
Tilheling av periapikale lesjoner hos pasienter med diabetes mellitus behandlet ved Det odontologiske fakultet i Oslo, sammenlignet med en kontrollgruppe



**Masteroppgave av
Frida Witzøe Ulriksen og Arberesha Veliqi
Kull H-12
Våren 2017**

SAMMENDRAG

Formål: Formålet med denne studien var å se om tilheling etter rotbehandling hos diabetikere skiller seg fra tilheling i en frisk kontrollgruppe.

Metode: Fra en jorurnalbase på 4606 pasienter som hadde fått endodontisk behandling i perioden 2008 til 2014 ved Klinikk for allmenn voksen ved Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo, ble pasienter med en diabetes-diagnose registrert og parett til kontroller uten slik diagnose. I alt 54 par tenner med sammenfallende preoperativ diagnose, tanntype, behandlingsform, kjønn og alder ble definert. Røntgenbildene ved behandlingens slutt og ved kontroll ca 1 år eller mer senere ble analysert med hensyn på periapikalstatus (periapikalindeks, PAI) som mål på tilheling. Dessuten ble tennene scorett for teknisk kvalitet på den endodontiske behandlingen. Resultatene ble analysert både på gruppenivå og som sett av individuelle par.

Resultater: Behandlingsresultatet for begge gruppene var gode, med en gjennomsnittlig reduksjon i PAI-score på 0,6 i begge. Det var ingen tydelige eller signifikante forskjeller i tilheling etter rotbehandling mellom diabetes-pasienter og kontroller, verken på gruppenivå eller ved sammenligning i par. Den tekniske kvaliteten av behandlingen var også likartet i de to gruppene, og holdt et høyt nivå når det gjaldt avstand til apeks og homogenitet av rotfyllingen.

Konklusjoner: Resultatene gir ikke holdepunkter for at tilheling etter endodontiske behandling på diabetes-pasienter er annerledes enn hos pasienter uten slik diagnose. Eventuelle negative effekter på tilheling som måtte følge med en diabetesdiagnose, synes ikke å svekke prognosen når behandlingskvaliteten er god.

INNLEDNING

Kronisk apikal periodontitt er en inflammatorisk prosess rundt rotspissen på tenner med en infisert pulpa. Røntgenologisk kjennetegnes en apikal periodontitt av en dråpeformet radioluscent sone med en periodontalspalte som fortaper seg lateralt fra normale områder[1].

Tenner med apikal periodontitt har dårligere prognose for endodontisk behandling enn tenner uten apikal lesjon[2, 3]. Populasjonsstudier fra Vest-Europa og USA viser en prevalens av apikal periodontitt på rotfylte tenner fra ca. 25 til mer enn 50 %[4].

Årsaken til at noen apikale lesjoner persisterer etter rotbehandling er i all hovedsak en infeksjon. Det kan skyldes kontaminasjon av rotkanalsystemet etter brudd i den aseptiske kjeden; eller det kan være mangelfull desinfeksjon med restinfeksjon i ubehandlede rotkanaler som følge av underinstrumentering og/eller utilstrekkelig effekt av irrigasjonsmidlet. Andre faktorer, som systemisk sykdom assosiert med nedsatt immunrespons, kan spille en rolle, for eksempel diabetes mellitus. Diabetes mellitus er en kronisk stoffskiftesykdom som skyldes en redusert eller manglende produksjon av insulin, ofte i kombinasjon med en grad av insulinresistens. Dette påvirker kroppens evne til å bryte ned fett, proteiner og karbohydrater, slik at diabetikere ikke har den samme energiomsetningen som friske personer har[5].

