

Czy nadciśnienie tętnicze może mieć źródło w chorej jamie ustnej? Wpływ zapalenia przyzębia na ryzyko nadciśnienia tętniczego – przegląd literatury i badań klinicznych

Can arterial hypertension come from a sick mouth? Influence of periodontitis on the risk of arterial hypertension – a review of the literature and clinical studies

Stanisław Surma^{1,2}, Monika Romańczyk¹, Maciej R. Czerniuk³,
Justyna Witalińska-Łabuzek⁴, Krzysztof Łabuzek⁵, Krzysztof J. Filipiak⁶

¹Wydział Nauk Medycznych w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Klub Młodych Hipertensjologów, Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

³Zakład Chirurgii Stomatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁴Specjalistyczna Praktyka Stomatologiczna w Jaworznie

⁵Specjalistyczna Praktyka Lekarska w Jaworznie

⁶Instytut Nauk Klinicznych, Uczelnia Medyczna im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Przedrukowano za zgodą z: Choroby Serca i Naczyń 2021; 18 (3): 3121–138; DOI: 10.5603/ChSiN.2021.0012

Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze jest ważnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Na świecie około 45% ludzi choruje na nadciśnienie tętnicze, natomiast dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego osiąga jedynie około 50% wszystkich leczonych chorych z nadciśnieniem. Przyczyną jego częstego występowania i słabej kontroli jest zbyt mała wiedza na temat czynników ryzyka jego wystąpienia. Jeden z takich czynników to zapalenie przyzębia – choroba o znaczeniu cywilizacyjnym. Wykazano, że występowanie zapalenia przyzębia prowadzi do zwiększenia ryzyka nadciśnienia tętniczego. Zapalenie przyzębia może również prowadzić do zmniejszenia skuteczności terapii przeciwnadciśnieniowej. W niektórych badaniach interwencyjnych wykazano, że leczenie zapalenia przyzębia prowadziło do obniżenia ciśnienia tętniczego u chorych z nadciśnieniem. Patogeneza nadciśnienia tętniczego w przebiegu zapalenia przyzębia jest złożona i dotyczy przede wszystkim zaburzenia czynności śródbłonna naczyń. Higiena jamy ustnej i leczenie zapalenia przyzębia powinny stanowić metodę zapobiegania nadciśnieniu tętniczemu i zwiększania skuteczności leczenia przeciwnadciśnieniowego, przy czym zbyt częste stosowanie przeciwbakteryjnych płynów do higieny jamy ustnej może prowadzić do zwiększenia ryzyka nadciśnienia tętniczego.

Słowa kluczowe: zapalenie przyzębia, nadciśnienie tętnicze

Wprowadzenie

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najczęstszych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i chorobą cywilizacyjną. W badaniu Beaney i wsp. [1] wykazano, że na nadciśnienie tętnicze choruje około 34% dorosłych na świecie. W Polsce odsetek dorosłych osób z tym schorzeniem, według wyników badania przeprowadzonego w niereprezentatywnej grupie ochotników przez Sęk-Mastej i wsp. [2], może sięgać nawet 55,4%. Co więcej, w Polsce zadowalającą kontrolę ciśnienia tętniczego, tj. jego wartość poniżej 140/90 mm Hg, uzyskuje jedynie 47% chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Przyczyną tak dużej częstości występowania nadciśnienia tętniczego i jego niewystarczającej kontroli są przede wszystkim niska świadomość społeczna dotycząca klasycznych i nieklasycznych czynników ryzyka jego występowania oraz niestosowanie się do zaleceń terapeutycznych (niski compliance) [3–5].

W literaturze pojawia się coraz więcej danych wskazujących na istotną rolę schorzeń jamy ustnej w patogenezie nadciśnienia tętniczego [6]. W niniejszym przeglądzie literatury dokonano próby podsumowania wiedzy dotyczącej wpływu zapalenia przyzębia na ciśnienie tętnicze i ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego.

