

Czy choroby przyzębia mogą inicjować proces miażdżycowy i wpływają na przebieg ostrych zespołów wieńcowych?

Monika Włosowicz¹, Beata Woźakowska-Kapłon^{1,2}

¹Wydział Nauk o Zdrowiu, Instytut Zdrowia Publicznego Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach

²I Kliniczny Oddział Kardiologii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii Wojewódzkiego Szpitala Zespołonego w Kielcach

Streszczenie

Miażdżyca jest główną przyczyną zawału serca i udaru mózgu. Istnieje coraz więcej dowodów, że zapalenie odgrywa istotną rolę w patogenezie miażdżycy. W licznych badaniach przeprowadzonych w ostatniej dekadzie próbowano określić związek pomiędzy przewlekłym zapaleniem przyzębia (periodontitis) a chorobami serca. Choroby przyzębia należą do jednych z najbardziej rozpowszechnionych, przewlekłych bakteryjnych infekcji, wywoływanych przez bakterie G(-). Wydaje się, że przewlekłe zapalenie przyzębia może być jednym z niezależnych czynników ryzyka powstawania miażdżycy i chorób serca. Bakterie uczestniczące w procesie zapalnym przyzębia, działając bezpośrednio oraz poprzez uruchomienie kaskady cytokinowo-zapalnej, prowadzą do dysfunkcji śródbłonna i mogą zarówno inicjować proces powstawania ognisk miażdżycy, jak i sprzyjać destabilizacji i pękaniu blaszki miażdżycowej. Uruchamia to reakcję zakrzepową i może spowodować zamknięcie naczynia oraz wystąpienie objawów ostrego zespołu wieńcowego i zawału serca. (Folia Cardiologica Excerpta 2008; 3: 445–448)

Słowa kluczowe: choroby przyzębia, miażdżyca, ostre zespoły wieńcowe

Spektrum stanów od niestabilnej dławicy do zawału serca określa się mianem ostrych zespołów wieńcowych (ACS, *acute coronary syndrome*) [1]. Podłożem patofizjologicznym ACS jest pęknięcie blaszki miażdżycowej [1, 2]. Destabilizację blaszki może wywołać przewlekły proces zapalny. Zgodnie z teorią zapalną powstawania miażdżycy czynnik infekcyjny odgrywa istotną rolę w indukowaniu oraz zaostrzeniu procesu miażdżycowego. Czynnikiem zapalnym powodującym destabilizację blaszki mogą być patogeny przyzębne, ich toksyny, produkty fagocytozy, które na drodze bezpośredniej i pośredniej — poprzez mediatory zapalne — prowadzą do

uszkodzenia śródbłonna tętnic [3, 4]. W miejscu uszkodzenia dochodzi do przenikania do błony wewnętrznej komórek piankowatych i odkładania złogów cholesterolu, co inicjuje proces powstawania blaszki miażdżycowej bądź powoduje jej destabilizację [5].

Do klasycznych czynników ryzyka sprzyjających powstawaniu chorób serca zalicza się: hipercholesterolemię, wzrost stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*), niskie stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*), nadciśnienie tętnicze, otyłość brzuszna,

Adres do korespondencji: Dr med. Beata Woźakowska-Kapłon, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Wojewódzki Szpital Zespołony, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, tel./faks (0 41) 367 13 61, e-mail: bw.kaplon@poczta.onet.pl

cukrzyce, palenie tytoniu, niski status społeczno-ekonomiczny, płeć męska, dziedziczną nadreaktywność monocytów [3, 6–8]. Ostatnio jako niezależny czynnik ryzyka w powstawaniu chorób sercowo-naczyniowych wymienia się choroby przyzębia (PD, *periodontal disease*) [9–11].

Najczęstszym schorzeniem przyzębia jest stan zapalny prowadzący do zniszczenia aparatu utrzymującego zęby oraz resorpcji kości wyrostka zębodołowego [9, 11]. Terminem PD (*paradonthopatie, peridonthopatie*) określa się stany chorobowe przyzębia brzęznego [12]. W jego skład wchodzi tkanki stykające się w obrębie szyjki zęba: dziąsło, ozębna, okostna, 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 umiarkowaną zaawansowaną [3, 10].

