

Wybrane czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych a zapalenie przyzębia — otyłość, nadciśnienie tętnicze

Selected risk factors for cardiovascular diseases and periodontitis — obesity, hypertension

Summary

Periodontitis is one of the most common disease of humans. Many studies have shown that periodontitis may be an important risk factor for cardiovascular disorders.

In the article, the impact of periodontitis on selected risk factors for cardiovascular disorders (obesity, hypertension) has been described, on the basis of recent literature. It seems that there are some mutual and not fully understood interdependencies between periodontitis, waist circumference (WC) and hypertension.

The debate about whether periodontitis is a risk factor correlated with other risk factors for cardiovascular disorders is interesting, but not resolved.

key words: periodontitis, obesity, hypertension

Arterial Hypertension 2011, vol. 15, no 5, pages 317–321.

W licznych badaniach ostatniej dekady oceniano związku pomiędzy zapaleniem przyzębia a chorobami serca, takimi jak ostre zespoły wieńcowe (ACS, *acute coronary syndrome*). Udowodniono, że u osób z przewlekłym stanem zapalnym przyzębia ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca jest wyższe niż u osób ze zdrowym przyzęciem. Należy wspomnieć o prospektywnych badaniach kohortowych prowadzonych przez De Stefano [1], z których wynika, że częstość występowania choroby wieńcowej

zwiększa się 25–72% w zależności od wieku osób, u których występowała choroba przyzębia. Grupa badawcza liczyła 9760 osób. Uczestnicy pozostawali pod kontrolą lekarską przez 17 lat. Oceniano śmiertelność i/lub hospitalizację z powodu ACS. Pozwoliło to wyciągnąć wniosek, że ryzyko występowania choroby wieńcowej u osób z chorobą przyzębia zwiększa się o 25% w porównaniu z osobami ze zdrowym przyzęciem i wzrasta do 72% w grupie mężczyzn poniżej 50. roku życia. Ryzyko występowania chorób sercowo-naczyniowych u osób palących tytoń, ze współistniejącą zaawansowaną chorobą przyzębia, wzrasta 8-krotnie [2].

Podłożem patofizjologicznym ACS jest pęknięcie blaszki miażdżycowej, poprzedzone jej destabilizacją. Czynnikiem zapalnym powodującym destabilizację blaszki mogą być patogeny bakteryjne oraz ich toksyny, produkty fagocytozy i mediatory zapalne, uwalniane w kaskadzie reakcji immunologicznych w organizmie. Zapalenie przyzębia jest przyczyną miejscowego wzrostu mediatorów zapalnych (interleukina-1 [IL-1], interleukina-6 [IL-6], czynnik martwicy nowotworów [TNF- α , *tumor necrosis factor- α*] i prostaglandyna E2 [PGE2, *prostaglandin E2*]), jak również wzrostu stężenia cytokin zapalnych w surowicy (IL-6, TNF- α , białko C-reaktywne [CRP, *C-reactive protein*] i fibrynogen) [3]. Stężenie CRP i fibrynogenu w surowicy jest współzależne ze stopniem nasilenia choroby przyzębia.

Z przedstawionych wyników badań można wysunąć wniosek, że udział procesów zapalnych przyzębia w inicjowaniu i przebiegu zmian patologicznych w układzie sercowo-naczyniowym jest bardzo

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Renata Górską
Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia IS WUM
ul. Miodowa 18, 00–246 Warszawa
tel./faks: (22) 831 21 36; e-mail: sluzowki@o2.pl

 Copyright © 2011 Via Medica, ISSN 1428–5851

prawdopodobny. *Periodontitis* jest powszechnie występującą przewlekłą chorobą zapalną i może stanowić niezależny czynnik ryzyka dla powstawania chorób sercowo-naczyniowych, który podlega modyfikacji poprzez zapobieganie i ich leczenie. Należy pamiętać, że wszystkie główne czynniki ryzyka występowania choroby niedokrwiennej serca można modyfikować. Wykazano, że zwalczanie tych czynników zmniejsza umieralność i chorobowość [4]. Jednak wyniki badań opublikowanych w ciągu ostatnich miesięcy zmuszają środowisko naukowe do spojrzenia na zapalenie przyzębia nie tylko jako na modyfikowalny czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca, ale również jako stan pozostający w ścisłej korelacji z innymi czynnikami ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych, ze szczególnym uwzględnieniem otyłości i nadciśnienia tętniczego. Okazuje się, że pomiędzy *periodontitis* a otyłością typu centralnego i nadciśnieniem istnieją pewne zależności. Mamy więc do czynienia z sytuacją, w której kilka czynników ryzyka tej samej jednostki chorobowej wpływa na siebie wzajemnie, wykazując różnego rodzaju korelacje i powiązania.

