani agresivni parodontitis ima sljedeće osobitosti:

- obično zahvaća osobe mlađe od 30 godina, iako osobe mogu biti i starije;
- slab odgovor serumskog protutijela na uzročnike;
- generalizirani interproksimalni gubitak pričvrstka na najmanje tri trajna zuba, a da nisu samo prvi kutnjak i sjekutić;
- naglašena epizodna priroda destrukcije pričvrstka i alveolarne kosti.

Zbog intenziteta i tendencije napredovanju, rano otkrivanje agresivnog parodontitisa trebalo bi biti jedan od glavnih zadataka doktora dentalne medicine u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (39).

1.1.4. Epidemiološki aspekti parodontnih bolesti

Prevalencija parodontitisa u svijetu vrlo je varijabilna, ali treba uzeti u obzir kliničke parametre koji se bitno razlikuju između istraživanja ove problematike (npr. dubina džepa, razina kliničkog pričvrstka, gubitak alveolarne kosti). Općenito se smatra da je parodontitis prisutan u 20-50% populacije, pri čemu je najviše 10-15% populacije zahvaćeno uznapredovalim oblicima parodontne bolesti (40,41).

Nedavno je objavljeno istraživanje prevalencije, težine i uznapredovalosti parodontitisa na temelju podataka opsežne NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) studije. Procjene su izvedene iz uzorka od 3742 odrasle osobe u dobi od 30 i više godina. U skladu s prethodnim istraživanjem, pokazalo se da više od 47% ispitanika ima parodontitis, pri čemu je 8,7% imalo početni, 30,0% umjereni i 8,5% uznapredovali oblik bolesti. Kod 64% osoba starijih od 65 godina dijagnosticiran je umjereni ili uznapredovali parodontitis. 18% odrasle populacije je imalo ≥5% zubnih ploha s dubinom sondiranja od ≥4mm. Parodontitis je češće nađen kod muškaraca, pušača, osoba nižeg stupnja naobrazbe i ekonomskog statusa (42).

Međutim, podaci iz epidemioloških istraživanja ukazuju da postoji trend smanjenja prevalencije parodontitisa barem u američkoj populaciji, što se može objasniti učinkom

preventivnih i terapijskih strategija usmjerenih na oralno zdravlje te smanjenjem pušenja cigareta (43). Nasuprot tome, u istoj populaciji u porastu je prevalencija drugih kroničnih bolesti, poput šećerne bolesti, hipertenzije i pretilosti, koje u različitoj mjeri mogu biti povezane s upalnim promjenama parodonta (44,45).

Smatra se da je oralno zdravlje važna komponenta sistemskog zdravlja, što je i potvrđeno istraživanjima parodontne medicine. Također je iz navedenoga očita potreba za daljnjim istraživanjem ove povezanosti.

1.2. Ateroskleroza

Patološki razvoj arterijskih lezija kod ljudi obično traje više od 40 godina, a počinje u najranijoj dobi (46). Ateroskleroza je kod ljudi prisutna više od 3500 godina; patološke osobitosti koje nalazimo danas uočene su u istom obliku kod egipatskih mumija (47).

Ateroskleroza je bolest arterijskog zida koja zahvaća osjetljiva mjesta većih arterija. Čini se da je glavni uzrok retencija, oksidacija i modifikacija lipida, što provocira kronična upala na podložnim mjestima zida većih arterija. Inicijalne masne pruge se razvijaju u fibrozne plakove, koji se pak razvijaju u oblike osjetljive na rupturu, što u konačnici dovodi do tromboze ili stenoze. Aterosklerotske lezije mogu uzrokovati stenozu s potencijalno letalnom distalnom ishemijom ili mogu potaknuti okluziju glavnih arterija koje opskrbljuju srce, mozak i ostale organe. Lezije započinju u intimi te progresivno zahvaćaju cijeli arterijski zid, uključujući mediju i adventiciju. Kontinuirani razvoj ateroskleroze obično se opisuje histopatološkim promjenama i/ili različitim klasama lezija od kojih je većina vidljiva i golim okom (Tablica I, Slika 1).

Rani razvoj masne pruge počinje još u djetinjstvu ili adolescenciji, a događa se kada LDL (engl. *low-density lipoprotein*) čestice napuste krv i uđu u intimu arterije gdje se akumuliraju. Enzimi potom modificiraju LDL čestice te ih oksidiraju u proinflamatorne čestice koje potiču reakcije prirođene imunosti unutar intime. Masne kapljice se mogu akumulirati unutar citoplazme glatkih mišićnih stanica. Ove prve promjene arterijskog zida počinju na mjestima grananja arterija gdje se javlja adaptivno zadebljanje intime kao odgovor na normalni hemodinamički stres.

Upala počinje kada se endotelne stanice aktiviraju i počinju lučiti adhezijske molekule te kada glatke mišićne stanice počinju lučiti kemokine i kemoatraktante koji zajedno privlače monocite, limfocite, mastocite i neutrofile u arterijski zid. Intimalne glatke mišićne stanice također izlučuju u ekstracelularne matriksne proteoglikane, kolagen i elastična vlakna. Monociti se po ulasku transformiraju u makrofage koji unosom lipida postaju pjenušave stanice. Ova lipidna akumulacija se ne smatra aterosklerozom te je reverzibilna. Smatra se da ateroskleroza počinje kada je akumulacija lipida vidljiva kao konfluentna lipidna masa s malo stanica i s izvanstaničnim lipidnim nakupinama (48).

Rani fibroaterom se javlja u adolescenciji i u dvadesetim godinama života. Akumuliraju se brojne pjenušave stanice, aktivirane upalne stanice i stanice arterijskog zida. Makrofagi

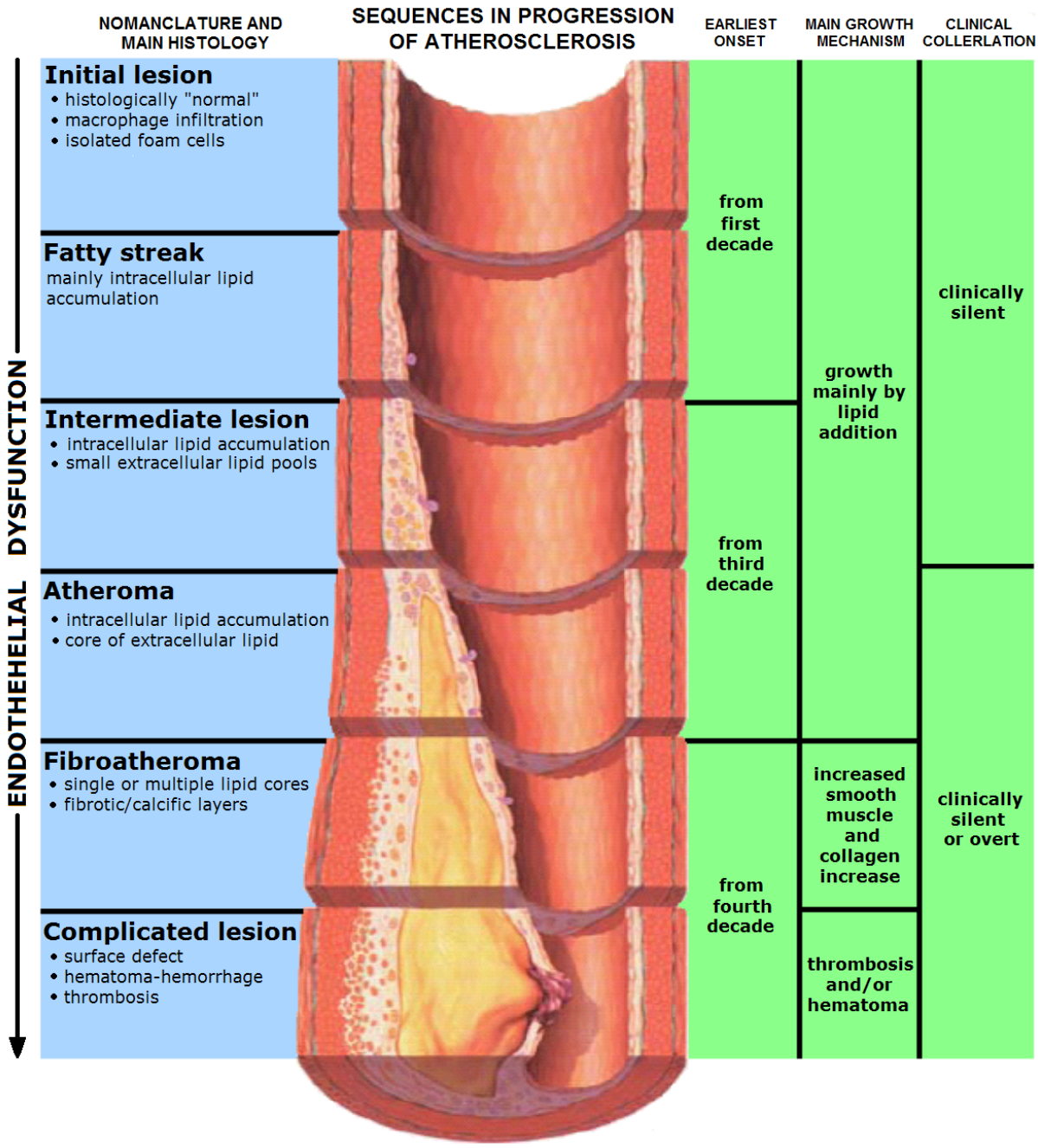
kontroliraju razvoj plaka, iako upala može uznapredovati. Izvanstanični proteoglikani koje luče glatke mišićne stanice vežu lipide i progresivno povećavaju svoj kapacitet vezanja lipida na način da povećavaju svoje disaharidne lance. Određeni čimbenici potiču smrt makrofaga i glatkih mišićnih stanica čime se stvara nekrotični *debris* koji pogoduje daljnjoj upali. Povećana akumulacija izvanstaničnih lipida uzrokuje nekrozu stanica, što progresivno narušava arhitekturu intime koja naposljetku gubi kontinuitet. Ove nakupine nekrotičnih jezgri bogatih lipidima dominiraju središnjim dijelom intime do čak 50% volumena zida. Fibrozno tkivo se odlaže u obliku fibrozne kape preko nekrotične jezgre i ispod endotela.

Veći ateromi se javljaju kod osoba starijih od 55 godina. U ovoj fazi se razvija tanka kapa fibroateroma koja može rupturirati jer ju dodatno oslabljuju proteolitički enzimi. U slučaju rupture dolazi do izlaganja trombogenog unutrašnjeg zida arterije i formiranja tromba koji zauzima arterijski lumen (vulnerabilni plak). Plak može rasti i u podležeće slojeve medije i adventicije. Promjer lokalnog segmenta arterije se povećava s rastom plaka kako bi se kompenziralo smanjenje lumena, ali se ovo remodeliranje zaustavlja kada plak zauzme oko 40% lumena (49).

Brojne prethodno navedene rupture tanke kape fibroateroma su asimptomatske jer cijele stvaranjem matrice fibroznog tkiva koja se sastoji od stanica, kolagenih vlakana i izvanstaničnog prostora. Uočeno je da se ovo višestruko cijeljenje može ponoviti do četiri puta na istom mjestu. U kasnijim fazama razvoja događa se i odlaganje kalcija u obliku kalcificiranih nodula koji rupturom plaka dodatno pogoduju trombozi (50).

Tablica I. Modificirana AHA klasifikacija ateroskleroze temeljena na morfološkim promjenama (51).

Naziv lezije	Histopatološka promjena	Tromboza
Neaterosklerotske intimalne lezije		
Zadebljanje intime	Normalna akumulacija glatkih mišićnih stanica u intimi uz odsustvo lipida i pjenušavih stanica.	Nema tromboze
Ksantom intime ("masna pruga")	Luminalna akumulacija pjenušavih stanica bez nekrotične jezgre ili fibrozne kape.	Nema tromboze
Progresivne aterosklerotske lezije		
Patološko zadebljanje intime	Glatke mišićne stanice u matriksu bogatom proteoglikanima s područjima akumulacije izvanstaničnih lipida bez nekroze.	Nema tromboze
Erozija	Luminalna tromboza, plak isti kao u prethodnoj fazi.	Uglavnom muralni i nerijetko okluzivni tromb
Fibrozna kapa ateroma	Dobro formirana nekrotična jezgra koju prekriva fibrozna kapa.	Nema tromboze
Erozija	Luminalna tromboza, plak isti kao u prethodnoj fazi. Nema komunikacije tromba s nekrotičnom jezgrom.	Uglavnom muralni i nerijetko okluzivni tromb
Tanka fibrozna kapa ateroma	Tanka fibrozna kapa infiltrirana makrofagima i limfocitima s rijetkim glatkim mišićnim stanicama i nekrotičnom jezgrom u podlozi.	Nema tromboze; moguć nalaz krvarenja/fibrina unutar plaka
Ruptura plaka	Fibroaterom s rupturiranom kapom; luminalna tromboza komunicira s nekrotičnom jezgrom u podlozi.	Obično okluzivni tromb
Kalcificirani nodul	Eruptivna nodularna kalcifikacija s fibrokalcificiranim plakom u podlozi.	Obično neokluzivni tromb
Fibrokalcificirani plak	Plak bogat kolagenom sa signifikantnom stenozom; obično sadrži velika područja kalcifikacije s malo upalnih stanica. Može biti prisutna nekrotična jezgra.	Nema tromboze



Slika 1. Faze endotelne disfunkcije u aterosklerozi (preuzeto iz Healthtap.com [homepage on the Internet]. Palo Alto: Interactive Health Network; 2010 [cited 2012 Oct 29]. Atherosclerosis. Available from: https://www.healthtap.com/#topics/atherosclerosis).

1.3. Utjecaj parodontitisa na razvoj ateroskleroze

1989. godine gotovo simultano su objavljena dva istraživanja koja su pokazala da oralne infekcije imaju etiološku ulogu u razvoju kardiovaskularnih bolesti. Od tada je velik broj radova dodatno potvrdio početnu hipotezu o oralnoj infekciji (52,53).

1.3.1. Uloga bakterijemija

Smatra se da je ulazak oralnih bakterija i/ili bakterijskih produkata u krvotok jedan od ključnih inicijatora bioloških zbivanja koja povezuju oralne infekcije i aterosklerozu. Tranzitorne bakterijemije su uobičajene nakon struganja i poliranja korijena zuba, provođenja oralne higijene (uključujući interdentalnu higijenu zubnim koncem), pa čak i nakon žvakanja hrane (54,55). Parodontopatogene bakterije ulaze u sistemsku cirkulaciju kroz ulcerirani epitel parodontnog džepa koji kod pacijenata s parodontitisom može zauzimati površinu do 20 cm^2, što otprilike odgovara površini dlana (56). Važno je istaknuti da je učestalost pojavljivanja tranzitorne bakterijemije pozitivno povezana s kliničkim statusom parodontnih tkiva (57).

PCR metodom je u više istraživanja identificirana DNA brojnih parodontopatogenih bakterija (*P. gingivalis, A. actinomycetemcomitans, Prevotella intermedia, Tannerella forsythia, Treponema denticola*) u uzorcima endarterektomije. Signifikantan broj pronađenih bakterija, nerijetko i u više od 90% ispitivanih uzoraka, svakako ukazuje da se ne radi o slučajnom nalazu te da parodontopatogene bakterije mogu sudjelovati u razvoju vaskularnih promjena (12,58-60). Osim toga, čini se narušeni integritet spojnog epitela koji je prisutan kod pacijenata s parodontitisom omogućava ulazak i neparodontopatogenim bakterijama u sistemsku cirkulaciju. Tako je primjerice u 74% aterosklerotskih plakova ispitivanih PCR metodom identificiran *Streptococcus mutans* (61).

Imunohistokemijske analize ateromatoznih plakova pokazale su da se parodontopatogene bakterije gotovo uvijek nalaze u intimalnom sloju stanica krvne žile (62).

1.3.2. Aktivacija vaskularnog endotela

Nakon ulaska u krvotok parodontnopatogene bakterije brzo uklanjaju imunološke stanice. Stoga su bakterije razvile nekoliko strategija izbjegavanja obrane domaćina. Jedna od takvih strategija sposobnost je izravne invazije vaskularnih endotelnih stanica. Unutar endotelne

stanice preživljavanje *P. gingivalisa* ovisi o popratnoj aktivaciji autofagije i supresiji apoptoze, čime se stvaraju savršeni uvjeti za neometanu replikaciju bakterije (63).

Invazija *P. gingivalisa* u endotelne stanice ovisna je o fimbrijama i specifičnom hemaglutininu. Infekcija endotela rezultira pojačanim izražajem gena za kemokin IL-8, proinflamatorni IL-6, adhezijske molekule (VCAM-1 i ICAM-1), E-selektin i ciklooksigenazu-2. Adhezijska molekula VCAM-1 omogućava selektivno vezanje leukocita na endotelni pokrov krvne žile, dok ICAM-1 potiče transendotelnu migraciju leukocita povećavanjem endotelne permeabilnosti (64).

Osim interakcija bakterije s endotelnom stanicom, znanstvenici su istraživali i utjecaj specifičnih bakterijskih produkata poput proteaza i lipopolisaharida. Arginin-specifični gingipain jer proteaza *P. gingivalisa* koja povećava reakciju endotela na *P. gingivalis* ili na pripadajući lipopolisaharid. Naime, tada dolazi do egzocitoze vazoaktivnih molekula iz endotelnih stanica (npr. angiopoietin-2) koje mogu potaknuti produkciju IL-8 u stanicama stimuliranim lipopolisaharidom (65).

Jedan od glavnih znakova razvoja endotelne disfunkcije je apoptoza vaskularnih endotelnih stanica. Utvrđeno je da gingipaini i sam *P. gingivalis* mogu inducirati programiranu staničnu smrt neovisnu o kaspazama koje su inače ključne za apoptozu (66).

Sposobnost parodontopatogenih bakterija i njihovih produkata da induciraju proliferaciju vaskularnih stanica također je relevantna u aterogenezi. Proliferacija glatkih mišićnih stanica rezultira zadebljanjem tunike medije, dok je proliferacija endotelnih stanica potrebna za lokalnu angiogenezu unutar ateromatoznog plaka. *In vitro* pokusima je dokazano da produkti *P. gingivalisa*, ali ne i sama bakterija, induciraju proliferaciju glatkih mišićnih stanica aorte nakon preinkubacije s plazmom. Ovi nalazi su važni jer ukazuju da prisutnost živih bakterija nije potrebna za indukciju proliferacije (67). Slično je utvrđeno i za bakteriju *Eikenella corrodens* koja ima angiogeni, proliferativni i proinflamatorni učinak na endotelne stanice (68).

1.3.3. Interakcije s monocitima/tkivnim makrofagima

Monociti su glavne stanice u formiranju masne pruge. Vođeni monocitnim kemoatraktantnim proteinom (MCP-1), monociti migriraju u intimu gdje se diferenciraju u tkivne makrofage.

Roth i sur. su uočili povećanu adheziju monocita na endotelne stanice aorte inficirane *P. gingivalisom*, u usporedbi s adhezijom na neinficirane stanice ili adhezijom na stanice inficirane mutiranim *P. gingivalisom* bez fimbrija. Povećanu adheziju je poticala ekspresija adhezijskih molekula i kemotaktičnih citokina u endotelnim stanicama (69). Osim toga, infekcija monocita invazivnim oblicima *P. gingivalisa* pojačava migraciju i potiče ekspresiju proinflamatornih citokina TNF-α i IL-6, te potiče pojačano uzimanje LDL-a i formiranje pjenušavih stanica u većoj mjeri nego infekcija mutiranim oblikom bez fimbrija (70,71).

Slični pokusi su provođeni i s lipopolisaharidom *A. actinomycetemcomitans*. Makrofagi izloženi lipopolisaharidu pokazivali su pojačanu sekreciju TNF-α i IL-1β, inducirano stvaranje pjenušavih stanica i akumulaciju LDL-a. Također, lipopolisaharid je utjecao na smanjenu ekspresiju gena za receptore koji sudjeluju u izbacivanju kolesterola iz makrofaga (72).

1.3.4. Protrombotsko i prokoagulantno djelovanje

Podaci o indirektnom bakterijskom poticanju protrombotskog stanja dobiveni su u istraživanjima interakcija *P. gingivalisa* s vaskularnim endotelom i glatkim mišićnim stanicama. Gingipaini *P. gingivalisa* induciraju hidrolizu adhezijske molekule PECAM-1 i tako povećavaju vaskularnu permeabilnost (73). Infekcija endotelnih stanica invazivnim *P. gingivalisom* rezultira pojačanom ekspresijom i aktivnošću tkivnih čimbenika, suprimiranim koncentracijama inhibitora tkivnih čimbenika, smanjenom koncentracijom i aktivnošću aktivatora tkivnog plazminogena te povećanom koncentracijom inhibitora-1 plazminogenog aktivatora (74). *P. gingivalis*, ali ne i njegov lipopolisaharid, inducira protrombotski fenotip u glatkim mišićnim stanicama aorte (75).

