

Choroby przyzębia a układ sercowo-naczyniowy — kliniczna interpretacja badania stomatologicznego

Edward Franek^{1, 2}, Renata Górka³

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii CSK MSWiA w Warszawie

²Zakład Badawczo-Leczniczy Endokrynologii IMDiK PAN w Warszawie

³Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia Instytutu Stomatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Stany zapalne przyzębia, czyli tkanek otaczających ząb, prowadzą, po pierwsze, do ich miejscowej destrukcji i w efekcie — do utraty zębów, po drugie zaś — do powstania ogólnoustrojowego stanu zapalnego o niewielkim nasileniu i jego następstw: miażdżycy, wzrostu ciśnienia tętniczego i glikemii, uszkodzenia nerek, zwiększenia masy lewej komory serca oraz częstości incydentów sercowo-naczyniowych, a wreszcie — do wzrostu śmiertelności.

Ważne jest zatem, aby do rutynowego badania chorych została włączona ocena jamy ustnej, której powinni dokonywać kardiolog lub internista, lub lekarze podstawowej opieki zdrowotnej, szczególnie u chorych obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. U osób tych powinna być prowadzona profilaktyka chorób przyzębia, polegająca przede wszystkim na prawidłowej higienie jamy ustnej, szczotkowaniu zębów rano i wieczorem, używaniu szczoteczki i nitki dentystrycznej do czyszczenia przestrzeni międzyczębowych oraz stosowania płynu do płukania jamy ustnej. Ważnym elementem profilaktyki są okresowe (co 6 miesięcy) wizyty u stomatologa lub periodontologa.

Choroby Serca i Naczyń 2009, 6 (3), 142–146

Słowa kluczowe: choroby przyzębia, układ sercowo-naczyniowy, cukrzyca, nerki

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Edward Franek
Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii
i Diabetologii CSK MSWiA
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa
tel.: 0 22 508 14 05, faks: 0 22 508 14 00
e-mail: Edward.Franek@cskmswia.pl

CHOROBY PRYZĘBIA

Przyzębiem nazywa się tkanki otaczające ząb i stykające się z nim w obrębie szyjki zęba, do których należą: dziąsło, ozębna, przylegająca kość wyrostka zębodołowego oraz cement korzeniowy. Choroby przyzębia to wywołane infekcją bakteryjną choroby tych właśnie struktur. Do powodujących je bakterii należą między innymi: *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* (*Bacteroides forsythus*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Streptococcus sanguis*, *Fusobacterium nucleatum*. Wchodzą one w skład tak zwanego biofilmu, czyli osadu pokrywającego zęby, stanowiącego dla tych bakterii swoistą niszę ekologiczną, która może je także chronić przed działaniem środków antyseptycznych i antybiotyków. Zła higiena jamy ustnej, czyli nieregularne i rzadkie szczotkowanie zębów (które wykonywane 2 razy dziennie prowadzi do usuwania biofilmu), zwiększa ryzyko występowania chorób przyzębia.

Klasyczne i stosunkowo łatwe do rozpoznania, nawet przez lekarza medycyny (nie stomatologa), objawy chorób przyzębia podano w tabeli 1. Do czynników ryzyka choroby przyzębia, oprócz złej higieny jamy ustnej, należy zaliczyć: starszy wiek, płeć męską, otyłość, obecność cukrzycy, palenie tytoniu, a także stres. Możliwa jest również rola czynników genetycznych.

Choroby przyzębia inicjują procesy zapalno-immunologiczne prowadzące do uszkodzenia dziąseł i tkanek utrzymujących ząb w zębodole. Nieleczony stan zapalny w stanie ostrym powoduje ból, a także prowadzi do krwawienia z dziąseł. W stanach przewlekłych ból może już nie występować, ale proces trwa, doprowadzając do obnażenia się korzeni zębowych, rozchwiania i w końcu utraty uzębienia. Ostateczną konsekwencją choroby przyzębia

Tabela 1. Objawy chorób przyzębia

Zaczerwienienie, ból, obrzęk i krwawienie z dziąseł
Nieprzyjemny zapach z ust
Obnażenie szyjek i korzeni zębowych
Rozchwianie, szpakowatość zębów
Utrata uzębienia, bezzębie

jest zatem bezzębie, które jest związane z trudnościami w przyjmowaniu pokarmu i pogorszeniem jakości życia.

W badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach wykazano jednak, że skutki chorób przyzębia mogą być gorsze niż sama utrata zębów. Udowodniono, że u pacjentów z chorobami przyzębia dochodzi do powstania ogólnoustrojowego stanu zapalnego o niewielkim nasileniu. Wydaje się, że jest to przyczyną negatywnych skutków w narządach odległych (np. w układzie sercowo-naczyniowym lub w nerkach). Temu właśnie zagadnieniu poświęcono niniejszą pracę.

WPLYW CHOROBY PRZYŻĘBIA NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY

Wpływ chorób przyzębia na miażdżycę może być dwójaki — bezpośredni i pośredni. Pierwszy może polegać na bezpośredniej indukcji procesów miażdżycowych przez bakterie powodujące choroby przyzębia i powstawaniu blaszki miażdżycowej. Nie ma na to bezpośrednich dowodów, wykazano jednak obecność bakterii związanych z przyzęciem, takich jak *Porphyromonas gingivalis* i *Treponema denticola*, w blaszkach miażdżycowych [1]. Bakterie te stwierdza się tym częściej, im bardziej nasilony jest proces zapalny przyzębia [2]. Wpływ pośredni jest wywierany przez uogólniony stan zapalny, wyrażający się zwiększonymi stężeniami białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) i fibrogenu [3–5], a także innych cytokin [6] u chorych z zaawansowanym przewlekłym zapaleniem przyzębia.

Ostatecznym wynikiem tego podwójnego oddziaływania jest powstawanie blaszek miażdżycowych [7]. Miażdżycza naczyń zwiększa ich sztywność. Skutkiem tego u pacjentów z zaawansowanymi postaciami choroby przyzębia jest wzrost ciśnienia tętniczego obwodowego [5, 8, 9] oraz centralnego [10]. To działanie, z kolei, jest prawdopodobnie przyczyną stwierdzanego u tych osób zwiększenia masy lewej komory serca [10, 11], co stanowi (w szczególności jej przerost) niezależny czynnik ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego [12].

Dane epidemiologiczne, dotyczące korelacji chorób przyzębia z chorobą wieńcową, nie są do końca jednoznaczne. Jednak, na podstawie powyższych danych oraz metaanalizy oceniającej 5 badań dotyczących udaru mózgu i 9 dotyczących choroby wieńcowej [13], w której wykazano znamienne wyższe ryzyko wystąpienia tych schorzeń u pacjentów z chorobami przyzębia, wydaje się uzasadnione stwierdzenie, że u tych osób zawał serca i udar mózgu występują częściej niż u osób ze zdrowym przyzęciem. Potwierdza to także, nieuwzględnione w powyższej analizie, badanie przeprowadzone u ponad 4 tysięcy osób [8], w którym stwierdzono korelację występowania zawału serca z liczbą zębów (liczba ta w znacznym stopniu odzwierciedla występowanie i nasilenie chorób przyzębia, ponieważ w populacjach z niską częstością próchnicy choroby te są główną przyczyną utraty zębów).

Nie ma jednoznacznych wyników badań interwencyjnych wskazujących na to, że leczenie chorób przyzębia obniża ryzyko sercowo-naczyniowe. Jednak u pacjentów z zapaleniem przyzębia trzeba eliminować czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. U osób zagrożonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym należy dążyć do zapewnienia postępowania profilaktycznego, by zapobiec rozwojowi choroby przyzębia i związanego z nią wzrostu ryzyka.

Aby osiągnąć te oba cele, konieczna jest wzajemna współpraca lekarzy kardiologów (lub innych lekarzy zajmujących się pacjentami od „strony internistycznej”) oraz lekarzy stomatologów.