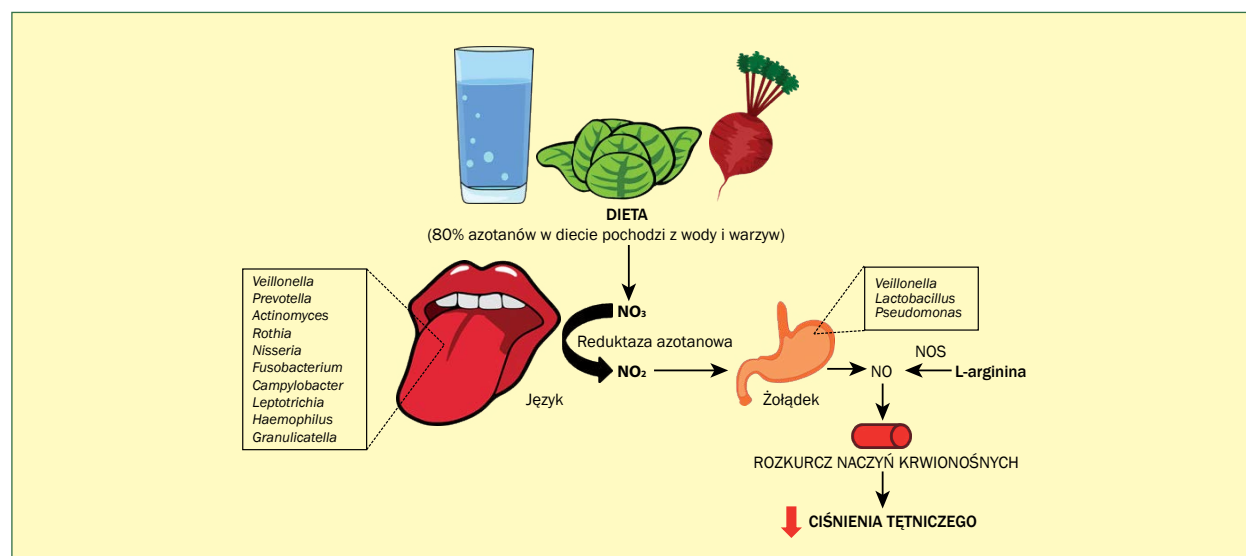
Rola mikrobiomu jamy ustnej w regulacji ciśnienia tętniczego

U zdrowej osoby w kryptach języka znajdują się komensalne bakterie, takie jak: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *P. melaninogenica*, *V. dispar*, *H. parainfluenzae*, *N. subflava*, *V. parvula*, *F. nucleatum subsp. nuclea-*

tum, *C. concisus*, *L. buccalis*, a także *P. intermedia*, które biorą udział w produkcji tlenu azotu z azotanów pokarmowych (szlak redukcji NO_3^- – NO_2^- – NO). Dzięki tej aktywności bakterie te są ważnym źródłem, obok endogennej syntezy, tlenu azotu (ryc. 1) charakteryzującego się właściwościami rozszerzającymi naczynia krwionośne [7–10].

Bakterie redukujące azotany/azotyny współpracują synergistycznie, tworząc optymalną społeczność bakterii jamy ustnej do generowania tlenu azotu. Działają ochronnie na układ krążenia, w przeciwieństwie do bakterii chorobotwórczych przyzębia, których obecność grozi zwiększonym ryzykiem wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych [7].

W badaniu Gordona i wsp. [11] obejmującym 446 kobiet po menopauzie analizowano zmiany składu mikrobioty jamy ustnej w zależności od ciśnienia tętniczego. Skład mikrobiomu poddziślowego określono za pomocą sekwencjonowania 16S rRNA przy użyciu systemu Illumina MiSeq. Badanych podzielono na cztery grupy: 1) z prawidłowym ciśnieniem tętniczym; 2) z podwyższonym ciśnieniem tętniczym/nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia; 3) z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia; 4) chorych stosujących leki przeciwnadciśnieniowe (niezależnie od ciśnienia tętniczego). Sześćdziesiąt pięć gatunków bakterii wykazało istotne różnice we względnej liczebności u kobiet z podwyższonym ciśnieniem tętniczym lub stosujących leki przeciwnadciśnieniowe w porównaniu z kobietami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Po korekcie ze względu na wielokrotne testy istotne pozostały dwa gatunki bakterii, *Prevotella oral* i *Streptococcus oralis*, a ich liczebność u kobiet przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe była mniejsza niż u kobiet z prawidłowymi wartościami ciśnienia ($p < 0,05$). Stwierdzono, że skład bakterii jamy ustnej i ciśnienie tętnicze są ze sobą wzajemnie skorelowane [11].



Rycina 1. Wzajemne oddziaływanie między azotanami w diecie i bakteriami komensalnymi jamy ustnej a regulacją ciśnienia tętniczego (opracowano na podstawie [7–10]); NOS (*nitric oxide synthase*) – syntaza tlenu azotu