Nadalje, trombociti kod pacijenata s parodontitisom pokazuju povećano vezivanje glikoprotein IIb-IIIa kompleksa, što je izravna mjera aktivnosti trombocita. Nicu i sur. su stimulirali trombocite i leukocite pacijenata s parodontitisom i parodontološki zdravih osoba s četiri oralne bakterije (*A. actinomycetemcomitans, P. gingivalis, Tannerella forsythia* i *Streptococcus sanguis*). Utvrdili su veću ekspresiju P-selektina (marker aktivacije trombocita) i povećano stvaranje trombocit-monocit kompleksa kod pacijenata s parodontitisom. Osim toga, pokazalo se da trombocit-monocit kompleksi pokazuju bolju sposobnost vezivanja i

fagocitoze *A. actinomycetemcomitans*, čime je dokazano da je pojačana aterotromboza popraćena i eliminacijom bakterija (76).

Naposljetku, jedan od načina kako parodontopatogene bakterije mogu potaknuti protrombotske reakcije je i bakterijski posredovana apoptoza endotelnih stanica, pri čemu se eksponira bazalna membrana i omogućuje interakcija trombocita i kolagena, odnosno lokalna tromboza. Poznato je da endotel, kada je aktiviran izravnom interakcijom s bakterijama ili putem sistemskih upalnih molekula, izražava tkivni čimbenik trombokinazu koja je važan medijator u stvaranju trombina (77).

1.3.5. Oralne bakterije i prekid kontinuiteta ateroma

P. gingivalis i ostale parodontopatogene bakterije induciraju stvaranje nekoliko matriksnih metaloproteinaza u makrofagima i endotelnim stanicama te istovremeno inhibiraju ekspresiju njihovih antagonista. *In vitro* pokusi su dokazali da je *P. gingivalis* sposoban degradirati fibroznu kapu izoliranu iz postmortalnih uzoraka aterosklerotskih plakova (78). Također je dokazano da *A. actinomycetemcomitans* može aktivirati i imati proinflamatorni učinak na mastocite (79). Mastociti su stanice koje inače nisu uobičajene za vaskularna tkiva, ali su čest nalaz u aterosklerotskim plakovima, posebice u područjima koja su sklona rupturi (80). Aktivacija mastocita stoga može biti važna za rupturu plaka koja je posredovana bakterijama.

1.3.6. Aktivacija urođene imunosti

Istraživanja su dokazala da parodontopatogene bakterije i njihovi produkti mogu potaknuti proaterogena zbivanja u vaskularnim endotelnim stanicama putem Toll-like receptora (TLR). Aktivacija TLR molekula i njihovi signalni putevi dovode do aktivacije stanica, posebice endotelnih stanicama i makrofaga aterosklerotskih lezija, te specifičnog odgovora na mikrobiološko opterećenje (81,82). Stimulacija aortalnih endotelnih stanica fimbrijama *P. gingivalisa* potiče ekspresiju TLR2 i TLR4 pri čemu dolazi do povećane osjetljivosti ovih stanica na lipopolisaharide (83). *In vitro* inkubacija *P. gingivalisa* rezultira povećanim koncentracijama oksidiranog LDL-a zahvaljujući argingin-specifičnim gingipainima. Oksidirani LDL potiče proliferaciju vaskularnih glatkih mišićnih stanica čime je dokazana potencijalna uloga *P. gingivalis* u zadebljanju intime medije (84).

1.3.7. Učinak parodontne terapije na endotel krvnih žila

Postoji nekoliko istraživanja koja su promatrala učinak parodontne terapije na endotelnu disfunkciju koju karakterizira smanjena sposobnost vazodilatacije perifernih krvnih žila. Endotelna disfunkcija je povezana s povećanim rizikom od ateroskleroze kod zdravih osoba te se smatra važnim pokazateljem ranih vaskularnih promjena (85). Istraživanja Eltera i sur. i Sinosta i sur. pokazala su povoljan utjecaj parodontne terapije na poboljšanje endotelne disfunkcije, bilo da se radi o kirurškom ili nekirurškom pristupu, s ili bez primjene antibiotika (86,87).

Randomizirano kontrolirano istraživanje, koje je uključivalo parodontnu terapiju u jednoj posjeti i primjenu lokalnih antibiotika u najdubljim džepovima, pokazalo je signifikantno poboljšanje endotelne disfunkcije u šestomjesečnom razdoblju praćenja. Valja napomenuti da je neposredno nakon ovog intenzivnog liječenja primijećeno privremeno pogoršanje endotelne funkcije i značajno povećanje serumskih koncentracija upalnih medijatora. Međutim, pozitivni rezultati nakon šest mjeseci svakako ukazuju da je zdravlje endotela usko povezano sa zdravljem usne šupljine (88).

1.4. Elastična svojstva arterija

1.4.1. Histološka građa arterija

Sve krvne žile dijele zajedničke strukturne značajke te su obično sastavljene od sljedećih slojeva: *tunica intima (interna), tunica media* i *tunica adventitia*. *Tunica intima* se sastoji od jednog sloja endotelnih stanica koje oblažu unutrašnju površinu žile, a leže na bazalnoj lamini. Ispod endotela je subendotelni sloj rahlog vezivnog tkiva u kojem se može nalaziti poneka glatka mišićna stanica. *Tunica media* je od intime odijeljena unutrašnjom elastičnom membranom. Mediju pretežno čine koncentrični slojevi spiralno raspoređenih glatkih mišićnih stanica koje izlučuju izvanstanični matriks. Prostore između glatkih mišićnih stanica popunjava različita količina elastičnih i kolagenih vlakana te proteoglikana. *Tunica adventitia* je od medije odijeljena vanjskom elastičnom membranom, a sastoji se od uzdužno poredanih kolagenih i elastičnih vlakana. Adventicija postepeno prelazi u okolno vezivo organa. Adventiciji i mediji velikih krvnih žila hranjive tvari dovode 'žilne žile' (*vasa vasorum*), s obzirom da nije moguća prehrana samo difuzijom iz lumena žile (89).

1.4.2. Debljine intime-medije

Prvi opis intima-medija kompleksa (engl. *intima-media thickness, IMT*) u obliku “dvostruke linije“ datira iz druge polovice osamdesetih godina prošlog stoljeća. Odgovara granici između udaljene stijenke lumena i intime, dok druga linija nastaje na granici medije i adventicije krvne žile (90). Debljina intime-medije još se može definirati kao uzorak dviju linija koje se longitudinalno prikazuju ehotomografijom na oba zida zajedničkih karotidnih arterija (ACC). B-mod ultrazvučno mjerenje IMT vrijednosti predstavlja osnovno sredstvo za određivanje najranijih stadija karotidne ateroskleroze. Ova neinvazivna tehnika prikazuje strukturu krvnih žila u većoj rezoluciji u usporedbi sa sličnim tehnikama (91). Gornja granica za karotidni IMT kod zdravih pojedinaca u dobi od 35-39, 40-49, 50-59 i 60 ili više godina procijenjena je na 0,60, 0,64, 0,71 i 0,81 mm. Iako su IMT vrijednosti povezane s dobi, obično se vrijednosti >1,0 mm smatraju patološkima u zdravih odraslih osoba te se često koriste kao granične vrijednosti u kliničkim istraživanjima ateroskleroze (92,93).

1.4.3. Funkcija arterija

Arterijski zid ima elastična i viskozna svojstva. Viskozna svojstva su odgovorna za rasipanje dijela energije udarnog volumena. S obzirom da je kod ljudi komplicirano određivati viskoznost krvne žile, najčešće istraživana svojstva bila su upravo ona elastična.

Još od 1994. godine krutost velikih arterija sve se više razmatra kao surogatni pokazatelj kardiovaskularnog rizika (94). K tome su prospektivne epidemiološke studije potvrdile krutost arterija kao nezavisan i snažan kardiovaskularni čimbenik rizika i prediktor kardiovaskularne smrti (95).

Arterije imaju dvije međusobno povezane hemodinamičke funkcije:

1. ponašaju se kao kanali koje dovode adekvatnu količinu krvi od srca do perifernih tkiva i organa;

2. ponašaju se kao hidraulički filtri koji ublažavaju tijek krvi i oscilacije tlaka čime osiguravaju konstantan tijek i tlak na periferiji.

Učinkovitost provodne funkcije posljedica je promjera krvne žile i vrlo malog otpora velikih arterija na tijek krvi. Ateroskleroza, koju karakteriziraju sužavanje i prisutnost plakova, najčešća je okluzivna vaskularna bolest koja narušava navedenu funkciju.

Kako bi se ublažile oscilacije tlaka, samo se dio udarnog volumena srca prosljeđuje do perifernih tkiva, i to zahvaljujući perifernom otporu krvnih žila. Kod zdravih osoba otprilike 10% energije koju stvara srce akumuliraju zidovi arterija tijekom sistole. Za vrijeme dijastole akumulirana energija se “odbija“ i osigurava kontinuirani tijek krvi. Kod pacijenata s rigidnim arterijskim sustavom cjelokupni udarni volumen srca prenosi se do periferije samo tijekom sistole. Kako bi funkcija prigušivanja bila djelotvorna, važno je da je energija potrebna za rastezanje arterija i “odbijanje“ što je manja moguća. Učinkovitost ove funkcije ovisi upravo o elastičnim svojstvima arterijskog zida i o geometriji arterije. Sposobnost arterije da se prilagodi volumenu koji dolazi iz lijevog ventrikula opisuje se pojmovima poput krutosti, popustljivosti, rastezljivosti, itd. Svi oni izražavaju sadržani volumen vaskulature kao funkciju određenog transmuralnog tlaka s obzirom na fiziološki raspon tlaka. Za razliku od popustljivosti i krutosti koji govore o elastičnosti arterije kao šuplje strukture, elastični inkrementalni modulus (Youngov modulus) pruža informacije o intrinzičnim elastičnim svojstvima tkiva koja grade arterijski zid, i to neovisno o geometriji žile (96).

Valja istaknuti da se mjerenjem debljine intime-medije promatra arterijska morfologija, dok se gore navedenim pojmovima opisuje arterijska mehanika, odnosno funkcija. U kliničkoj praksi arterijska krutost se najčešće određuje mjerenjem brzine pulsnog vala (PWV) ili analizom centralnog pulsnog vala na aorti ili zajedničkoj karotidnoj arteriji. PWV također procjenjuje krutost arterije kao šuplje strukture, a ovisi o geometriji arterije (debljina i promjer), intrinzičnim elastičnim svojstvima arterije i o gustoći krvi. Zlatnim standardom se smatra mjerenje karotidno-femoralnog (tzv. aortalni) PWV-a jer je aorta glavni "prigušivač" odgovoran za patofiziološke učinke arterijske krutosti, kao i za popratne kardiovaskularne komplikacije (97).

1.4.4. Utjecaj upale na elastična svojstva arterija

Upala može dovesti do krutosti arterija kroz različite mehanizme. Dokazano je da brojni cirkulirajući i endotelni čimbenici utječu na krutost velikih arterija na način da omogućuju tzv. funkcionalnu regulaciju arterijske krutosti. Upala je povezana i s endotelnom disfunkcijom, što može dovesti do funkcionalne krutosti velikih arterija zbog smanjene bioraspoloživosti dušičnog oksida i povećane aktivnosti medijatora poput endotelina-1 (98,99).

Endotelna disfunkcija uzrokuje promjene u izvanstaničnom matriksu, uključujući proliferaciju glatkih mišićnih stanica i povećanu sintezu strukturalnih proteina poput kolagena. Na taj način kronična upala može dovesti do tzv. strukturalne krutosti velikih krvnih žila. Povećane koncentracije upalnih medijatora potiču infiltraciju bijelih krvnih stanica u arterije te promjenu fenotipa vaskularnih glatkih mišića. Obje vrste stanica otpuštaju različite matriksne metaloproteinaze (npr. MMP-8) koje mogu degradirati elastin. Bilo kakav gubitak elastina ili elastičnih lamela medije može rezultirati povećanjem krutosti arterija (100).

U uvjetima upale, vaskularne glatke mišićne stanice mogu izraziti i osteoblastne markere, čime se inducira kalcifikacija i daljnje smanjenje žilne elastičnosti (101).

Arterijska krutost i njene hemodinamičke posljedice potvrđeni su prediktori kardiovaskularnih komplikacija. Arterijska krutost pozitivno je povezana sa sistoličkom hipertenzijom, koronarnom bolesti srca, moždanim udarom i zatajenjem srca koji predstavljaju vodeći uzrok smrti u razvijenim zemljama (102-104).

Danas postoje dokazi da akutna i blaža kronična upala mogu biti povezane s povećanom krutosti velikih arterija, zbog čega je povećan kardiovaskularni rizik i potaknuto stvaranje ateroma. Točni mehanizmi koji su odgovorni za promjene elastičnosti arterija uslijed upale vjerojatno odražavaju navedene funkcionalne i strukturalne promjene zida krvne žile. Kako je prethodno opisano, i agresivni i kronični parodontitis predstavljaju upalne promjene kroničnog karaktera koje kroz poprilično veliko područje od gotovo 20 cm^2 parodontnog džepa mogu utjecati na udaljena tkiva i organe. Međutim, osim istraživanja debljine intime-medije, do sada nije utvrđen utjecaj upalnih parodontnih lezija na elastična svojstva krvnih žila.

2. CILJEVI I SVRHA ISTRAŽIVANJA

Postavljeni su sljedeći ciljevi istraživanja:

1. istražiti čimbenike rizika koji povezuju parodontne bolesti i aterosklerotske promjene krvnih žila;
2. istražiti postoje li upalni pokazatelji u perifernoj krvi mjereno hematološkim parametrima;
3. usporediti pacijente s parodontitisom i parodontološki zdrave pacijente s obzirom na morfološke promjene karotidnih arterija;
4. usporediti pacijente s parodontitisom i parodontološki zdrave pacijente s obzirom na funkcionalne (rane) promjene karotidnih arterija.

Svrha istraživanja bila je dokazati da agresivni i kronični parodontitis dovode do morfoloških promjena zida karotidnih arterija, izraženo kroz debljinu intime-medije, kao i do ranih promjena zida karotidnih arterija, mjereno kroz pokazatelje elastičnosti odnosno krutosti krvnih žila. Multivarijatnom analizom nastojalo se dodatno dokazati doprinos parodontitisa u etiologiji ranih lezija karotidnih arterija.

Hipoteza ovog istraživanja bila je da ne postoji povezanost agresivnog i kroničnog parodontitisa s promjenama karotidnih arterija u morfološkom i funkcionalnom smislu.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na 128 ispitanika podijeljenih u dvije ispitivane i dvije kontrolne skupine. Svi ispitanici su regrutirani na Zavodu za parodontologiju Stomatološkog fakulteta i Zavodu za neurologiju Kliničkog bolničkog centra "Sestre milosrdnice" u Zagrebu. Ispitivane skupine su se sastojale od 37 pacijenata s kroničnim parodontitisom (18 muškaraca i 19 žena, prosječne dobi 57,2±8,0 godina) i 30 pacijenata s agresivnim parodontitisom (13 muškaraca i 17 žena, prosječne dobi 34,7±6,3 godina). U kontrolnoj skupini za kronični parodontitis bilo je 27 ispitanika (11 muškaraca i 16 žena, prosječne dobi 53,0±10,1 godina), a u kontrolnoj skupini za agresivni parodontitis 34 ispitanika (15 muškaraca i 19 žena, prosječne dobi 27,7±5,7 godina).

Kriteriji uključivanja u ispitivanu skupinu bili su generalizirani umjereni do uznapredovali parodontitis i minimalno 20 preostalih zubi. Gubitak kliničkog pričvrstka ≥3 mm na ≥30% mjesta korišten je za definiranje generaliziranih oblika parodontitisa. Kriteriji isključivanja bili su sljedeći: nekontrolirane sistemne bolesti, nedavne akutne ili kronične infekcije, neoplazme, trudnoća, polifarmacija, prethodna parodontološka obrada, uzimanje sistemskih antibiotika u posljednjih šest mjeseci, teški pušači te ovisnost o alkoholu ili drogama. Kontrolna skupina sastojala se od volontera bez znakova upalne parodontne bolesti koji su na Zavod za parodontologiju upućeni zbog primjerice mukogingivnog problema ili pretprotetske kirurgije. Pacijenti i kontrole su nasumce odabrani kako bi se izbjegla pristranost u selekciji i osigurala normalna raspodjela promatranih varijabli. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Stomatološkog fakulteta te je provedeno u skladu s etičkim principima Helsinške deklaracije. Svi ispitanici su informirani o detaljima istraživanja, što su i potvrdili pisanim pristankom prije kliničkog pregleda.

3.2. Metode

Ispitanici su ispunili detaljan upitnik kojim su prikupljeni podaci o dobi, spolu, visini, težini, pušenju (pušač, bivši pušač, nikad pušio/la), uzimanju lijekova, stručnoj spremi (NSS ili manje, SSS, VŠS ili više) i fizičke aktivnosti (koliko puta tjedno). Na temelju visine i težine izračunat je indeks tjelesne mase (engl. *body mass index,* BMI) prema formuli: masa(kg)/[visina(m)]^2.

Parodontni indeksi su određivani pomoću standardne parodontne sonde (PCP-15, Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) i stomatološkog zrcala. Pregled parodonta kod svih je ispitanika proveo isti iskusni istraživač koji je izmjerio plak indeks (PI), krvarenje pri sondiranju (engl. *bleeding on probing*, BoP, Ainamo i Bay, 1975.), dubinu sondiranja (engl. *probing depth*, PD), recesiju gingive (RE) i razinu kliničkog pričvrstka (engl. *clinical attachment level*, CAL). Oralna higijena je ocjenjivana pomoću plak indeksa po O'Learyju i sur. (*Plaque Control Record* – O'Leary i sur., 1972.). Postojanje plaka je određivano na četiri plohe svakog zuba (vestibularno, oralno, mezijalno, distalno) na temelju čega je incidencija plaka izražena u postotcima prema formuli:

PI=(broj mjesta s plakom/broj svih ispitanih mjesta)x100

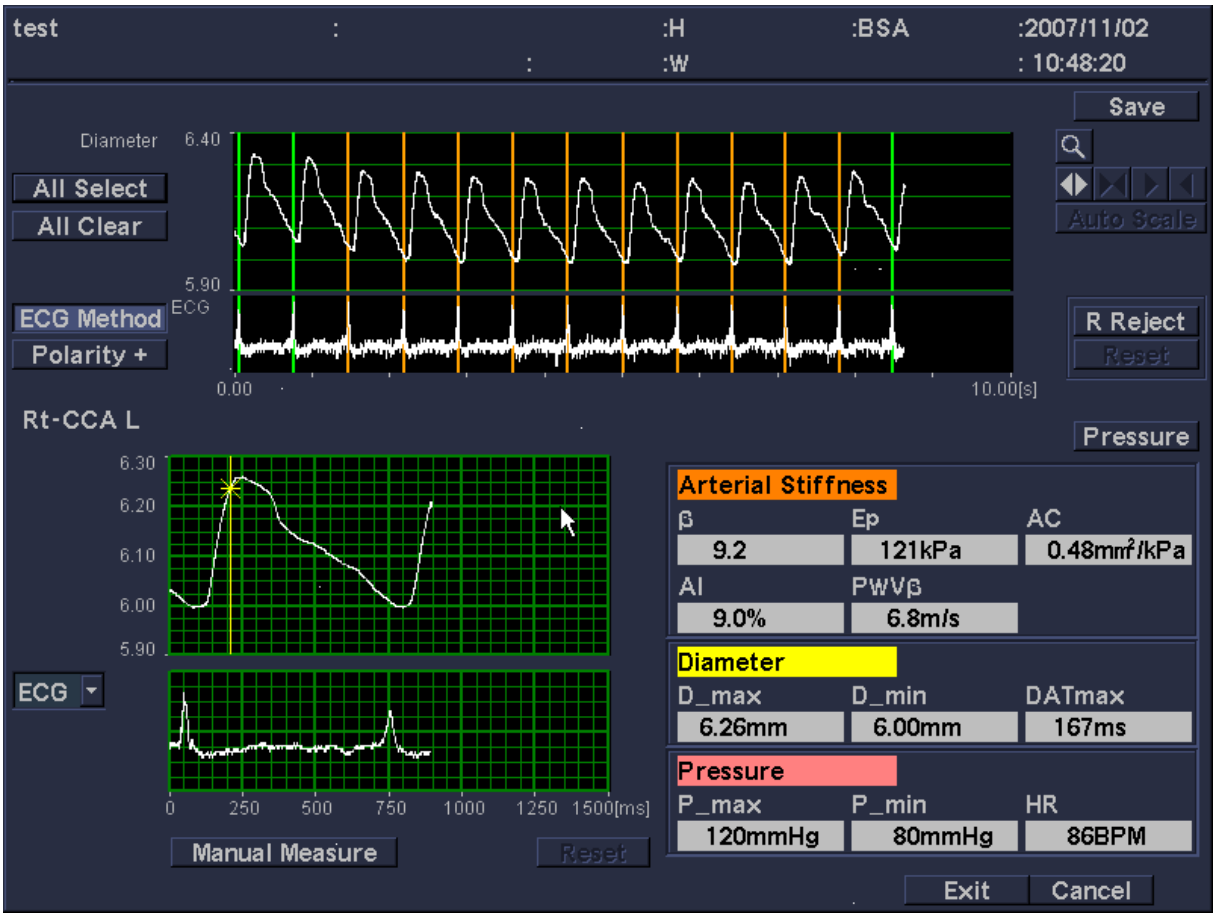
Slično plak indeksu, krvarenje pri sondiranju je određivano na četiri plohe svakog zuba te izraženo u postotcima prema formuli:

BoP=(broj krvarećih mjesta/broj svih ispitanih mjesta)x100

Prilikom sondiranja korištena je sila od 0,25N, a dubina sondiranja je definirana kao udaljenost od slobodnog ruba gingive do zaustavljanja sonde na dnu džepa. Sondiranje je provedeno na šest mjesta oko svakog zuba (mezio-vestibularno, vestibularno, disto-vestibularno, mezio-oralno, oralno i disto-oralno). Recesija gingive je definirana kao udaljenost od caklinsko-cementnog spojišta do slobodnog ruba gingive; određivana je vestibularno i oralno na svakom zubu. Razina kliničkog pričvrstka je definirana kao udaljenost od caklinsko-cementnog spojišta do dna džepa, a izračunata je zbrajanjem vrijednosti dubine sondiranja i recesije gingive pojedine plohe zuba. Za potrebe istraživanja, određene su prosječne vrijednost svih navedenih parodontnih parametara s obzirom na broj pregledanih zubi ili zubnih ploha.