Główną przyczyną chorób przyzębia jest formowanie się płytki nazębnej (bakteryjnej). Zapalenie przyzębia jest poprzedzone zapaleniem dziąseł (*gingivitis*), które nie zawsze jednak prowadzi do zapalenia przyzębia. Dalszy rozwój choroby zależy od indywidualnej zdolności obronnej gospodarza. W płytce bakteryjnej dominują bakterie G(+) oraz G(-), które prowadzą do przewlekłego zapalenia przyzębia (*periodontitis*) [12–15]. Do najczęściej wymienianych bakterii identyfikowanych w płytkach nazębnych należą: *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Cytomegalovirus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Streptococcus sanguis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* [14]. Badania wykazały, że tworzenie płytki jest wynikiem procesu przylegania i namnażania bakterii, dzięki istnieniu glikokaliksu, fimbriom oraz zjawisku adhezji [14]. W miarę nasilania się procesu zapalnego następuje wzrost bakterii G(-) i tworzenie kieszonek przyzębnych będących siedliskiem bakterii oraz źródłem ich toksyn. Powierzchnie zębów stanowią duży obszar namnażania bakterii.

Można mówić o bezpośrednim i pośrednim działaniu bakterii [16]. Działanie bezpośrednie polega na wydzielaniu przez bakterie enzymów, które rozkładają podstruktury tkanki łącznej i nabłonka. Do enzymów tych należą: hialuronidaza, kolagenaza, β -glukuronidaza. Enzymami, które usposabiają do destabilizacji blaszki, są metaloproteinazy, kolagenaza, żelatynaza, stromolizyna, produkowane przez makrofagi, komórki tuczne, których liczba wzrasta w regionie brzęnym uszkodzonej blaszki miażdżycowej. Pęknięcie blaszki powoduje uwolnienie dużej ilości substancji trombogennych, co może prowadzić do zamknięcia naczynia przez agregaty płytkowe: włóknik i erytrocyty [5].

Blaszka miażdżycowa niestabilna bywa uszkodzana przez naciek zapalny w regionie brzęnym blaszki takich komórek zapalnych, jak: makrofagi, komórki tuczne i limfocyty T [1, 16–19]. Limfocyty T w miejscu nacieku uwalniają pozapalną cytokinę interferon γ (INF γ , *interferon γ*), który powoduje wzrost ekspresji molekuł adhezyjnych na komórkach śródbłonna, zwiększenie adhezji monocytów i ich agregację do ściany naczynia. W badaniach prowadzonych u pacjentów dotyczących miażdżycy charakteru zapalenia wykazano obecność hiperzapalnego fenotypu monocytów. Monocyty te zidentyfikowano również u pacjentów z zaawansowaną miażdżycą [20–25]. Po kontakcie z lipopolisacharydami (LPS, *lipopolysaccharide*) bakterii monocyty produkują kilkakrotnie więcej mediatorów zapalenia, takich jak: czynnik martwicy nowotworów α (TNF α , *tumor necrotic factor α*), prostaglandyna-2 (PGE-2), interleukina-1 (IL-1) [21, 25]. Czynnik martwicy nowotworów α wytwarzany przez monocyty i makrofagi powoduje wzrost aktywności osteoklastów (u pacjentów ze znaczną utratą wyrostka zębodołowego zwiększało się ryzyko wystąpienia incydentów wieńcowych), wzrost proliferacji naczyń krwionośnych i ich przepuszczalności oraz aktywuje komórki śródbłonna do produkcji IL-1, IL-6 oraz IL-8. Główną cytokiną dominującą w powstawaniu procesu zapalnego jest IL-1 [3, 5, 10, 11, 17–23]. Mechanizm pośredni działania promiażdżycowego drobnoustrojów flory bakteryjnej jamy ustnej polega właśnie na uruchomieniu kaskady cytokinowo-zapalnej głównie przez LPS pochodzące z otoczki bakteryjnej i wytworzeniu określonych mediatorów zapalenia przez komórki gospodarza, takich jak: IL-1, IL-6, IL-8, TNF α , PGE-2, INF γ , białko ostrej fazy (CRP, *C-reactive protein*), co prowadzi do powstania i podtrzymania stanu zapalnego w organizmie.

Wykazano udział dwóch głównych patogenów bakteryjnych w powstawaniu i rozwoju *periodontitis*, są to: *Porphyromonas gingivalis* (Pg) i *Actinobacillus Actinomycetemcomitans* (Aa) [3, 7, 10, 17, 18]. Bakterie te powodują bezpośrednią destrukcję tkanek (LPS–endotoksyna) oraz destrukcję pośrednią poprzez aktywację komórek gospodarza do produkcji cytokin prozapalnych, kwasu arachidonowego, enzymów proteolitycznych. Ponadto Aa, Pg oraz *Escherichia coli* stymulują wytwarzanie IL-8 przez neutrofile peryferyjne [1, 10, 19]. Interleukina-8 jest potencjalną cytokiną kierującą zjawiskami chemotaksji, migracji oraz aktywacji neutrofilii [20]. Neutrofile podczas fagocytozy uwalniają z ziarnistości cytotoksyczne komponenty oraz tlen reaktywny (ROS, *reactive oxygen species*) [21]. Ziarnistości te