Wiele badań epidemiologicznych sugeruje istnienie korelacji pomiędzy otyłością a zapaleniem przyzębia. W badaniach prowadzonych w Japonii przez Saito i wsp. [5], w badaniach prowadzonych w Stanach Zjednoczonych pod kierownictwem Al-Zahrani [6] oraz w pracach w Brazylii Dalla Vecchia i wsp. [7] potwierdzono istnienie takiej zależności [5–7]. Al-Zahrani zaobserwował, że otyłość, której towarzyszył wysoki wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) oraz odvodu pasa (WC, *waist circumference*), jest związana ze zwiększonym ryzykiem zapalenia przyzębia u młodych dorosłych pomiędzy 18. a 34. rokiem życia. Z drugiej strony w większości badań o tej tematyce prowadzonych w Europie nie potwierdzono istnienia takiego związku — w pracach prowadzonych w Finlandii, którymi objęto 2841 pacjentów, nie wykazano istnienia korelacji pomiędzy otyłością a schorzeniami przyzębia wśród młodych dorosłych (30–40 rż.) [8]; odwrotna zależność pomiędzy BMI a utratą przyczepu łącznotkankowego (CAL, *clinical attachment loss*) i pozytywna zależność pomiędzy krwawieniem z dziąseł (BOP, *bleeding on probing*) a BMI zostały zaobserwowane w badaniach prowadzonych w Danii pod kierownictwem Kongstad [9]. Wydaje się, że korelacje występujące pomiędzy otyłością a zapaleniem przyzębia w znacznym stopniu są determinowane przez rasę, a także obszar geograficzny. Dokładny mechanizm potencjalnych zależności pozostaje nieokreślony. Wyniki prac Saito sugerują, że adipocyty wydzielają substancję bioaktywną, adipocytokinę, która może powodować uszkodzenie tkanek przyzębia w mechanizmie bezpośrednim [10].

Ostatnie doniesienia na ten temat pochodzą z Korei. W badaniach prowadzonych przez Eun-Jin, Bo-Hyoung i Kwang-Hak [11] wzięło udział 4246 osób, które zostały wyłonione wśród uczestników krajowego projektu *the Fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey* (KNHANES 2007). Uczestnicy zostali objęci badaniem ankietowym, które dotyczyło statusu socjoekonomicznego, stanu zdrowia i zachowań prozdrowotnych, a następnie zostali poddani badaniu periodontologicznemu. Ponadto wykonano pomiary antropometryczne — BMI i WC. Stan przyzębia określano przy użyciu wskaźnika *community periodontal index of treatment needs* (CPITN). Uzyskane wyniki były zaskakujące. Dokładna analiza danych wykazała brak zależności pomiędzy BMI a zapaleniem przyzębia. Wśród pacjentów z BMI ≥ 25 skorygowany iloraz szans (*adjusted odds ratio*) wystąpienia zapalenia przyzębia wynosił 0,991 (0,806–1,220). Zaobserwowano natomiast bardzo wyraźną korelację pomiędzy otyłością centralną (brzuszną) a *periodontitis*. Wśród pacjentów z otyłością anerooidalną skorygowany iloraz szans wystąpienia zapalenia przyzębia wynosił 1,358 (1,003–1,839). Głównym wnioskiem, który można wysunąć z tych badań, jest to, że ludzie z otyłością typu centralnego są bardziej narażeni na wystąpienie i progresję schorzeń przyzębia, a wysokie WC może być wykorzystane jako miernik służący do określenia dokładnej korelacji pomiędzy tymi dwoma czynnikami ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych. Wymaga to jednak przeprowadzenia dalszych perspektywnych badań kohortowych.

Kwestia związku zapalenia przyzębia z profilem lipidowym osocza pozostaje bardzo kontrowersyjna. Wyniki opublikowanych prac nie są spójne. Jednak wyniki badań D’Aiuto i wsp. z 2008 roku wykazują jednoznacznie, że leczenie przyzębia wpływa na spadek stężenia cholesterolu frakcji LDL [12]. W badaniu uczestniczyło 13 994 osób. Badano interakcje między zespołem metabolicznym a schorzeniami przyzębia. Częstość występowania zespołu metabolicznego wynosiła: 18%, 34% i 37%, odpowiednio dla osób ze zdrowym przyzęciem, ze średnio zaawansowanym zapaleniem przyzębia i z zaawansowanym zapaleniem przyzębia. W badaniach wykazano, że osoby powyżej 45. roku życia z zaawansowaną chorobą przyzębia są 2,31 bardziej podatne na wystąpienie zespołu metabolicznego niż osoby ze zdrowym przyzęciem.