CHOROBY PRZYŻĘBIA A CUKRZYCA

Cukrzyca zwiększa ryzyko zakażeń. Przyczyną tego jest przede wszystkim zmniejszenie odporności, wynikające z pogorszenia funkcji granulocytów, limfocytów B i T, a także limfocytów cytotoksycznych typu *natural killer*. Czynnikiem ryzyka zakażeń u chorego na cukrzycę są przede wszystkim: wysokie stężenie glukozy we krwi, mikro- i makroangiopatia (upośledzone ukrwienie tkanki), neuropatia, częste zabiegi naruszające ciągłość skóry (np. iniekcje insuliny, pobieranie krwi do badań).

Następstwem pogorszenia odporności organizmu jest zwiększona częstość zakażeń, przede wszystkim dróg moczowych, dróg oddechowych oraz skóry [14, 15].

Również choroby przyzębia, nazywane czasem „szóstym powikłaniem cukrzycy”, występują znacznie częściej u chorych na cukrzycę niż u osób zdrowych [16]. U zwierząt, u których doświadczalnie indukuje się przewlekłe

zapalenie przyzębia, wcześniej dochodzi do rozwoju insulinooporności i ma ona większe nasilenie niż u zwierząt ze zdrowym przyzęciem. Indukowane doświadczalnie przewlekłe zapalenie przyzębia prowadzi także do wcześniejszego pojawienia się zwiększonego stężenia glukozy we krwi i rozwoju cukrzycy [17].

Doświadczalne badania tego typu, które mogłyby dostarczyć bezpośrednich dowodów na związek przyczynowy między chorobami przyzębia a wystąpieniem cukrzycy, są trudne do wykonania u ludzi. Istnieją jednak dowody pośrednie potwierdzające ten związek w populacji ludzkiej. W dużym badaniu populacyjnym, przeprowadzonym w Japonii, stwierdzono częstsze zaburzenia gospodarki węglowodanowej (stanu przedcukrzycowego i cukrzycy) u chorych z bardziej zaawansowanym zapaleniem przyzębia [18]. Również w ponad 15-letniej obserwacji prawie 10 tysięcy osób w amerykańskim badaniu *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) [19] okazało się, że u osób z zapaleniem dziąseł albo przewlekłym zapaleniem przyzębia częściej dochodziło do rozwoju cukrzycy typu 2. Cukrzyca szczególnie często występowała u tych badanych, u których nasilenie chorób przyzębia było większe i trwało dłużej.

Kolejną grupę dowodów związku chorób przyzębia z cukrzycą u człowieka stanowią prace, w których oceniano wpływ leczenia chorób przyzębia na wyrównanie glikemii. Dokonano przynajmniej dwóch metaanaliz tych prac [20, 21] oraz dwóch dużych systematycznych przeglądów wyników [22, 23]. Na ich podstawie wydaje się, że leczenie zapalenia przyzębia obniża stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), choć korzystny wpływ leczenia zwykle nie jest duży (w dwóch wymienionych metaanalizach spadek HbA_{1c} wyniósł 0,38% i 0,79%). Efekt terapii wydaje się zależeć od jej rodzaju (interwencje z dezynfekcją jamy ustnej lub leczeniem antybiotykami wydają się skuteczniejsze), czasu, jaki upłynął od interwencji (korzystny efekt widoczny 3 miesiące od interwencji niknie w późniejszym okresie), oraz od typu cukrzycy (interwencje u chorych na cukrzycę typu 1 wydają się nieskuteczne). Ten ostatni wniosek, wypływający z powyższych podsumowań, potwierdzają także dwa badania, których wyniki ostatnio opublikowano [24, 25].

Dotychczas nie opublikowano wyników badań, w których oceniono by wpływ leczenia chorób przyzębia na pojawienie się lub nasilenie powikłań cukrzycy. Jeżeli jednak, z jednej strony, leczenie choroby przyzębia poprawia wyrównanie cukrzycy, a z drugiej — poprawa wyrówna-

nia cukrzycy prowadzi do obniżenia ryzyka jej przewlekłych powikłań, w tym chorób serca i naczyń, a także do zmniejszenia śmiertelności, to wydaje się, że u chorych na cukrzycę leczenie przewlekłego zapalenia może wywierać pozytywny wpływ nie tylko pod względem łatwiejszego osiągnięcia prawidłowego stężenia glukozy, ale również pod względem zmniejszenia ryzyka powikłań oraz zgonu.