Krvni tlak i puls u mirovanju izmjereni su prije svakog ultrazvučnog pregleda, nakon što je ispitanik mirno ležao 10-ak minuta u tihoj prostoriji stabilne sobne temperature. Vrijednosti IMT zajedničke karotidne arterije (ACC) bilateralno su određivane pomoću ultrazvuka (Aloka ProSound ALPHA 10, Tokyo, Japan) s linearnom sondom od 13 MHz, čime je omogućen fini prikaz površinskih struktura i bolja penetracija za prikaz dubljih struktura. IMT je definirana uzorkom dviju linija koje se longitudinalno prikazuju ehotomografijom na oba zida zajedničkih karotidnih arterija, a nalazi se između sučelja lumen-intima i medija-adventicija.

Mjerenja IMT vrijednosti su izvedena na distalnom zidu ACC prema standardiziranim smjernicama (91). Ultrazvučne preglede je provodio isti iskusni istraživač koji nije znao kojoj skupini pripada pojedini ispitanik. Pregled je uvijek počeo identifikacijom ACC. Prikazom ACC u B-modu analizirana je stijenka, intima, te eventualna prisutnost plakova. U hemodinamičkom spektru analizirane su sistoličke i dijastoličke brzine te je procijenjen cirkulacijski otpor. Parametri za opisivanje krutosti arterije dobiveni su jednostavnim pokretanjem programske aplikacije (*Echo Tracking, eTracking*) nakon ultrazvučnog pregleda krvnih žila. Pokretanjem programa dobivena je krivulja iz koje je odabrano 5 reprezentativnih ciklusa te je program na grafičkom sučelju izračunao vrijednosti opisane u nastavku (Slika 2).



Slika 2. Prikaz programske aplikacije *eTracking*.

Arterijska krutost (engl. *elastance,beta stiffness,* β) je omjer prirodnog logaritma tlaka prema relativnoj promjeni arterijskog promjera.

$$\beta=\ln(Pmax/Pmin)/[(Dmax-Dmin)/Dmin)]$$

Pmax – sistolički krvni tlak, Pmin – dijastolički krvni tlak, Dmax – maksimalni (sistolički) promjer arterije, Dmin – minimalni (dijastolički) promjer arterije

Koeficijent elastičnosti (engl. *elastic modulus, Young's modulus,* Ep) omogućava izražavanje povezanosti rastezljivosti s debljinom stjenke arterijskoga segmenta i promjerom arterije u kasnoj dijastoli, čime su uključena elastična svojstva pojedinih arterija.

$$Ep(kPa)=(Pmax-Pmin)/[(Dmax-Dmin)/Dmin]=0,75d/hDC$$

d – promjer arterije u kasnoj dijastoli, h – debljina stijenke arterije, DC – rastezljivost

Popustljivost (engl. *compliance,* AC) označava porast volumena u arterijskom segmentu koji je uvjetovan promjenom tlaka. Odražava odbojni (engl. *buffering*) kapacitet arterijskog zida.

$$AC(mm^2/kPa)= \pi(Dmax^2-Dmin^2)/[4(Pmax-Pmin)]=\Delta A/\Delta P$$

ΔA – promjena površine, ΔP – promjena tlaka

Indeks augmentacije tlaka (engl. *pressure augmentation, augmentation index,* AI) je povećanje aortalnog ili karotidnog tlaka nakon dosegnutog vrhunca vrijednosti tlaka u toj arteriji. Mjeri se u mmHg ili postotku pulsnoga tlaka (razlika sistoličke i dijastoličke vrijednosti krvnoga tlaka).

$$AI(\%)=(\Delta P/PP)\times 100$$

Brzina pulsnoga vala (engl. *pulse wave velocity*, PWV) je brzina kretanja pulsnoga vala u nekom arterijskom segmentu.

$$PWV(m/s)=\sqrt{[(\beta \times Pmin)/(2\rho)]}=s/\Delta t$$

$\rho=1050kg/m^3$, s – udaljenost, Δt – promjena vremena

Rastezljivost (engl. *distensibility*, DC) je mjera kojom se opisuje mehaničko opterećenje arterijskoga segmenta, odnosno relativna promjena promjera ili volumena po jedinici tlaka. Rastezljivost je pojam suprotan od krutosti. Vremensku razliku između sistoličkog i dijastoličkog promjera arterije izrazili smo varijablom DATmax(ms) (engl. *maximum distension acceleration time*).

U uzorku venske krvi određivano je sljedeće: eritrociti, hemoglobin, hematokrit, MCV (prosječni volumen eritrocita), MCH (prosječna masa hemoglobina po eritrocitu), MCHC (prosječna koncentracija hemoglobina u jednoj litri eritrocita), RDW (raspodjela volumena eritrocita), trombociti, MPV (prosječni volumen trombocita), leukociti (neutrofili, limfociti, monociti, eozinofili, bazofili), trigliceridi, HDL kolesterol, LDL kolesterol, ukupni serumski serum kolesterol, visoko osjetljivi C-reaktivni protein (hsCRP), sedimentacija i glukoza. Svi uzorci krvi su uzeti natašte u specijaliziranim medicinsko-biokemijskim laboratorijima.

3.3. Statistička obrada podataka

Prikupljeni podaci su analizirani statističkim programom SPSS v.17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Normalnost raspodjela varijabli izraženih na intervalnoj mjernoj ljestvici provjeravana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Kod varijabli čije se distribucije nisu statistički značajno razlikovale od normalnih kao mjere centralne tendencije i raspršenja korišteni su aritmetička sredina i standardna devijacija. Varijable kod kojih je utvrđeno da statistički značajno odstupaju od teorijski očekivane normalne raspodjele kao mjere centralne tendencije i raspršenja korišteni su medijan i interkvartilno raspršenje. Statistička značajnost povezanosti dviju binarnih varijabli provjeravana je Fisherovim egzaktnim testom, dok je statistička značajnost povezanosti dvije varijable s više od dvije kategorije provjeravana hi-kvadrat testom.

Za utvrđivanje razlika između srednjih vrijednosti (aritmetičkih sredina) na kontinuiranoj varijabli između dvije nezavisne kategorije nominalne varijable korišten je t-test za nezavisne uzorke. Kao pripadajuća standardizirana mjera veličine učinka naveden je Cohenov d koji je

izračunat prema formuli: $(M_1-M_2)/SD$, gdje M_1 predstavlja aritmetičku sredinu za prvu kategoriju, M_2 aritmetičku sredinu za drugu kategoriju, a SD ukupnu standardnu devijaciju.

U analizi razlika na kontinuiranoj varijabli, koja statistički značajno odstupa od normalne distribucije, između dvije nezavisne kategorije nominalne varijable upotrebljavan je Mann-Whitney U-test. Kao standardizirana mjera veličine učinka uz Mann-Whitney U-test naveden je AUC izračunat prema formuli: U/(m*n), gdje je U rezultat Mann-Whitney testa, a *m* i *n* su veličine dvaju uzorka.

U analizi razlika srednjih vrijednosti (medijana) na kontinuiranoj varijabli, koja statistički značajno odstupa od normalne distribucije, između dvije zavisne kategorije nominalne varijable upotrebljavan je Wilcoxon test. Kao standardizirana mjera veličine učinka Wilcoxonovog testa naveden je *r* izračunat prema formuli:

$z/\sqrt{n}$, gdje *z* predstavlja z-vrijednost dobivenu izračunom Wilcoxon testa, a *n* broj opservacija.

Multivarijatna linearna regresijska analiza korištena je kada se kontinuirani ishod (kriterij) predviđao na temelju više prediktorskih varijabli. Analizom se ispitivala statistička značajnost i doprinos CAL varijable u objašnjavanju varijance pokazatelja aterosklerotskih promjena karotidnih arterija kada se u model uključe dob, spol, stručna sprema, fizička aktivnost, pušenje, indeks tjelesne mase (BMI), krvni tlak, glukoza, ukupni kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliceridi i hsCRP.

Razina statističke značajnosti određena je na $p<0.05$, osim kod *post-hoc* analiza gdje je značajnost bila određena prema formuli: 0,05/n, gdje *n* predstavlja broj uspoređivanih grupa prije *post-hoc* analize. U svim slučajevima upotrebljavani su dvokračni (engl. *two-tail*) testovi statističke značajnosti.

4. REZULTATI

4.1. Opći podaci o ispitanicima

U istraživanju je sudjelovalo 128 ispitanika, koji su podijeljeni u četiri skupine, dvije ispitivane i dvije kontrolne skupine. Prvu ispitivanu skupinu činilo je 37 pacijenata s kroničnim parodontitisom, a drugu ispitivanu skupinu 30 pacijenata s agresivnim parodontitisom. Kontrolne skupine činile su osobe bez znakova parodontne bolesti. U kontrolnoj skupini za kronični parodontitis bilo je 27 ispitanika, dok je u kontrolnoj skupini za agresivni parodontitis bilo 34 ispitanika.

U istraživanju je sudjelovalo 57/128 (44,5%) muškaraca i 71/128 (55,5%) žena u dobi od 18 do 71 godine. Prosječna dob svih ispitanika bila je 43,2±14,67 godine. Najveći broj ispitanika, njih 66/128 (51,6%) imalo je visoku stručnu spremu ili više. Većina ispitanika bili su nepušači (76/128 (59,4%)). Fizičkom aktivnosti barem jednom tjedno bavilo se 74/128 (57,8%) ispitanika. Prosječni BMI ispitanika iznosio je 25,08 (19,36) kg/m^2, prosječna vrijednost sistoličkog tlaka bila je 133,89 (19,36) mmHg, dijastoličkog 78,38 (9,54) mmHg, dok je prosjek otkucaja srca iznosio 68,53 (10,76) bpm (Tablice 1 i 2).

Tablica 1. Opći podaci o ispitanicima (1.dio).

	M	(SD)
Dob (godine)	43,20	(14,67)
Indeks tjelesne mase (kg/m^2)	25,08	(19,36)
Sistolički tlak(mmHg)	133,89	(19,36)
Dijastolički tlak(mmHg)	78,38	(9,54)
Puls (bpm)	68,53	(10,76)

M=aritmetička sredina, SD=standardna devijacija

Tablica 2. Opći podaci o ispitanicima (2. dio).

	n	(%)
Spol		
muškarci	57	(44,5)
žene	71	(55,5)
ukupno	128	(100,0)
Stručna sprema		
NSS i niže	5	(3,9)
SSS	57	(44,5)
VSS i više	66	(51,6)
ukupno	128	(100,0)
Pušenje		
nepušač	76	(59,4)
bivši pušač	21	(16,4)
pušač	31	(24,2)
ukupno	128	(100,0)
Fizička aktivnost		
nijednom	54	(42,2)
1x tjedno	19	(14,8)
2x tjedno	29	(22,7)
3x i više tjedno	26	(20,3)
ukupno	128	(100)

S obzirom na opće podatke, skupina s kroničnim parodontitisom i kontrolna skupina statistički su se granično razlikovale prema dobi (t-test za nezavisne uzorke, t=1,852, ss=62, p=0,069, d=0,46) i dijastoličkom tlaku (t-test za nezavisne uzorke, t=1,992, ss=62, p=0,051, d=0,49). Skupina s kroničnim parodontitisom je u prosjeku bila starija od kontrolne skupine te je u odnosu na kontrolnu skupinu u prosjeku imala viši dijastolički tlak (Tablice 3 i 4).

Tablica 3. Usporedba skupine s kroničnim parodontitisom i kontrole prema općim podacima (1.dio).

	Kronični parodontitis		Kontrola			
	M	(SD)	M	(SD)	p	d
Dob (godine)	57,2	(8,0)	53,0	(10,1)	**0,069**	0,46
Indeks tjelesne mase (kg/m^2)	28,1	(5,2)	25,7	(3,8)	0,071	-
Sistolički tlak(mmHg)	146,1	(17,5)	138,9	(24,5)	0,179	-
Dijastolički tlak(mmHg)	84,1	(7,9)	79,7	(9,8)	**0,051**	0,49
Puls (bpm)	71,4	(11,2)	67,9	(10,6)	0,201	-

M=aritmetička sredina; SD=standardna devijacija; p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa), t-test za nezavisne uzorke; d=Cohenov d, standardizirana mjera veličine učinka za t-test

Tablica 4. Usporedba skupine s kroničnim parodontitisom i kontrole prema općim podacima (2.dio).

	Kronični parodontitis		Kontrola		
	n	(%)	n	(%)	p
Spol					0,615
muškarci	18	(48,6)	11	(40,7)	
žene	19	(51,4)	16	(59,3)	
ukupno	37	(100,0)	27	(100,0)	
Stručna sprema					-
NSS i niže	2	(5,4)	2	(7,4)	
SSS	24	(64,9)	8	(29,6)	
VSS i više	11	(29,7)	17	(63,0)	
ukupno	37	(100,0)	27	(100,0)	
Pušenje					0,107
nepušač	22	(59,5)	15	(55,6)	
bivši pušač	4	(10,8)	8	(29,6)	
pušač	11	(29,7)	4	(14,8)	
ukupno	37	(100,0)	27	(100,0)	
Fizička aktivnost					0,107
nijednom	21	(56,8)	7	(25,9)	
1x tjedno	5	(13,5)	7	(25,9)	
2x tjedno	6	(16,2)	7	(25,9)	
3x i više tjedno	5	(13,5)	6	(22,2)	
ukupno	37	(100,0)	27	(100,0)	

p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa), hi-kvadrat test ili Fisherov egzaktni test (samo za spol)

S obzirom na opće podatke, skupina s agresivnim parodontitisom i kontrolna skupina statistički su se značajno razlikovale prema dobi (t-test za nezavisne uzorke, t=4,680, ss=62, p<0,001, d=1,17), BMI-u (t-test za nezavisne uzorke, t=1,698, ss=58, p=0,095, d=0,43) i otkucajima srca u minuti (t-test za nezavisne uzorke, t=2,918, ss=62, p=0,005, d=0,73). Skupina s agresivnim parodontitisom u prosjeku je bila starija od kontrolne skupine, imala veći BMI te više otkucaja srca u minuti u odnosu na kontrolnu skupinu (Tablice 5 i 6).

Tablica 5. Usporedba skupine s agresivnim parodontitisom i kontrole prema općim podacima (1.dio).

	Agresivni parodontitis		Kontrola			
	M	(SD)	M	(SD)	p	d
Dob (godine)	34,7	(6,3)	27,7	(5,7)	**<0,001**	1,17
Indeks tjelesne mase (kg/m^2)	24,5	(3,8)	23,0	(3,1)	**<0,001**	0,43
Sistolički tlak(mmHg)	125,1	(14,6)	124,4	(9,9)	0,095	-
Dijastolički tlak(mmHg)	76,2	(10,3)	73,1	(6,5)	0,148	-
Puls (bpm)	71,0	(9,8)	63,8	(9,9)	**0,005**	0,73

M=aritmetička sredina; SD=standardna devijacija; p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa), t-test za nezavisne uzorke; d=Cohenov d, standardizirana mjera veličine učinka za t-test

Tablica 6. Usporedba skupine s agresivnim parodontitisom i kontrole prema općim podacima (2.dio).

	Agresivni parodontitis		Kontrola		
	n	(%)	n	(%)	p
Spol					1,000
muškarci	13	(43,3)	15	(44,1)	
žene	17	(56,7)	19	(55,9)	
ukupno	30	(100,0)	34	(100,0)	
Stručna sprema					-
NSS i niže	1	(3,3)	0	(0)	
SSS	11	(36,7)	14	(41,2)	
VSS i više	18	(60,0)	20	(58,8)	
ukupno	30	(100,0)	34	(100,0)	
Pušenje					-
nepušač	16	(53,3)	23	(67,6)	
bivši pušač	6	(20,0)	3	(8,8)	
pušač	8	(26,7)	8	(23,5)	
ukupno	30	(100,0)	34	(100,0)	
Fizička aktivnost					0,056
nijednom	13	(43,3)	13	(38,2)	
1x tjedno	3	(10,0)	4	(11,8)	
2x tjedno	11	(36,7)	5	(14,7)	
3x i više tjedno	3	(10,0)	12	(35,3)	
ukupno	30	(100,0)	34	(100,0)	

p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa), hi-kvadrat test ili Fisherov egzaktni test (samo za spol)

4.2. Parodontološki parametri

Skupina s kroničnim parodontitisom statistički se značajno razlikovala od kontrolne skupine prema PI (Mann-Whitney test, U=206,0, p<0,001, AUC=0,21), BOP (Mann-Whitney test, U=125,5, p<0,001, AUC=0,13), PD (Mann-Whitney test, U=10,0, p<0,001, AUC=0,01), RE (Mann-Whitney test, U=200,0, p<0,001, AUC=0,20) te CAL (Mann-Whitney test, U=13,0, p<0,001, AUC=0,01). Skupina s kroničnim parodontitisom imala je u prosjeku veći PI, BOP, PD, RE i CAL (Tablica 7).

Tablica 7. Usporedba skupine s kroničnim parodontitisom i kontrole prema parodontološkim parametrima.

	Kronični parodontitis		Kontrola			
	Medijan	(IQR)	Medijan	(IQR)	p	AUC
Broj zubi	23	(20-26)	26	(21-28)	0,064	
PI (%)	100	(69-100)	45	(24-80)	**<0,001**	0,21
BOP (%)	86,2	(57-100)	29	(10-43)	**<0,001**	0,13
PD (mm)	5,17	(4,72-5,67)	2,79	(2,66-2,89)	**<0,001**	0,01
RE (mm)	0,9	(0,5-1,47)	0,24	(0,09-0,5)	**<0,001**	0,20
CAL (mm)	5,94	(5,37-6,65)	2,9	(2,79-3,06)	**<0,001**	0,01

IQR=interkvartilno raspršenje; p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa), Mann-Whitney test; AUC=standardizirana mjera veličine učinka za Mann-Whitney test

Skupina s agresivnim parodontitisom statistički se značajno razlikovala od kontrolne skupine prema broju zubi (Mann-Whitney test, U=345,5, p=0,024, AUC=0,34), PI (Mann-Whitney test, U=154,0, p<0,001, AUC=0,15), BOP (Mann-Whitney test, U=69,5, p<0,001, AUC=0,07), PD (Mann-Whitney test, U=0,0, p<0,001, AUC=0,01), RE (Mann-Whitney test, U=167,0, p<0,001, AUC=0,16) te CAL (Mann-Whitney test, U=13,0, p<0,001, AUC=0,01). Skupina a agresivnim parodontitisom imala je u prosjeku manje zubi te veće PI, BOP, PD, RE i CAL vrijednosti (Tablica 8).

Tablica 8. Usporedba skupine s agresivnim parodontitisom i kontrole prema parodontološkim parametrima.