Det er en kjent sammenheng mellom diabetes og forsinket sårtilheling[6]. Ved kronisk hyperglykemi vil man få en ikke-enzymatisk glykosylering av proteiner; dette fører til akkumulering av såkalte avanserte glykerte endeprodukter, AGE. AGE kan ha en rekke negative effekter på celfunksjoner,

blant annet via binding til makrofager og monocytter og ved indusering av oksidativt stress. Binding til monocytter og makrofager fører til økt utskillelse av cytokiner, IL-1beta og TNFalfa. I tillegg vil binding av AGE til endotel gi fortykkelse av karveggen med redusert migrasjon av polymorf nukleære lymfocytter og antistoffer og med dårligere utveksling av oksygen og metabolske avfallsstoffer som et resultat[7].

Kort oppsummert har diabetes følgende virkninger på cellulært nivå[8]: Fibroblaster får nedsatt evne til å produsere kollagen, man får økt degradering på grunn av økt kollagenaseaktivitet, glykosylering og defekt remodelering av eksisterende kollagen. I tillegg endres celfunksjonene til PMN, monocytter og makrofager, med endringer i cytokinproduksjonen. Resultatet er dermed en redusert eller forsinket sårtilheling.

I odontologisk sammenheng er det påvist en klar sammenheng, om enn ikke kausal, mellom marginal periodontitt og diabetes (Jan Lindhe, 2008). Diabetikere er mer disponert for å utvikle periodontitt, og de har et mer aggressivt sykdomsbilde ("Diabetes og tenner,").

Som marginal periodontitt er apikal periodontitt en kronisk infeksjon med en mikroflora kjennetegnet av svært mange bakterietyper, men ofte dominert av gram-negative, anaerobe bakterier. Det er derfor nærliggende å tenke seg at diabetes kan ha en liknende innvirkning på endodontiske infeksjoner. I en systematisk oversiktsartikkel med metaanalyse fra 2016[9] konkluderte man at det er en høyere forekomst av periapikale lesjoner i rotfylte tenner hos diabetespasienter kontra en kontrollgruppe uten diabetes. Det kan derfor se ut som om resultatene av rotbehandling hos diabetikere generelt er mindre vellykket enn hos pasienter uten diabetes. Dette kan skyldes at disse pasientene oftere utvikler lesjoner før behandling, og/eller at tilheling ikke skjer i samme grad.

Det er i denne metaanalysen og i de underliggende studiene bare i liten grad tatt hensyn til periapikalstatus hos denne pasientgruppen før den endodontiske behandlingen begynte. Det var heller ikke kartlagt i disse studiene hvilken kvalitet det var på rotbehandlingen, eller vurdert hvilke tenner som inngikk i analysene. Dette er viktige prognostiske faktorer, som det bør korrigeres for i studier der effekten av en diabetesdiagnose på endodontisk behandlingsresultat skal analyseres.

Formålet med vår studie var å bedømme tilheling etter endodontisk behandling hos diabetikere sammenlignet med en kontrollgruppe uten diabetes. Dette ble gjort som et case-control-studium, og studien er en del av den løpende kvalitetsvurderingen av rotbehandling ved Avdeling for endodonti, Institutt for klinisk odontologi, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo. Tennene i både diabetesgruppen og kontrollgruppen er fulgt opp med kontrollrøntgen og klinisk undersøkelse.

MATERIALE OG METODER

Materialet vårt er hentet fra det elektroniske journalsystemet Salud ved Det odontologiske fakultet og omfatter alle tenner med endodontisk behandling (4607) ved fakultetet i perioden 2008-2014. I denne hovedbasen ble 145 tenner som var assosiert med pasienter med diabetes identifisert. Av disse ble alle som hadde komplette data for rotbehandling og både preoperative og postoperative røntgenbilder, selektert, i alt 87. Fra den samme basen ble tenner som samsvarte med de selekterte

diabetespasient-tennene identifisert etter kriterier gitt i Tabell 1. For seleksjonen av kontrolltenner ble det brukt data innført i det elektroniske pasientjournalssystemet.

For optimalt samsvar ble det identifisert 65 tenner som var matchet til 58 diabetes-tenner, og en videre kvalitetssikring av dataene resulterte i et sett med parede tenner med 54 i hver gruppe. Disse 108 tennene ble da inkludert i studien. Det var ikke 100 % samsvar i alle kriterier, derfor den valgte prioriteringen for utvelgelsen.

