

# 劑量與效應反應的統合分析之應用：以血糖值與牙周病間的關係為例

謝宗穎 呂雅媛 杜裕康\*

**目標：**使用劑量與效應反應的統合分析之方法來檢視血糖值與牙周病風險之間的劑量與效應關係。**方法：**本研究使用三種資料庫：Pubmed、Medline、Embase進行系統性文獻回顧以搜尋血糖值與牙周病之間證據，最後進入統合分析部分之文獻為23篇。在統合分析部分，先是以傳統統合分析方法探討高血糖為牙周病的危險因子，接著使用Greenland和Longnecker的廣義最小平方法，進行劑量與效應反應的統合分析。**結果：**高血糖為牙周病的危險因子，而血糖值與牙周病風險之間存在著劑量與效應非線性關係。隨著血糖值的上升，牙周病的風險增加；而當血糖值上升至一個程度(血糖值約為160 mg/mL)時，牙周病風險會趨於平緩，藉由劑量與效應反應的統合分析結果顯示並沒有一個血糖值範圍對於牙周病是安全的。**結論：**以劑量與效應反應的統合分析探討血糖值與牙周病間的關係，發現血糖值與牙周病間確實存在著劑量與效應的關聯性，對於糖尿病患的照護亦應特別重視口腔保健並定期追蹤及檢查。(台灣衛誌 2015；34(5)：521-533)

**關鍵詞：**血糖值、糖尿病、牙周病、統合分析

## 前 言

隨著人口老化和生活型態及飲食方式改變，近年來糖尿病已高居國人十大死因前四名[1]。糖尿病與牙周病之間有著交互影響的關聯性，糖尿病患者因為尿液中過量體液喪失、對感染反應的改變、微血管的變化等，容易改變免疫系統以及化學傳遞因子的反應，進而影響牙周組織的復元機制，使得糖尿病患者容易患有口腔併發症，例如：牙齦炎、牙周病、根尖周圍腫脹等；而牙周病

通常伴有牙周感染的發炎現象，發炎現象會影響胰島素抵抗機制以及葡萄糖動力學機制，進而影響血糖控制的穩定性，使得牙周病患者容易患有糖尿病[2,3]。

近年來，系統性文獻回顧與統合分析在實證醫學上應用的非常廣泛，研究者透過明確的方法進行完整的文獻搜尋，再利用適當的統計學技巧來結合這些研究，得到一個統合的結果，換句話說，系統性文獻回顧可以說是一個提煉證據的過程，而統合分析則是在完成系統性文獻回顧之後的分析技術層面。在流行病學上，有許多研究對於劑量與效應之間的關係做了很多的探討，像是欲了解藥物劑量在哪一個單位時能夠達到最大效益且最符合成本考量[4]，例如：降血壓藥物與血壓之間的關係或是降血糖藥物與血糖之間的關係；又或者對某一疾病的風險與疾病危險因子之間的關係感到興趣，例如：血糖與牙周病之間的關係、飲酒與食道癌之

國立台灣大學公共衛生學院流行病學與預防醫學研究所

\*通訊作者：杜裕康

聯絡地址：台北市中正區徐州路17號

E-mail: yukangtu@ntu.edu.tw

投稿日期：104年1月20日

接受日期：104年7月17日

DOI:10.6288/TJPH201534104010



間的關係等等，以上稱為「劑量與效應反應」。

本研究的目的是針對血糖值和牙周病風險之間的關聯進行系統性文獻回顧以探討兩者之間是否存在著劑量效應的關係，過去文獻曾指出第二型糖尿病的人其牙周病的盛行率高於無第二型糖尿病的人[5]，亦清楚地指出相關牙周病患者的疾病嚴重程度受到其糖尿病的時間長短、血糖值、糖化血蛋白質等的影響[6]，然而在文獻當中尚未對血糖和牙周病風險之間可能存在的劑量效應關係做過探討。

### 材料與方法

文獻搜尋的過程當中以關鍵字 periodontal disease, disease, periodontal, diabetes, glucose 並搭配布林邏輯(Boolean logic)的技巧像是“or”以及“and”的使用，在 Pubmed、Medline、Embase 資料庫利用關鍵字串(((periodontal disease) or (disease) or (periodontal)) and ((diabetes) or (glucose))) 進行文獻搜尋，文獻發表期間為1958年至2014年，總共搜尋到517篇關於血糖值與牙周病間的關係之文獻。此外，我們亦有透過圖書館文獻快遞、圖書館期刊紙本、寫信給第一作者等方式來取得無法從電子資料庫下載之文獻，以確保資料的可用性及完整性。

針對這517篇文獻的標題以及摘要快速地進行第一次的篩選，以檢視是否符合本研究的主題。在第一次篩選被選入的文獻當中所報告的牙周病至少會測量一排的牙齒其囊袋深度(pocket depth)、牙周附連喪失(attachment loss)等資訊；而關於血糖的測量則是選入有報告飯前血糖值、飯後血糖值或是糖化血蛋白(HbA1c)。

在第一階段的快速篩選當中，我們藉由文獻標題以及摘要中排除出該篇文獻的準則為：該篇文獻是一篇回顧文獻、試驗的對象不是人類、主要的結果是口中的細菌數、主題非報告血糖與牙周病之間的關係。