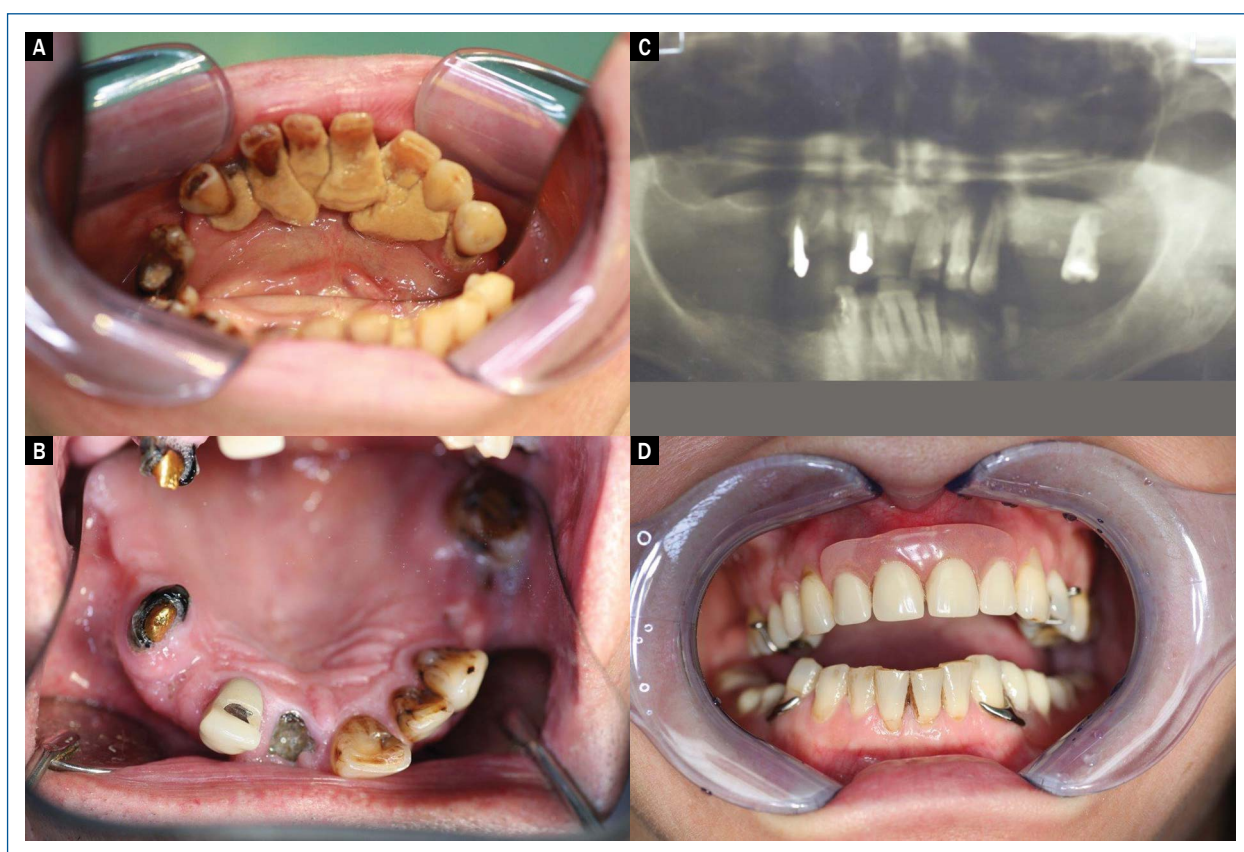
Podsumowując, mikrobiota jamy ustnej bierze udział w regulacji ciśnienia tętniczego. Ponadto skład mikrobioty jamy ustnej i ciśnienie tętnicze są ze sobą skorelowane.

Zapalenie przyzębia

Zapalenie przyzębia jest przewlekłą, wieloczynnikową chorobą zapalną, wywołaną dysbiozą mikrobioty jamy ustnej, powodującą postępujące niszczenie tkanek otaczających zęby i w konsekwencji ich utratę (ryc. 2) [12].

W jamie ustnej stwierdzono ponad 500 gatunków mikroorganizmów, w tym bakterie, wirusy, grzyby i pierwotniaki. Nie wszystkie obecne w jamie ustnej bakterie są chorobotwórcze, a większość z nich, w warunkach zdrowia, to saprofity. Zapalenie przyzębia jest związane z mieszaną mikrobiotą, z ewidentną przewagą bakterii beztlenowych i mikroaerofilnych. Bakterie wywołujące zapalenie przyzębia to między innymi: *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* (*Bacteroides forsythus*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Streptococcus sanguis*, *Fusobacterium nucleatum* itp. [12]. W jamie ustnej, gdy dochodzi do zaniedbań higienicznych, bakterie kolonizują przyszyjkowe obszary koron zębów, tworząc biofilm bakteryjny wraz z płytką na-

zębną, z którego po mineralizacji powstaje kamień nazębny często zauważalny od strony językowej przednich zębów żuchwy. Biofilm ten stanowi dla bakterii specyficzną niszę ekologiczną, chroniącą je przed działaniem antyseptyków i antybiotyków. Do czynników ryzyka zapalenia przyzębia należą: zła higiena jamy ustnej, płeć męska, podeszły wiek, otyłość, cukrzyca, palenie tytoniu, predyspozycje genetyczne i osłabienie układu immunologicznego [12]. W tym miejscu warto przytoczyć wyniki interesującego badania przekrojowego przeprowadzonego przez Coelho i wsp. [13], w którym oceniano wpływ nadmiernego stresu na występowanie zapalenia przyzębia. Badaniem objęto 621 osób, spośród których 48,47% zaklasyfikowano jako obciążone stresem (wg *Perceived Stress Scale*). Wykazano, że w zależności od nasilenia stresu, po uwzględnieniu takich czynników, jak wiek, płeć, wykształcenie, palenie papierosów, choroby płuc oraz wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), ryzyko zapalenia przyzębia uległo zwiększeniu o 15–36% (PR [*prevalence ratio*; wskaźnik rozpowszechnienia] = 1,15; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 1,01–1,31 i PR = 1,36; 95% CI: 1,01–1,83) w porównaniu z osobami nieobciążonymi nadmiernym stresem. Dlatego też częste sytuacje stresowe mogą zwiększać ryzyko zapalenia przyzębia [13].