Periapikale røntgenbilder av de rotbehandlede tennene ble hentet fra den elektroniske basen ved Fakultetet. Bildene tatt umiddelbart ved avslutning av behandling og ved første kontroll ble valgt for analyse. Gerald Ruiner Torgersen ved IT-seksjonen ved Det odontologiske fakultet i Oslo har utviklet en modifikasjon av et automatisert måle- og analyseverktøy for digitale røntgenbilder[10], og er et tillegg til ImageJ, et åpent billedbehandlingsprogram. Dette gir mulighet for kvalitative og kvantitative, standardiserte scoringer av flere aspekter ved de endodontiske og marginale forholdene. Registreringene ble gjort etter kalibrering av observatørene (AV og FU), som scoret i alt 815 røntgenbilder med denne metoden. Registreringene ble deretter overført til et Excel-dokument for videre analyse. Hver rot i flerrotige tenner får sine egne registreringer. Utvalgskriteriene for den endelige analysen gjorde at 216 av bildene inngikk i dette studiet.

Vedlegg A viser hvilke registreringer som gjøres i programmet, og hvordan registreringene brukes til måling av avstander og vinkler i bildet. I vår bruk av dataene er det fokus på periapikalindeks (PAI)[11], som ble scoret etter kalibrering mot et referansemateriale på 100 tenner (samsvarsverdi: Cohen's kappa=0,66).

Roten med høyest PAI-score på rotfyllingstidspunktet ble brukt i analysene. Dersom flere røtter hadde lik, høy score, ble mesialt lokaliserte røtter (MB for molarer) anvendt. De 54 par av røtter hadde godt samsvar i PAI score og tanngruppe, men fordi den opprinnelige seleksjonen av kontrolltennene ble gjort med data fra journalene, ble noen av PAI-scorene endret i analysene idet den kalibrerte scoringen kunne avvike noe. Kun én tann i diabetes-gruppen var assosiert med diabetes type 1; resten var type 2.

Teknisk kvalitet på behandlingen ble bedømt for hver av gruppene ved måling av apex-til-rotfyllingsavstand og ved bedømmelse av rotfyllingens homogenitet. Den tekniske vanskelighetsgraden ble bedømt ved beregning av Schneider's vinkel[12] som et mål på rotens krumning.

Tabell 2 viser hvilke data som ble brukt for sammenlignende analyser.

Det ble gjort analyser på gruppenivå og i parede sammenligninger på behandlingsresultater målt som utvikling i PAI-score.

Behandlingsresultatet for hver tann ble karakterisert på to måter: Ren suksess ble registrert der PAI score ved kontroll var 1 eller 2; altså hvor det var sannsynlig at tannens apeks ved kontroll var friskt. Fordi tenner med tydelig tegn på apikal periodontitt i røntgenbilde kan ha dårligere prognose, ble tenner med PAI score 3,4 eller 5 studert i en egen analyse. Her ble det registrert om PAI score ved kontroll hadde endret seg fra PAI score ved avsluttet behandling. Det gav en tredeling av resultatene: Bedring (PAI ved kontroll lavere enn PAI ved start); Uforandret (samme PAI score); Forverret (PAI ved kontroll høyere).

RESULTATER

Tabell 3 viser karakteristika for tennene i de to gruppene uten paring.

Det fremgår at gruppene samsvarer perfekt når det gjelder tanntype; det er svært godt samsvar med hensyn PAI-score, godt samsvar for behandlingstype, kjønn og alder. Spesielt er det periapikale utgangspunktet som gjennomsnitt nær identisk; dette er kanskje den viktigste prognostiske faktore.

Tabell 4 viser viktige karakteristika for de to gruppene sammenlignet ved behandlingsslutt og ved kontroll.