	Agresivni parodontitis		Kontrola			
	Medijan	(IQR)	Medijan	(IQR)	p	AUC
Broj zubi	28	(27-30)	29	(28-32)	**0,024**	0,34
PI (%)	69,2	(50-100)	26,5	(17-50)	**<0,001**	0,15
BOP (%)	74,6	(49-100)	15,5	(5-26)	**<0,001**	0,07
PD (mm)	4,73	(4,33-5,23)	2,60	(2,4-2,75)	**<0,001**	0,0
RE (mm)	0,51	(0,18-1,2)	0,00	(0-0,07)	**<0,001**	0,16
CAL (mm)	5,17	(4,62-5,75)	2,62	(2,4-2,78)	**<0,001**	0,01

IQR=interkvartilno raspršenje; p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa), Mann-Whitney test; AUC=standardizirana mjera veličine učinka za Mann-Whitney test

4.3. Hematološki parametri

Skupina s kroničnim parodontitisom i kontrola statistički su se značajno razlikovale prema hsCRP vrijednostima (Mann-Whitney test, U=284,50, p=0,003, AUC=0,28). Ispitanici s kroničnim parodontitisom u prosjeku su imali viši hsCRP nego ispitanici iz kontrolne skupine (Tablica 9). Usporedbom skupine s kroničnim parodontitisom i kontrolne skupine nisu dobivene statistički značajne razlike za nijednu pretragu periferne krvi s obzirom na referentne vrijednosti.

Skupina s agresivnim parodontitisom i kontrolna skupina statistički su se značajno razlikovale prema MCV (Mann-Whitney test, U=322,50, p=0,012, AUC=0,32), MCH (Mann-Whitney test, U=328,50, p=0,015, AUC=0,32), MPV (Mann-Whitney test, U=344,50, p=0,025, AUC=0,34), neutrofilima (Mann-Whitney test, U=365,5, p=0,052, AUC=0,36), glukozi (Mann-Whitney test, U=297,0, p=0,004, AUC=0,29) te hsCRP-u (Mann-Whitney test, U=255,5,50, p=0,001, AUC=0,25). Ispitanici s agresivnim parodontitisom imali su u prosjeku niži MCV i MCH u odnosu na kontrolnu skupinu te viši MPV, neutrofile, glukozu i hsCRP u odnosu na kontrolnu skupinu (Tablica 10). Usporedbom skupine s agresivnim parodontitisom i kontrolne skupine nisu dobivene statistički značajne razlike za nijednu pretragu periferne krvi s obzirom na referentne vrijednosti.

Tablica 9. Usporedba skupine s kroničnim parodontitisom i kontrole prema pretragama periferne krvi.

	Kronični parodontitis		Kontrola			
	Medijan	(IQR)	Medijan	(IQR)	p	AUC
Eritrociti (10e12/L)	4,6	(4,3-4,91)	4,5	(4,3-5)	0,951	
Hb hemoglobin (g/L)	143	(134-151)	140	(128-152)	0,903	
Htc (hematokrit)	0,428	(0,4-0,445)	0,42	(0,388-0,456)	0,946	
MCV (fL)	92,1	(88,3-96,4)	93,1	(90,4-94,3)	0,698	
MCH (pg)	31,3	(29,7-32,1)	31,2	(30-31,8)	0,881	
MCHC (g/L)	336	(331-341)	335	(331-337)	0,368	
RDW (%)	13,5	(12,8-13,9)	13,3	(12,8-13,8)	0,373	
Trombociti (10e9/L)	247	(204-284)	225	(198-263)	0,352	
MPV	8,7	(8,3-9,7)	8,3	(7,9-9,4)	0,057	
Leukociti (10e9/L)	6,5	(5,6-7,45)	6,3	(5,5-7,9)	0,796	
Neutrofili (10e9/L)	3,72	(3,2-4,27)	3,4	(3,1-4,9)	0,919	
Limfociti (10e9/L)	1,9	(1,7-2,4)	2,1	(1,7-2,4)	0,683	
Monociti (10e9/L)	0,5	(0,44-0,6)	0,5	(0,4-0,7)	0,895	
Eozinofili (10e9/L)	0,1	(0,1-0,2)	0,1	(0,1-0,2)	0,966	
Bazofili (10e9/L)	0,01	(0,01-0,08)	0,01	(0,01-0,1)	0,697	
Kolesterol ukupni (mmol/L)	5,5	(4,9-6,5)	5,2	(4,7-6,4)	0,391	
HDL-kolesterol (mmol/L)	1,49	(1,2-1,7)	1,3	(1,2-1,5)	0,133	
LDL-kolesterol (mmol/L)	3	(2,7-3,9)	3,4	(2,8-4,2)	0,572	
Trigliceridi (mmol/L)	1,55	(1,3-2,49)	1,5	(1,2-1,77)	0,203	
Sedimentacija (mm/h)	8	(5-12)	9	(5-15)	0,491	
Glukoza (mmol/L)	5,41	(5-6,3)	5,1	(4,8-5,4)	0,064	
hsCRP (mg/L)	2,2	(1-4,6)	0,7	(0,4-1,1)	**0,003**	0,28

IQR=interkvartilno raspršenje; p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa), Mann-Whitney test; AUC=standardizirana mjera veličine učinka za Mann-Whitney test

Tablica 10. Usporedba skupine s agresivnim parodontitisom i kontrole prema pretragama periferne krvi.

	Agresivni parodontitis		Kontrola			
	Medijan	(IQR)	Medijan	(IQR)	p	AUC
Eritrociti (10e12/L)	4,56	(4,28-4,89)	4,5	(4,3-4,76)	0,772	
Hb hemoglobin (g/L)	138	(130-147)	140	(133-149)	0,396	
Htc (hematokrit)	0,414	(0,38-0,433)	0,419	(0,397-0,44)	0,427	
MCV (fL)	91,1	(87,7-92,3)	93,3	(91,4-95,9)	**0,012**	0,32
MCH (pg)	30,6	(29,3-31,4)	31,4	(30,6-32,2)	**0,015**	0,32
MCHC (g/L)	337	(333-340)	336	(331-339)	0,731	
RDW (%)	13,1	(12,6-14,2)	12,9	(12,7-13,8)	0,861	
Trombociti (10e9/L)	245	(205-269)	236	(223-255)	0,968	
MPV	9,1	(8,4-10)	8,5	(8,1-9,1)	**0,025**	0,34
Leukociti (10e9/L)	7,1	(6,1-7,8)	5,75	(5,2-7,5)	0,070	
Neutrofili (10e9/L)	3,99	(3,23-5,5)	3,4	(2,8-4,3)	**0,052**	0,36
Limfociti (10e9/L)	1,75	(1,6-2,1)	2	(1,5-2,25)	0,513	
Monociti (10e9/L)	0,57	(0,5-0,62)	0,5	(0,4-0,6)	0,176	
Eozinofili (10e9/L)	0,11	(0,07-0,2)	0,1	(0,1-0,2)	0,906	
Bazofili (10e9/L)	0,01	(0-0,02)	0,01	(0-0,06)	0,827	
Kolesterol ukupni (mmol/L)	4,72	(4,4-5,4)	4,55	(4,1-5,1)	0,231	
HDL-kolesterol (mmol/L)	1,45	(1,2-1,7)	1,4	(1,2-1,6)	0,711	
LDL-kolesterol (mmol/L)	2,95	(2,4-3,13)	2,7	(2,4-3,1)	0,581	
Trigliceridi (mmol/L)	1,3	(0,9-1,7)	1,1	(0,9-1,5)	0,427	
Sedimentacija (mm/h)	8	(5-10)	7	(4-10)	0,470	
Glukoza (mmol/L)	5,14	(4,8-5,4)	4,8	(4,6-5,1)	**0,004**	0,29
hsCRP (mg/L)	1,4	(0,9-3,94)	0,65	(0,3-1,2)	**0,001**	0,25

IQR=interkvartilno raspršenje; p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa), Mann-Whitney test; AUC=standardizirana mjera veličine učinka za Mann-Whitney test

4.4. Aterosklerotske promjene lijeve i desne karotidne arterije

Razlika između skupine s kroničnim parodontitisom i kontrolne skupine pokazala se statistički značajnom samo za IMT desne karotidne arterije (Mann-Whitney test, U=209,5, p=0,044, AUC=0,19). Skupina s kroničnim parodontitisom imala je u prosjeku veći IMT od kontrolne skupine (Tablica 11).

Razlika između skupine s agresivnim parodontitisom i kontrolne skupine pokazala se statistički značajnom za sljedeće pokazatelje elastičnosti desne karotidne arterije: BETA (Mann-Whitney test, U=272,5, p=0,019, AUC=0,27), AC (Mann-Whitney test, U=281,5, p=0,046, AUC=0,28), PWVb (Mann-Whitney test, U=342,5, p=0,031, AUC=0,34) te Dmax-min (Mann-Whitney test, U=255,5, p=0,016, AUC=0,25). Skupina s agresivnim parodontitisom imala je u prosjeku viši BETA i PWVb te manji AC i Dmax-min u odnosu na kontrolnu skupinu (Tablica 12). Statistički značajne razlike između skupine s agresivnim parodontitisom i kontrolne skupine nisu pronađene za pokazatelje elastičnosti lijeve karotidne arterije.

Tablica 11. Usporedba skupine s kroničnim parodontitisom i kontrolne skupine prema aterosklerotskim promjenama karotidnih arterija.

	Kronični parodontitis		Kontrola			
	Medijan	(IQR)	Medijan	(IQR)	p	AUC
Lijeva ACC						
IMT	0,8	(0,7-1)	0,8	(0,6-0,9)	0,158	
BETA	12,5	(9,3-16,5)	11,9	(10,6-20,4)	0,356	
Ep	169	(141-254)	169	(148-322)	0,849	
AC	0,64	(0,54-0,75)	0,64	(0,44-0,84)	0,763	
AI	14,9	(6,7-25)	16	(7,4-26,5)	0,489	
PWVb	7,9	(7,1-9,5)	7,8	(7,3-10,6)	0,553	
Dmax	8,45	(8,24-10,21)	8,94	(8,48-9,62)	0,593	
Dmin	8,16	(7,8-9,63)	8,59	(8,17-9,29)	0,620	
Dmax-min	0,38	(0,34-0,44)	0,36	(0,23-0,45)	0,289	
DATmax	221	(189-257)	228	(209-243)	0,833	
Desna ACC						
IMT	0,8	(0,6-1)	0,7	(0,5-0,8)	**0,044**	0,19
BETA	12,8	(10,4-15,8)	13,3	(8,9-17,5)	0,846	
Ep	203	(151-222)	193	(112-291)	0,563	
AC	0,63	(0,44-0,77)	0,64	(0,5-0,94)	0,778	
AI	14,3	(10,6-23,6)	18,6	(5,8-33)	0,803	
PWVb	8,4	(7,4-9)	8,2	(6,7-9,9)	0,749	
Dmax	8,91	(8,46-9,91)	8,82	(7,98-9,98)	0,443	
Dmin	8,45	(8,07-9,66)	8,44	(7,52-9,35)	0,478	
Dmax-min	0,38	(0,24-0,51)	0,39	(0,27-0,5)	0,976	
DATmax	222	(194-235)	224	(201-251)	0,459	

IQR=interkvartilno raspršenje; p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa), Mann-Whitney test; AUC=standardizirana mjera veličine učinka za Mann-Whitney test

Tablica 12. Usporedba skupine s agresivnim parodontitisom i kontrolne skupine prema aterosklerotskim promjenama karotidnih arterija.

	Agresivni parodontitis		Kontrola			
	Medijan	(IQR)	Medijan	(IQR)	p	AUC
Lijeva ACC						
IMT	0,5	(0,4-0,6)	0,5	(0,4-0,6)	0,453	
BETA	7,8	(5,3-10,4)	6,5	(6-7,1)	0,259	
Ep	95	(62-136)	83	(73-94)	0,518	
AC	0,9	(0,71-1,25)	0,98	(0,92-1,22)	0,157	
AI	8	(3-10,6)	12,25	(6,45-17,9)	0,063	
PWVb	5,9	(4,9-7,3)	5,5	(5,2-5,9)	0,144	
Dmax	8,13	(7,54-8,65)	7,81	(7,32-8,25)	0,252	
Dmin	7,7	(6,95-8,02)	7,31	(6,86-7,71)	0,144	
Dmax-min	0,46	(0,38-0,64)	0,57	(0,46-0,66)	0,126	
DATmax	197	(142-233)	172	(128-225)	0,472	
Desna ACC						
IMT	0,5	(0,4-0,6)	0,5	(0,4-0,5)	0,701	
BETA	9,4	(6,4-11,8)	6,7	(5,6-8,3)	**0,019**	0,27
Ep	115	(67-152)	84	(65-110)	0,093	
AC	0,85	(0,67-1,11)	0,99	(0,92-1,11)	**0,046**	0,28
AI	7	(4,3-11,1)	6,1	(2,5-14,9)	0,798	
PWVb	6,6	(5,2-7,5)	5,4	(5-6,4)	**0,031**	0,34
Dmax	8,12	(7,64-8,62)	7,73	(7,41-8,55)	0,301	
Dmin	7,62	(7,13-8,11)	7,2	(6,76-7,97)	0,215	
Dmax-min	0,48	(0,38-0,58)	0,58	(0,51-0,67)	**0,016**	0,25
DATmax	199	(134-248)	152	(130-224)	0,194	

IQR=interkvartilno raspršenje; p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa), Mann-Whitney test; AUC=standardizirana mjera veličine učinka za Mann-Whitney test

4.4.1. Multivarijatna analiza

Provedene su multiple regresijske analize kako bi se ispitala statistička značajnost i doprinos CAL varijable, koja diferencira ispitanike prema parodontnoj bolesti, u objašnjavanju varijance aterosklerotskih promjena lijeve i desne karotidne arterije (IMT, BETA, Ep, AC, AI, PWVb, Dmax, Dmin, Dmax-Dmin, DATmax) kada se u model uključe sljedeće varijable: spol, dob, stručna sprema, fizička aktivnost, pušenje, BMI, Pmax, Pmin, HR, glukoza, ukupni kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliceridi i hsCRP.

Skupina s kroničnim parodontitisom i kontrolna skupina

U multivarijatnom modelu je CAL varijabla bila statistički značajan prediktor za IMT desne karotidne arterije (Beta=0,493, t=3,432, p=0,002), BETA lijeve karotidne arterije (Beta=-0,341, t=-2,129, p=0,041) te Ep lijeve karotidne arterije (Beta=-0,321,t=-2,099, p=0,044), dok je njezina statistička značajnost bila granična za vrijednost DATmax desne karotidne arterije (Beta=-0,269, t=-1,961, p=0,058) (Tablice 13-18).

Tablica 13. Multipli linearni regresijski model za predviđanje pojedine varijance aterosklerotskih promjena lijeve ACC kada su u analizu uključene skupina s kroničnim parodontitisom i kontrolna skupina.

Lijeva ACC	Beta	t	p
IMT_L	0,2	1,177	0,248
BETA_L	-0,341	-2,129	**0,041**
Ep_L	-0,321	-2,099	**0,044**
AC_L	0,138	0,826	0,415
AI_L	-0,131	-0,695	0,493
PWVb_L	-0,211	-1,334	0,191
Dmax_L	0,005	0,028	0,978
Dmin_L	-0,011	-0,066	0,948
Dmax-Dmin_L	0,17	0,872	0,389
DATmax_L	-0,083	-0,561	0,578

Beta=beta koeficijent, doprinos prediktorske varijable u objašnjavanju varijance kriterija; t=vrijednost t-statistika; p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa) za t

Tablica 14. Multipli linearni regresijski model za predviđanje pojedine varijance aterosklerotskih promjena desne ACC kada su u analizu uključene skupina s kroničnim parodontitisom i kontrolna skupina.

Desna ACC	Beta	t	p
IMT_D	0,493	3,432	**0,002**
BETA_D	-0,059	-0,334	0,741
Ep_D	-0,051	-0,314	0,755
AC_D	0,038	0,187	0,853
AI_D	-0,233	-1,351	0,187
PWVb_D	-0,03	-0,174	0,863
Dmax_D	-0,269	-1,961	0,058
Dmin_D	0,126	0,773	0,445
Dmax-Dmin_D	-0,091	-0,403	0,69
DATmax_D	-0,269	-1,961	**0,058**

Beta=beta koeficijent, doprinos prediktorske varijable u objašnjavanju varijance kriterija; t=vrijednost t- statistika; p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa) za t

Tablica 15. Multipli linearni regresijski model za predviđanje BETA lijeve karotidne arterije kada su u analizu uključene skupina s kroničnim parodontitisom i kontrolna skupina.

	Beta	t	p
(Konstanta)		0,015	0,988
CAL	**-0,341**	**-2,129**	**0,041**
Spol	-0,051	-0,325	0,747
Dob	0,737	4,095	0
Stručna sprema	0,084	0,588	0,56
Fizička aktivnost	-0,173	-1,236	0,225
Pušenje	-0,001	-0,01	0,992
BMI (kg/m^2)	0,209	1,071	0,292
Pmax (mmHg)	0,182	0,897	0,376
Pmin (mmHg)	-0,395	-2,181	0,036
HR (bpm)	0,117	0,727	0,472
Kolesterol ukupni (mmol/L)	-0,434	-1,169	0,251
HDL-kolesterol (mmol/L)	0,038	0,23	0,82
LDL-kolesterol (mmol/L)	0,073	0,216	0,83
Trigliceridi (mmol/L)	-0,019	-0,116	0,908
hsCRP (mg/L)	0,214	1,484	0,147
Glukoza (mmol/L)	-0,013	-0,082	0,935

Beta=beta koeficijent, doprinos prediktorske varijable u objašnjavanju varijance kriterija; t=vrijednost t-statistika; p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa) za t

Tablica 16. Multipli linearni regresijski model za predviđanje Ep lijeve karotidne arterije kada su u analizu uključene skupina s kroničnim parodontitisom i kontrolna skupina.

	Beta	t	p
(Konstanta)		-0,674	0,505
CAL	**-0,321**	**-2,099**	**0,044**
Spol	-0,043	-0,286	0,777
Dob	0,666	3,874	0
Stručna sprema	0,082	0,603	0,55
Fizička aktivnost	-0,168	-1,26	0,217
Pušenje	-0,013	-0,097	0,924
BMI (kg/m^2)	0,165	0,887	0,381
Pmax (mmHg)	0,37	1,915	0,064
Pmin (mmHg)	-0,324	-1,873	0,07
HR (bpm)	0,107	0,696	0,491
Kolesterol ukupni (mmol/L)	-0,434	-1,224	0,23
HDL-kolesterol (mmol/L)	0,033	0,206	0,838
LDL-kolesterol (mmol/L)	0,108	0,334	0,74
Trigliceridi (mmol/L)	-0,016	-0,104	0,918
hsCRP (mg/L)	0,2	1,452	0,156
Glukoza (mmol/L)	0,007	0,045	0,965

Beta=beta koeficijent, doprinos prediktorske varijable u objašnjavanju varijance kriterija; t=vrijednost t-statistika; p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa) za t

Tablica 17. Multipli linearni regresijski model za predviđanje IMT desne karotidne arterije kada su u analizu uključene skupina s kroničnim parodontitisom i kontrolna skupina.

	Beta	t	p
(Konstanta)		1,043	0,305
CAL	**0,493**	**3,432**	**0,002**
Spol	-0,121	-0,864	0,394
Dob	0,251	1,556	0,129
Stručna sprema	-0,049	-0,382	0,705
Fizička aktivnost	0,084	0,676	0,504
Pušenje	0,194	1,595	0,12
BMI (kg/m^2)	-0,151	-0,863	0,394
Pmax (mmHg)	0,196	1,08	0,288
Pmin (mmHg)	-0,112	-0,691	0,495
HR (bpm)	-0,051	-0,354	0,725
Kolesterol ukupni (mmol/L)	0,309	0,931	0,359
HDL-kolesterol (mmol/L)	-0,399	-2,689	0,011
LDL-kolesterol (mmol/L)	0,006	0,021	0,984
Trigliceridi (mmol/L)	-0,137	-0,925	0,362
hsCRP (mg/L)	-0,109	-0,846	0,404
Glukoza (mmol/L)	-0,02	-0,146	0,885

Beta=beta koeficijent, doprinos prediktorske varijable u objašnjavanju varijance kriterija; t=vrijednost t-statistika; p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa) za t

Tablica 18. Multipli linearni regresijski model za predviđanje Dmax desne karotidne arterije kada su u analizu uključene skupina s kroničnim parodontitisom i kontrolna skupina.