Podsumowując, w badaniach doświadczalnych (na zwierzętach) i klinicznych (u ludzi) wykazano, że choroby przyzębia mogą przyspieszać pojawienie się cukrzycy, a jeśli już jest obecna — pogarszać jej przebieg. Jeżeli u pacjentów z cukrzycą występują choroby przyzębia, to stężenie glukozy jest wyższe, a osoby te trudniej poddają się terapii cukrzycy. Leczenie chorób przyzębia korzystnie wpływa na wyrównanie cukrzycy, a być może także na pojawienie się i/lub nasilenie jej powikłań.

CHOROBY PRZYŻĘBIA A CHOROBY NEREK

Występowanie choroby przyzębia koreluje z uszkodzeniem nerek i ich niewydolnością. Potwierdzono to zarówno u zwierząt doświadczalnych, u których indukowano zapalenie przyzębia [26], jak i u ludzi z populacji ogólnej [27]. Podobnie jest jednak w populacjach obciążonych wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek, na przykład u chorych na cukrzycę. W badaniu obserwacyjnym, przeprowadzonym w grupie liczącej ponad 500 chorych na cukrzycę typu 2 (populacja Indian amerykańskich), wykazano, że współwystępowanie choroby przyzębia korelowało z wyższym ryzykiem rozwoju zarówno mikroalbuminurii, jak i krańcowej niewydolności nerek [28].

Co więcej, wydaje się, że choroba przyzębia może być czynnikiem ryzyka zgonu u osób z chorobami nerek. Udowodniono to zarówno w grupie pacjentów hemodializowanych z różnych przyczyn [29], jak i w grupie osób z przewlekłą niewydolnością nerek po przeszczepieniu nerki [30]. Niewielka liczba badanych oraz stosunkowo krótki czas obserwacji w obu tych badaniach nie pozwalają na dobrą ocenę przyczyn tych zgonów. Wydaje się jednak, że są to przede wszystkim przyczyny sercowo-naczyniowe. Również u pacjentów z chorobami nerek przewlekłe zapalenie przyzębia powoduje powstanie systemowego stanu zapalnego o niskim nasileniu, objawiającego się przede wszystkim wzrostem stężenia CRP. Dochodzi u nich także do nasilenia miażdżycy mierzonego pogrubieniem kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (IMT, *intima-media thickness*) [3]. Podobne wyniki uzyska-

no także u chorych na cukrzycę ze współistniejącym zapaleniem przyzębia. Jak się okazuje, u takich osób wyższe są ryzyko zgonu w przebiegu nefropatii cukrzycowej i ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego, a także znacznie większa jest śmiertelność ogólna [31].

CHOROBY PRZYĘBIA W BADANIU INTERNISTYCZNYM

Ocenę obecności chorób przyzębia powinien przeprowadzić stomatolog. Ocenia on higienę jamy ustnej (obecność i nasilenie płytki nazębnej oraz kamienia nazębnego), za pomocą odpowiednich wskaźników, oraz obecność stanu zapalnego i jego następstw. Do oceny tego pierwszego najbardziej przydatny jest tak zwany wskaźnik krwawienia. Stopień krwawienia sprawdza się, sondując kieszonki przyzębne specjalnym zgłębnikiem, sondą. W określeniu skutków stanu zapalnego jest przydatny pomiar głębokości kieszonek, a także ocena utraty przyczepu łącznotkankowego. Oba te badania wykonuje się tym samym zgłębnikiem, który służy do oceny krwawienia.