Profesor dr hab. Tomasz Guzik, laureat nagrody Fundacja na rzecz Nauki Polskiej, autor projektu „Rola układu odpornościowego w mechanizmie nadciśnienia tętniczego oraz dysfunkcji naczyniowej — poszukiwania nowych strategii leczenia nadciś-

nienia”, wskazał na istotne znaczenie układu immunologicznego w patogenezie nadciśnienia tętniczego. W czasie rozwoju nadciśnienia powstają neoantygeny, czyli zmodyfikowane własne cząsteczki organizmu, które mogą stymulować aktywację układu odpornościowego, zwłaszcza limfocytów T. Do modyfikacji własnych białek mogą prowadzić: stres oksydacyjny (nadprodukcja wolnych rodników tlenowych) i czynniki pronadciśnieniowe (sól kuchenna, angiotensyna II [AT II]). Neoantygeny powstające w naczyniach lub nerkach mogą być głównym aktywatorem limfocytów T i mogą prowokować ich udział w nadciśnieniu. Na powierzchni limfocytów pojawiają się cząsteczki związane z ich aktywacją (np. CCR5, receptory dla chemokiny wydzielanej przez nerki i naczynia). Limfocyty T, które dostały się do tłuszczu naczyniowego, są następnie aktywowane przy współdziałaniu neoantygenów i inicjują stan zapalny, który w konsekwencji prowadzi do miażdżycy i nadciśnienia. Jednak istnieje także druga możliwość — do aktywacji limfocytów T mogą się przyczyniać różne procesy zapalne. Jednym z częstszych źródeł drażnienia limfocytów T jest zapalenie przyzębia.

W pracach prowadzonych przez dr med. Martę Cześnikiewicz-Guzik z Instytutu Stomatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego wykazano, że przewlekła aktywacja limfocytów T typu Th1 (produkujących interferon- γ [IFN- γ]) powoduje występowanie nadciśnienia i zaawansowanej dysfunkcji naczyniowej już na wczesnym etapie przez stany patologiczne rozwijające się w przyzębiu. Badania prowadzono na myszach, u których indukowano nadciśnienie wlewem AT II. Autorzy wykazali, że wstępne wywołanie aktywacji limfocytów T za pomocą czynnika swoistego, którym były antygeny *Porphyromonas gingivalis* sprzężone z adiuwantem, prowadzi do nasilenia dysfunkcji śródbłonna zależnej od AT II. Dodatkowo dochodzi do indukcji nadciśnienia tętniczego. Oba procesy były związane z naciekami zapalnymi okolonaczyniowymi, złożonymi głównie z limfocytów T. Aktywacja limfocytów T po szczepieniu antygenami *Porphyromonas gingivalis* znacząco zwiększyła ciśnienie krwi u myszy w odpowiedzi na podanie AT II (1553 v. 1342 mm Hg w kontroli; $p < 0,001$) [13]. We wnioskach autorzy podali, że odpowiedź immunologiczna może prowadzić do zwiększenia się wrażliwości organizmu na pronadciśnieniowe działanie AT II. Z kolei samo nadciśnienie jest wywołane aktywacją limfocytów T, które infiltrują naczynia krwionośne, co prowadzi do upośledzenia funkcji śródbłonna.

Wyniki badań prowadzonych w Brazylii pod kierownictwem Vieira [14], dotyczące pacjentów z roz-