	Beta	t	p
(Konstanta)		3,291	0,002
CAL	**-0,269**	**-1,961**	**0,058**
Spol	-0,301	-1,907	0,065
Dob	0,15	0,83	0,413
Stručna sprema	-0,179	-1,247	0,221
Fizička aktivnost	0,043	0,303	0,764
Pušenje	-0,043	-0,315	0,755
BMI (kg/m^2)	-0,039	-0,201	0,842
Pmax (mmHg)	0,43	2,109	0,043
Pmin (mmHg)	-0,299	-1,639	0,111
HR (bpm)	-0,124	-0,768	0,448
Kolesterol ukupni (mmol/L)	0,291	0,779	0,442
HDL-kolesterol (mmol/L)	-0,229	-1,376	0,178
LDL-kolesterol (mmol/L)	-0,143	-0,417	0,679
Trigliceridi (mmol/L)	-0,04	-0,238	0,813
hsCRP (mg/L)	-0,233	-1,606	0,118
Glukoza (mmol/L)	0,02	0,133	0,895

Beta=beta koeficijent, doprinos prediktorske varijable u objašnjavanju varijance kriterija; t=vrijednost t-statistika; p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa) za t

Skupina s agresivnim parodontitisom i kontrolna skupina

U multivarijatnom modelu jedino je dobivena granična statistička značajnost prediktivnosti CAL varijable za AC lijeve karotidne arterije (Beta=0,356, t=1,842, p=0,073) (Tablice 19-21).

Tablica 19. Multipli linearni regresijski model za predviđanje pojedine varijance aterosklerotskih promjena lijeve ACC kada su u analizu uključene skupina s agresivnim parodontitisom i kontrolna skupina.

Lijeva ACC	Beta	t	p
IMT_L	-0,036	-0,165	0,87
BETA_L	-0,065	-0,312	0,756
Ep_L	0,011	0,055	0,957
AC_L	0,356	1,842	**0,073**
AI_L	-0,434	-1,233	0,231
PWVb_L	-0,111	-0,602	0,55
Dmax_L	0,208	0,812	0,422
Dmin_L	0,151	0,591	0,558
Dmax-Dmin_L	0,303	1,699	0,097
DATmax_L	0,248	1,214	0,232

Beta=beta koeficijent, doprinos prediktorske varijable u objašnjavanju varijance kriterija; t=vrijednost t- statistika; p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa) za t

Tablica 20. Multipli linearni regresijski model za predviđanje pojedine varijance aterosklerotskih promjena desne ACC kada su u analizu uključene skupina s agresivnim parodontitisom i kontrolna skupina.

Desna ACC	Beta	t	p
IMT_D	0,248	1,214	0,232
BETA_D	0,339	1,563	0,126
Ep_D	0,357	1,789	0,081
AC_D	0,055	0,3	0,765
AI_D	0,179	0,644	0,525
PWVb_D	0,25	1,264	0,213
Dmax_D	0,286	1,252	0,218
Dmin_D	0,28	1,212	0,232
Dmax-Dmin_D	-0,052	-0,273	0,786
DATmax_D	0,087	0,485	0,63

Beta=beta koeficijent, doprinos prediktorske varijable u objašnjavanju varijance kriterija; t=vrijednost t- statistika; p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa) za t

Tablica 21. Multipli linearni regresijski model za predviđanje AC lijeve karotidne arterije kada su u analizu uključene skupina s agresivnim parodontitisom i kontrolna skupina.

	Beta	t	p
(Konstanta)		4,796	0
CAL	**0,356**	**1,842**	**0,073**
Spol	0,04	0,219	0,828
Dob	-0,427	-2,527	0,015
Stručna sprema	0,256	2,185	0,035
Fizička aktivnost	-0,204	-1,496	0,142
Pušenje	-0,244	-1,784	0,082
BMI (kg/m^2)	0,16	0,983	0,331
Pmax (mmHg)	-0,323	-1,559	0,127
Pmin (mmHg)	-0,168	-0,848	0,401
HR (bpm)	-0,272	-1,71	0,095
Kolesterol ukupni (mmol/L)	-0,247	-0,803	0,426
HDL-kolesterol (mmol/L)	-0,365	-2,147	0,038
LDL-kolesterol (mmol/L)	0,262	0,958	0,344
Trigliceridi (mmol/L)	-0,106	-0,653	0,518
hsCRP (mg/L)	0,043	0,281	0,78
Glukoza (mmol/L)	-0,081	-0,557	0,581

Beta=beta koeficijent, doprinos prediktorske varijable u objašnjavanju varijance kriterija; t=vrijednost t-statistika; p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa) za t

4.5. Aterosklerotske promjene karotidnih arterija – drugi dio

Aterosklerotske promjene karotidnih arterija analizirane su zajedno za lijevu i desnu karotidnu arteriju.

Razlika između skupine s kroničnim parodontitisom i kontrolne skupine pokazala se statistički značajnom samo za IMT vrijednosti (Mann-Whitney test, U=903, p=0,016, AUC=0,37). Skupina s kroničnim parodontitisom imala je u prosjeku viši IMT od kontrolne skupine (Tablica 22).

Tablica 22. Usporedba skupine s kroničnim parodontitisom i kontrolne skupine prema pokazateljima aterosklerotskih promjena karotidnih arterija.

	Kronični parodontitis		Kontrola			
	Medijan	(IQR)	Medijan	(IQR)	p	AUC
IMT	0,8	(0,6-1)	0,7	(0,5-0,8)	**0,016**	0,37
BETA	12,8	(9,5-16,2)	13	(9,475-19,375)	0,568	
Ep	192,5	(143,75-253,25)	171,5	(125,5-297)	0,657	
AC	0,63	(0,4975-0,7675)	0,64	(0,445-0,865)	0,992	
AI	14,45	(7,725-23,9)	17,8	(6,4-30,9)	0,39	
PWVb	8,35	(7,125-9,325)	8,05	(6,85-10,3)	0,964	
Dmax	8,835	(8,2875-10,0775)	8,935	(8,1425-9,68)	0,78	
Dmin	8,32	(7,845-9,6975)	8,57	(7,7975-9,3225)	0,863	
Dmax-min	0,38	(0,31-0,47)	0,38	(0,2625-0,46)	0,43	
DATmax	221	(189,75-249,25)	225,5	(204,75-246,5)	0,468	

IQR=interkvartilno raspršenje; p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa), Mann-Whitney test; AUC=standardizirana mjera veličine učinka za Mann-Whitney test

Razlika skupine s agresivnim parodontitisom i kontrolne skupine pokazala se statistički značajnom za BETA (Mann-Whitney test, U=1212,0, p=0,012, AUC=0,36), AC (Mann-Whitney test, U=1201,5, p=0,016, AUC=0,37), PWVb (Mann-Whitney test, U=1181,0, p=0,011, AUC=0,36), Dmax-min (Mann-Whitney test, U=1116,5, p=0,006, AUC=0,35), dok je statistička značajnost za Ep (Mann-Whitney test, U=1687, p=0,092, AUC=0,41) i Dmin (Mann-Whitney test, U=1302,5, p=0,065, AUC=0,40) bila granična. Skupina s agresivnim parodontitisom imala je u prosjeku viši BETA, Ep, PWVb i Dmin od kontrolne skupine. Vrijednosti za AC i Dmax-min u prosjeku su bile niže kod skupine s agresivnim parodontitisom nego kod kontrolne skupine (Tablica 23).

Tablica 23. Usporedba skupine s agresivnim parodontitisom i kontrolne skupine prema pokazateljima aterosklerotskih promjena karotidnih arterija.

	Agresivni parodontitis		Kontrola			
	Medijan	(IQR)	Medijan	(IQR)	p	AUC
IMT	0,5	(0,4-0,6)	0,5	(0,4-0,5)	0,453	
BETA	8,3	(5,55-11)	6,5	(5,65-8,05)	**0,012**	0,36
Ep	98,5	(63-145,25)	83	(70,25-102,75)	**0,092**	0,41
AC	0,875	(0,68-1,205)	0,99	(0,92-1,1475)	**0,016**	0,37
AI	7,05	(3,975-10,875)	8,5	(4,5-17,6)	0,311	
PWVb	6,15	(4,925-7,275)	5,45	(5-6)	**0,011**	0,36
Dmax	8,12	(7,55-8,69)	7,8	(7,39-8,455)	0,14	
Dmin	7,66	(7,03-8,08)	7,26	(6,7625-7,895)	**0,065**	0,40
Dmax-min	0,46	(0,38-0,61)	0,575	(0,4675-0,66)	**0,006**	0,35
DATmax	196,5	(134,25-235,75)	165	(128,25-225)	0,153	

IQR=interkvartilno raspršenje; p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa), Mann-Whitney test; AUC=standardizirana mjera veličine učinka za Mann-Whitney test

4.5.1. Multivarijatna analiza – drugi dio

Provedene su multiple regresijske analize kako bi se ispitala statistička značajnost i doprinos CAL varijable, koja diferencira ispitanike prema parodontnoj bolesti, u objašnjavanju varijance aterosklerotskih promjena ACC (ukupno za lijevu i desnu stranu) kada se u model uključe sljedeće varijable: spol, dob, stručna sprema, fizička aktivnost, pušenje, BMI, Pmax, Pmin, HR, glukoza, ukupni kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliceridi i hsCRP.

Skupina s kroničnim parodontitisom i kontrolna skupina

U multivarijatnom modelu jedino je dobivena statistička značajnost prediktivnosti CAL varijable za IMT (Beta=0,333, t=2,979, p=0,004) (Tablice 24 i 25).

Tablica 24. Multipli linearni regresijski model za predviđanje pojedine varijance aterosklerotskih promjena ACC kada su u analizu uključene skupina s kroničnim parodontitisom i kontrolna skupina.

	Beta	t	p
IMT	0,333	2,979	**0,004**
BETA	-0,195	-1,648	0,103
Ep	-0,177	-1,596	0,114
AC	0,08	0,624	0,534
AI	-0,185	-1,448	0,152
PWVb	-0,114	-0,994	0,323
Dmax	0,071	0,643	0,522
Dmin	0,064	0,575	0,567
Dmax-Dmin	0,012	0,085	0,932
DATmax	-0,17	-1,703	0,092

Beta=beta koeficijent, doprinos prediktorske varijable u objašnjavanju varijance kriterija; t=vrijednost t- statistika; p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa) za t

Tablica 25. Multipli linearni regresijski model za predviđanje IMT kada su u analizu uključene skupina s kroničnim parodontitisom i kontrolna skupina.

	Beta	t	p
(Konstanta)		1,533	0,129
CAL	**0,333**	**2,979**	**0,004**
Spol	-0,081	-0,741	0,461
Dob	0,352	2,806	0,006
Stručna sprema	-0,085	-0,853	0,396
Fizička aktivnost	-0,058	-0,593	0,555
Pušenje	0,012	0,127	0,9
BMI (kg/m^2)	-0,163	-1,196	0,235
Pmax (mmHg)	0,038	0,269	0,788
Pmin (mmHg)	0,008	0,062	0,951
HR (bpm)	-0,113	-1,008	0,316
Kolesterol ukupni (mmol/L)	0,354	1,367	0,175
HDL-kolesterol (mmol/L)	-0,378	-3,275	0,002
LDL-kolesterol (mmol/L)	-0,137	-0,579	0,564
Triglyceridi (mmol/L)	-0,164	-1,423	0,159
hsCRP (mg/L)	-0,243	-2,418	0,018
Glukoza (mmol/L)	0,105	0,991	0,325

Beta=beta koeficijent, doprinos prediktorske varijable u objašnjavanju varijance kriterija; t=vrijednost t-statistika; p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa) za t

Skupina s agresivnim parodontitisom i kontrolna skupina

U multivarijatnom modelu CAL varijabla se pokazala kao statistički značajan prediktor za AC (Beta=-0,286, t=-2,567, p=0,012), AI (Beta=-0,203, t=-1,981, p=0,05) i Dmin (Beta=-0,255, t=-2,557, p=0,012), dok je granična statistička značajnost dobivena za IMT (Beta=-0,218, t=-1,721, p=0,088) i Dmax-min (Beta=-0,208, t=-1,701, p=0,092) (Tablice 26-31).

Tablica 26. Multipli linearni regresijski model za predviđanje pojedine varijance aterosklerotskih promjena ACC kada su u analizu uključene skupina s agresivnim parodontitisom i kontrolna skupina.

	Beta	t	p
IMT	-0,218	-1,721	**0,088**
BETA	0,146	1,011	0,314
Ep	0,187	1,403	0,164
AC	-0,286	-2,567	**0,012**
AI	-0,203	-1,981	**0,05**
PWVb	0,074	0,574	0,568
Dmax	0,246	1,534	0,128
Dmin	-0,255	-2,557	**0,012**
Dmax-Dmin	-0,208	-1,701	**0,092**
DATmax	0,167	1,278	0,204

Beta=beta koeficijent, doprinos prediktorske varijable u objašnjavanju varijance kriterija; t=vrijednost t- statistika; p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa) za t

Tablica 27. Multipli linearni regresijski model za predviđanje IMT kada su u analizu uključene skupina s agresivnim parodontitisom i kontrolna skupina.

	Beta	t	p
(Konstanta)		0,623	0,535
CAL	**-0,218**	**-1,721**	**0,088**
Spol	-0,06	-0,406	0,686
Dob	0,306	2,252	0,027
Stručna sprema	0,057	0,61	0,543
Fizička aktivnost	-0,104	-0,948	0,345
Pušenje	-0,086	-0,788	0,433
BMI (kg/m^2)	0,106	0,811	0,419
Pmax (mmHg)	0,337	2,021	0,046
Pmin (mmHg)	-0,332	-2,088	0,039
HR (bpm)	-0,095	-0,743	0,46
Kolesterol ukupni (mmol/L)	0,139	0,562	0,575
HDL-kolesterol (mmol/L)	0,043	0,317	0,752
LDL-kolesterol (mmol/L)	-0,168	-0,763	0,447
Triglyceridi (mmol/L)	0,152	1,158	0,249
hsCRP (mg/L)	0,104	0,848	0,399
Glukoza (mmol/L)	-0,017	-0,146	0,884

Beta=beta koeficijent, doprinos prediktorske varijable u objašnjavanju varijance kriterija; t=vrijednost t-statistika; p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa) za t

Tablica 28. Multipli linearni regresijski model za predviđanje AC kada su u analizu uključene skupina s agresivnim parodontitisom i kontrolna skupina.

	Beta	t	p
(Konstanta)		7,331	0
CAL	**-0,286**	**-2,567**	**0,012**
Spol	-0,033	-0,273	0,785
Dob	-0,418	-3,75	0
Stručna sprema	0,226	2,925	0,004
Fizička aktivnost	-0,238	-2,652	0,009
Pušenje	-0,19	-2,113	0,037
BMI (kg/m^2)	0,211	1,963	0,053
Pmax (mmHg)	-0,418	-3,054	0,003
Pmin (mmHg)	-0,137	-1,051	0,296
HR (bpm)	-0,201	-1,92	0,058
Kolesterol ukupni (mmol/L)	-0,359	-1,765	0,081
HDL-kolesterol (mmol/L)	-0,166	-1,479	0,142
LDL-kolesterol (mmol/L)	0,275	1,526	0,13
Trigliceridi (mmol/L)	-0,057	-0,528	0,598
hsCRP (mg/L)	0,054	0,537	0,593
Glukoza (mmol/L)	-0,057	-0,6	0,55

Beta=beta koeficijent, doprinos prediktorske varijable u objašnjavanju varijance kriterija; t=vrijednost t-statistika; p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa) za t

Tablica 29. Multipli linearni regresijski model za predviđanje AI kada su u analizu uključene skupina s agresivnim parodontitisom i kontrolna skupina.

	Beta	t	p
(Konstanta)		0,408	0,684
CAL	**-0,203**	**-1,981**	**0,05**
Spol	-0,125	-0,659	0,512
Dob	-0,13	-0,778	0,439
Stručna sprema	-0,145	-1,238	0,22
Fizička aktivnost	0,037	0,275	0,784
Pušenje	0,135	0,977	0,332
BMI (kg/m^2)	-0,207	-1,316	0,193
Pmax (mmHg)	0,481	2,188	0,032
Pmin (mmHg)	-0,286	-1,294	0,2
HR (bpm)	-0,117	-0,725	0,471
Kolesterol ukupni (mmol/L)	-0,86	-2,733	0,008
HDL-kolesterol (mmol/L)	0,325	1,615	0,111
LDL-kolesterol (mmol/L)	0,549	2,021	0,047
Trigliceridi (mmol/L)	0,303	1,807	0,075
hsCRP (mg/L)	-0,108	-0,645	0,521
Glukoza (mmol/L)	0,207	1,415	0,162

Beta=beta koeficijent, doprinos prediktorske varijable u objašnjavanju varijance kriterija; t=vrijednost t-statistika; p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa) za t

Tablica 30. Multipli linearni regresijski model za predviđanje Dmin kada su u analizu uključene skupina s agresivnim parodontitisom i kontrolna skupina.

	Beta	t	p
(Konstanta)		3,986	0
CAL	**-0,255**	**-2,557**	**0,012**
Spol	-0,087	-0,569	0,571
Dob	0,013	0,091	0,927
Stručna sprema	-0,007	-0,075	0,941
Fizička aktivnost	-0,022	-0,191	0,849
Pušenje	0,08	0,706	0,482
BMI (kg/m^2)	0,328	2,41	0,018
Pmax (mmHg)	0,015	0,089	0,929
Pmin (mmHg)	-0,097	-0,586	0,559
HR (bpm)	-0,113	-0,85	0,397
Kolesterol ukupni (mmol/L)	-0,222	-0,866	0,389
HDL-kolesterol (mmol/L)	0,042	0,298	0,766
LDL-kolesterol (mmol/L)	0,232	1,02	0,31
Trigliceridi (mmol/L)	-0,029	-0,21	0,834
hsCRP (mg/L)	0,073	0,575	0,566
Glukoza (mmol/L)	-0,08	-0,659	0,512

Beta=beta koeficijent, doprinos prediktorske varijable u objašnjavanju varijance kriterija; t=vrijednost t-statistika; p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa) za t

Tablica 31. Multipli linearni regresijski model za predviđanje Dmax-min kada su u analizu uključene skupina s agresivnim parodontitisom i kontrolna skupina.

	Beta	t	p
(Konstanta)		5,115	0
CAL	**-0,208**	**-1,701**	**0,092**
Spol	-0,012	-0,099	0,921
Dob	-0,368	-3,37	0,001
Stručna sprema	0,189	2,505	0,014
Fizička aktivnost	-0,236	-2,689	0,008
Pušenje	-0,176	-1,987	0,05
BMI (kg/m^2)	0,088	0,836	0,405
Pmax (mmHg)	0,425	3,177	0,002
Pmin (mmHg)	-0,657	-5,142	0
HR (bpm)	-0,138	-1,341	0,183
Kolesterol ukupni (mmol/L)	-0,344	-1,728	0,087
HDL-kolesterol (mmol/L)	-0,135	-1,223	0,224
LDL-kolesterol (mmol/L)	0,232	1,315	0,191
Trigliceridi (mmol/L)	-0,039	-0,375	0,708
hsCRP (mg/L)	-0,05	-0,514	0,608
Glukoza (mmol/L)	-0,06	-0,641	0,523

Beta=beta koeficijent, doprinos prediktorske varijable u objašnjavanju varijance kriterija; t=vrijednost t-statistika; p=statistička značajnost razlike, odnosno vjerojatnost pogreške tipa 1 (alfa) za t

5. RASPRAVA

Najvažniji rezultati ovog istraživanja pokazuju da pacijenti s parodontitisom imaju izraženije aterosklerotske promjene karotidnih arterija. Morfološke promjene karotidnih arterija češće smo uočili kod starijih pacijenata s kroničnim parodontitisom, dok su rane promjene arterijske elastičnosti bile izraženije kod mlađih ispitanika s agresivnim parodontitisom. K tome su vrijednosti upalnih pokazatelja u krvi (hsCRP) bile signifikantno povećane u obje skupine pacijenata s parodontitisom u odnosu na parodontološki zdrave ispitanike.

Parodontitis i ateroskleroza su kronične upalne bolesti. Postoje brojni dokazi koji upućuju na izravnu povezanost parodontitisa i aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti (105). Osim toga, utvrđeni su i zajednički čimbenici rizika u tijeku razvoja obiju bolesti koji govore u prilog njihovoj neizravnoj povezanosti.