Badanie przyzębia jest badaniem specjalistycznym, jednak również internista, oglądając jamę ustną, może wyciągnąć pewne wnioski na temat przyzębia. Obrzęknięte i zaczerwienione dziąsła, bolesne w trakcie dotyku, połączone niekiedy z rozchwianiem zębów prowadzącym do ich ruchomości (ryc. 1), składają się na obraz zapalenia przyzębia. Masywna płytka nazębna, odsłonięte szyjki zębowe, zapalnie zmienione dziąsła i utrata zębów skłaniają do rozpoznania przewlekłego zapalenia przyzębia w zaawansowanym stadium (ryc. 2). Chorzy tacy powinni być bezzwłocznie kierowani do stomatologa, a najlepiej do periodontologa.

Jednak najważniejszym wnioskiem płynącym z niniejszego podsumowania jest fakt, że u pacjentów zagrożonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym należy zwracać szczególną uwagę na choroby przyzębia i prowadzić ich profilaktykę, w której najważniejszą rolę odgrywa zachowywanie prawidłowej higieny jamy ustnej, uwzględniającej dokładne szczotkowanie zębów rano i wieczorem, po posiłkach, i to nie tylko przy użyciu szczoteczki do zębów, ale także nici dentystycznych oraz szczoteczek do czyszczenia przestrzeni międzyzębowych. To właśnie bakterie zbierające się w tej przestrzeni są głównym punktem wyjścia zapalenia dziąseł, a później — zapalenia tkanek przyzębia. Wskazane jest wyeliminowanie wszystkich czynników miejscowych, które sprzyjają zale-



Rycina 1. Agresywne zapalenie przyzębia



Rycina 2. Przewlekłe zapalenie przyzębia

ganiu bakterii znajdujących się w płytce nazębnej oraz takich czynników ryzyka chorób przyzębia, jak palenie tytoniu i stres. W profilaktyce ważną rolę odgrywają również systematyczne (przynajmniej 2 razy w roku) wizyty w gabinecie stomatologicznym.

Jeżeli zapalenie przyzębia już występuje, konieczne jest leczenie periodontologiczne, która polega przede wszystkim na zmniejszeniu liczby bakterii. Redukcja mechaniczna polega na profesjonalnym usunięciu płytki nazębnej oraz kamienia naddziąsłowego i poddziąsłowego. Redukcja chemiczna, z kolei, polega na dezynfekcji jamy ustnej środkami przeciwbakteryjnymi lub na antybiotykoterapii. W przypadku zaniedbania opisanych wcześniej środków zapobiegawczych oraz nieleczenia choroby w jej pierwszych fazach nie wystarcza już ograniczenie liczby bakterii. Konieczne jest, niestety, leczenie chirurgiczne, które jednak nie zawsze przynosi spodziewane rezultaty.