接著進入第二階段－全文檢視的文獻數量共有147篇，依符合我們所探討主題－

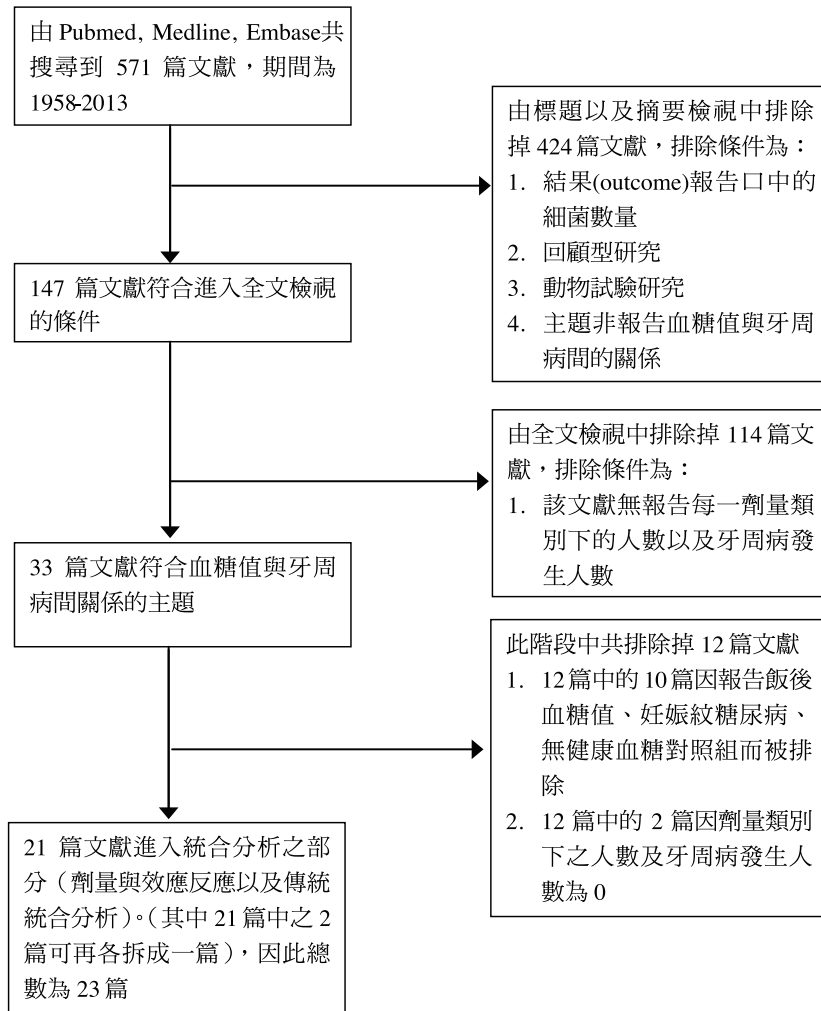
「血糖值與牙周病之間的關係」為前提，其文獻有報告不同血糖值層級之下的分組人數共有33篇文獻。

在第三階段針對統合分析再度排除了12篇文獻，而最後能進入第三個階段劑量與效應反應之統合分析的文獻有21篇，排除原因為文獻提供的是飯後血糖值、妊娠期糖尿病、無健康血糖層級對照組。而在最終納入分析的21篇文獻當中有2篇文獻，其分別針對糖尿病患者血糖控制的好壞以及有無吃檳榔的習慣進行分組探討，因此可各拆成2篇，意即在最後進行統合分析的文獻數為23篇，文獻萃取的流程圖於圖一中呈現。

關於統計分析的部分共分為兩個階段：第一階段的分析為使用傳統統合分析來進行最高血糖組比上最低血糖組其牙周病風險的勝算比，以確認高血糖值是否為牙周病風險的危險因子；第二階段的分析則是使用劑量與效應反應的統合分析探討血糖值與牙周病風險間之劑量與效應關係。

當進行「劑量與效應反應的統合分析」時，必須搜集到的每一篇文獻所報告之不同血糖值層級對應牙周病的效應(例如：log relative risk或log odds ratio)以統合出血糖值與效應之間的線性(非線性)關係。因此，研究者在收集文獻時所報告的資料型態應似表一的報告形式。

表一為納入分析的文獻與其分析的資料型態，舉Taylor文獻為例，每一暴露類別所對應的為不同血糖值層級，文獻需報告每一暴露類別下的分組人數以及相對應的效應(log odds ratio)和相對應效應之標準誤，另外根據美國糖尿病協會所提供的血糖轉換公式[7]，將文獻所報告的糖化蛋白值統一轉換成血糖值mg/mL(assign glucose)，接著依每一層級設定一平均蛋白血糖值(assign glucose)。在劑量與效應反應的統合分析主題上，所有的暴露類別均會與一基準組進行比較(通常會將無暴露的設定為基準組，亦即文獻報告的最低血糖層級會為基準組)，因為有些研究報告多組不同血糖值層級，這代表著暴露類別與暴露類別的勝算比之間須考量相關性的問題。相關



圖一 血糖與牙周病之間的關係其資料萃取流程圖

性的問題在Greenland以及Longnecker所提出「generalized least square (GLS)」的方法中，利用各層級分組人數做估計[8]。以下我們簡單介紹GLS模型，最小平方迴歸「ordinary least square (OLS)」的統計模型可寫成

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_p x_{ip} + \varepsilon_i, i=1 \dots n \quad (\text{式一})$$

其中 $y$ 是依變數(dependent variable)又稱為被解釋變數， $x$ 是自變數(independent variable)又稱為解釋變數， $\beta_0, \dots, \beta_p$ 是迴歸係數(regression coefficient)， $\varepsilon_1, \dots, \varepsilon_n$ 為真實線性關係中的誤差項。

OLS迴歸模型其誤差項必須符合幾個假設：第一個為所有誤差項均服從常態分配，其平均值為0、變異數為固定值，亦即： $\varepsilon_{i|i.d.} \sim N(0, \sigma^2)$ ，在統計上稱為均質性(homoscedasticity)；第二個則是誤差項與誤差項之間為獨立，而此兩項假設均於劑量與效應反應的統合分析上有所抵觸。GLS為了顧及到各試驗變異數不均質以及各試驗暴露類別之間效應具有相關性的問題，使用GLS方法時，首先會先算出各試驗兩兩暴露類別其對應結果之間的相關係數，再透過相關係數得到兩兩暴露類別其對應結果之間的共變異數。