Rycina 2. Zdjęcia przedstawiające zmiany w obrębie jamy ustnej u chorych z zapaleniem przyzębia: ubytki w uzębieniu (A, B i C – pantomogram), złogi kamienia nazębnego (A) i stan po leczeniu periodontologicznym (D)

Etiopatogenezę zapalenia przyzębia przedstawiono na rycinie 3.

Szacuje się, że zapalenie przyzębia występuje u ponad 50% światowej populacji [14–16]. Częstość jego występowania jest różna i, zależnie od wieku badanej populacji, wynosi od około 30% wśród osób w wieku 30–44 lat do około 60% wśród seniorów w wieku co najmniej 65 lat [17]. Ciężkie postacie zapalenia przyzębia występuje u około 11% światowej populacji [13, 14].

Choroba ta częściej dotyczy mężczyzn, u których szczyt zapadalności występuje zazwyczaj około 60. roku życia [13, 14].

Zapalenie przyzębia u osoby, która na przykład pali papierosy, prawdopodobnie zwiększa ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, w wyniku czego może być uznane za modyfikowalny nieklasyczny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego [18, 19]. Nadciśnienie tętnicze i zapalenie przyzębia często współistnieją, zwłaszcza u osób starszych, mężczyzn, palących tytoń, chorych z nadwagą/otyłością, chorych na cukrzycę, osób o niskim statusie socjoekonomicznym oraz osób słabo wykształconych [7].

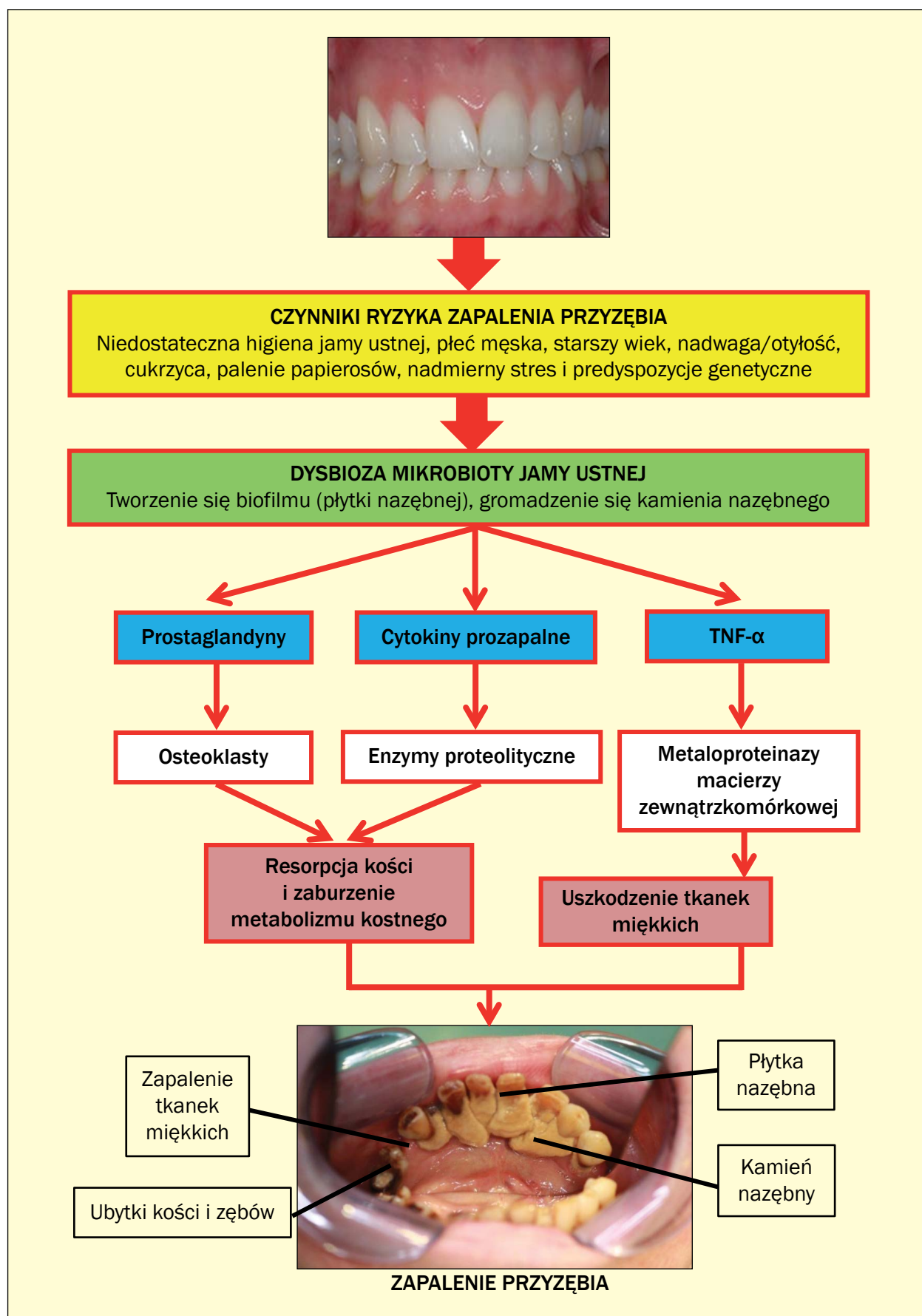
Związek między zapaleniem przyzębia a ciśnieniem tętniczym