są rezerwuarem takich enzymów, jak żelatynaza i metaloproteinaza [20]. Rola metaloproteinaz w destabilizacji blaszki polega na rozkładzie cząpeczki włóknistej, ścieczeniu i rozrzedzeniu jej struktury z następowym pękaniem blaszki. *Porphyromonas gingivalis* i *Streptococcus sanguis* oprócz metaloproteinazy wytwarzają proteinę inicjującą agregację płytek krwi i prowokującą wykrzepianie wewnątrz-naczyniowe [3–5, 17, 19].

Badania ostatnich lat potwierdzają istnienie związku pomiędzy PD a miażdżycą i chorobami sercowo-naczyniowymi. Bezpośrednim dowodem może być materiał genetyczny (DNA) bakterii znaleziony w blaszkach miażdżycowych naczyń wieńcowych [4, 10, 11, 17, 18]. Używając techniki reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*), wykazano obecność w blaszkach miażdżycowych DNA bakterii: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tonorella forsyterensis* dominujących również w jamie ustnej [16]. Obecność *Pg* w blaszkach miażdżycowych ściany naczyń wieńcowych stwierdzono u pacjentów po zabiegach endarterektomii. Mogły one odgrywać rolę „wyzwalacza” dla stanu zapalnego, uszkodzenia śródbłonna i destabilizacji blaszki [26, 27]. Prawdopodobnie w wyniku przejściowej bakteriemii drobnoustroje przedostają się drogą naczyń krwionośnych przyzębia z miejsca ich bytowania, jakim są kieszonki przyzębne, do aorty, dużych i średnich tętnic, w tym również naczyń wieńcowych. Powstaniu przejściowej bakteriemii mogą sprzyjać proste czynności higieniczne wykonywane podczas zaostrzenia zapalenia dziąseł, takie jak: szczotkowanie, żucie pokarmu, usuwanie kamienia nazębnego oraz ekstrakcje, znieczulenia, zdjęcie szwów [3, 20].

Wykazano, że zarówno u chorych z PD, jak i ACS stężenie CRP wzrasta 2-krotnie, a 3-krotnie u pacjentów ze współistniejącymi obydwoma chorobami w porównaniu z grupą kontrolną [4]. Ponadto w badaniach pilotowych dotyczących związku pomiędzy PD i chorobami sercowo-naczyniowymi wykazano, że wzrostowi CRP w przebiegu PD towarzyszy zwiększone stężenie fibrynogenu, leukocytów, IL-6, oraz wzrost stężenia cholesterolu całkowitego. Podwyższone stężenie CRP uznaje się za niezależny czynnik ryzyka występowania ACS i zawału serca [17]. Obecność w krążeniu mediatorów zapalenia (m.in. CRP i fibrynogenu) jest wykładnikiem odpowiedzi przeciwzapalnej organizmu na toksyny bakteryjne, które mogą mieć znaczny udział w powstawaniu ognisk ateromatycznych.

Pomimo istnienia uznanych klasycznych czynników ryzyka w znacznej mierze odpowiadających za powstawanie chorób sercowo-naczyniowych

około 30% stanowią czynniki atypowe będące przedmiotem współczesnych badań [2]. Uważa się, że zapalenie przyzębia ma, podobnie jak miażdżycę, etiologię zapalną i może stanowić niezależny czynnik ryzyka dla chorób sercowo-naczyniowych. Epidemiczne rozpowszechnienie schorzeń sercowo-naczyniowych uzasadnia potrzebę eliminacji wszystkich czynników mogących odpowiadać za powstawanie tych chorób. Potrzeba współpracy lekarzy kardiologów ze stomatologami, szczególnie periodontologami, wydaje się wskazana. Podczas leczenia i opieki nad pacjentami ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi niezbędne są wizyty kontrolne w celu sanacji jamy ustnej oraz leczenia przyzębia (wykonywanie skalingu, czyli usunięcia kamienia nazębnego). Zapobieganie i leczenie chorób przyzębia jest istotnym elementem w pierwotnej profilaktyce miażdżycy. Ponadto konieczne jest uświadomienie pacjentom istnienia związku stanu zapalnego i chorób przyzębia z innymi chorobami ogólnoustrojowymi [20]. W przyszłości może to korzystnie wpłynąć na zachowania prozdrowotne i profilaktyczne w społeczeństwie oraz przyczynić się do zmniejszenia umieralności z powodu chorób serca.