poznaną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, zwróciły uwagę na związek pomiędzy zapaleniem przyzębia a nadciśnieniem tętniczym u tych pacjentów. Hipercholesterolemia rodzinna (FH, *familial hypercholesterolemia*) jest jednostką uwarunkowaną genetycznie, wywołaną mutacją genu receptora LDL. Homozygotyczna FH wiąże się z bardzo dużym stężeniem cholesterolu całkowitego (TC) (najczęściej 18–31 mmol/l, 700–1200 mg/dl) i rozwojem miażdżycy we wczesnym dzieciństwie. W postaci heterozygotycznej (hFH, *heterozygous familial hypercholesterolemia*), w której połowa cząsteczek receptora LDL pozostaje aktywna, stężenie TC jest niższe (9–13 mmol/l, 350–500 mg/dl), a miażdżycza występuje później (u mężczyzn w 4. lub 5. dekadzie życia, u kobiet 10 lat później) [4]. Choć podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL jest głównym czynnikiem odpowiadającym za powikłania naczyniowe u tych pacjentów, nie wyjaśnia to jednak występowania wszystkich wczesnych powikłań. Badania Vieira dotyczyły oceny zapalenia przyzębia jako modyfikowalnego czynnika ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych u chorych z hFH. Badaniem objęto 79 pacjentów z hFH, u których nie obserwowano żadnych chorób sercowo-naczyniowych. Analizowano związek *periodontitis* z prędkością fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*), oceną grubości kompleksu błona wewnętrzna–błona środkowa tętnicy szyjnej (IMT, *carotid artery intima-medial thickness*) oraz mediatorów zapalnych w osoczu. Po wykonaniu dokładnego badania periodontologicznego uczestników podzielono na 2 grupy: z zaawansowanym zapaleniem przyzębia (co najmniej 3 punkty z CAL \geq 7 mm i co najmniej 1 PD \geq 5 mm w przestrzeniach międzyzębowych) oraz z łagodnym zapaleniem przyzębia. Dokładna analiza wyników wykazała silny związek pomiędzy zaawansowanym zapaleniem przyzębia a ciśnieniem tętniczym rozkurczowym (DBP, *diastolic blood pressure*). Osoby z zaawansowaną chorobą przyzębia były bardziej narażone na wystąpienie wysokiego DBP (*odds ratio*: 3,1; 95% CI: 1,1 to 8,5; $p = 0,03$) [14]. Z drugiej strony nie znaleziono istotnej korelacji pomiędzy zapaleniem przyzębia a wielkością ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*). Na podstawie opublikowanych wyników można przypuszczać, że zapalenie przyzębia może zwiększać ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z hFH. Podstawowe znaczenie w leczeniu chorych z hipercholesterolemią ma określenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, a następnie jego zminimalizowanie poprzez zmianę przyzwyczajeń dietetycznych i stylu życia, wyeliminowanie wszystkich czynników ryzyka oraz leczenie zmniejszające stężenie lipidów.

Zapalenie przyzębia może stymulować wystąpienie nadciśnienia również poprzez bakterie płytki nazębnej poddziąsłowej, te zależności badał Desvarieux [15]. Od 653 uczestników projektu zebrano 4553 próbki poddziąsłowej płytki nazębnej (osoby dorosłe, bez zawału/udaru w wywiadzie), a następnie poddano je analizie pod kątem identyfikacji DNA 11 gatunków bakteryjnych. Bakterie podzielono na 3 grupy: mikroorganizmy etiologiczne dla zapalenia przyzębia, mikroorganizmy związane z zapaleniem przyzębia i bakterie występujące w zdrowym przyzębiu. Okazało się, że obfite złoże płytki poddziąsłowej, w której występowały mikroorganizmy patogenne dla *periodontitis*, predysponują do wyższych wartości ciśnienia zarówno SBP, jak i DBP. Ciśnienie tętnicze skurczowe było wyższe o 9 mm Hg, DBP o 5 mm Hg u osób, u których znaleziono dużą liczbę gatunków patogennych w płytce poddziąsłowej (*odds ratio*: 3,05; 95% CI: 1,60 to 5,82; $p < 0,001$). Wzrost wartości SBP i DBP pozostawał w ścisłej korelacji z ilością złogów.

Okazuje się, że związek zapalenia przyzębia ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi jest bliższy i bardziej złożony niż przypuszczano. *Periodontitis* może być nie tylko czynnikiem ryzyka tych schorzeń, ale również jednostką modyfikującą inne czynniki I rzędowe powikłań sercowo-naczyniowych (zaburzenia gospodarki lipidowej, nadciśnienie tętnicze). Na podstawie badań Eun-Jin [11] wydaje się, że ludzie z otyłością typu brzuszego są bardziej narażeni na wystąpienie i progresję schorzeń przyzębia a WC może być wykorzystane jako miernik służący do określenia dokładnej korelacji pomiędzy tymi dwoma czynnikiem ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych. Z kolei praca Vieira [14] sygnalizuje, że zapalenie przyzębia może nasilać ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z hFH poprzez zwiększanie DBP. Zapalenia przyzębia mogą prawdopodobnie nie wywoływać, ale przyczyniać się do trudnego w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Tak więc korelacja pomiędzy *periodontitis* a chorobami sercowo-naczyniowymi okazuje się nabierać coraz większej wagi, jak również ujawniać coraz bardziej skomplikowane i złożone zależności. Uzyskanie odpowiedzi na zadawane pytania rodzi jeszcze większą liczbę nowych pytań. Szczegółowe mechanizmy wymagają dalszego wyjaśnienia. Następstwa potwierdzenia bezpośredniej korelacji mogą mieć znaczący efekt na zdrowie publiczne oraz na sposób zapobiegania i leczenia powikłań sercowo-naczyniowych, jak również uczynić z terapii periodontologicznej integralną część wielospecjalistycznego postępowania leczniczego. Takie postępowanie może w przyszłości korzystnie wpłynąć na zachowa-

