

Beata Wożakowska-Kapłon^{1, 2}, Krzysztof J. Filipiak³, Grzegorz Opolski³, Renata Górka⁴

¹Uniwersytet im. Jana Kochanowskiego w Kielcach

² Oddział Kliniczny Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

³ Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie

⁴ Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia, Instytut Stomatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie

Związek chorób przyzębia z cukrzycą i nefropatią cukrzycową

A relationship between periodontal diseases, diabetes mellitus and diabetic nephropathy

STRESZCZENIE

Cukrzyca jest chorobą metaboliczną dotyczącą ponad 5% dorosłej populacji na świecie. Wśród późnych powikłań związanych z występowaniem cukrzycy choroby przyzębia mają istotne znaczenie, przy czym są bardziej odporne na leczenie niż w populacji osób zdrowych. Zapalenie przyzębia jest przewlekłą chorobą zapalną spowodowaną działaniem bakterii wywołujących zapalenie dziąseł, destrukcję tkanki przyzębnej, ubytek przyczepu nabłonkowego i zanik kości wyrostka zębodołowego. Głównymi drobnoustrojami uznanymi za czynnik etiologiczny periodontitis są bakterie Gram ujemne tworzące biofilm płytki nazębnej. Odpowiedź gospodarza w przebiegu zapalenia przyzębia charakteryzuje się zwiększoną produkcją mediatorów zapalnych, cytokin i metaloproteinaz. Zarówno hiper-, jak i hipoglikemia niekorzystnie wpływają na stan tkanki przyzębnej. Źle kontrolowana cukrzyca prowadzi do ubytku przyczepu nabłonkowego, zaniku kości wyrostka zębodołowego i destrukcji tkanki przyzębnej. Choroba przyzębia wpływa na pogorszenie kontroli glikemii.

Zależność między tymi chorobami jest dwukierunkowa. (Diabet. Prakt. 2009; 10, 2: 72–75)

Słowa kluczowe: choroby przyzębia, cukrzyca

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a metabolic disease estimated to affect over 5% of adult population. Among the late complications associated to the diabetes mellitus, periodontal disease has been highlighted, and it can be more severe and refractory to treatment than in healthy subjects. Periodontal disease is a microbe-induced chronic inflammatory condition that leads to gingival inflammation, periodontal tissue destruction, and alveolar bone loss. Certain anaerobic gram-negative bacteria within the plaque biofilm are the major etiological agents of periodontal disease. The host response in periodontal disease is characterized by the production of inflammatory mediators, cytokines and matrix metalloproteinases. Both hyper- and hypoglycemia influence on periodontal tissue condition. Poorly controlled diabetes mellitus leads to alveolar bone loss, loss of attachment and periodontal tissue destruction. An periodontal disease affects on worsening of glycemic control. There exists two-way relationship between both diseases. (Diabet. Prakt. 2009; 10, 2: 72–75)

Key words: periodontal diseases, diabetes mellitus

Cukrzyca stanowi grupę chorób metabolicznych charakteryzującą się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub/i działania insuliny. Prze-

Adres do korespondencji:

prof. ndzw. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon

I Kliniczny Oddział Kardiologii

Świętokrzyskie Centrum Kardiologii

Wojewódzki Szpital Zespolony

ul. Grunwaldzka 45, 25-449 Kielce

tel.: (041) 36 71 510, faks: (041) 36 71 396

e-mail: bw.kaplon@poczta.onet.pl

Diabetologia Praktyczna 2009, tom 10, 2, 72–75

Copyright © 2009 Via Medica

Nadesłano: 03.04.2009

Przyjęto do druku: 19.04.2009

wlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza układu sercowo-naczyniowego, nerwowego, oczu i nerek. Cukrzyca typu 2 jest ważnym czynnikiem ryzyka przedwczesnego zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Uważa się ją za równoważnik choroby niedokrwiennej serca [1, 2]. W licznych prospektywnych badaniach randomizowanych zidentyfikowano wiele czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego możliwych do zmodyfikowania u chorych na cukrzycę typu 2. Poza hiperglikemią czynniki te obejmowały: nadciśnienie tętnicze, dyslipidemię, mikroalbuminurię, stan prozakrzepowy, otyłość wisceralną, palenie tytoniu, dietę bogatą w nasycone kwasy tłuszczowe, brak aktywności fizycznej oraz przewlekłe zapalenie o niewielkim stopniu nasilenia [3]. Uważa się, że zapalenie przyzębia jest powszechną chorobą zapalną i może stanowić niezależny czynnik ryzyka powstawania chorób sercowo-naczyniowych. Cukrzyca zwiększa ryzyko wystąpienia lub zaostrzenia przebiegu klinicznego chorób przyzębia a *periodontitis* może wpływać na pogorszenie kontroli glikemii i zwiększenie oporności na insulinę. Choroby przyzębia i cukrzyca są istotnie ze sobą powiązane, a u podłoża tego związku leżą procesy zapalne.

Najczęstszym schorzeniem przyzębia jest stan zapalny prowadzący do zniszczenia aparatu utrzymującego zęby oraz resorpcji kości wyrostka zębodołowego [4, 5]. Terminem *parodontopatie*, *periodontopatie* (PD) określa się stany chorobowe przyzębia brzeżnego [6]. W jego skład wchodzi tkanki stykające się w obrębie szyjki zęba: dziąsło, ozębna, kość wyrostka zębodołowego i cement korzeniowy. W najcięższej postaci choroba przyzębia występuje u około 10–15% dorosłej populacji, podczas gdy u 35% przyjmuje formę łagodną lub umiarkowanie zaawansowaną [7].

Główną przyczyną chorób przyzębia jest formowanie się płytki nazębnej (bakteryjnej). Zapalenie przyzębia stanowi ognisko zakażenia i może wywoływać proces zapalny w ścianie naczyń oraz sprzyjać powstawaniu chorób odogniskowych. Innymi potencjalnymi źródłami zakażenia w obrębie jamy ustnej są: ubytki próchnicowe z martwą i zgorzeliwą miazgą, nieprawidłowo, endodontycznie przeleczone zęby, pozostawione korzenie. Najczęstszą przyczyną wymienionych schorzeń jest zła higiena jamy ustnej i odkładanie się biofilmu powodujące powstawanie chorób przyzębia. *Periodontitis* bywa poprzedzone zapaleniem dziąseł (*gingivitis*). Biofilm stanowi swego rodzaju niszę ekologiczną dla dużej

liczby bakterii chorobotwórczych. Istnienie bariery z polisacharydów jest przyczyną oporności na działanie antybiotyków i środków antyseptycznych. Wyniki badań wykazały, że tworzenie płytki jest wynikiem procesu przylegania i namnażania bakterii, dzięki istnieniu glikokaliksu, fimbriom oraz zjawisku adhezji [4–10]. Głównymi patogenami uczestniczącymi w tworzeniu płytki nazębnej są bakterie G(–) i G(+): *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Cytomegalovirus*, *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Streptococcus sanguis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) [11]. Ich obecność jest przyczyną przewlekłego *periodontitis*. Infekcja patogenami zapalenia przyzębia (np. *Porphyromonas gingivalis*) wywołuje zaburzenie funkcji śródbłonna naczyń i regulacji adhezji molekuł adhezyjnych: cząsteczki adhezji komórkowej naczyń, cząsteczki adhezji międzycząsteczkowej, E-selektyny oraz cytokin prozapalnych: interleukiny 6 i interleukiny 8 [12].