Wpływ bakterii płytki nazębnej zlokalizowanych poddziąsłowo wokół posiadanych zębów na skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze oceniali Desvarieux i wsp. [20] w badaniu obserwacyjnym obejmującym 653 osób bez udaru mózgu i zawału serca w wywiadzie. Od badanych pobrano 4533 próbki płytki poddziąsłowej (średnio po 7 od każdego chorego), a następnie techniką hybrydyzacji DNA-DNA przeanalizowano pod względem występowania bakterii. Wszystkie analizy dostosowano do wieku, rasy, pochodzenia etnicznego, płci, wykształcenia, BMI, palenia tytoniu, obecności cukrzycy, stężeń lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) i lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*) w surowicy. Wykazano, że skurczowe ciśnienie tętnicze było tym wyższe, im większe było obciążenie płytki poddziąsłowej bakteriami — od 136 mm Hg do 138 mm Hg i 143 mm Hg odpowiednio w 1., 2. i 3. tercylu ($p = 0,0004$). Rozkurczowe ciśnienie tętnicze również uległo zwiększeniu i wynosiło 77 mm Hg, 79 mm Hg i 81 mm Hg odpowiednio w 1., 2. i 3. tercylu obciążenia bakteriami płytki poddziąsłowej ($p < 0,0001$). Konkludując, stwierdzono bezpośrednią dodatnią zależność między obciążeniem płytki poddziąsłowej bakteriami a skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym oraz występowaniem nadciśnienia tętniczego [20]. W badaniu przeprowadzonym przez Inoue i wsp. [21], obejmującym 364 osób (w wieku $39,8 \pm 11,1$ roku), oceniano wpływ zapalenia przyzębia na ciśnienie tętnicze. Wykazano, że chorzy z zapaleniem przyzębia charakteryzowali się zwiększonym skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym zarówno

na początku badania (odpowiednio $128 \pm 2,1$ mm Hg vs. $120,8 \pm 0,8$ mm Hg; $p < 0,001$ i $76 \pm 1,5$ mm Hg vs. $71,2 \pm 0,6$ mm Hg; $p = 0,003$), jak i po rocznej obserwacji (odpowiednio $129,2 \pm 2,3$ mm Hg vs. $123,0 \pm 0,8$ mm Hg; $p = 0,011$ i $80,5 \pm 1,7$ mm Hg vs. $75,4 \pm 0,7$ mm Hg; $p = 0,004$) [21]. W badaniu przeprowadzonym przez Arowojolu i wsp. [22], którym objęto 100 osób (w wieku $51,0 \pm 13,6$ roku), również stwierdzono istotny związek między zapaleniem przyzębia a zwiększonym skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym (odpowiednio $p < 0,000$ i $p < 0,010$). Podobne wyniki uzyskali Pietropaoli i wsp. [23] w badaniu obejmującym dane 7928 dorosłych osób z NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey III*). W badaniu tym oceniano skład mikrobioty przyzębia poprzez oznaczenie przeciwciał przeciwko 21 patogenom jamy ustnej. Trzy spośród ocenianych patogenów (*C. rectus*, *V. parvula* i *P. melaninogenica*) zidentyfikowano jako bardziej związane z ryzykiem nadciśnienia tętniczego (HOP, *hypertension-associated oral pathogens*), pozostałe natomiast jako niezwiązane z tym ryzykiem (NHOP, *non-hypertension-associated oral pathogens*). Występowanie przeciwciał HOP wiązało się ze wzrostem wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego o odpowiednio 3 mm Hg i 2 mm Hg oraz z 10–13-procentowym ryzykiem występowania wysokiego, niekontrolowanego ciśnienia tętniczego. Ponadto występowanie tych przeciwciał wiązało się z bardziej aktywną chorobą przyzębia i większymi zmianami parametrów klinicznych zapalenia przyzębia. Najsilniejszy związek z ciśnieniem tętniczym wykazywało występowanie przeciwciał przeciwko *C. rectus*. Badacze doszli do wniosku, że istnieje zależność między występowaniem konkretnych patogenów przyzębia a ciśnieniem tętniczym [23].