Piśmiennictwo

1. Libby P. Biologia naczyniowa miażdżycy tętnic. W: Braunwald E. red. Choroby serca. (Banasiak W., Opolski G., Poloński L. red. wyd. pol.) Urban & Partner, Wrocław 2007; 897–913.
2. Czerniuk M.R., Górski R., Filipiak K.J. The influence of periodontal disease on intensity and dynamics of inflammatory reaction in patients with acute coronary syndromes. *Dent. Med. Probl.* 2002; 39: 31–35.
3. Accarini R., De Codoy M.F. Periodontal disease as a potential risk factor for acute coronary syndromes. *Arq. Bras. Cardiol.* 2006; 87: 539–543.
4. Wilczyńska-Borawska M., Stokowska W. Choroby przyzębia i miażdżycy: Niedoceniony związek? *Choroby serca a choroby dziąseł. Pol. Merk. Lek.* 2003; 15 281–284.
5. Grzegorzczak-Jaźwińska A., Górski R., Stawicka R. The proinflammatory cytokines level and the periodontal state in cardiovascular patients. *Stomatol. Wspól.* 2001; 8: 17–20.
6. Losche W. Periodontitis and cardiovascular disease: periodontal treatment lowers plasma cholesterol. *Editorial. South Med. J.* 2007; 100: 663–664.
7. Fardi A., Papadimitriou D. Periodontal and atherosclerosis-induced diseases. *Systematic reviews. Intern. Angiol.* 2007; 26: 197–205.
8. De Stefano F., Anda R.F., Kahn H.S. i wsp. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993; 306: 688–691.
9. Rech R.L., Nurkin N., Da Cruz I. i wsp. Associations between periodontal disease and acute coronary syndrome. *Arq. Bras. Cardiol.* 2007; 88: 162–166.
10. Buhlin K., Gustafsson A., Pockley A.G. i wsp. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 2099–2107.

11. 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.
12. Jańczuk Z., Banach J. Choroby błony śluzowej jamy ustnej i przyzębia. PZWL, Warszawa 1998.
13. Wierzbicka M. Periodontologia kliniczna. Med. Tour Press Int. Sanmedia, Warszawa 1995.
14. Jańczuk Z. Choroby przyzębia. Zapobieganie, diagnostyka i leczenie. PZWL, Warszawa 1999.
15. Grossi S.G. Oral inflammation and cardiovascular diseases. *Stomatol. Wspól.* 2007; 14: 47–51.
16. 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.
17. 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.
18. Bochniak M., Sadlak-Nowicka J. Periodontitis and cardiovascular diseases — publications' review. *Przegl. Lek.* 2004; 61: 518–522.
19. Tonetti M.S., D'Aiuto F., Nibali L. i wsp. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 911–920.
20. Kurpesa M. Chcesz mieć zdrowe serce — dbaj o zęby. *Forum Kardiol.* 2001; 3: 111–112.
21. Goteiner D., Ashmen R., Lehrman N. i wsp. Presence and significance of interleukin-1 polymorphism in patients who present with acute coronary syndrome, angina, and epidemiologic pilot study. Il-1 and acute coronary syndrome. *J. Periodontol.* 2008; 79: 138–143.
22. Rufail M.L., Schenkein H.A., Koertge T.E. i wsp. Atherogenic lipoprotein parameters in patients with aggressive periodontitis. Periodontitis and atherogenic lipoproteins. *J. Periodont. Res.* 2007; 42: 495–502.
23. Bochniak M., Sadlak-Nowicka J., Tyrzyk S. i wsp. Periodontal and dental state of patients with coronary heart disease. *Przegl. Lek.* 2004; 61: 910–913.
24. Żebrowski M.R., Wójcicka A. Wpływ przewlekłego zapalenia przyzębia na występowanie chorób sercowo-naczyniowych. *Forum Kardiol.* 2003; 8: 63–65.
25. Buhlin K., Gustaffson A., Hakansson J. i wsp. Oral health and cardiovascular disease in Sweden. Results of a national questionnaire survey. *Oral health and cardiovascular disease. J. Clin. Periodontol.* 2002; 29: 254–259.
26. Boyajian R.A., Buhlin K., Pockley A.G. i wsp. Cardiovascular disease, periodontitis, and the monocyte relationship. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1365–1366.
27. Czerniuk M.R., Górńska R., Filipiak K.J. The influence of periodontal disease on the intensity and dynamic of the mean concentration of interleukin-6 in patients with acute coronary syndromes. *Stomatol. Wspól.* 2002; 9: 18–22.