Tabell 5 viser resultatene når parede data ble sammenlignet med hensyn på suksess (PAI ved kontroll <3) og relativ forbedring av patologi (PAI>3 ved behandlingens slutt hadde blitt lavere ved kontroll).

DISKUSJON

Målinger av PAI score danner grunnlaget for analysene i dette studiet. Metoden er basert på at bildene som analyseres, sammenlignes med et sett referansebilder som har en histologisk verifisert diagnose. Men det er også usikkerheter knyttet til metoden. Målinger av PAI-score er grunnleggende subjektiv, selv om prinsippene for scoring skal eliminere personlig forutinntatthet. Metoden kan være følsom for variasjoner i billedkvaliteten, noe som også kan være en feilkilde. Dette er imidlertid et problem som er felles for alle røntgenologiske etterundersøkelser.

I resultatene våre ser vi liten eller ingen forskjell i tilheling mellom diabetesgruppen og kontrollgruppen. Dette kan ha sammenheng med at diabetes kan være godt kontrollert hos de fleste pasienter.

Det kan også tenkes at diabetespasienter som er klar over egen sykdom, er mer helsebevisste enn personer i kontrollgruppen. Diabetes medfører en risiko innenfor flere helseaspekter, noe som kan føre til at diabetikere oppsøker lege og tannlege hyppigere enn andre. Hvis diabetikere har en mer gunstig helseatferd enn kontrollgruppen er det en mulighet for at dette kan veie opp for et eventuelt dårligere utgangspunkt når det gjelder infeksjoner og tilheling.

I dag er det ca. 230 000 personer diagnostisert med diabetes i Norge(Diabetesforbundet), men det antas å være et stort antall med diabetes type 2 som ikke er klar over sykdommen sin. Det er vist at diabetespasienter har økt risiko for å få systematiske infeksjoner på grunn av et hyperglykemisk miljø som fører til immundysfunksjon[7]. Derfor kan man også tenke seg at pasienter med diabetes og derav følgende svingninger i blodsukker vil være mer disponert for å få infeksjoner enn andre. Ved kontrollert diabetes bør imidlertid slike svingninger være sterkt redusert.

Gullstandard for vurdering av glykemisk kontroll er målinger av blodglukosenivåer og nivåer glykosylert hemoglobin. I vår studie har vi ikke foretatt slike målinger, og kan dermed ikke skille pasienter med velregulert diabetes fra dem med dårlig regulert diabetes. Man kan derfor ikke med sikkerhet si at resultatene fra denne studien er representative for andre individer med eventuell dårlig regulert diabetes. I en tidlig klinisk studie sammenliknet man tilheling av periapikale lesjoner

hos pasienter med lav plasmaglukose og pasienter med høy plasmaglukose[13]. I gruppen med lav blodglukose fant man etter 30 uker en gjennomsnittlig reduksjon av periradikulære lesjoner på 74%, kontra 48% hos pasienter med en høy blodglukose. Dette viser at kontroll av slike parametere kan være viktig hos pasienter med diabetes mellitus.

Det er tidligere gjort studier lignende vår egen, der resultatene heller ikke viser signifikant forskjell mellom de to gruppene. I en tverrsnittstudie ble det vist en høyere forekomst av apikal periodontitt i ubehandlede tenner hos diabetes type 2-pasienter, men ingen forskjell fra kontrollgruppen når det gjaldt apikal periodontitt i rotfylte tenner[14]. I vår studie korrigerer vi omhyggelig for andre faktorer som kan påvirke behandlingsresultatet. Kontrollgruppen ble definert med tenner som hadde svært like karakteristika som diabetes-gruppen, og målingene av den tekniske kvaliteten av fyllingene viste at disse holdt høy standard. Det kan tolkes slik at den potensielt svekkede tilhelingsevnen hos diabetespasienter ikke kommer til uttrykk når behandlingen er teknisk og biologisk adekvat.