nia prozdrowotne i profilaktyczne w społeczeństwie oraz przyczynić się do spadku umieralności z powodu chorób serca i naczyń. Ta wiedza jest bardzo istotna, jeśli rzeczywiście chcemy w przyszłości wprowadzić skuteczną profilaktykę i prewencję schorzeń sercowo-naczyniowych (zwłaszcza wśród pacjentów z grup ryzyka), a nie tylko wielopłaszczyznowe metody terapeutyczne w leczeniu powikłań tych schorzeń.

Streszczenie

Zapalenie przyzębia to jedno z najczęstszych schorzeń występujących wśród ludzi. Wiele prac badawczych wskazuje, że *periodontitis* może być istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju schorzeń sercowo-naczyniowych.

W artykule, na podstawie najnowszych doniesień naukowych, omówiono znaczenie wpływu chorób przyzębia z wybranymi czynnikami ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych (otyłość i nadciśnienie tętnicze). Wyniki badań wykazują, że pomiędzy *periodontitis* a obwodem talii i nadciśnieniem występują wzajemne, nie do końca wyjaśnione zależności.

Dyskusja na temat, czy zapalenie przyzębia stanowi czynnik pozostający w korelacji z innymi czynnikami ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych, jest interesująca, jednak w chwili obecnej nie można jednoznacznie odpowiedzieć na to pytanie.

słowa kluczowe: zapalenie przyzębia, otyłość, nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie Tętnicze 2011, tom 15, nr 5, strony 317–321.

Pismienictwo

1. De Stefano F., Anda R.F., Kahn H.S. i wsp. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Br. Med. J.* 1993; 306: 688.
2. Hymann J.J., Winn D.N., Reid B.C. The role of cigarette smoking in the association between periodontal disease and coronary heart disease. *J. Periodontol.* 2002; 73: 988.
3. Wu T., Trevisan M., Genco R.J. Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein and plasma fibrinogen. *Am. J. Epidemiol.* 2000; 151: 273.
4. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. *Med. Prakt. Kraków* 2005: 123–126, 127–133.
5. Saito T., Shimazaki Y., Koga T. i wsp. Relationship between upper body obesity and periodontitis. *J. Dent. Res.* 2001; 67: 1041–1049.
6. Al-Zahrani M.S., Bissada N.F., Borawski E.A. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *J. Periodontol.* 2003; 74: 610–615.
7. Dalla Vecchia C.F., Susin C., Rösing C.K. i wsp. Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. *J. Periodontol.* 2005; 76: 1721–1728.

8. YlÖstalo P., Suominen-Taipale L., Reunanen A. i wsp. Association between body weight and periodontal infection. *J. Clin. Periodontol.* 2008; 35: 297–304.
9. Kongstad J., Hvidtfeldt U.A., Gronbaek M. i wsp. The relationship between body mass index and periodontitis in the Copenhagen City Heart Study. *J. Periodontol.* 2009; 80: 1246–1253.
10. Saito T., Shimazaki Y. Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease. *Periodontol 2000, 2007*; 43: 254–266.
11. Eun-Jin K., Bo-Hyoung J., Kwang-Hak B. Periodontitis and obesity: A study of the Fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *J. Periodontol.* 2011; 82: 533–542.
12. D'Aiuto F., Sabbah W., Netuveli G. Association of the Metabolic Syndrome with Severe Periodontitis in a Large U.S. Population — Based Survey. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 3989.
13. Czeñnikiewicz-Guzik M. Przewlekłe stany zapalne jamy ustnej jako czynnik ryzyka miażdżycy i nadciśnienia tętniczego. *Czynniki Ryzyka* 2009; 3: 28.
14. Vieira C.L.Z., Cury P.R., Miname M.H. i wsp. Severe periodontitis is associated with diastolic blood pressure elevation in individuals with heterozygous familial hypercholesterolemia: A pilot study. *J. Periodontol.* 2011; 82: 683–688.
15. Desvarieux M., Demmer R.T., Jacobs D.R. i wsp. Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *J. Hypertens.* 2010; 28: 1413–1421.