Starenjem arterijski zid postaje deblji a arterije kruće. Glavne promjene su vidljive u području intime i medije gdje nestaje pravilan poredak elastičnih lamina koje se nadomještaju tankim, fragmentiranim elastičnim vlaknima koja pucaju. Degeneracija elastičnih vlakana povezana je s povećanom količinom kolagenih vlakana i odlaganjem kalcija. Gubitak rastezljivosti tada se djelomično kompenzira dilatacijom arterija. Glavna manifestacija ovih patohistoloških promjena porast je sistoličkog i pulsnog tlaka, povećanje aortalnog PWV-a i nestanak amplifikacije tlaka između aorte i perifernih arterija (106). Persson i sur. su utvrdili da je oko 50% osoba starijih od 60 godina zahvaćeno parodontitisom te da oko 55% istih ispitanika ima dijagnosticiranu aterosklerozu ili neku od čestih posljedica kao što su moždani udar, hipertenzija i akutni koronarni sindrom (107).

Zanimljivo je da je u Švedskoj, koja ima razvijen sustav zdravstvene skrbi, pronađena prevalencija od 50% uznapredovalih formi parodontitisa kod osoba starijih od 80 godina. Stoga postoji velika vjerojatnost da većina ovih osoba boluje i od kardiovaskularnih bolesti (108). U Meksiku je promatrana prevalencija parodontitisa kod starijih osoba te je utvrđena u čak 73% ispitanika. Pored toga, uznapredovalost parodontitisa bilo je moguće povezati s hipertenzijom i većim BMI-om kod promatranih ispitanika (109).

S obzirom na veću prevalenciju kroničnog parodontitisa u starijoj populaciji, u našem su istraživanju uočene razlike u aterosklerotskim promjenama karotidnih arterija u usporedbi s mlađim pacijentima iz skupine s agresivnim parodontitisom. Tako je kod pacijenata s

kroničnim parodontitisom zabilježena veća IMT vrijednost i izraženija krutost arterijskog zida. Ne smije se zanemariti ni duže razdoblje u kojem su ostali čimbenici rizika (uključujući upalnu parodontnu bolest) mogli izraziti nepovoljan utjecaj na razvoj ateroskleroze.

Spol je čimbenik rizika povezan s parodontitisom i kardiovaskularnim bolestima. U istraživanju Buhlina i sur. klinički parametri parodontitisa (npr. dubina sondiranja ≥4 mm) bili su povezani s koronarnom bolesti srca kod žena (110). Dokazano je da je veličina ateroma kod žena manja u odnosu na muškarce. Osim toga, utvrđena je i manja prevalencija ateroma kod žena koja je bila neovisna o tradicionalnim kardiovaskularnim čimbenicima rizika (111). Istraživanje 1913 pacijenata pokazalo je povezanost između gubitka zuba i hipertrofije lijevog ventrikula kod žena, ali ne i kod muškaraca (112). S druge strane, bilo je i autora poput Andriankaja i sur. koji nisu uspjeli naći razlike s obzirom na spol i povezanost parodontitisa i kardiovaskularnih bolesti (113). Stoga možemo zaključiti da uloga spola u kontekstu povezanosti parodontitisa i rizika za kardiovaskularne bolesti ostaje nerazjašnjena.

Kao mjeru socioekonomskog statusa u istraživanju smo koristili razinu stručne spreme. Niži stupanj edukacije dokazano je povezan s učestalošću parodontne bolesti te pojavnošću i neželjenim ishodima moždanog udara (114,115). Prema Abegundeu i sur., socioekonomski status u zemljama u razvoju odgovoran je za porast od oko 80% ukupnog mortaliteta uslijed kroničnih bolesti (116). Dokazano je i da lošiji socioekonomski status u djetinjstvu može imati umjeren i konstantan negativni utjecaj na kasniji rizik od koronarne bolesti srca (117).

Redovita fizička aktivnost može djelovati protektivno pa čak i odgoditi povećanje IMT vrijednosti karotidnih arterija kod osoba s povišenim krvnim tlakom. Ovaj učinak se najčešće objašnjava povoljnim utjecajem fizičke aktivnosti na čimbenike rizika za razvoj ateroskleroze (118).

Za razliku od skupine s agresivnim parodontitisom, većina pacijenata s kroničnim parodontitisom nije se bavila redovitom fizičkom aktivnošću te je imala srednju stručnu spremu.

Pušenje je jasno prepoznat čimbenik rizika za parodontitis i aterosklerozu te je jedan od globalnih uzroka smrti od akutnog koronarnog sindroma, posebice kod muškaraca (119,120). Pušači imaju tri puta veći rizik za razvoj uznapredovalih oblika parodontitisa u usporedbi s nepušačima. Ako je količina dentalnog plaka otprilike podjednaka kod pušača i nepušača, ustanovljeno je da pušači imaju dublje parodontne džepove, izraženiji gubitka pričvrstka i kosti te manje zubi (121,122). Općenito je prihvaćeno da pušenje narušava različite aspekte imunološkog odgovora kod parodontitisa tako što utječe na vaskularne promjene, mijenja funkciju neutrofila, smanjuje stvaranje IgG protutijela i proliferaciju limfocita, povećava prevalenciju parodontopatogenih bakterija, mijenja funkciju i pričvršćivanje fibroblasta, otežava eliminaciju bakterija mehaničkom terapijom, te ima brojne negativne učinke na lokalno stvaranje citokina i čimbenika rasta (123).

Pušenje potiče aterosklerotske promjene brojim mehanizmima – izravnim oštećenjem endotela, povećanom proliferacijom glatkih mišićnih stanica, smanjenjem koncentracija protektivnog HDL kolesterola, poticanjem aterogeneze, itd. (124). Subklinička i klinička ateroskleroza (mjerena kroz IMT vrijednosti) konzistentno su povezane s pušenjem ovisno o broju popušenih cigareta. Osim IMT vrijednosti, kod aktivnih i pasivnih pušača dokazana je i povećana krutost arterija (125). Podaci iz velikih populacijskih studija pokazali su da povezanost parodontitisa i kardiovaskularnih bolesti postoji neovisno o mogućem doprinosnom učinku pušenja (126,127).

Međutim, ispitivane skupine u našem istraživanju uglavnom su bile sastavljene od nepušača i bivših pušača. Anamnestički je utvrđeno da aktivno puši 29,7% pacijenata s kroničnim parodontitisom i 26,7% pacijenata s agresivnim parodontitisom.

Moguća povezanost parodontitisa i povećanog krvnog tlaka bila je predmetom manjeg broja istraživanja. Ispitivanjem američke populacije utvrđena je pozitivna linearna povezanost sistoličkog krvnog tlaka i krvarenja gingive koja je bila neovisna o klasičnim zajedničkim čimbenicima rizika za parodontitis i hipertenziju (128,129). Pregledom ispitanika u dobi od 18 do 25 godina, Safarova i sur. utvrdili su povezanost arterijske hipertenzije i abnormalnih elastičnih svojstava ACC, kao i povećane IMT vrijednosti (130).

Krutost arterija je ovisna i raste s tlakom. Smanjenje krutosti uz sniženi krvni tlak ne može se interpretirati kao poboljšanje svojstava arterijskog zida. S druge strane, povećanje krutosti uz

sniženi ili nepromijenjeni krvni tlak može se shvatiti kao pogoršanje stanja (131). U usporedbi s normotenzivnim osobama, hipertenzivni pacijenti pokazuju manju rastezljivost malih i velikih arterija. Pored toga, kod hipertenzije su uočene i veće PWV i AI vrijednosti (132).

Za razliku od normotenzivnih pacijenata s agresivnim parodontitisom i njihovih kontrola, prosječna vrijednost sistoličkog tlaka (146 mmHg) naših pacijenata s kroničnim parodontitisom upućivala je na hipertenziju.

Govoreći o krvnom tlaku, treba spomenuti povezanost pulsa i ateroskleroze. Naime, izlaganje velikih elastičnih arterija cikličkom rastezanju raste s porastom pulsa, pri čemu ovaj učinak dugoročno može dovesti do narušavanja strukture arterijskog zida. To je ujedno bio razlog zbog kojeg je puls korišten u multivarijatnoj analizi kao čimbenik rizika (133).

Brojni metabolički predisponirajući čimbenici za kardiovaskularne bolesti mogu biti promijenjeni uslijed kroničnih infekcija kao što je parodontitis. Pretilost je snažno povezana s kardiovaskularnim bolestima, posebice ako je dodatno prisutna šećerna bolest (134). Povećana tjelesna masa utječe na krvni tlak i koncentracije serumskog kolesterola te se smatra da za otprilike 45% povećava rizik od buduće koronarne bolesti srca (135). Čak je dokazana povezanost pretilosti i parodontitisa, iako visoke BMI vrijednosti u mladosti ne mogu poslužiti za predviđanje parodontitisa u starijoj dobi (136,137).

U našem istraživanju je utvrđeno da su pacijenti s kroničnim parodontitisom imali prekomjernu tjelesnu težinu (28,1 kg/m^2) jer im je BMI bio veći od 25 kg/m^2. Nasuprot tome, iako su bili normalne težine, pacijenti s agresivnim parodontitisom statistički su se značajno razlikovali od odgovarajućih kontrola prema BMI-u (24,5 i 23,0 kg/m^2).

Postoje podaci koji govore da uznapredovali parodontitis može imati utjecaj na vrijednosti triglicerida, LDL kolesterola, HDL kolesterola i glukoze (138). Različiti potencijalni mehanizmi dovode u vezu arterijsku krutost i dislipidemiju, a uključuju promjene u elastičnim gradivnim elementima arterijskog zida, endotelnu disfunkciju i upalu. Pacijenti s hiperkolesterolemijom imaju veće vrijednosti pulsnog tlaka i manje elastične krvne žile u odnosu na zdrave osobe (139). U istraživanju Fantina i sur. utvrđeno je da kod klinički zdravih starijih osoba trigliceridi i debljina negativno utječu na subkliničke vaskularne promjene. Tako abdominalna pretilost i hipertrigliceridemija mogu poslužiti kao signifikantni prediktori povećane arterijske krutosti (140).

U našem istraživanju pacijenti s parodontitisom i kontrolne skupine nisu se statistički značajno razlikovali prema nalazu lipidograma, ali su zbog mogućeg doprinosa dobivene vrijednosti korištene u multivarijatnoj analizi.

Od metaboličkih rizičnih čimbenika potrebno je istaknuti nalaz glukoze u krvi. Naime, u parodontnoj medicini šećerna bolest je jedno od rijetkih stanja koje je dvosmjerno povezano s parodontitisom. Pacijenti sa šećernom bolesti pod su većim rizikom od parodontnih bolesti, ali i parodontna bolest može utjecati na metaboličku kontrolu kod ovih pacijenata (141-143). Makita i sur. su utvrdili štetan utjecaj šećerne bolesti na povećanu krutost karotidnih arterija, neovisno o poznatim rizičnim čimbenicima za aterosklerozu (144).

U našem istraživanju glukoza u krvi bila je statistički povećana kod pacijenata s agresivnim parodontitisom (5,1 mmol/L) u odnosu na kontrole. Prema American Diabetes Association, ove vrijednosti, kao i vrijednosti u skupini s kroničnim parodontitisom (5,4 mmol/L), ipak su ispod kritičnih 5,5 mmol/L koje se koristi za dijagnosticiranje predijabetesa.

Različiti citokini i upalni pokazatelji obilno se stvaraju u patološki promijenjenim parodontnim tkivima te su također identificirani u gingivnoj sulkusnoj tekućini oko zubi zahvaćenih parodontitisom. Najčešće se spominju IL-1, IL-6, IL-8, TNF i PGE_2 koji se smatraju objektivnim pokazateljem upalnih zbivanja u prostoru parodonta (145-148).

Kronična parodontna infekcija zbog svakodnevne bakterijemije doprinosi stanju povišene sistemske upale koja se iskazuje medijatorima poput proteina akutne faze (CRP), upalnih citokina (IL-6) i čimbenika koagulacije (fibrinogen). Slično bakterijemiji, pretpostavljeno je da i lokalno producirani upalni medijatori i markeri ulaze u sistemsku cirkulaciju (149).

CRP je utvrđeni jetreni marker reakcija akutne faze koji može imati uzročnu ulogu u svim fazama ateroskleroze, uključujući disfunkciju epitela, stvaranje i destabilizaciju plaka, kao i kod aterotrombotičkih komplikacija (150). Prema Centers for Disease Control and Prevention i American Heart Association, hsCRP vrijednosti <1, 1 do 3 i >3 mg/L mogu poslužiti kako bi se naznačio nizak, umjeren i visok relativni rizik za buduće vaskularne komplikacije. Osim toga, dokazano je da je CRP snažan i nezavisan prediktor za infarkt miokarda i moždani udar (151).

U našem su istraživanju hsCRP vrijednosti bile statistički povećane u obje ispitivane skupine, što ukazuje da je parodontna bolest potaknula sistemne upalne reakcije. Štoviše, zbog vrijednosti od 2,2 i 1,4 mg/L, ispitivani pacijenti s parodontitisom nalaze se u skupini umjerenog rizika za gore spomenute komplikacije.

Analizom Mann-Whitney testom dobiveno je da se skupine s kroničnim odnosno agresivnim parodontitisom statistički značajno razlikuju od odgovarajućih kontrolnih skupina vezano za promjene karotidnih arterija. Tako su pacijenti s kroničnim parodontitisom imali veće IMT vrijednosti desne ACC (0,8 mm), dok su pacijenti s agresivnim parodontitisom, također samo na desnoj ACC, imali veće vrijednosti beta indeksa (9,4) i PWV-a (6,6 m/s) te manje vrijednosti AC-a (0,85 mm^2/kPa) i Dmax-min (0,48 mm). Isti test je proveden kod svih ispitanika i to na način da se nije promatrala posebno lijeva i posebno desna ACC. Tada je kod pacijenata s kroničnim parodontitisom utvrđena signifikantno veća ukupna IMT vrijednost (0,8 mm), dok je kod pacijenata s agresivnim parodontitisom pronađena signifikantno veća vrijednost beta indeksa (8,3) i PWV-a (6,15 m/s) te manja vrijednost AC (0,875 mm^2/kPa) i Dmax-min (0,46 mm).

Iako su ovim testom doista utvrđene statistički značajne razlike između skupina s parodontitisom i zdravih ispitanika, potrebno je dobivene podatke interpretirati s oprezom. Naime, s obzirom na multifaktorsku etiologiju aterosklerotskih promjena ne smije se zanemariti brojne čimbenike rizika (pored parodontitisa) koji su u velikoj mjeri mogli dovesti do navedenih razlika promatranih skupina.

Kako bi se utvrdio doprinos samo parodontne bolesti provedene su multiple regresijske analize. Kao mjeru diferencijacije ispitanika s obzirom na parodontnu bolest uzeli smo CAL varijablu koja se upravo u tu svrhu koristi u sličnim istraživanjima. Pomoću CAL varijable željeli smo ispitati statističku značajnost i doprinos parodontitisa u objašnjavanju varijance pokazatelja promjena karotidnih arterija (IMT, BETA, Ep, AC, AI, PWVb, Dmax, Dmin, Dmax-Dmin, DATmax), ali s uključenim ostalim čimbenicima rizika (spol, dob, stručna sprema, fizička aktivnost, pušenje, BMI, Pmax, Pmin, HR, glukoza, ukupni kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliceridi i hsCRP).

U multivarijatnom modelu kroničnog parodontitisa CAL varijabla bila je statistički značajan prediktor za IMT vrijednosti desne ACC (p=0,002), te BETA (p=0,041) i Ep vrijednosti lijeve

ACC (p=0,044). Kada su se zajedno promatrale lijeva i desna ACC, utvrđena je statistička značajnost prediktivnosti CAL varijable jedino za IMT vrijednosti (p=0,004). U multivarijatnom modelu agresivnog parodontitisa jedino je dobivena granična statistička značajnost prediktivnosti CAL varijable za AC vrijednosti lijeve ACC (p=0,073), dok je promatranjem ukupnih vrijednosti za ACC dobiveno da je CAL varijabla statistički značajan prediktor za AC (p=0,012), AI (p=0,05) i Dmin vrijednosti (p=0,012).

Upravo je navedenom multivarijatnom analizom dokazan mogući doprinos parodontitisa na aterosklerotske promjene karotidnih arterija, posebice kada se uzme u obzir da je u analizu bilo uključeno dodatnih 15 čimbenika rizika za razvoj ateroskleroze koji su bilježeni tijekom istraživanja. Izuzev tek granične statističke vjerojatnosti CAL varijable kao prediktora za IMT (p=0,088), zanimljivo je da u ovom istraživanju nisu pronađene razlike u ostalim IMT mjerenjima skupina s agresivnim parodontitisom i njihovih kontrola. Dokazane razlike prvenstveno su upućivale na promijenjenu elastičnost karotidnih arterija pacijenata s agresivnim parodontitisom. Postavlja se pitanje je li moguće u mlađoj populaciji, poput ove s agresivnim parodontitisom, doista detektirati rane aterosklerotske promjene, ako se za dijagnostiku primjenjuje mjerenje samo morfološki vidljivih promjena? S druge strane, stariji pacijenti s kroničnim parodontitisom imali su veće IMT vrijednosti od kontrola, pri čemu je i multivarijatna analiza jasno potvrdila ovu povezanost.

Leivadaros i sur. su dokazali da pacijenti s uznapredovalim parodontitisom (u dobi ≥45 godina) imaju karotidni IMT 0,64 mm (0,54-0,75 mm), što je u skladu s našim opažanjima. Međutim, autori nisu našli razlike u IMT vrijednostima između kontrolne i ispitivane skupine (152). Naši podaci se razlikuju od rezultata Södera i sur. koji su dobili IMT vrijednosti od 0,66 mm i 0,68 mm za desnu i lijevu ACC (153).

Razlike se mogu tumačiti činjenicom da se ispitanici uključeni u pojedino istraživanje mogu razlikovati prema primjerice genetskim čimbenicima, pušenju i prehrambenim navikama. Treba uzeti u obzir da drugi kardiovaskularni čimbenici rizika, kao što je prethodno navedeno, mogu značajno utjecati na aterosklerotske promjene u starijoj populaciji.

U proteklom razdoblju istraživanja karotidnih arterija uglavnom su provođena kod pacijenata s parodontitisom srednje i starije životne dobi, pa stoga nedostaje podataka o

povezanosti parodontne bolesti i ateroskleroze kod mlađih pacijenata s agresivnim parodontitisom. Agresivni parodontitis je rjeđi oblik parodontne bolesti koji najčešće zahvaća mlađu populaciju s rapidnom destrukcijom potpornih tkiva zuba. Premda se ovaj oblik može pojaviti u bilo kojoj dobi, često je ograničen na osobe mlađe od 35 godina.

U istraživanju Cairoa i sur. utvrđeno je da je uznapredovali parodontitis povezan sa subkliničkom aterosklerozom kod mlađih (≤40 godina) sistemski zdravih pacijenata (154). Ukupne IMT vrijednosti su iznosile 0,82 mm i 0,72 mm za ispitivanu i kontrolnu skupinu, što je u suprotnosti s našim vrijednostima od 0,5 mm za obje skupine. Osim geografski različitih pacijenata, navedene razlike možemo tumačiti i činjenicom da IMT karotidnih arterija može varirati ovisno o različitom stupnju istezanja arterijskog zida (155).

Istraživanja pokazuju različite rezultate kada se određuje kardiovaskularni rizik putem IMT vrijednosti, odnosno, mjera elastičnosti. Prema Orenu i sur., na uzorku od 524 zdravih osoba u dobi od 27 do 30 godina, utvrđeno je da karotidni IMT i PWV predstavljaju dva različita i neovisna pokazatelja vaskularnog oštećenja (156). U skladu s time da su i ostali zajednički kardiovaskularni čimbenici rizika manje izraženi u mlađoj populaciji, jasno je zašto su samo pokazatelji arterijske elastičnosti bili signifikantni u multivarijatnoj analizi.

Aminbakhsh i sur. su pregledali dostupne podatke o IMT mjerenjima kod zdrave populacije i izradili okvir prema kojem se definiraju patološke vrijednosti. Zaključili su da se rizik za prvi infarkt miokarda povećava nakon IMT vrijednosti od ≥0,822 mm, a rizik za moždani udar nakon IMT vrijednosti od ≥0,75 mm (157).

Uzmemo li u obzir interkvartilne IMT raspone kod ispitivanih pacijenata s kroničnim parodontitisom, očito je da oni značajno prelaze kritične IMT vrijednosti povezane s rizikom za koronarne i cerebrovaskularne komplikacije. Za razliku od prethodnih istraživanja, pacijenti s agresivnim parodontitisom ne pripadaju rizičnoj skupini za spomenute komplikacije.

Koivistoinen i sur. su promatrali je li PWV povezan s drugim neinvazivnim dijagnostičkim mjerenjima rane ateroskleroze, poput određivanja rastezljivosti i IMT vrijednosti. Kod ispitanika u dobi od 30 do 45 godina, PWV i IMT nisu bili povezani neovisno o kardiovaskularnim čimbenicima rizika, za razliku od starijih ispitanika (46-76 godina) kod

kojih je ova povezanost potvrđena. U obje je skupine PWV obrnuto proporcionalno korelirao s rastezljivosti karotidnih arterija, što nije uočeno u našim rezultatima (158).