表一 研究樣本基本資料

Author et al.	Year	logor	selogor	No. of cases	No. of controls	Type of study	original glucose categories	Assigned glucose
Taylor [11]	1996	0.00	0.00	17	55	case-control	HbA1c < 9%	154
	1996	1.53	0.57	10	7	case-control	HbA1c ≥ 9%	177
Tomita [12]	2002	0.00	0.00	2	26	case-control	FPG < 126 mg/dL	108
	2002	1.47	0.82	10	30	case-control	FPG ≥ 126 mg/dL	182
Tsai [13]	2002	0.00	0.00	240	3,601	case-control	FPG ≤ 126 mg/dL	108
	2002	0.44	0.28	33	299	case-control	FPG >126 and HbA1c ≤ 9	182
Tsai [13]	2002	0.00	0.00	240	3,601	case-control	FPG ≤ 126 mg/dL	108
	2002	1.06	0.37	30	140	case-control	FPG >126 and HbA1c >9	182
Saito [14]	2004	0.00	0.00	439	230	case-control	FPG < 110 mg/dL	97
	2004	0.47	0.19	144	47	case-control	110 ≤ FPG < 126	103
	2004	0.88	0.27	83	18	case-control	FPG ≥ 126 mg/dL	137
Diaz-Romero [15]	2005	0.00	0.00	20	37	case-control	HbA1c ≤ 6.5%	110
	2005	1.02	0.37	42	28	case-control	HbA1c > 6.5%	170
Campus [16]	2005	0.00	0.00	125	16	case-control	FPG ≤ 7.8 mmol	120
	2005	-0.25	0.43	61	10	case-control	FPG > 7.8 mmol	169
Saito [17]	2006	0.00	0.00	82	49	case-control	FPG < 110 mg/dL	95
	2006	0.66	0.42	29	9	case-control	110 ≤ FPG < 126	118
	2006	0.37	0.48	17	7	case-control	FPG ≥ 126 mg/dL	142
Leung [18]	2008	0.00	0.00	34	10	case-control	HbA1c < 6.5%	120
	2008	0.22	0.45	72	17	case-control	6.5% to 7.9%	160
	2008	0.97	0.56	54	6	case-control	HbA1c > 8%	223
Gonzalez-Guevara [19]	2008	0.00	0.00	24	75	cross-sectional	FPG <130 mg/dL	108
	2008	2.28	0.33	75	24	cross-sectional	FPG >130 mg/dL	182
Leung [20]	2008	0.00	0.00	55	98	case-control	FPG < 7 mmol/L	108
	2008	0.61	0.21	153	155	case-control	FPG ≥ 7 mmol/L	182
Wang [5]	2009	0.00	0.00	3,256	8,290	case-control	FPG < 110 mg/dL	97
	2009	0.17	0.17	83	178	case-control	110 ≤ FPG < 126	103
	2009	0.48	0.14	123	193	case-control	FPG ≥ 126 mg/dL	137
Preshaw [21]	2010	0.00	0.00	13	47	corss-sectional	No DM	97
	2010	0.77	0.37	42	70	cross-sectional	HbA1c ≤ 7%	132
	2010	0.36	0.44	15	38	cross-sectional	7 < HbA1c < 8.5	175
	2010	0.28	0.47	11	30	cross-sectional	HbA1c ≥ 8.5	240
Zadik [22]	2010	0.00	0.00	40	657	case-control	FPG <100	90
	2010	0.72	0.37	10	80	case-control	100 ≤ FPG < 126	113
Gomes-Filho [23]	2011	0.00	0.00	75	206	cross-sectional	No DM (<126)	108
	2011	-0.34	0.31	16	62	cross-sectional	DM (>126)	182
Das [24]	2011	0.00	0.00	39	1,334	case-control	FPG <140 mg/dL	110
	2011	1.45	0.18	144	1,155	case-control	FPG ≥ 140 mg/dL	170
Awuti [25]	2012	0.00	0.00	385	487	case-control	FPG < 126 mg/dL	108
	2012	1.36	0.25	68	22	case-control	FPG ≥ 126 mg/dL	182
Botero [26]	2012	0.00	0.00	30	29	case-control	FPG < 126 mg/dL	88.98
	2012	1.09	0.39	49	16	case-control	FPG ≥ 126 mg/dL	167.7



表一 研究樣本基本資料(續)

Author et al.	Year	logor	selogor	No. of cases	No. of controls	Type of study	original glucose categories	Assigned glucose
Hodge [27]	2012	0.00	0.00	23	89	cross-sectional	HbA1c < 5.9%	103
	2012	-0.98	0.65	3	31	cross-sectional	5.9<=HbA1c<=7.5	160
	2012	0.37	0.29	46	123	cross-sectional	HbA1c> 7.5%	206
Javed [28]	2013	0.00	0.00	7	20	case-control	FBGL < 100 mg/dL	80.1
	2013	2.44	0.67	20	5	case-control	100<=FBGL<126	119.5
Javed [28]	2013	0.00	0.00	4	13	case-control	FBGL < 100 mg/dL	81.6
	2013	1.95	0.76	13	6	case-control	100<=FBGL<126	108.2
Susanto [29]	2012	0.00	0.00	43	89	case-control	FPG < 126 mg/dL	111
	2012	1.41	0.28	67	34	case-control	FPG >= 126 mg/dL	209
Kim [6]	2013	0.00	0.00	5	21	case-control	FPG < 140 mg/dL	120
	2013	1.52	0.57	26	24	case-control	140 to 199	170
	2013	2.25	0.59	34	15	case-control	FPG >= 200 mg/dL	220

Orsini[4]等人基於GLS的概念在Stata中建立'glst'指令，讓研究者得以透過此指令來統合所收集到的文獻進而探討劑量與效應之間的關係。在(式一)當中以OLS方法求得迴歸係數 $b=[\beta_0, \beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p]$ 可利用下列矩陣式可求得[9]

$$b=(X'X)^{-1}X'y \quad (\text{式二})$$

而GLS方法求迴歸係數則為下列矩陣式

$$b=(X'V^{-1}X)^{-1}X'V^{-1}y \quad (\text{式三})$$

從(式二)到(式三)可以得知，GLS方法求迴歸係數會多考量一個矩陣

$$V = \begin{bmatrix} V_1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & V_j \end{bmatrix} \quad V_j = \begin{bmatrix} \sigma_{12}^2 & \cdots & \sigma_i^2 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma_i^2 & \cdots & \sigma_{ij}^2 \end{bmatrix}$$