Warto podkreślić, że obecność zapalenia przyzębia wiąże się nie tylko z występowaniem wyższego ciśnienia tętniczego w tętnicach obwodowych. W badaniu Franka i wsp. [24], w którym wzięło udział 99 chorych z zaawansowanym zapaleniem przyzębia ($n = 50$) i z umiarkowanym zapaleniem przyzębia ($n = 49$), oceniono różnice pod względem centralnego ciśnienia tętniczego. Wykazano, że zaawansowane zapalenie przyzębia wiązało się istotnie ze zwiększeniem centralnego skurczowego ciśnienia tętniczego (124 ± 17 mm Hg vs. 116 ± 15 mm Hg; $p < 0,05$) [24].

Najnowsza metaanaliza Aguilera i wsp. [19] obejmująca 40 badań dotyczyła między innymi wpływu zapalenia przyzębia na skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze. Dowiedziano, że chorzy z zapaleniem przyzębia, w porównaniu z osobami zdrowymi, charakteryzowali się zwiększeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego o odpowiednio 4,49 mm Hg (95% CI: 2,88–6,11 mm Hg; $p < 0,00001$) i 2,03 mm Hg (95% CI: 1,25–2,81 mm Hg; $p < 0,00001$) [19]. W badaniach obserwacyjnych wykazano zatem dodatnią korelację między zapaleniem przyzębia a zwiększonym ciśnieniem tętniczym.



Rycina 3. Etiopatogeneza zapalenia przyzębia (opracowano na podstawie [6, 12]); TNF- α (tumor necrosis factor alpha) – czynnik martwicy nowotworów alfa

Związek między zapaleniem przyzębia a ryzykiem nadciśnienia tętniczego

Wpływ zapalenia przyzębia na ryzyko nadciśnienia tętniczego był przedmiotem wielu badań obserwacyjnych. Oceniano go na przykład w metaanalizie 16 badań przeprowadzonej przez Martin-Cabezas i wsp. [25]. Udowodniono, że umiarkowane zapalenie przyzębia jest związane z ryzykiem nadciśnienia tętniczego wyższym o 50% (iloraz szans [OR, odds ratio] = 1,50; 95% CI: 1,27–1,78), a ciężkiego zapalenia przyzębia – wyższym o 64% (OR = 1,64; 95% CI: 1,23–2,19). Autorzy metaanalizy wskazują, że obecność wspólnych czynników ryzyka zapalenia przyzębia i nadciśnienia tętniczego utrudnia dokładniejszą analizę tego zagadnienia. Po uwzględnieniu najważniejszych wspólnych czynników ryzyka, takich jak wiek i płeć, ujawniono, że ryzyko nadciśnienia tętniczego u osób z zapaleniem przyzębia było wyższe o 16% (OR = 1,16; 95% CI: 1,07–1,26). Występowanie choroby przyzębia, zwłaszcza o ciężkim nasileniu, wiąże się zatem ze zwiększonym ryzykiem nadciśnienia tętniczego [25]. Zhao i wsp. [26] w retrospektywnym badaniu przekrojowym oceniali wpływ zapalenia przyzębia na ryzyko nadciśnienia tętniczego w populacji chińskiej. Badaniem objęto 3952 osób w wieku 30–69 lat, w tym 2761 chorych z nadciśnieniem tętniczym. Po uwzględnieniu czynników zakłócających wykazano, że ryzyko nadciśnienia tętniczego u chorych z zapaleniem przyzębia uległo zwiększeniu o 27–81% w porównaniu z osobami zdrowymi. Analiza podgrup wykazała, że ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego było najwyższe u chorych z zapaleniem przyzębia w wieku do 40 lat (OR = 1,694; 95% CI: 1,196–2,398, z BMI > 25 kg/m²; OR = 1,395; 95% CI: 1,104–1,763), ze zwiększonym stężeniem LDL w osoczu (OR = 1,582; 95% CI: 1,185–2,112) oraz ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego w osoczu (OR = 1,783; 95% CI: 0,298–10,671). Stwierdzono więc, że zapalenie przyzębia jest istotnie i dodatnio skorelowane ze zwiększonym ryzykiem nadciśnienia tętniczego w populacji chińskiej [26]. W innym badaniu, tym razem z udziałem reprezentatywnej grupy Portugalczyków, Machado i wsp. [27] także oceniali wpływ zapalenia przyzębia na ryzyko nadciśnienia tętniczego. Badaniem objęto 1057 osób w wieku 60,9 ± 16,3 roku, spośród których 532 przyjmowało leki przeciwnadciśnieniowe, a stopień zaawansowania zapalenia przyzębia oceniano na podstawie utraty przyczepu łącznotkankowego (CAL, *clinical attachment loss*), stanowiącego faktyczny miernik choroby przyzębia. Udowodniono, że ryzyko nadciśnienia tętniczego w zależności od nasilenia zapalenia przyzębia (I, II i III stopień) wynosiło 1,72 (95% CI: 1,10–2,57) w I stopniu, 2,60 (95% CI: 1,82–3,72) w II stopniu oraz 2,20 (95% CI: 1,57–3,08) w III stopniu. Wszystkie korelacje były istotne statystycznie, nawet po uwzględnieniu wpływu wieku, BMI i palenia tytoniu. Warto jednak podkreślić, że po