U HARVEST istraživanju promatrana je arterijska rastezljivost kod osoba dobi od 20-55 godina. Uočeno je da rastezljivost velikih i malih arterija progresivno opada od 20 godine, pri čemu je negativna korelacija bila nešto izraženija kod manjih (p=0,001) nego kod većih arterija (p=0,03). S druge strane, arterijska krutost izražena kroz aortalni AI i PWV pokazala je progresivni porast s godinama, koji postaje mjerljiv od dvadesete godine života (159-161). Gardner i Parker su dokazali progresivno povećanje popustljivosti velikih i malih arterija s godinama sve do dobi od 20-25 godina kada je zabilježeno progresivno opadanje navedenih vrijednosti (162).

Naši podaci su jasno pokazali veće AI (14,45 vs 7,05%) i PWV (8,35 vs 6,15 m/s) vrijednosti u skupini pacijenata s kroničnim parodontitisom, te je također uočena smanjena popustljivost kod navedene starije skupine pacijenata (0,63 vs 0,87 mm^2/kPa). McEniery i sur. smatraju da je AI osjetljiviji pokazatelj arterijskih promjena i kardiovaskularnog rizika kod mlađih osoba, a da je aortalni PWV bolji pokazatelj kod starijih osoba (163).

Istaknuto istraživanje kojim su se utvrđivali dobni standardi za beta indeks krutosti ACC provedeno je u KBC-u "Sestre milosrdnice". Autori su izmjerili veće vrijednosti na desnoj ACC, kao i porast beta indeksa s godinama (164).

Iako je indeks bio modificiran formulom po Kawasakiju, sličan obrazac krutosti ACC uočen je i u našem istraživanju. Osim toga, pacijenti s agresivnim parodontitisom imali su statistički značajno veće vrijednosti beta indeksa desne ACC od kontrola (9,4 i 6,7), dok je za beta indeks lijeve ACC varijabla CAL bila statistički značajan prediktor (p=0,041) kod pacijenata s kroničnim parodontitisom.

Premda naše istraživanje nije bilo interventno, potrebno je na kraju naglasiti značaj parodontne terapije u zbrinjavanju reverzibilnog stanja sistemske upale niskog intenziteta koje je prisutno kod neliječenog parodontitisa.

Neke interventne studije, koje su promatrale učinak parodontne terapije na serumske koncentracije upalnih medijatora, polučile su konfliktne rezultate. Tako su pacijenti liječeni

inicijalnom parodontnom terapijom pokazali signifikantno povećanje koncentracija TNF-α, CRP-a i IL-6 u plazmi neposredno nakon zahvata, što se može objasniti sistemskim odgovorom akutne faze zbog masivne bakterijske inokulacije u kombinaciji s mehaničkom instrumentacijom parodontnih tkiva (165). Japansko kohortno istraživanje pacijenata s parodontitisom, liječenih kirurškom i nekiruškom parodontnom terapijom i sistemskim antibioticima, pokazalo je da u tromjesečnom razdoblju praćenja nije bilo statistički značajne razlike u serumskim koncentracijama CRP-a, IL-6 i TNF-α nakon terapije (166).

Nasuprot tome, praćenje pacijenata dva mjeseca nakon terapije, pri čemu je jedna skupina liječena samo inicijalnom terapijom, a druga inicijalnom terapijom uz administraciju lokalnih antibiotika, rezultiralo je signifikantnim smanjenjem koncentracija CRP i IL-6 u serumu kod obje promatrane skupine. Pored toga, kod skupine kod koje su primijenjeni i lokalni antibiotici uočeno je značajno smanjenje koncentracija ukupnog i LDL kolesterola (167).

U poznatom istraživanju Tonettija i sur. pokazano je da parodontna terapija dovodi do dugoročnog poboljšanja endotelne funkcije i povoljnih promjena cirkulirajućih pokazatelja upale (88). Prema randomiziranoj studiji D'Aiutoa i sur., parodontna terapija može rezultirati ne samo smanjenim sistemskim infektivnim opterećenjem, već i boljim kardiovaskularnim profilom u smislu smanjenja sistoličkog krvnog tlaka i kolesterola (168).

Iz navedenog možemo neizravno zaključiti da bi nekirurška i kirurška parodontna terapija potencijalno mogle povoljno djelovati na elastična svojstva arterijskog sustava koja su, kako smo prikazali našim istraživanjem, svakako narušena kod pacijenata s upalnom parodontnom bolesti.

6. ZAKLJUČCI

1. Upalni pokazatelj hsCRP bio je statistički značajno povećan u perifernoj krvi kod pacijenata s kroničnim i agresivnim parodontitisom u odnosu na parodontološki zdrave ispitanike. Broj leukocita je bio povećan u obje skupine s parodontitisom, ali bez statističke značajnosti.
2. Čimbenici rizika (pušenje, krvni tlak, nalaz lipidograma) koji neizravno povezuju parodontne bolesti i aterosklerotske promjene krvnih žila nisu pokazali statistički značajne razlike između pacijenata s kroničnim i agresivnim parodontitisom u odnosu na parodontološki zdrave ispitanike.
3. S obzirom na morfološke promjene karotidnih arterija, pacijenti s kroničnim parodontitisom imali su statistički značajno povećane IMT vrijednosti desne ACC te ukupne IMT vrijednosti u odnosu na parodontološki zdrave ispitanike. Razlike u ovim promjenama nisu utvrđene u skupini pacijenata s agresivnim parodontitisom.
4. Pacijenti s agresivnim parodontitisom imali su statistički značajno promijenjene pokazatelje elastičnosti karotidnih arterija u usporedbi s parodontološki zdravim ispitanicima. Statistički značajne razlike u ovim ranim promjenama karotidnih arterija nisu utvrđene u skupini pacijenata s kroničnim parodontitisom.
5. Multivarijatnom analizom je dokazan doprinos parodontitisa u razvoju aterosklerotskih promjena karotidnih arterija.

Potrebna su daljnja mikrobiološka, imunološka, biokemijska i genetska istraživanja na većem uzorku pacijenata kako bi se dodatno potvrdio utjecaj parodontitisa na elastična svojstva karotidnih arterija. Preporučljivo je da se pacijenti s uznapredovalim oblicima parodontitisa upute na ultrazvučni pregled karotidnih arterija.

7. LITERATURA

1. Beck JD, Offenbacher S. The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: a state-of-the-science review. Ann Periodontol. 2001;6(1):9-15.
2. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes. A systematic review. Ann Periodontol. 2003;8(1):70-8.
3. Mealey BL, Oates TW; American Academy of Periodontology. Diabetes mellitus and periodontal diseases. J Periodontol. 2006;77(8):1289-303.
4. Scannapieco FA, Rethman MP. The relationship between periodontal diseases and respiratory diseases. Dent Today. 2003;22(8):79-83.
5. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation. 2002;105(9):1135-43.
6. Leinonen M, Saikku P. Evidence for infectious agents in cardiovascular disease and atherosclerosis. Lancet Infect Dis. 2002;2(1):11-7.
7. Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003;95(5):559-69.
8. Khader YS, Albashaireh ZS, Alomari MA. Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis. J Periodontol. 2004;75(8):1046-53.
9. Genco R, Offenbacher S, Beck J. Periodontal disease and cardiovascular disease: epidemiology and possible mechanisms. J Am Dent Assoc. 2002;133 (Suppl):14-22.
10. Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM, Offenbacher S. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21(11):1816-22.
11. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR Jr, Papapanou PN, et al. Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). Stroke. 2003;34(9):2120-5.
12. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. J Periodontol. 2000;71(10):1554-60.
13. Flemmig TF. Periodontitis. Ann Periodontol. 1999;4(1):32-8.
14. Listgarten MA. Pathogenesis of periodontitis. J Clin Periodontol. 1986;13(5):418-30.

15. Moore WE, Moore LV. The bacteria of periodontal diseases. Periodontol 2000. 1994;5:66-77.
16. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. Periodontol 2000. 1994;5:78-111.
17. Fives-Taylor P, Meyer D, Mintz K. Characteristics of Actinobacillus actinomycetemcomitans invasion of and adhesion to cultured epithelial cells. Adv Dent Res. 1995;9(1):55-62.
18. Lamont RJ, Chan A, Belton CM, Izutsu KT, Vasel D, Weinberg A. Porphyromonas gingivalis invasion of gingival epithelial cells. Infect Immun. 1995;63(10):3878-85.
19. Miyasaki KT. The neutrophil: mechanisms of controlling periodontal bacteria. J Periodontol. 1991;62(12):761-74.
20. Lamster IB. The host response in gingival crevicular fluid: potential applications in periodontitis clinical trials. J Periodontol. 1992;63 Suppl 12:1117-23.
21. Ebersole JL. Systemic humoral immune responses in periodontal disease. Crit Rev Oral Biol Med. 1990;1(4):283-331.
22. Tsai CC, McArthur WP, Baehni PC, Hammond BF, Taichman NS. Extraction and partial characterization of a leukotoxin from a plaque-derived Gram-negative microorganism. Infect Immun. 1979;25(1):427-39.
23. Gillespie MJ, Smutko J, Haraszthy GG, Zambon JJ. Isolation and partial characterization of the Campylobacter rectus cytotoxin. Microb Pathog. 1993;14(3):203-15.
24. Schenkein HA. Failure of Bacteroides gingivalis W83 to accumulate bound C3 following opsonization with serum. J Periodontal Res. 1989;24(1):20-7.
25. Shenker BJ, Vitale LA, Welham DA. Immune suppression induced by Actinobacillus actinomycetemcomitans: effects on immunoglobulin production by human B cells. Infect Immun. 1990;58(12):3856-62.
26. Haffajee AD, Socransky SS, Taubman MA, Sioson J, Smith DJ. Patterns of antibody response in subjects with periodontitis. Oral Microbiol Immunol. 1995;10(3):129-37.
27. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. Ann Periodontol. 1996;1(1):821-78.
28. Birkedal-Hansen H, Taylor RE, Zambon JJ, Barwa PK, Neiders ME. Characterization of collagenolytic activity from strains of Bacteroides gingivalis. J Periodontal Res. 1988;23(4):258-64.

29. Hausmann E, Raisz LG, Miller WA. Endotoxin: stimulation of bone resorption in tissue culture. Science. 1970;168(3933):862-4.
30. Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. J Periodontal Res. 1993;28(6 Pt 2):500-10.
31. Stashenko P, Fujiyoshi P, Obernesser MS, Prostak L, Haffajee AD, Socransky SS. Levels of interleukin 1 beta in tissue from sites of active periodontal disease. J Clin Periodontol. 1991;18(7):548-54.
32. Le JM, Vilcek J. Interleukin 6: a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. Lab Invest. 1989;61(6):588-602.
33. Geivelis M, Turner DW, Pederson ED, Lamberts BL. Measurements of interleukin-6 in gingival crevicular fluid from adults with destructive periodontal disease. J Periodontol. 1993;64(10):980-3.
34. Tsai CC, Ho YP, Chen CC. Levels of interleukin-1 beta and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis. J Periodontol. 1995;66(10):852-9.
35. Rink L, Kirchner H. Recent progress in the tumor necrosis factor-alpha field. Int Arch Allergy Immunol. 1996;111(3):199-209.
36. Zhou J, Zou S, Zhao W, Zhao Y. Prostaglandin E2 level in gingival crevicular fluid and its relation to the periodontal pocket depth in patients with periodontitis. Chin Med Sci J. 1994;9(1):52-5.
37. Howell TH, Williams RC. Nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of periodontal disease progression. Crit Rev Oral Biol Med. 1993;4(2):177-96.
38. Consensus Report. Chronic Periodontitis. Ann Periodontol. 1999;4(1):38-8.
39. Consensus Report. Aggressive Periodontitis. Ann Periodontol. 1999;4(1):53-3.
40. Borrell LN, Papapanou PN. Analytical epidemiology of periodontitis. J Clin Periodontol. 2005;32 Suppl 6:132-58.
41. Papapanou PN. Epidemiology of periodontal diseases: an update. J Int Acad Periodontol. 1999;1(4):110-6.
42. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ, Beck J, et al. Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: 2009 and 2010. J Dent Res. 2012;91(10):914-20.
43. Borrell LN, Burt BA, Taylor GW. Prevalence and trends in periodontitis in the USA: the [corrected] NHANES, 1988 to 2000. J Dent Res. 2005;84(10):924-30.

44. Mensah GA, Mokdad AH, Ford E, Narayan KM, Giles WH, Vinicor F, et al. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: emerging epidemics and their cardiovascular implications. Cardiol Clin. 2004;22(4):485-504.
45. Lackland DT. Systemic hypertension: an endemic, epidemic, and a pandemic. Semin Nephrol. 2005;25(4):194-7
46. Stary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. Eur Heart J. 1990;11 Suppl E:3-19.
47. Shattock SG. A Report upon the Pathological Condition of the Aorta of King Menephtah, traditionally regarded as the Pharaoh of the Exodus. Proc R Soc Med. 1909;2(Pathol Sect):122-7.
48. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation. 1994;89(5):2462-78.
49. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995;15(9):1512-31.
50. Insull W Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. Am J Med. 2009;122 Suppl 1:3-14.
51. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20(5):1262-75.
52. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. BMJ. 1989;298(6676):779-81.
53. Syrjänen J, Peltola J, Valtonen V, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen JK. Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. J Intern Med. 1989;225(3):179-84.

54. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. J Clin Periodontol. 2006;33(6):401-7.
55. Lineberger LT, De Marco TJ. Evaluation of transient bacteremia following routine periodontal procedures. J Periodontol. 1973;44(12):757-62.
56. Hujoel PP, White BA, García RI, Listgarten MA. The dentogingival epithelial surface area revisited. J Periodontal Res. 2001;36(1):48-55.
57. Kinane DF, Riggio MP, Walker KF, MacKenzie D, Shearer B. Bacteraemia following periodontal procedures. J Clin Periodontol. 2005;32(7):708-13.
58. Stelzel M, Conrads G, Pankuweit S, Maisch B, Vogt S, Moosdorf R, et al. Detection of Porphyromonas gingivalis DNA in aortic tissue by PCR. J Periodontol. 2002;73(8):868-70.
59. Pucar A, Milasin J, Lekovic V, Vukadinovic M, Ristic M, Putnik S, et al. Correlation between atherosclerosis and periodontal putative pathogenic bacterial infections in coronary and internal mammary arteries. J Periodontol. 2007;78(4):677-82.
60. Gaetti-Jardim E Jr, Marcelino SL, Feitosa AC, Romito GA, Avila-Campos MJ. Quantitative detection of periodontopathic bacteria in atherosclerotic plaques from coronary arteries. J Med Microbiol. 2009;58(12):1568-75.
61. Nakano K, Inaba H, Nomura R, Nemoto H, Takeda M, Yoshioka H, et al. Detection of cariogenic Streptococcus mutans in extirpated heart valve and atheromatous plaque specimens. J Clin Microbiol. 2006;44(9):3313-7.
62. Ford PJ, Gemmell E, Chan A, Carter CL, Walker PJ, Bird PS, et al. Inflammation, heat shock proteins and periodontal pathogens in atherosclerosis: an immunohistologic study. Oral Microbiol Immunol. 2006;21(4):206-11.
63. Bélanger M, Rodrigues PH, Dunn WA Jr, Progulske-Fox A. Autophagy: a highway for Porphyromonas gingivalis in endothelial cells. Autophagy. 2006;2(3):165-70.
64. Chou HH, Yumoto H, Davey M, Takahashi Y, Miyamoto T, Gibson FC 3rd, et al. Porphyromonas gingivalis fimbria-dependent activation of inflammatory genes in human aortic endothelial cells. Infect Immun. 2005;73(9):5367-78.
65. Inomata M, Into T, Ishihara Y, Nakashima M, Noguchi T, Matsushita K. Arginine-specific gingipain A from Porphyromonas gingivalis induces Weibel-Palade body

exocytosis and enhanced activation of vascular endothelial cells through protease-activated receptors. Microbes Infect. 2007;9(12-13):1500-6.

66. Sheets SM, Potempa J, Travis J, Fletcher HM, Casiano CA. Gingipains from Porphyromonas gingivalis W83 synergistically disrupt endothelial cell adhesion and can induce caspase-independent apoptosis. Infect Immun. 2006;74(10):5667-78.
67. Inaba H, Hokamura K, Nakano K, Nomura R, Katayama K, Nakajima A, et al. Upregulation of S100 calcium-binding protein A9 is required for induction of smooth muscle cell proliferation by a periodontal pathogen. FEBS Lett. 2009;583(1):128-34.
68. Yumoto H, Yamada M, Shinohara C, Nakae H, Takahashi K, Azakami H, et al. Soluble products from Eikenella corrodens induce cell proliferation and expression of interleukin-8 and adhesion molecules in endothelial cells via mitogen-activated protein kinase pathways. Oral Microbiol Immunol. 2007;22(1):36-45.
69. Roth GA, Moser B, Roth-Walter F, Giacona MB, Harja E, Papapanou PN, et al. Infection with a periodontal pathogen increases mononuclear cell adhesion to human aortic endothelial cells. Atherosclerosis. 2007;190(2):271-81.
70. Pollreisz A, Huang Y, Roth GA, Cheng B, Kebschull M, Papapanou PN, et al. Enhanced monocyte migration and pro-inflammatory cytokine production by Porphyromonas gingivalis infection. J Periodontal Res. 2010;45(2):239-45.
71. Giacona MB, Papapanou PN, Lamster IB, Rong LL, D'Agati VD, Schmidt AM, et al. Porphyromonas gingivalis induces its uptake by human macrophages and promotes foam cell formation in vitro. FEMS Microbiol Lett. 2004;241(1):95-101.
72. Lakio L, Lehto M, Tuomainen AM, Jauhiainen M, Malle E, Asikainen S, et al. Pro-atherogenic properties of lipopolysaccharide from the periodontal pathogen Actinobacillus actinomycetemcomitans. J Endotoxin Res. 2006;12(1):57-64.
73. Yun PL, Decarlo AA, Chapple CC, Hunter N. Functional implication of the hydrolysis of platelet endothelial cell adhesion molecule 1 (CD31) by gingipains of Porphyromonas gingivalis for the pathology of periodontal disease. Infect Immun. 2005;73(3):1386-98.
74. Roth GA, Moser B, Huang SJ, Brandt JS, Huang Y, Papapanou PN, et al. Infection with a periodontal pathogen induces procoagulant effects in human aortic endothelial cells. J Thromb Haemost. 2006;4(10):2256-61.

75. Roth GA, Aumayr K, Giacona MB, Papapanou PN, Schmidt AM, Lalla E. Porphyromonas gingivalis infection and prothrombotic effects in human aortic smooth muscle cells. Thromb Res. 2009;123(5):780-4.
76. Nicu EA, Van der Velden U, Nieuwland R, Everts V, Loos BG. Elevated platelet and leukocyte response to oral bacteria in periodontitis. J Thromb Haemost. 2009;7(1):162-70.
77. Pober JS, Min W, Bradley JR. Mechanisms of endothelial dysfunction, injury, and death. Annu Rev Pathol. 2009;4:71-95.
78. Kuramitsu HK, Qi M, Kang IC, Chen W. Role for periodontal bacteria in cardiovascular diseases. Ann Periodontol. 2001;6(1):41-7.
79. Oksaharju A, Lappalainen J, Tuomainen AM, Pussinen PJ, Puolakkainen M, Kovanen PT, et al. Pro-atherogenic lung and oral pathogens induce an inflammatory response in human and mouse mast cells. J Cell Mol Med. 2009;13(1):103-13.
80. Lindstedt KA, Mäyränpää MI, Kovanen PT. Mast cells in vulnerable atherosclerotic plaques--a view to a kill. J Cell Mol Med. 2007;11(4):739-58.
81. Edfeldt K, Swedenborg J, Hansson GK, Yan ZQ. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation. Circulation. 2002;105(10):1158-61.
82. Xu XH, Shah PK, Faure E, Equils O, Thomas L, Fishbein MC, et al. Toll-like receptor-4 is expressed by macrophages in murine and human lipid-rich atherosclerotic plaques and upregulated by oxidized LDL. Circulation. 2001;104(25):3103-8.
83. Yumoto H, Chou HH, Takahashi Y, Davey M, Gibson FC 3rd, Genco CA. Sensitization of human aortic endothelial cells to lipopolysaccharide via regulation of Toll-like receptor 4 by bacterial fimbria-dependent invasion. Infect Immun. 2005;73(12):8050-9.
84. Bengtsson T, Karlsson H, Gunnarsson P, Skoglund C, Elison C, Leanderson P, et al. The periodontal pathogen Porphyromonas gingivalis cleaves apoB-100 and increases the expression of apoM in LDL in whole blood leading to cell proliferation. J Intern Med. 2008;263(5):558-71.
85. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. Circulation. 2003;108(17):2054-9.