矩陣為不為零的區集對角矩陣，每一個對角元素由各試驗暴露類別和基準組其對應結果之間的變異數和共變異數所組成，因此使用GLS方法估計迴歸係數，兩兩暴露類別其對應結果的相關性便會被納入考量。

Orsini等人將GLS方法撰寫成Stata統計軟體的一個程序[4]，根據Greenland等人提出的作法[7]，假設劑量與效應之間為線性關係。但在流行病學上，劑量與效應之間的關係不完全都是線性的，因此Orsini等人繼

而提出具有彈性的“restricted cubic splines”模型[10]，將劑量與效應之間的關係延伸至非線性以進行統合估計。“splines”的作法是在觀察值的範圍內選取節點(knots)，在節點與節點之間以線性或非線性曲線連結起來；而“cubic splines”的作法則是在節點與節點之間以三次方的曲線加以連結；至於“restricted cubic splines”的作法則是假設第一個節點之前和最後一個節點之後為直線，其他節點與節點之間以三次方的曲線加以連結。

有關“restricted cubic splines”模型作法乃在劑量上取q個節點(knots) $t_1, \dots, t_q$ ，然後計算出q-1個splines  $Z=(Z_1, \dots, Z_{q-1})$ ，並利用估計出的q-1個splines做為新的解釋變數去做出劑量與效應之間的非線性關係。而此模型與“cubic splines”最大的差別，也是Orsini等人認為此模型具有彈性的地方在於：(1)此模型假設 $t_1$ 以前以及 $t_q$ 以後的關係為線性，(2)相鄰的knots之間為分段的三次方多項式(cubic polynomials)，亦即q-1個splines是用來估計非線性片段的斜率。當研究者欲確立劑量與效應之間為非線性關係，會將資料執行spline轉換後進行模型配適，根據所設定的knots數，測試spline的顯著性，若非線性項為統計上顯著，則會認定劑量與效應之間為非線性關係。

當有些研究所報告暴露層級不多的時候，Orsini等人建議採用“pool-first”的做法，“pool-first”的做法是將所有的文章所報告的不同暴露類別置入在同一模型中，直接對效應(log relative risk或log odds ratio)與劑量間的關係以GLS方法進行合併，有學者將這種作法稱為“one-stage”，Greenland與Longnecker、Orsini等人[8,10]，說明了使用“pool-first”的作法優點在於具有彈性以及方便性。

此外，由於本研究資料所收集到的文獻均為病例對照研究或是世代研究，對於非隨機分派的文獻進行文獻的品質評估，本研究所使用的評估工具為Newcastle-Ottawa Scale (NOS)，其評估的面向共分為三大類：(1)文獻分組的選擇，(2)組與組之間的比較，(3)病例對照研究上的暴露探討或是世代研究上的結果探討，共計8道題目。在統計分析的部分，本研究所有的分析皆是在統計軟體Stata13版下執行。

## 結 果

依據相關關鍵字進行文獻搜尋，總共搜尋到517篇關於血糖值與牙周病之間關係的文獻，本研究進行系統性文獻回顧共搜尋萃取出21篇文獻報告關於血糖值與牙周病間的關係。將21篇研究以Newcastle-Ottawa Scale (NOS)量表來針對病例對照研究以及世代研究進行文獻品質的評估，確保非隨機分派研究能符合一定品質水準，評估結果於表二。而此21篇中之其中2篇可再各拆成2篇，因而共有樣本數為23篇[5,6,11-29]之文獻進行統合分析。表一當中呈現的是此筆資料中23篇文獻的研究樣本基本資料，有其發表的年份、第一作者、病例組與對照組人數、文獻類型、暴露類別之間相對應的效應，以及根據根據美國糖尿病協會所提供的血糖轉換公式[8]，將資料中文獻所報告的糖化血蛋白值統一轉換成血糖值mg/mL。

圖二及圖三所呈現的為使用傳統統合分析所得到的結果。首先，圖二的作法為

取每個文獻所報告之最高暴露類別(最高血糖層級)比上最低的暴露類別(最低血糖層級)所統合得到的勝算比結果，為一個固定效應模型。從圖二中可得到統合的勝算比為2.37(信賴區間為2.12-2.64)，代表著血糖高的人其患有牙周病的勝算是血糖低的人其患有牙周病的勝算的2.37倍，亦即高血糖為牙周病的危險因子。另外，我們也可以從圖二 $I^2=77.3\%$ 中看到，代表異質性有偏高的情況，由於收集到的文獻均為觀察性研究，每篇文獻對於血糖的測量、牙周病的測量與定義其標準皆不會一致，而容易造成異質性的產生。

接著，圖三亦是使用傳統統合分析去配適一個統合的結果，與圖二不同的是，圖三顯示的為隨機效應模型所統合得到的血糖與牙周病勝算之間的森林圖，作法同樣為取每個文獻所報告最高暴露類別(最高血糖層級)比上最低的暴露類別(最低血糖層級)所統合得到的勝算比為2.61(信賴區間為2.00-3.41)，代表著血糖高的人其患有牙周病的勝算是血糖低的人其患有牙周病的勝算的2.61倍，亦即高血糖為牙周病的危險因子，所得到的結論與圖二中的固定效應模型一致。

最後，圖四是使用Orsini等人於[4]提出的restricted cubic spline模型來配適此筆血糖值與牙周病的資料，對血糖值取3個knot會得到2個splines，並估計此2個splines來繪製血糖與牙周病之間的非線性關係。圖四的短虛線表示當血糖值與牙周病間的關係為線性時的關係圖；而實線則代表兩之間的關係為非線性時的曲線圖，而長虛線則為實線之95%信賴區間。從圖四可以得知每上升1 mg/mL的血糖，所得到牙周病的勝算比是增加的，亦即隨著血糖值的上升，牙周病的風險亦是增加的趨勢，而血糖值高達到160 mg/mL，患有牙周病的風險有趨緩的現象。此外，從圖四亦發現到當血糖值越高，其95%信賴區間亦愈寬，這意味著血糖值愈高伴隨著患有牙周病的勝算比的不確定性也就愈大。