I motsetning til Marottas og våre resultater har flere tidligere studier påvist en forskjell mellom diabetikere og kontrollpersoner når det kommer til apikal patologi. En systematisk oversikt og meta-analyse av Segura-Egea et al.[9] gjennomgikk assosiasjonen mellom diabetes og prevalensen av radiolucente periapikale lesjoner i rotfylte tenner. Materiale fra syv studier ble inkludert, og man så da en signifikant høyere prevalens av periapikale lesjoner på rotfylte tenner hos diabetikere sammenlignet med en kontrollgruppe.

Lignende resultater ble også funnet i en studie av fra 2011[15] hvor 50 pasienter diagnostisert med diabetes type 2 ble sammenlignet med likt antall pasienter uten diabetes. Her ble det funnet apikal periodontitt på 46% av rotfylte tenner hos diabetespasienter mot 24% hos kontrollgruppen. Denne studien hadde likhetstrekk med vår, men kontrollgruppen var bare valgt på grunnlag av alder og kjønn, uten hensyn til tann- og sykdomsspesifikke variabler, som er korrigerer for i vårt studium.

KONKLUSJONER

Vi sammenlignet resultatene av endodontisk behandling av 54 tenner hos pasienter med en diabetesdiagnose med en nøye tilordnet kontrollgruppe. Apikal tilheling etter behandling var nær identisk for de to gruppene. Uavhengige målinger av kvaliteten på utført arbeid viste at behandlingen var av god teknisk kvalitet. Eventuelle negative effekter på tilheling som måtte følge med en diabetesdiagnose, synes ikke å svekke prognosen når behandlingskvaliteten er god.

TAKK

Vi ønsker å rette en stor takk til vår veileder Dag Ørstavik ved avdeling for endodonti, Det odontologiske fakultet i Oslo, for god veiledning og konstruktive tilbakemeldinger.

Takk til Mona Martinussen og Gerald R. Torgersen for uvurderlig hjelp til innsamling og sortering av kliniske og røntgenologiske data for dette studiet.

REFERANSER

1. Ørstavik, D. and T.A. Larheim, *Radiology of Apical Periodontitis*, in *Essential Endodontology: Prevention and Treatment of Apical Periodontitis*, D. Ørstavik and T.R. Pitt Ford, Editors. 2008, Wiley: Oxford, U.K. p. 197-234.
2. Kerekes, K. and L. Tronstad, *Long-term results of endodontic treatment performed with a standardized technique*. J Endod, 1979. **5**(3): p. 83-90.
3. Sjögren, U., et al., *Factors affecting the long-term results of endodontic treatment*. J Endod, 1990. **16**(10): p. 498-504.
4. Friedman, S., *Expected Outcomes in the Prevention and Treatment of Apical Periodontitis*, in *Essential Endodontology: Prevention and Treatment of Apical Periodontitis*, D.P.F. Ørstavik, T.R., Editor. 2008, Wiley: Oxford, U.K. p. 408-469.
5. Hebert, S.L. and K.S. Nair, *Protein and energy metabolism in type 1 diabetes*. Clin Nutr, 2010. **29**(1): p. 13-7.
6. Almeida, M.E., et al., *Hyperglycemia reduces integrin subunits alpha v and alpha 5 on the surface of dermal fibroblasts contributing to deficient migration*. Mol Cell Biochem, 2016. **421**(1-2): p. 19-28.
7. Casqueiro, J., J. Casqueiro, and C. Alves, *Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis*. Indian J Endocrinol Metab, 2012. **16 Suppl 1**: p. S27-36.
8. Lindhe, J. and T. Karring, *Clinical periodontology and implant dentistry*. 2008, Oxford: Blackwell Munksgaard, a Blackwell Publishing company.
9. Segura-Egea, J.J., et al., *Association between diabetes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis*. Clin Oral Investig, 2016. **20**(6): p. 1133-41.
10. Preus, H.R., et al., *A new digital tool for radiographic bone level measurements in longitudinal studies*. BMC Oral Health, 2015. **15**: p. 107.
11. Ørstavik, D., K. Kerekes, and H.M. Eriksen, *The periapical index: a scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis*. Endod Dent Traumatol, 1986. **2**(1): p. 20-34.
12. Schneider, S.W., *A comparison of canal preparations in straight and curved root canals*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, 1971. **32**(2): p. 271-5.
13. Cheraskin, E. and W.M. Ringsdorf, Jr., *The biology of the endodontic patient. 3. Variability in periapical healing and blood glucose*. J Oral Med, 1968. **23**(3): p. 87-90.
14. Marotta, P.S., et al., *Type 2 diabetes mellitus and the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in an adult Brazilian population*. J Endod, 2012. **38**(3): p. 297-300.
15. Lopez-Lopez, J., et al., *Periapical and endodontic status of type 2 diabetic patients in Catalonia, Spain: a cross-sectional study*. Journal of Endodontics, 2011. **37**(5): p. 598-601.