86. Elter JR, Hinderliter AL, Offenbacher S, Beck JD, Caughey M, Brodala N, et al. The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: a pilot trial. Am Heart J. 2006;151(1):47.
87. Seinost G, Wimmer G, Skerget M, Thaller E, Brodmann M, Gasser R, et al. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. Am Heart J. 2005;149(6):1050-4.
88. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. N Engl J Med. 2007;356(9):911-20.
89. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Osnove histologije. 7h ed. Zagreb: Školska knjiga; 1999.
90. Lovrenčić-Huzjan A. Ultrazvučni pregled karotidnih arterija. In: Demarin V, Lovrenčić-Huzjan A, editors. Neurosonologija. Zagreb: Školska knjiga; 2009. p. 41-80.
91. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). Cerebrovasc Dis. 2007;23(1):75-80.
92. Lim TK, Lim E, Dwivedi G, Kooner J, Senior R. Normal value of carotid intima-media thickness--a surrogate marker of atherosclerosis: quantitative assessment by B-mode carotid ultrasound. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21(2):112-6.
93. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. Stroke. 1999;30(4):841-50.
94. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor? Am J Epidemiol. 1994;140(8):669-82.
95. Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, et al. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol. 2001;12(10):2117-24.
96. London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. Nephrol Dial Transplant. 2010;25(12):3815-23.
97. Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. Hypertension. 2005;45(4):592-6.

98. Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM, Webb DJ, Avolio AP, Cockcroft JR. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. Circulation. 2002;105(2):213-7
99. Booth AD, Wallace S, McEniery CM, Yasmin, Brown J, Jayne DR, et al. Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. Arthritis Rheum. 2004;50(2):581-8.
100. McEniery CM, Wilkinson IB. Large artery stiffness and inflammation. J Hum Hypertens. 2005;19(7):507-9.
101. Floege J, Ketteler M. Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant. 2004;19 Suppl 5:59-66.
102. Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, Tasaki N, Okimoto T, et al. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. Circ J. 2005;69(3):259-64.
103. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. Circulation. 2006;113(5):664-70.
104. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. Circulation. 2010;121(4):505-11.
105. Arbes SJ, Slade GD, Beck JD. Association between extent of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack: an analysis of NHANES III Data. J Dent Res. 1999;78(12): 1777–82.
106. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasan RS, Levy D. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. Hypertension. 2004;43(6):1239-45.
107. Persson RE, Hollender LG, Powell VL, MacEntee M, Wyatt CC, Kiyak HA, et al. Assessment of periodontal conditions and systemic disease in older subjects. II. Focus on cardiovascular diseases. J Clin Periodontol. 2002;29(9):803-10.
108. Holm-Pedersen P, Russell SL, Avlund K, Viitanen M, Winblad B, Katz RV. Periodontal disease in the oldest-old living in Kungsholmen, Sweden: findings from the KEOHS project. J Clin Periodontol. 2006;33(6):376-84.

109. Borges-Yáñez SA, Irigoyen-Camacho ME, Maupomé G. Risk factors and prevalence of periodontitis in community-dwelling elders in Mexico. J Clin Periodontol. 2006;33(3):184-94.
110. Buhlin K, Gustafsson A, Ahnve S, Janszky I, Tabrizi F, Klinge B. Oral health in women with coronary heart disease. J Periodontol. 2005;76(4):544-50.
111. Nicholls SJ, Wolski K, Sipahi I, Schoenhagen P, Crowe T, Kapadia SR, et al. Rate of progression of coronary atherosclerotic plaque in women. J Am Coll Cardiol. 2007;49(14):1546-51.
112. Völzke H, Schwahn C, Dörr M, Aumann N, Felix SB, John U, et al. Inverse association between number of teeth and left ventricular mass in women. J Hypertens. 2007;25(10):2035-43.
113. Andriankaja OM, Genco RJ, Dorn J, Dmochowski J, Hovey K, Falkner KL, et al. Periodontal disease and risk of myocardial infarction: the role of gender and smoking. Eur J Epidemiol. 2007;22(10):699-705.
114. Zini A, Sgan-Cohen HD, Marcenes W. Socio-economic position, smoking, and plaque: a pathway to severe chronic periodontitis. J Clin Periodontol. 2011;38(3):229-35.
115. Addo J, Ayerbe L, Mohan KM, Crichton S, Sheldenkar A, Chen R, et al. Socioeconomic status and stroke: an updated review. Stroke. 2012;43(4):1186-91.
116. Abegunde DO, Mathers CD, Adam T, Ortegon M, Strong K. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. Lancet. 2007;370(9603):1929-38.
117. Ramsay SE, Whincup PH, Morris RW, Lennon LT, Wannamethee SG. Are childhood socio-economic circumstances related to coronary heart disease risk? Findings from a population-based study of older men. Int J Epidemiol. 2007;36(3):560-6.
118. Palatini P, Puato M, Rattazzi M, Pauletto P. Effect of regular physical activity on carotid intima-media thickness. Results from a 6-year prospective study in the early stage of hypertension. Blood Press. 2011;20(1):37-44.
119. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontitis-systemic disease associations in the presence of smoking--causal or coincidental? Periodontol 2000. 2002;30:51-60.

120. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. Lancet. 2006;368(9536):647-58.
121. Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to attachment level profiles. J Clin Periodontol. 2001;28(4):283-95.
122. Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, Ho AW, Koch G, Dunford R, et al. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. J Periodontol. 1995;66(1):23-9
123. Johnson GK, Hill M. Cigarette smoking and the periodontal patient. J Periodontol. 2004;75(2):196-209.
124. Erhardt L. Cigarette smoking: an undertreated risk factor for cardiovascular disease. Atherosclerosis. 2009;205(1):23-32.
125. Prasad DS, Kabir Z, Dash AK, Das BC. Smoking and cardiovascular health: a review of the epidemiology, pathogenesis, prevention and control of tobacco. Indian J Med Sci. 2009;63(11):520-33.
126. Persson RE, Kiyak AH, Wyatt CC, Macentee M, Persson GR. Smoking, a weak predictor of periodontitis in older adults. J Clin Periodontol. 2005;32(5):512-7.
127. Holmlund A, Holm G, Lind L. Severity of periodontal disease and number of remaining teeth are related to the prevalence of myocardial infarction and hypertension in a study based on 4,254 subjects. J Periodontol. 2006;77(7):1173-8.
128. Inoue K, Kobayashi Y, Hanamura H, Toyokawa S. Association of periodontitis with increased white blood cell count and blood pressure. Blood Press. 2005;14(1):53-8.
129. Tsakos G, Sabbah W, Hingorani AD, Netuveli G, Donos N, Watt RG, et al. Is periodontal inflammation associated with raised blood pressure? Evidence from a National US survey. J Hypertens. 2010;28(12):2386-93.
130. Safarova AF, Iurtaeva VR, Kotovskaia IuV, Kobalava ZhD. The state of carotid arteries in young men with arterial hypertension. Kardiologiia. 2012;52(3):22-5.
131. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. Circulation. 2001;103(7):987-92.
132. Casiglia E, Tikhonoff V, Mazza A, Pessina AC. Systolic and pulse hypertension. Aging Health. 2005;1(1):85–94.

133. Fox KM, Ferrari R. Heart rate: a forgotten link in coronary artery disease? Nat Rev Cardiol. 2011;8(7):369-79.
134. Balkau B, Deanfield JE, Després JP, Bassand JP, Fox KA, Smith SC Jr, et al. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. Circulation. 2007;116(17):1942-51.
135. Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, Woodward M, Knekt P, et al. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. Arch Intern Med. 2007;167(16):1720-8.
136. Prpić J, Kuis D, Pezelj-Ribarić S. Obesity and oral health--is there an association? Coll Antropol. 2012;36(3):755-9.
137. Linden G, Patterson C, Evans A, Kee F. Obesity and periodontitis in 60-70-year-old men. J Clin Periodontol. 2007;34(6):461-6.
138. Nibali L, D'Aiuto F, Griffiths G, Patel K, Suvan J, Tonetti MS. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. J Clin Periodontol. 2007;34(11):931-7.
139. Wilkinson I, Cockcroft JR. Cholesterol, lipids and arterial stiffness. Adv Cardiol. 2007;44:261-77.
140. Fantin F, Di Francesco V, Rossi A, Giuliano K, Marino F, Cazzadori M, et al. Abdominal obesity and subclinical vascular damage in the elderly. J Hypertens. 2010;28(2):333-9.
141. Lakschevitz F, Aboodi G, Tenenbaum H, Glogauer M. Diabetes and periodontal diseases: interplay and links. Curr Diabetes Rev. 2011;7(6):433-9.
142. Bačić M, Ciglar I, Granić M, Plančak D, Šutalo J. Dental status in a group of adult diabetic patients. Community Dent Oral Epidemiol. 1989;17(6):313-6.
143. Bačić M, Plančak D, Granić M. CPITN assessment of periodontal disease in diabetic patients. J Periodontol. 1988;59(12):816-22.
144. Makita S, Matsui H, Naganuma Y, Abiko A, Tamada M, Nakamura M. Diabetic state as a crucial factor for impaired arterial elastic properties in patients with peripheral arterial disease. Atherosclerosis. 2010;208(1):167-70.

145. Jandinski JJ, Stashenko P, Feder LS, Leung CC, Peros WJ, Rynar JE, et al. Localization of interleukin-1 beta in human periodontal tissue. J Periodontol. 1991;62(1):36-43.
146. Yamazaki K, Nakajima T, Gemmell E, Polak B, Seymour GJ, Hara K. IL-4- and IL-6-producing cells in human periodontal disease tissue. J Oral Pathol Med. 1994;23(8):347-53.
147. Stashenko P, Jandinski JJ, Fujiyoshi P, Rynar J, Socransky SS. Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease. J Periodontol. 1991;62(8):504-9.
148. Mendieta CF, Reeve CM, Romero JC. Biosynthesis of prostaglandins in gingiva of patients with chronic periodontitis. J Periodontol. 1985;56(1):44-7.
149. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. J Periodontol. 2005;76 Suppl 11:2106-15.
150. Rietzschel E, De Buyzere M. High-sensitive C-reactive protein: universal prognostic and causative biomarker in heart disease? Biomark Med. 2012;6(1):19-34.
151. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation. 2003;107(3):499-511.
152. Leivadaros E, van der Velden U, Bizzarro S, ten Heggeler JM, Gerdes VE, Hoek FJ, et al. A pilot study into measurements of markers of atherosclerosis in periodontitis. J Periodontol. 2005;76(1):121-8.
153. Söder PO, Söder B, Nowak J, Jogestrand T. Early carotid atherosclerosis in subjects with periodontal diseases. Stroke. 2005;36(6):1195-200.
154. Cairo F, Castellani S, Gori AM, Nieri M, Baldelli G, Abbate R, et al. Severe periodontitis in young adults is associated with sub-clinical atherosclerosis. J Clin Periodontol. 2008;35(6):465-72.
155. Jogestrand T, Nowak J, Sylven C. Improvement of common carotid intima-media complex measurements by calculating the cross sectional area. J Vasc Invest. 1995;4:193–5.
156. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Grobbee DE, Bots ML. Aortic stiffness and carotid intima-media thickness: two independent markers of subclinical vascular damage in young adults? Eur J Clin Invest. 2003;33(11):949-54.

157. Aminbakhsh A, Mancini GB. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review. Clin Invest Med. 1999;22(4):149-57.

158. Koivistoinen T, Virtanen M, Hutri-Kähönen N, Lehtimäki T, Jula A, Juonala M, et al. Arterial pulse wave velocity in relation to carotid intima-media thickness, brachial flow-mediated dilation and carotid artery distensibility: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study and the Health 2000 Survey. Atherosclerosis. 2012;220(2):387-93.

159. Longo D, Zaetta V, Perkovic D, Frezza P, Ragazzo F, Mos L, et al. Impaired arterial elasticity in young patients with white-coat hypertension. Blood Press Monit. 2006;11(5):243-9.

160. O'Rourke MF, Vlachopoulos C, Graham RM. Spurious systolic hypertension in youth. Vasc Med. 2000;5(3):141-5.

161. Janner JH, Godtfredsen NS, Ladelund S, Vestbo J, Prescott E. Aortic augmentation index: reference values in a large unselected population by means of the SphygmoCor device. Am J Hypertens. 2010;23(2):180-5.

162. Gardner AW, Parker DE. Association between arterial compliance and age in participants 9 to 77 years old. Angiology. 2010;61(1):37-41.

163. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR; ACCT Investigators. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). J Am Coll Cardiol. 2005;46(9):1753-60.

164. Jurašić MJ, Josef-Golubić S, Šarac R, Lovrenčić-Huzjan A, Demarin D. Beta stiffness - setting age standards. Acta Clin Croat. 2009;48(3):253-8.

165. Ide M, Jagdev D, Coward PY, Crook M, Barclay GR, Wilson RF. The short-term effects of treatment of chronic periodontitis on circulating levels of endotoxin, C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6. J Periodontol. 2004;75(3):420-8.

166. Yamazaki K, Honda T, Oda T, Ueki-Maruyama K, Nakajima T, Yoshie H, et al. Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. J Periodontal Res. 2005;40(1):53-8.

167. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. J Dent Res. 2005;84(3):269-73.

168. D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L, Suvan J, Lessem J, Tonetti MS. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. Am Heart J. 2006;151(5):977-84.

8. ŽIVOTOPIS

Ivan Puhar rođen je 8. kolovoza 1981. godine u Zagrebu. Osnovnu školu i opću gimnaziju pohađa i završava u Jastrebarskom. 1999. godine upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Diplomski rad je obranio 2004. godine.

Za svaku godinu dodiplomskog studija nagrađen je Dekanovom nagradom za najuspješnije studente, a za izradu znanstvenog rada 2004. godine nagrađen je Rektorovom nagradom. Tijekom četvrte i pete godine studija urednik je SONDE, lista studenata Stomatološkog fakulteta u Zagrebu.

Od 2007. zaposlen je na Zavodu za parodontologiju Stomatološkog fakulteta kao znanstveni novak na projektu „Sistemni aspekti u etiologiji parodontnih bolesti“ (voditelj prof.dr.sc. Darije Plančak). U razdoblju 2009. - 2010. radi kao suradnik na projektu „Hrvatsko stomatološko nazivlje - HRSTON“ (voditelj dr.sc. Marin Vodanović).

Poslijediplomski doktorski studij upisuje 2006. godine, a 2009. poslijediplomski specijalistički studij. Specijalizaciju iz parodontologije počinje 2009. godine na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Autor je nekoliko znanstvenih i stručnih radova. Aktivno je sudjelovao na međunarodnim i domaćim znanstvenim skupovima i kongresima. Tajnik je Hrvatskog parodontološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora.

Popis objavljenih radova

1. Puhar I, Kapuđija A, Kašaj A, Willershausen B, Zafiropoulos GG, Bošnjak A, Plančak D. Efficacy of electrical neuromuscular stimulation in the treatment of chronic periodontitis. J Periodontal Implant Sci. 2011;41(3):117-22.

2. Puhar I, Lovrenčić-Huzjan A, Šodec-Šimičević D, Strineka M, Božić D, Plančak D. Carotid intima-media thickness in patients with chronic and aggressive periodontitis. Acta Stomatol Croat. 2012;46(4):255-62.

3. Puhar I, Lovrenčić-Huzjan A, Plančak D, Šodec-Šimičević D, Strineka M, Demarin V. Internal carotid occlusion in patient with previous history of periodontitis: a case report. Acta Clin Croat. 2012;51(3):441-4.

4. Plančak D, Puhar I. Periodontal diseases as a risk factor. Rad Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti. Medicinske znanosti. 2012;38: 39-47.

5. Cimerman M, Ivić-Kardum M, Puhar I. Estetika u parodontologiji. Medix. 2011;94/95:300-2.

6. Ledić K, Marinković S, Puhar I, Špalj S, Popović-Grle S, Ivić-Kardum M, Samaržija M, Plančak D. Periodontal Status in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Coll antropol. (2012) (prihvaćen za objavljivanje).

Poglavlje u knjizi

Puhar I, Pavelić B, Breitenfeld D, Hadžić D, Granić R, Grubišić V. Promjene u usnoj šupljini, parodontu - oštećen potporni dio zubala. In: Breitenfeld D, editor. Kad sviranje glazbe boli. Zagreb: Music play; 2009. p. 66-9.

Kongresna priopćenja

1. Puhar I, Lovrenčić-Huzjan A, Šodec-Šimičević D, Strineka M, Badovinac A, Vražić D, Božić D, Illeš D, Plančak D, Demarin V. Arterial elastic properties in chronic periodontitis patients. J Clin Periodontol. 2012;39 Suppl 13:68-9.

2. Puhar I, Lovrenčić-Huzjan A, Plančak D, Šodec-Šimičević D, Strineka M, Demarin V. Arterial stiffness indices in patients with chronic periodontitis. Cerebrovasc Dis. 2011;31 Suppl 1:27.

3. Lončar S, Puhar I, Štrkalj-Ivezić S, Srdjak S, Vražić D, Badovinac A, Božić D. Periodontal status in patient with posttraumatic stress disorder. J Clin Periodontol. 2012;39 Suppl 13:281-2.

4. Kapuđija A, Puhar I, Kašaj A, Zafiropoulos GG. Study of electrical neuromuscular stimulation efficacy in the treatment of chronic periodontitis. J Clin Periodontol. 2009;36 Suppl 9:117-8.

5. Božić D, Badovinac A, Puhar I, Vražić D, Plančak D. Horizontal ridge augmentation utilizing platelet derived growth factor (rhPDGF-BB) and demineralized bovine bone graft without the use of membranes. J Clin Periodontol. 2012; 39 Suppl 13:217.

6. Bradvica I, Badovinac A, Brailo V, Vučičević-Boras V, Božić D, Puhar I, Andabak-Rogulj A, Ladika-Davidović B. Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in patients with chronic and aggressive periodontitis. J Clin Periodontol. 2012;39 Suppl 13:97.

7. Jurčić I, Kuna T, Puhar I, Vražić D, Ivić-Kardum M. Ozone therapy as an adjunctive treatment option in immunologically compromised patient with aggressive periodontitis. J Clin Periodontol. 2012;39 Suppl 13:198.

8. Vražić D, Čimić S, Kraljević-Šimunković S, Puhar I, Božić D, Badovinac A, Plančak D. Impact of occlusal scheme on gingival recession – a pilot study. J Clin Periodontol. 2012;39 Suppl 13:154.

9. Badovinac A, Božić D, Vražić D, Puhar I, Plančak D. Self-Reported Oral Hygiene Habits of Patients Referred to the Periodontist. J Dent Res. 2011;90 Spec Iss A:2714.

10. Božić D, Vražić D, Puhar I, Badovinac A, Plančak D. Hydrogel Containing Type-I Collagen and VEGF in Treating Intrabony Defects. J Dent Res. 2011;90 Spec Iss A:2842.

11. Križan B, Jorgić-Srdjak K, Srdjak S, Puhar I. Periodontal health in patients with fixed prosthesis according to the regularity of supportive periodontal therapy in Zagreb (Croatia). J Clin Periodontol. 2009;36 Suppl 9:114.

12. Ledić K, Plančak D, Puhar I, Samaržija M. Periodontal status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Periodontol. 2009;36 Suppl 9:34.

13. Puhar I, Plančak D, Mikulić V, Spajić R, Božić D. Radiološka evaluacija donjih molara sa zahvaćenim furkacijama. Acta Stomatol Croat. 2008;42(4):381.

14. Puhar I, Badovinac A, Vražić D, Plančak D. Protetski aspekti biološke širine.Acta Stomatol Croat. 2009;43(4):355.

15. Božić D, Badovinac A, Vražić D, Puhar I, Plančak D. Augmentacija bezubog grebena pomoću trombocitnog faktora rasta (rhPDGF-bb) i goveđe demineralizirane kosti. Acta Stomatol Croat. 2011;45(2):149.

16. Božić D, Vražić D, Badovinac A, Puhar I, Plančak D. Terapija intrakoštanog defekta s humanim trombocitnim čimbenikom rasta i beta trikalcijevim fosfatom. Acta Stomatol Croat. 2011;45(2):147.

17. Badovinac A, Vražić D, Puhar I, Božić D, Plančak D. Use of antiseptic mouthwashes in patients reffered to the periodontist. Periodicum Biol. 2010;112 Suppl 1:111.

18. Plančak D, Kapuđija A, Puhar I, Bošnjak A, Kašaj A. Ispitivanje učinkovitosti elektro-neuromuskularne stimulacije u liječenju kroničnog parodontitisa – kliničko randomizirano ispitivanje. Acta Stomatol Croat. 2008;42(4):382.