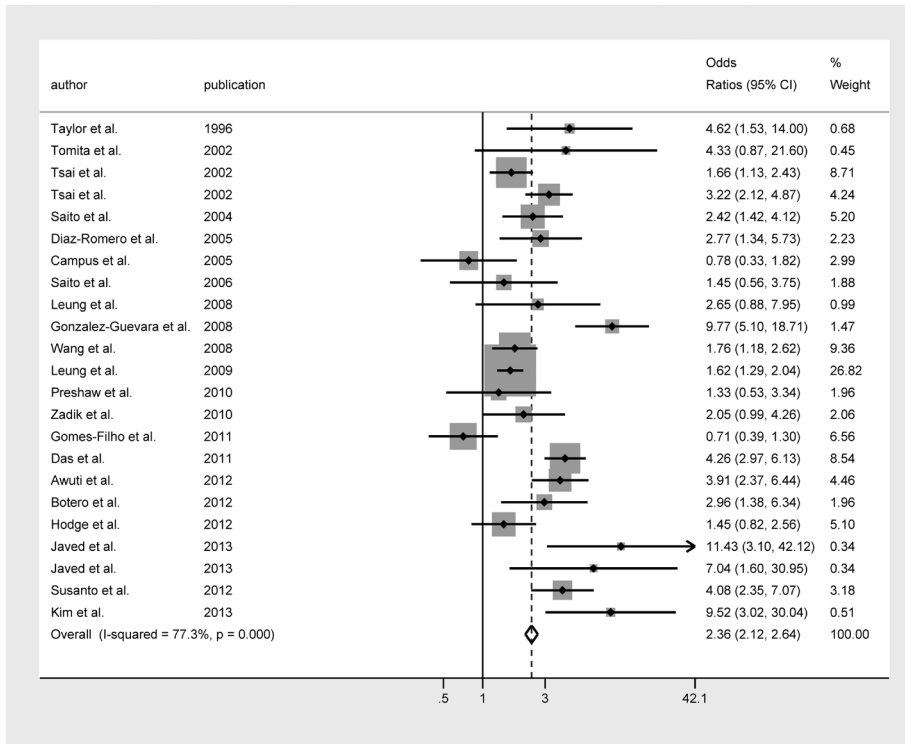
表二 Newcastle-Ottawa Scale (NOS)量表評估結果

Question	The case definition adequate	Selection of the cases	Selection			Comparability			Exposure	
			Representativeness	Selection of Controls	Definition of Controls	Select the most important factor	Select the any additional factor	Ascertainment of exposure	Same method of ascertainment for cases and controls	Non-Response rate
Taylor [11]	yes, with independent validation	obviously representative series of cases	hospital	no description of source	Age	BMI	secure record	yes	non respondents described	
Tomita [12]	yes, with independent validation	obviously representative series of cases	hospital	no description of source	N/A	N/A	secure record	yes	non respondents described	
Tsai [13]	yes, with independent validation	obviously representative series of cases	hospital	no description of source	Age	No. of teeth	secure record	yes	non respondents described	
Saito [14]	yes, with independent validation	obviously representative series of cases	community	no history of disease	Age	Sex	secure record	yes	non respondents described	
Diaz-Romero [15]	yes, with independent validation	obviously representative series of cases	hospital	no description of source	Periodontitis	Oral hygiene	secure record	yes	non respondents described	
Campus [16]	yes, with independent validation	obviously representative series of cases	hospital	no history of disease	N/A	N/A	secure record	yes	non respondents described	
Saito [17]	yes, with independent validation	obviously representative series of cases	hospital	no description of source	N/A	N/A	secure record	yes	non respondents described	
Leung [18]	yes, with independent validation	obviously representative series of cases	hospital	no history of disease	Sex	Age	secure record	yes	non respondents described	
Gonzalez-Guevara [19]	yes, with independent validation	obviously representative series of cases	community	no history of disease	Sex	Age	secure record	yes	non respondents described	
Leung [20]	yes, with independent validation	obviously representative series of cases	hospital	no history of disease	Age	Sex	secure record	yes	non respondents described	

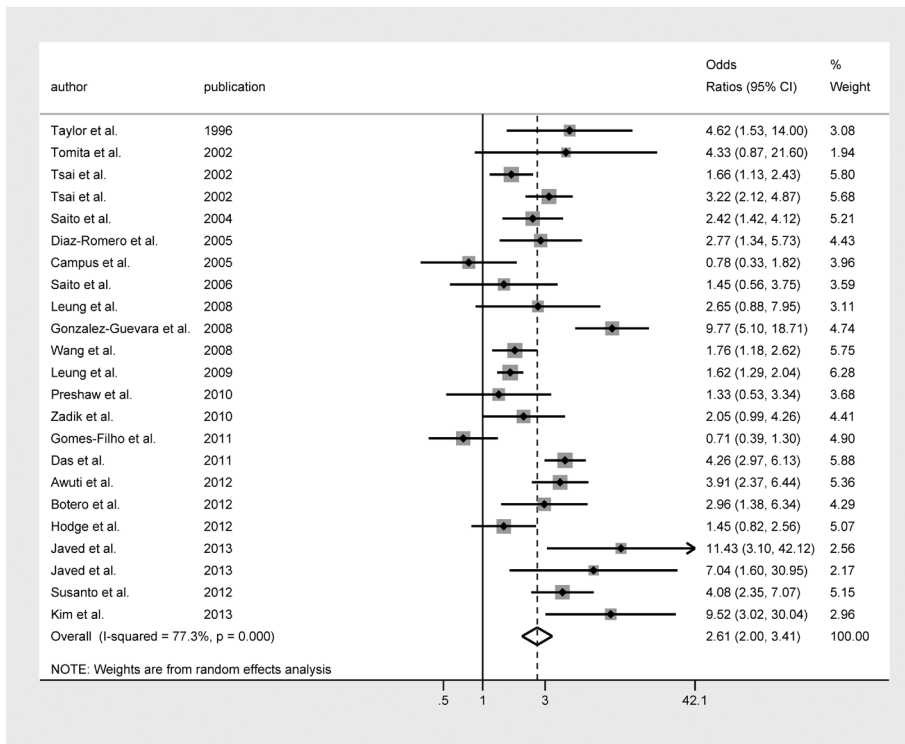
表二 Newcastle-Ottawa Scale (NOS)量表評估結果(續)