skorygowaniu analizy o wiek otrzymane zależności traciły istotność statystyczną. Analiza podgrupy osób, które nie przyjmowały leków przeciwnadciśnieniowych, wykazała istotny statystycznie związek umiarkowanego zapalenia przyzębia (II stopień) z ryzykiem nadciśnienia tętniczego (OR = 2,60; 95% CI: 1,61–4,21), ale po uwzględnieniu wieku zależność ta straciła istotność statystyczną. Na tej podstawie stwierdzono, że chorzy z zapaleniem przyzębia charakteryzują się zwiększonym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego, ale wiek ma istotny wpływ na tę zależność [27]. Inne badanie przekrojowe dotyczyło wpływu zapalenia przyzębia na ryzyko wystąpienia stanu przednadciśnieniowego i nadciśnienia tętniczego u japońskich studentów. Badanie dotyczyło 2588 studentów, którzy przed rozpoczęciem studiów i przed ich ukończeniem (po 3 latach) poddali się badaniom lekarskim. Stwierdzono istotny związek między występowaniem zapalenia przyzębia a ryzykiem nadciśnienia tętniczego (OR = 2,74; 95% CI: 1,19–6,29; p = 0,02). Nie wykazano jednak związku między zapaleniem przyzębia a ryzykiem stanu przednadciśnieniowego (OR = 0,93; 95% CI: 0,51–1,70; p = 0,82). W podsumowaniu stwierdzono, że występowanie zapalenia przyzębia wiązało się ze zwiększonym ryzykiem nadciśnienia tętniczego u młodych osób [28].

W celu dokładniejszego określenia związku między zapaleniem przyzębia a ryzykiem nadciśnienia tętniczego Aguilera i wsp. [19] w 2020 roku przeprowadzili cytowaną wcześniej metaanalizę. Wykazano istotny statystycznie wpływ zapalenia przyzębia na ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego. Ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego zwiększało się o 22–49% zależnie od ciężkości zapalenia przyzębia (umiarkowane do ciężkiego: OR = 1,22; 95% CI: 1,10–1,35 i ciężkie: OR = 1,49; 95% CI: 1,09–2,05). Badacze podsumowali, że zapalenie przyzębia może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem nadciśnienia tętniczego [19].

Celem niedawno przeprowadzonego przez Pietropaoli i wsp. [29] badania, obejmującego 8614 osób w wieku ponad 30 lat (uczestnicy badania NHANES III), była ocena związku między powierzchnią dotkniętą zapaleniem przyzębia (PISA, *periodontal inflamed surface area*) i krwawieniem podczas sondowania (BoP, *bleeding on probing*) a ryzykiem nadciśnienia tętniczego, przy czym PISA traktowano zarówno jako zmienną ciągłą (mm²), jak i kategorię (tercyle z odcięciami przy 0, < 37,6 i ≥ 37,6 mm²). Według tercyl PISA badanych zidentyfikowano jako osoby „bez zapalenia przyzębia” (PISA = 0 mm²), „z umiarkowanym zapaleniem przyzębia” (0 < PISA < 37,6 mm²) i „z ciężkim zapaleniem przyzębia” (PISA ≥ 37,6 mm²). W porównaniu z brakiem zapalenia przyzębia duża PISA i ciężkie BoP były związane z większym o 43% (p < 0,001) i 32% (p = 0,006) prawdopodobieństwem wysokiego, niekontrolowanego ciśnienia tętniczego (≥ 130/80 mm Hg) i zwiększonego o około 4 mm Hg (p < 0,001) i 5 mm Hg (p < 0,001) skurczowego ciśnienia tętniczego. W badaniu tym wykazano istotny zwią-

zek między zapaleniem przyzębia a ryzykiem nadciśnienia tętniczego [29].