W miarę nasilania się procesu zapalnego przyzębia następuje wzrost bakterii G(–) i zwiększenie ilości uwalnianych przez nie toksyn oraz tworzenie kieszonek patologicznych. Towarzyszy temu wydzielanie mediatorów zapalnych do płynu dziąsłowego oraz krwi obwodowej. Bakterie oddziałują na organizm w sposób bezpośredni oraz pośredni [8, 9, 11]. Prawdopodobnie w wyniku przejściowej bakteriemii drobnoustroje drogą naczyń krwionośnych przedostają się z kieszonek przyzębnych do aorty oraz dużych i średnich tętnic. Enzymy wydzielane przez bakterie: (hialuronidaza, kolagenaza, beta-glukuronidaza), rozkładają struktury tkanki łącznej i nabłonka. Patogeny bakteryjne, takie jak Aa, Pg, *Escherichia coli*, poprzez stymulację interleukiny 8 powodują uwolnienie z ziarnistości neutrofilii żelatynazy, metyloproteinazy [9, 13–15]. Ponadto *Streptococcus sanguis* i Pg wytwarzają proteinę inicjującą agregację płytek krwi i prowokują wykrzepianie wewnątrznaczyniowe [12]. Powstaniu przejściowej bakteriemii sprzyjają codzienne czynności higieniczne wykonywane przez osoby z zapaleniem dziąseł, na przykład szczotkowanie, żucie pokarmu oraz zabiegi, takie jak: usuwanie kamienia nazębnego, zglębniowanie przyzębia, ekstrakcje, znieczulenia, zdjęcie szwów [16]. Mechanizm działania pośredniego bakterii polega na uruchomieniu kaskady cytokinowo-zapalnej, głównie przez lipopolisacharydy pochodzące z otoczki bakteryjnej, i wytworzeniu mediatorów zapalenia, takich jak interleukina-1, -6, -8, czynnik nekrotyczny nowotworów α (TNF α , *tumor necrotic factor* α), prostaglandyna-2, interferon, białko ostrej fazy (CRP, *C-reactive protein*). Synergi-

styczne działanie wymienionych cytokin prowadzi do resorpcji części wyrostka zębodołowego. Mediatorzy zapalne, modyfikując funkcję śródbłonna, zwiększając proliferację i migrację komórek mięśni gładkich, upośledzając proces fibrylizacji oraz zwiększając aktywność inhibitora aktywatora plazminogenu, mogą inicjować lub nasilać proces miażdżycowy. Poszukuje się innych poza zapalnymi laboratoryjnych wskaźników wykazujących łączną korelację zarówno z nasileniem chorób przyzębia, jak i dynamiką oraz zaawansowaniem zmian w układzie sercowo-naczyniowym. Pewne nadzieje wiąże się z peptydem natriuretycznym typu B [17]. Wykładniki stanu zapalnego (m.in. stężenie CRP i fibrynogenu) są znacznie podwyższone przy współistniejącej z *periodontitis* otyłości, insulinooporności, hiperglikemii i cukrzycy.

Cukrzycę uznano za poważny czynnik ryzyka *periodontitis*, co może się wiązać z defektem apoptozy neutrofilów w cukrzycy podczas ekspozycji na lipopolisacharydy bakterii [18]. U chorych na cukrzycę stwierdza się wyższe wskaźniki choroby przyzębia niż u osób z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi, przede wszystkim w zakresie ubytku przyzęcia nabłonkowego i zaniku kości wyrostka zębodołowego. Mechanizmami odpowiedzialnymi za ten proces są zmniejszenie syntezy kolagenu i glikozaminoglikanów w fibroblastach tkanki przyzębia oraz zwiększenie aktywności kolagenazy w tkankach. Jednocześnie istnieją dowody, że leczenie miejscowe, poddąsłowe *gingivitis*, pełny skaling oraz kiretaż powodują zmniejszenie infekcji przyzębnych, co w krótkim czasie istotnie redukuje stężenie hemoglobiny glikowanej u chorych na cukrzycę [19]. Stosowanie aseptyków lub/i antybiotyków podczas leczenia chorób przyzębia u pacjentów z cukrzycą również prowadzi do redukcji stężenia hemoglobiny glikowanej, jednak efekty nie są tak trwałe w czasie [20]. Zmniejszona produkcja śliny zawierającej wyższe stężenie glukozy może u chorych na cukrzycę prowadzić do wzmożonej produkcji płytki nazębnej, ale również do zwiększonego ryzyka rozwoju próchnicy. *Periodontitis* wiąże się z częstszym rozwojem innych powikłań cukrzycy, takich jak retinopatia, angiopatia i nefropatia [20, 21].