Question	Selection			Comparability			Exposure		
	The case definition adequate	Representativeness of the cases	Selection of Controls	Definition of Controls	Select the most important factor	Select the any additional factor	Ascertainment of exposure	Same method of ascertainment for cases and controls	Non-Response rate
Wang [5]	yes, with independent validation	obviously representative series of cases	community	no history of disease	Age	Sex	secure record	yes	non respondents described
Preshaw [21]	yes, with independent validation	obviously representative series of cases	community	no history of disease	Age	Sex	secure record	yes	non respondents described
Zadik [22]	yes, with independent validation	obviously representative series of cases	no description	no description of source	N/A	N/A	secure record	yes	non respondents described
Gomes-Filho [23]	yes, with independent validation	obviously representative series of cases	hospital	no history of disease	Age	Sex	secure record	yes	non respondents described
Das [24]	yes, with independent validation	obviously representative series of cases	hospital	no description of source	Age	Sex	secure record	yes	non respondents described
Awuti [25]	yes, with independent validation	obviously representative series of cases	community	no history of disease	Sex	Age	secure record	yes	non respondents described
Botero [26]	yes, with independent validation	obviously representative series of cases	hospital	no description of source	Smoking	N/A	secure record	yes	non respondents described
Hodge [27]	yes, with independent validation	obviously representative series of cases	hospital	no description of source	Age	Sex	secure record	yes	non respondents described
Javed [28]	yes, with independent validation	obviously representative series of cases	community	no history of disease	Age	gutka chewing	secure record	yes	non respondents described
Susanto [29]	yes, with independent validation	obviously representative series of cases	hospital	no description of source	Age	Sex	secure record	yes	non respondents described
Kim [6]	yes, with independent validation	obviously representative series of cases	hospital	no history of disease	Age	Sex	secure record	yes	non respondents described

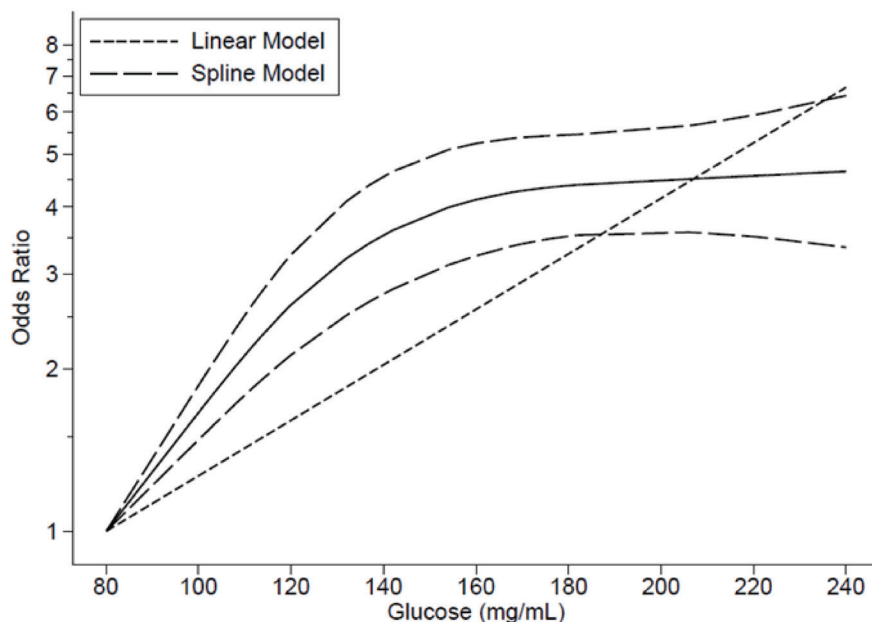




圖二 血糖與牙周病關係(高血糖比上低血糖)的森林圖(固定效應模型)



圖三 血糖與牙周病關係(高血糖比上低血糖)的森林圖(隨機效應模型)



圖四 血糖與牙周病勝算關係的劑量與效應曲線圖

## 討 論

在研究當中，除了得到高血糖為牙周病的危險因子之外，緊接著使用劑量與效應反應的統合分析方法進行分析，探討血糖與牙周病之間的線性(非線性)關係。透過劑量與效應反應的統合分析的結果發現血糖與牙周病之間的關係確實為正向的非線性關係，當血糖值越高患有的牙周病風險越高，根據分析結果發現，並沒有一個血糖值範圍對於牙周病是安全的，意即血糖這個因子對於牙周病的控制是個值得關切的重要議題，這表示在臨床上，對於預防牙周病的政策，除了推廣牙周本身的健康保健，關注暴露於高危險血糖值範圍的人，也該被納為預防決策的方針，像是糖尿病患者，應特別重視口腔保健並定期檢查。

在執行劑量與效應反應的統合分析時，其暴露量(暴露血糖值)實際上為文獻報告暴露類別(不同血糖層級)的平均值或者中位數，而此數據並非所有收集到的文獻均會提供，造成研究者必須自行去猜測該類別的暴露平均值或者暴露中位數，而勢必會造成一

些估計上的誤差。舉例來說，假設第一組暴露類別為<100、第二組為100-200、第三組為>200，研究者在進行第二組的猜測時還能從上下界推估其平均值為150來代替，但在第一組與第三組情況下，無法得知最大值或是最小值時推估其平均值便有困難。經由換算後，有提供血糖值層級大於200 mg/mL的文獻數相當少，這使得血糖值愈高分析結果的不確定性也就愈大，雖然本研究推估的原則是以其他文獻有報告相似的暴露範圍的平均值或中位數來代替沒有提供此值的文獻，若有數個參考值則選用病人族群最近似者作為推估依據。因此如何能有效的制定一套準則或公式去填補此遺失值以降低估計誤差是研究可進一步研究的方向。