PIŚMIENICTWO

1. Zaremba M., Górska R., Suwalski P., Kowalski J. Evaluation of the incidence of periodontitis-associated bacteria in the atherosclerotic plaque of coronary blood vessels. *J. Periodontol.* 2007; 78: 322–327.
2. Zaremba M., Górska R., Suwalski P., Czerniuk M.R., Kowalski J. Periodontitis as a risk factor of coronary heart disease? *Adv. Med. Sci.* 2006; 51 (supl. 1): 34–39.
3. Franek E., Blaschkyk R., Kolonko A. i wsp. Chronic periodontitis in hemodialyzed patients with chronic kidney disease is associated with elevated serum CRP concentration and greater intima media thickness of the carotid artery. *J. Nephrol.* 2006; 19: 346–351.
4. Czerniuk M.R., Górska R., Filipiak J., Opoliski G. C-reactive protein in patients with coexistent periodontal disease and acute coronary syndromes. *J. Periodontol.* 2006; 33: 415–420.
5. Franek E., Blach A., Napora M. i wsp. C-reactive protein, intima-media thickness and other markers of atherosclerosis in diabetic patients with gingivitis and chronic periodontitis. *Atherosclerosis*, submitted.
6. Offenbacher S., Barros S.P., Singer R.E. i wsp. Periodontal disease at the bio-film-gingival interface. *J. Periodontol.* 2007; 78: 1911–1925.
7. Desvarieux M., Demmer R.T., Rundek T. i wsp. Relationship between periodontal disease, tooth loss and carotid artery plaque: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Circulation* 2005; 111: 576–582.
8. 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 4254 subjects. *J. Periodontol.* 2006; 77: 1173–1178.
9. Shimazaki Y., Saito T., Kiyohara Y. i wsp. Relationship between electrocardiographic abnormalities and periodontal disease: the Hisayama study. *J. Periodontol.* 2004; 75: 791–797.
10. Franek E., Klamczyńska E., Ganowicz E. i wsp. Association of chronic periodontitis with left ventricular mass and central blood pressure in treated patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2009; 22: 203–207.
11. Franek E., Blach A., Witula A. i wsp. Association between chronic periodontal disease and left ventricular hypertrophy in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2005; 80: 3–5.
12. Schillaci G., Verdecchia P., Porcellati C. i wsp. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 580–586.
13. Janket S.J., Baird A.E., Chuang S.K., Jones J.A. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2003; 95: 559–569.
14. Fine M.J., Smith M.A., Garson C.A. i wsp. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *JAMA* 1996; 275: 134–141.
15. Muller L.M., Gorter K.J., Hak E. i wsp. Increased risk of common infections in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41: 281–288.
16. Preferansow E., Gołębiewska M., Kulikowska-Bielaczyc E., Górska M. The assessment of periodontium in patients with uncontrolled diabetes. *Adv. Med. Sci.* 2006; 51 (supl. 1): 170–172.
17. Watanabe K., Petro B.J., Shlmon A.E., Untermann T.G. Effects of periodontitis on insulin resistance and the onset of type 2 diabetes mellitus in Zucker diabetic fatty rats. *J. Periodontol.* 2008; 79: 1208–1216.
18. Saito T., Shimazaki Y., Kiyohara Y. i wsp. The severity of periodontal disease is associated with the development of glucose intolerance in non-diabetics: the Hisayama study. *J. Dent. Res.* 2004; 83: 485–490.
19. Demmer R.T., Jacobs D.R., Desvarieux M. Periodontal disease and incident type 2 diabetes. Results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study. *Diabetes Care* 2008; 31: 1373–1379.
20. Darre L., Vergnes J.N., Ordy P., Sixou M. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab.* 2008; 34: 497–506.
21. Janket S.J., Wightman A., Baird A.E., Van Dyke T.E., Jones J.A. Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. *J. Dent. Res.* 2005; 84: 1154–1159.
22. Taylor G.W. The effects of periodontal treatment on diabetes. *J. Am. Dent. Assoc.* 2003; 134: 41S–48S.
23. Taylor G.W., Borgnakke W.S. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Diseases* 2008; 14: 191–203.
24. Llambes F., Silvestre F.J., Hernandez-Mijares A., Guida R., Caffesse R. The effect of periodontal treatment on metabolic control of type 1 diabetes mellitus. *Oral Clin. Investig.* 2008; 12: 337–343.
25. Tervonen T., Lamminsalo S., Hiltunen L., Raunio T., Knuutila M. Resolution of periodontal inflammation does not guarantee improved glycemic control in type 1 diabetic subjects. *J. Clin. Periodontol.* 2009; 36: 51–57.
26. Pontes Andersen C.C., Holmstrup P., Burchard K., Flyvbjerg A. Renal alterations in prediabetic rats with periodontitis. *J. Periodontol.* 2008; 79: 684–690.
27. Khirshagar A.V., Moss K.L., Elter J.R. i wsp. Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 45: 650–657.
28. Shultis W.A., Weil E.J., Looker H.C. i wsp. Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 306–311.
29. Khirshagar A.V., Craig R.G., Moss K.L. i wsp. Periodontal disease adversely affects the survival of patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2009; 75: 746–751.
30. Blach A., Franek E., Witula A. i wsp. The influence of chronic periodontitis on serum TNF- α , IL-6 and hs-CRP concentrations, function of graft and survival of kidney transplant recipients. *Clinical Transplantation* 2009; 23: 213–219.
31. Saremi A., Nelson R.G., Tulloch-Reid M. i wsp. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 27–32.