Czynnikami istotnie pogarszającym rokowanie u chorych na cukrzycę jest wystąpienie nefropatii cukrzycowej. Wyniki badań Thorstenssona i wsp. [22] oraz Saremi i wsp. [23] wykazały, że czynnikiem zwiększającym ryzyko rozwoju nefropatii i schorzeń układu sercowo-naczyniowego, a tym samym ryzyko zgonu, u pacjentów z cukrzycą, jest ciężkie *periodontitis*. Stan zaawansowania zapalenia przyzę-

bia u chorych na cukrzycę koreluje z mikroalbuminurią i zmniejszeniem tempa przesączania kłębuszkowego [20]. Niewydolność nerek jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób na podłożu miażdżycy zarówno u pacjentów dializowanych, jak i u osób z nefropatią na podłożu cukrzycy. Spowolnienie procesu rozwoju niewydolności nerek, również poprzez kontrolę terapii chorób przyzębia, prowadzi do zmniejszenia śmiertelności sercowo-naczyniowej w tej populacji chorych.

Opieka periodontologiczna u chorych na cukrzycę

Wskazane jest pouczenie pacjentów o konieczności mycia zębów 2-krotnie i nitkowania przynajmniej 1 raz w ciągu dnia w celu usunięcia płytki bakteryjnej z powierzchni zębów. Używanie szczoteczki elektrycznej nie jest wymagane, ale w przypadku osób, które mają problem z utrzymaniem prawidłowej higieny — zalecane. Także stosowanie płukanek czy past zawierających antyseptyki może stanowić dodatkową formę mechanicznego usuwania płytki. Profesjonalne czyszczenie, usuwanie płytki oraz usuwanie i zapobieganie powstawaniu kamienia nazębnego, którego nie można pozbyć się samodzielnie, powinno się odbywać w gabinecie stomatologicznym. Chorzy na cukrzycę powinni być poddawani badaniu stomatologicznemu 2 razy w roku. Pasty zawierające triclosan mogą być użyteczne zwłaszcza u osób z grup zwiększonego ryzyka rozwoju *periodontitis*. Triclosan hamuje aktywność enzymów oraz cytokin interkulin 1 i TNF- α stymulujących produkcję prostaglandyn, może zmniejszać resorpcję kości zachodzącą pod wpływem parathormonu. Niezdiagnozowani wcześniej pacjenci zgłaszający objawy sugerujące możliwość wystąpienia cukrzycy (pieczenie języka, glossodynia, kandydoza, kserostomia — suchość jamy ustnej, zapalenie dziąseł i przyzębia, próchnica, liszaj płaski czy zaburzenia smaku) powinni być kierowani do lekarza w celu ustalenia rozpoznania i podjęcia leczenia. U chorych ze zdiagnozowaną cukrzycą, z towarzyszącymi powikłaniami, takimi jak choroby układu sercowo-naczyniowego, nefropatia, retinopatia, należy ustalić plan leczenia stomatologicznego z lekarzem prowadzącym, zwłaszcza w przypadku koniecznych zabiegów chirurgicznych. W sytuacji przeprowadzania procedur inwazyjnych wskazane są pomiar ciśnienia tętniczego i ocena glikemii glukometrem w celu uniknięcia głębokiej hipoglikemii lub hiperglikemii w trakcie lub po zabiegu. Endogenna epinefryna uwalniana pod wpływem stresu może modulować działanie insuliny, natomiast nie stanowi to przeciwwskazania

do stosowania epinefryny egzogennej w czasie wykonywania znieczulenia miejscowego. Środki nefrotoksyczne (np. acyclovir w dużych dawkach, niesteroidowe leki przeciwzapalne) u chorych z nefropatią cukrzycową stosuje się w uzasadnionych przypadkach i pod kontrolą. Stomatolodzy powinni wpływać na modyfikację stylu życia pacjentów, promując zachowania prozdrowotne: zaniechanie palenia tytoniu, zdrową dietę, aktywność fizyczną, kontrolę glikemii. Dysfunkcja ślinianek i kserostomia, podobnie jak kandydoza jamy ustnej, są częstymi powikłaniami źle kontrolowanej cukrzycy i wymagają starannego leczenia. Preparaty zawierające glukozę (klotrimazol) powinny być zastąpione lekami bezcukrowymi. Hiperglikemia może być również wynikiem stosowania kremów zawierających kortykosteroidy działające przeciwzapalnie i przeciwświądowo [24, 25].