另外，本研究使用“pool-first”的做法，無法計算到不同研究之間的變異(也就是組間變異)，因此僅能得到一個固定效應模型。而關於效應與劑量間統合分析的研究，大部分收集到的文獻為觀察性研究，存在異質性的現象是顯而易見的，因此使用隨機效應模型加以配適更能符合資料的實際狀況，這就是所謂“pool-last”的做法。

若使用"pool-last"的作法，每一篇文獻所報告的暴露類別至少要3類以上，因為當研究者要在劑量與效應之間配適非線性曲線，會用到兩個或兩個以上的劑量項(splines)來估計非線性的部份，而2個splines變項為最少的設定。這樣一來至少需要3個觀測值來進行估計，而這項條件將造成在文獻收集時的難度與限制。本研究實際收集到的文獻大多只有報告兩個類別，造成我們只能基於"pool-first"的架構來進行統合分析，因而只能得到固定效應模型。而本研究另外針對暴露類別至少有報告3類以上的文獻進行劑量與效應反應的統合分析，雖然分析的文獻數大幅銳減，但劑量與效應反應之間的關係仍保有一樣的趨勢，代表著即使有文獻所報告暴露類別數不足的情況，但分析結果仍相當穩健。

在進行劑量與效應的統合分析時，每個文獻必須報告每一個暴露類別的治療組(或有病)以及對照組(或沒病)人數，來計算出暴露類別與暴露類別其對應之結果(log odds ratio)的變異數與共變異數矩陣，如此才能考量同一文獻所報告各個勝算比之間的相關性。而此限制代表著研究者在進行系統性文獻回顧時，僅能讓有提供每個暴露類別下的分組人數之文獻進入統合分析，使得有些因為沒有報告暴露類別各組人數的相關文獻而被剔除，這造成了選擇性偏誤(selection bias)。因此如何將沒有報告暴露類別各組人數的相關文獻納入統合分析，使得結果更具完整性，是本研究將分析方法延伸的下一個目標。

本研究從劑量與效應反應的統合分析的結果發現血糖與牙周病之間確實為正向的非線性關係，意即血糖值與牙周病間的確存在著劑量與效應的關聯性，因此對暴露於高危險血糖值情況的人，像是糖尿病患，其照護上應特別重視口腔保健並定期追蹤及檢查。

## 致 謝

本研究感謝科技部研究計畫「重複測量資料的統合分析方法學：以牙周病治療為

例」(計畫編號：NSC101-2314-B-002-197-MY2)以及「網絡統合分析模型：轉譯、方法學發展和模型驗證」(計畫編號：MOST 103-2314-B-002-032-MY3)之補助。

## 參考文獻

1. 衛生福利部中央健康保險署：全民健康保險醫療品質資訊公開網。http://www.nhi.gov.tw/mqinfo/Content.aspx?List=1&Type=DM。引用 2015/04/17。  
National Health Insurance Administration, Ministry of Health and Welfare, R.O.C. (Taiwan). The National Health Insurance medical quality information disclosure website. Available at: http://www.nhi.gov.tw/mqinfo/Content.aspx?List=1&Type=D. Accessed April 17, 2015. [In Chinese]
2. 長庚紀念醫院：牙科部衛教專欄。https://dental.cgmh.org.tw/cgmh/info\_detail.jsp?ifid=148。引用 2015/04/17。  
Chang Gung Memorial Hospital. The Dentistry Department's health education column. Available at: https://dental.cgmh.org.tw/cgmh/info\_detail.jsp?ifid=148. Accessed April 17, 2015. In Chinese.
3. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontology* 2000 2007;**44**:127-53. doi:10.1111/j.1600-0757.2006.00193.x.
4. Orsini N, Bellocco R, Greenland S. Generalized least squares for trend estimation of summarized dose-response data. *Stata J* 2006;**6**:40-57.
5. Wang TT, Chen TH, Wang PE, et al. A population-based study on the association between type 2 diabetes and periodontal disease in 12,123 middle-aged Taiwanese (KCIS No. 21). *J Clin Periodontol* 2009;**36**:372-9. doi:10.1111/j.1600-051X.2009.01386.x.
6. Kim EK, Lee SG, Choi YH, et al. Association between diabetes-related factors and clinical periodontal parameters in type-2 diabetes mellitus. *BMC Oral Health* 2013;**13**:64. doi:10.1186/1472-6831-13-64.
7. American Diabetes Association. Diabetes Pro-estimated Average Glucose, eAG. Available at: http://www.diabetes.org/. Accessed January 20, 2015.
8. Greenland S, Longnecker MP. Methods for trend estimation from summarized dose-response data, with applications to meta-Analysis. *Am J Epidemiol* 1992;**135**:1301-9.
9. 謝宇：迴歸分析。初版。台北：五南圖書出版股份有限公司，2013。