TABELLER

Tabell 1. Samsvarskriterier for seleksjon av kontrolltenner, med fallende prioritet.

1. Preoperativ periapikaldiagnose (PAI-score, ref.)
2. Tanngruppe (fortenner; premolarer; molarer)
3. Behandlingsform (vitalkasus; primærinfiserte tenner; revisjoner)
4. Aldersgruppe (<45; 45-54; 55-64; 65-74; >74)
5. Kjønn

Deskriptorene ble hentet fra innførslene i Salud, og er ikke kvalitetssikret ut over muntlig instruksjon i utfylling av data for pasientbehandling

Tabell 2 Grunndata for analyse

<i>Salud:</i>	<i>Røntgenanalysene:</i>
Tanngruppe	PAI-score ved behandlingens slutt
Behandlingsform	Rotfyllingens avstand til apex
Alder	Forekomst av inhomogeniteter i rotfyllingen
Kjønn.	Schneider's vinkel
	PAI-score ved kontroll

Table 3. Karakteristika for tennene i studiet.

		Diab	Ctrl
Behandlingsform %	Vital	41	31
	Infisert	35	39
	Revisjon	24	30
Aldersgruppe %	<45	17	26
	45 to 54	20	26
	55 to 64	26	19
	65 to 74	28	24
	<74	9	6
Kjønn %	Mann	59	63
	Kvinne	41	37
Tanntype %	Fortenner	28	28
	Premolarer	26	26
	Molarer	46	46
PAI-score ved start %	1	11	11
	2	35	43
	3	52	39
	4	2	7
	5	0	0
PAI-score ved start	Gjennomsnitt	2,4	2,4
	Standardavv.	0,72	0,79

Tabell 4. Variabler ved tennene vurdert i røntgenbildene tatt ved behandlingsslutt og ved kontroll.

Variabel	Verdi	Diabetes-gruppe		Kontrollgruppe	
		Ved slutt	Ved kontroll	Ved slutt	Ved kontroll
PAI-score %	1	11	39	11	46
	2	35	41	43	31
	3	52	20	39	22
	4	2	0	7	0
	5	0	0	0	0
PAI-score	Gjennomsnitt	2,4	1,8	2,4	1,8
	Standardavv.	0,72	0,8	0,79	0,75
Rotkurvatur	Average	14,1	13,5	14,7	12,6
	Stdev	9,42	10,6	10,3	8,56
Apex distanceAvstand til apex	Gjennomsnitt	1,5	1,6	1,3	1,2
	Standardavv.	0,85	0,89	0,71	0,62
Homogenitet	Inhomogen	41	20	28	20
Størrelse av GP	Gjennomsnitt	0,6	0,6	0,6	0,6
	Standardavv.	0,14	0,18	0,15	0,17
Tid til kontroll	Gjennomsnitt		529		427
	Standardavv.		370		222

Tabell 5. Resultater av parede sammenligninger

Best i paret	PAI<3 ved kontroll	Bedring fra PAI345 ved start
K best i paret	9	14
Ingen forskjell	37	6
D best i paret	8	9