PIŚMIENNICTWO

- Rydén L., Standl E., Bartnik M. i wsp. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.* 2007; 28: 88–136.
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2008. *Diabet. Prakt.* 2008; 9: A1–A49.
- Sowers J.R., Stump C.S. Insights into the biology of diabetic vascular disease: what's new? *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 2S–6S.
- Goteiner D., Ashmen R., Lehrman N., Janal M.N., Eskin B. Presence and significance of interleukin-1 polymorphism in patients who present with acute coronary syndrome, angina, and epidemiologic pilot study. II-1 and acute coronary syndrome. *J. Periodontol.* 2008; 79: 138–143.
- Rufail M.L., Schenkein H.A., Koertge T.E. i wsp. Atherogenic lipoprotein parameters in patients with aggressive periodontitis. Periodontitis and atherogenic lipoproteins. *J. Periodontol. Res.* 2007; 42: 495–502.
- Fardi A., Papadimitriou D. Periodontal and atherosclerosis-induced diseases. Systematic reviews. *Int. Angiol.* 2007; 26: 197–205.
- Buhlin K., Gustafsson A., Pockley A.G., Frostegård J., Klinge B. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 2099–2107.
- Włosowicz M., Wożakowska-Kaplon B. Czy choroby przyzębia mogą inicjować proces miażdżycowy i wpływać na przebieg ostrych zespołów wieńcowych? *Folia Cardiologica Excerpta* 2008; 3: 445–448.
- Włosowicz M., Wożakowska-Kaplon B. Choroby przyzębia a ostre zespoły wieńcowe, czy istnieje związek? *Studia Medyczne* 2009; 12: 57–60.
- Dave S., Van Dyke T.E. The link between periodontal disease and cardiovascular disease is probably inflammation. Special review in periodontal medicine. *Oral Dis.* 2008; 14: 95–101.
- Couper D.J., Beck J.D., Falkner K.L. i wsp. The Periodontitis And Vascular Events (PAVE) pilot study: recruitment, retention, and community care controls. The Periodontitis And Vascular Events (PAVE) pilot study. *J. Periodontol.* 2008; 79: 80–89.
- Restaino C.G., Chaparro A., Valenzuela M.A. i wsp. Stimulatory response of neutrophils from periodontitis patients with periodontal pathogens. Neutrophil response in periodontitis patients. *Oral Dis.* 2007; 13: 474–481.
- Górska R., Gregorek H., Kowalski J., Laskus-Perendyk A., Syczewska M., Madaliński K. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 2003; 30: 1046–1052.
- Czerniuk M.R., Górska R., Filipiak K.J., Opolski G. Inflammatory response to acute coronary syndrome in patients with coexistent periodontal disease. *J. Periodontol.* 2004; 75: 1020–1026.
- Zaremba M., Górska R. Choroba przyzębia jako potencjalny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. *Kardiol. Pol.* 2008; 66: 1102–1106.
- Dietrich T., Jimenez M., Krall Kaye E.A., Vokonas P.S., Garcia R.I. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation* 2008; 117: 1668–1674.
- Czerniuk M.R., Filipiak K.J., Górska R. BNP — nowy marker w chorobach przyzębia? *Przegląd piśmiennictwa. Nowa Stomatologia* 2008; 4: 167–169.
- Liu R., Desta T., He H., Graves D.T. Diabetes alters the response to bacteria by enhancing fibroblast apoptosis. *Endocrinology* 2004; 145: 2997–3003.
- Kiran M., Arpak N., Unsal E., Erdoğan M.F. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Periodontol.* 2005; 32: 266–272.
- Herring M.E., Shah S.K. Periodontal disease and control of diabetes mellitus. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2006; 106: 416–421.
- Nishimura F., Iwamoto Y., Soga Y. The periodontal host response with diabetes. *Periodontol* 2000. 2007; 43: 245–253.
- Thorstensson H., Kuylenstierna J., Hugoson A. Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. *J. Clin. Periodontol.* 1996; 23: 194–202.
- Saremi A., Nelson R.G., Tulloch-Reid M. i wsp. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 27–32.
- Vernillo A.T. Dental considerations for the treatment of patients with diabetes mellitus. *J. Am. Dent. Assoc.* 2003; 134: 245–33S.
- Hein C., Cobb C., Iacopino A. Report of the Independent Panel of Experts of The Scottsdale Project. September 2007.