- Xie Y. Regression Analysis. 1st ed., Taipei: Wu-Nan Book Inc, 2013. [In Chinese]
10. Orsini N, Li R, Wolk A, Khudyakov P, Spiegelman D. Meta-analysis for linear and nonlinear dose-response relations: examples, an evaluation of approximations, and software. *Am J Epidemiol* 2011;**175**:66-73. doi:10.1093/aje/kwr265.
11. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, et al. Severe periodontitis and risk for poor glycémie control in patients with non- insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1996;**67**(10 Suppl):1085-93. doi:10.1902/jop.1996.67.10s.1085.
12. Tomita NE, Chinellato LE, Pernambuco RA, Lauris JR, Franco LJ. Periodontal conditions and diabetes mellitus in the Japanese-Brazilian population. *Rev Saude Publica* 2002;**36**:607-13. [In Portuguese: English abstract]
13. Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol* 2002;**30**:182-92. doi:10.1034/j.1600-0528.2002.300304.x.
14. Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, et al. The severity of periodontal disease is associated with the development of glucose intolerance in non-diabetics: the Hisayama study. *J Dent Res* 2004;**83**:485-90. doi:10.1177/154405910408300610.
15. Diaz-Romero RM, Casanova-Roman G, Beltran-Zuniga M, Belmont-Padilla J, Mendez JD, Avila-Rosas H. Oral infections and glycemic control in pregnant type 2 diabetics. *Arch Med Res* 2005;**36**:42-8. doi:10.1016/j.arcmed.2005.01.002.
16. Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G. Diabetes and periodontal disease: a case-control study. *J Periodontol* 2005;**76**:418-25. doi:10.1902/jop.2005.76.3.418.
17. Saito T, Murakami M, Shimazaki Y, Matsumoto S, Yamashita Y. The extent of alveolar bone loss is associated with impaired glucose tolerance in Japanese men. *J Periodontol* 2006;**77**:392-7. doi:10.1902/jop.2006.050061.
18. Leung WK, Movva LR, Wong MC, Corbet EF, Siu SC, Kawamura M. Health behavior, metabolic control and periodontal status in medically treated Chinese with type 2 diabetes mellitus. *Ann R Australas Coll Dent Surg* 2008;**19**:102-10.
19. Gonzalez-Guevara MB, Linares-Vieyra C, Rodríguez-de Mendoza LE. Prevalence of buccal lesions on type 2 diabetes mellitus. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008;**46**:237-45. [In Spanis: English abstract]
20. Leung WK, Siu SC, Chu FC, et al. Oral health status of low-income, middle-aged to elderly Hong Kong Chinese with type 2 diabetes mellitus. *Oral Health Prev Dent* 2008;**6**:105-18.
21. Preshaw PM, de Silva N, McCracken GI, et al. Compromised periodontal status in an urban Sri Lankan population with type 2 diabetes. *J Clin Periodontol* 2010;**37**:165-71. doi:10.1111/j.1600-051X.2009.01519.x.
22. Zadik Y, Bechor R, Galor S, Levin L. Periodontal disease might be associated even with impaired fasting glucose. *Br Dent J* 2010;**208**:E20. doi:10.1038/sj.bdj.2010.291.
23. Gomes-Filho IS, Freitas Coelho JM, da Cruz SS, et al. Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. *J Periodontol* 2011;**82**:969-78. doi:10.1902/jop.2010.100511.
24. Das M, Upadhyaya V, Ramachandra SS, Jithendra KD. Periodontal treatment needs in diabetic and non-diabetic individuals: a case-control study. *Indian J Dent Res* 2011;**22**:291-4. doi:10.4103/0970-9290.84307.
25. Awuti G, Younusi K, Li L, Upur H, Ren J. Epidemiological survey on the prevalence of periodontitis and diabetes mellitus in Uyghur adults from rural Hotan area in Xinjiang. *Exp Diabetes Res* 2012;**2012**:758921. doi:10.1155/2012/758921.
26. Botero JE, Yepes FL, Roldan N, et al. Tooth and periodontal clinical tttachment loss are associated with hyperglycemia in patients with diabetes. *J Periodontol* 2012;**83**:1245-50. doi:10.1902/jop.2012.110681.
27. Hodge PJ, Robertson D, Paterson K, Smith GL, Creanor S, Sherriff A. Periodontitis in non-smoking type 1 diabetic adults: a cross-sectional study. *J Clin Periodontol* 2012;**39**:20-9. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01791.x.
28. Javed F, Tenenbaum HC, Nogueira-Filho G, et al. Periodontal inflammatory conditions among gutka chewers and non-chewers with and without prediabetes. *J Periodontol* 2013;**84**:1158-64. doi:10.1902/jop.2012.120390.
29. Susanto H, Nesse W, Dijkstra PU, et al. Periodontal inflamed surface area and C-reactive protein as predictors of HbA1c: a study in Indonesia. *Clin Oral Investig* 2012;**16**:1237-42. doi:10.1007/s00784-011-0621-0.

## Application of dose-response meta-analysis to the relation between glucose and periodontal disease

TSUNG-YING HSIEH, YA-YUAN LU, YU-KANG TU\*

**Objectives:** The aim of the study was to undertake a systematic review and dose response meta-analysis to evaluate the relationship between glucose levels and the risk of periodontal disease. **Methods:** We first carried out an electronic search of three databases: Pubmed, Medline, Embase, to examine the relation between glucose and periodontal disease. In total, 517 studies were identified. After screening titles and abstracts, we retrieved the full texts of 147 articles, with 23 articles included in the meta-analysis. We first undertook a traditional meta-analysis on the risk of developing periodontal disease between subjects with high or low glucose levels. The generalized least squares method proposed by Greenland and Longnecker was then used for the dose-response meta-analysis. **Results:** People with a high glucose level were more likely to have suffered periodontal diseases than those with a low glucose level (odds ratio 2.61, Confidence interval: 2.00 to 3.41). The dose-response meta-analysis showed that glucose level had a non-linear relation with the risk of periodontal disease. When glucose level reached 160 mg/dl, the risk of developing periodontal disease gradually reached a plateau. Our meta-analysis suggested that there is no safe level of glucose for periodontal disease. **Conclusions:** Our dose-response meta-analysis found a nonlinear relation between glucose level and an increased risk of periodontal disease. Diabetic patients should pay attention to oral health care and receive regular oral examination. (*Taiwan J Public Health*. 2015;**34**(5):521-533)

**Key words:** *glucose, diabetes, periodontal disease, meta-analysis*

---

Institute of Epidemiology and Preventive Medicine, College of Public Health, National Taiwan University, No. 17, Xu-Zhou Rd., Zhongzheng Dist., Taipei, Taiwan, R.O.C.

\* Correspondence author. E-mail: yukangtu@ntu.edu.tw

Received: Jan 20, 2015 Accepted: Jul 17, 2015

DOI:10.6288/TJPH201534104010