W tym miejscu warto wspomnieć o wynikach badania Taguchi i wsp. [30], którzy oceniali wpływ braków w uzębieniu na ryzyko nadciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie. Badaniem objęto 67 kobiet po menopauzie z brakami w uzębieniu i 31 kobiet z prawidłowym uzębieniem. Wykazano, że braki w uzębieniu wiązały się ze zwiększonym skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym ($129,1 \pm 2,3$ mm Hg vs. $121,6 \pm 2,9$ mm Hg i $78,9 \pm 1,5$ mm Hg vs. $73,1 \pm 1,7$ mm Hg). Nadciśnienie tętnicze występowało częściej u kobiet z brakami w uzębieniu (35,8% vs. 12,9%). Iloraz szans wystąpienia nadciśnienia tętniczego u kobiet z brakami w uzębieniu po uwzględnieniu otyłości, hipercholesterolemii i hipertriglicydemii wynosił 3,59 (95% CI: 1,10–11,7). Stwierdzono, że nadciśnienie tętnicze może być ważnym czynnikiem łączącym utratę zębów i zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe u kobiet po menopauzie [30]. Z jednej strony wyniki te potwierdzono w badaniu Dar-Odeh i wsp. [31], które dotyczyło 1768 kobiet w wieku 18–55 lat. Wykazano w nim, że braki w uzębieniu były istotnie związane z ryzykiem nadciśnienia tętniczego ($p = 0,005$). Co interesujące, nie stwierdzono związku między liczbą zębów objętych próchnicą a ryzykiem nadciśnienia tętniczego [31]. Z drugiej strony w badaniu Darnauda i wsp. [32], obejmującym 102 330 osób, w podgrupie w wieku co najmniej 65 lat nie stwierdzono istotnego związku między brakami w uzębieniu, obecnością płytki nazębnej, obecnością kamienia nazębnego lub występowaniem zapalenia dziąseł a ryzykiem nadciśnienia tętniczego. Natomiast wśród osób poniżej 65. roku życia stwierdzono zależność między brakami w uzębieniu (utrata > 10 zębów), dużą ilością płytki nazębnej, dużą ilością kamienia nazębnego i zapaleniem dziąseł a ryzykiem nadciśnienia tętniczego. Ryzyko to wynosiło odpowiednio 1,17 (95% CI: 1,04–1,31), 1,90 (95% CI: 1,55–2,33), 1,18 (95% CI: 1,07–1,29) i 1,56 (95% CI: 1,35–1,80). Stwierdzono zatem, że osoby poniżej 65. roku życia są bardziej narażone na rozwój nadciśnienia tętniczego w przypadku niedostatecznej higieny jamy ustnej [32].

Konkludując, w badaniach obserwacyjnych wykazano dodatnią korelację między zapaleniem przyzębia a zwiększonym ryzykiem nadciśnienia tętniczego. Czynniki modulującymi tę zależność są stopień zaawansowania zapalenia przyzębia oraz wiek badanych. Ponadto utrata zębów, płytka nazębna, kamień nazębny i zapalenie dziąseł znacznie zwiększają ryzyko nadciśnienia tętniczego.

Związek między zapaleniem przyzębia a kontrolą ciśnienia tętniczego u chorych z nadciśnieniem tętniczym

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Pietropaoli i wsp. [33] oceniali wpływ zapalenia przyzębia na

kontrolę ciśnienia tętniczego u chorych z nadciśnieniem tętniczym. W badaniu wzięło udział 11 753 dorosłych w wieku co najmniej 30 lat z nadciśnieniem tętniczym i z zapaleniem przyzębia lub bez tego schorzenia. Stwierdzono istotną statystycznie zależność między występowaniem zapalenia przyzębia a zwiększonym skurczowym ciśnieniem tętniczym (133,18 mm Hg vs. 130,12 mm Hg; $p < 0,001$). Ponadto zapalenie przyzębia wiązało się z wyższym o około 20% ryzykiem niepowodzenia leczenia przeciwnadciśnieniowego. Autorzy wnioskują, że występowanie zapalenia przyzębia istotnie pogarsza kontrolę ciśnienia tętniczego i skuteczność leczenia przeciwnadciśnieniowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym [33].

Związek między leczeniem zapalenia przyzębia a ciśnieniem tętniczym

Biorąc pod uwagę wyniki powyższych badań, istotny wydaje się wpływ leczenia zapalenia przyzębia na ciśnienie tętnicze i kontrolę leczenia nadciśnienia tętniczego. Do tej pory przeprowadzono kilkanaście badań interwencyjnych z udziałem różnych grup chorych z zapaleniem przyzębia (tab. 1) [19, 34–47].

Z jednej strony wyniki badań interwencyjnych [19, 34–47] dotyczących wpływu leczenia zapalenia przyzębia na ciśnienie tętnicze były niespójne. W dziewięciu badaniach nie wykazano takiego wpływu. Z drugiej strony, w pięciu badaniach klinicznych ujawniono przeciwnadciśnieniowy efekt u chorych leczonych z zapalenia przyzębia. Efekt ten był zróżnicowany i sięgał nawet 12 mm Hg i 10 mm Hg, odpowiednio dla skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Wydaje się, że sposób pomiaru ciśnienia tętniczego miał znaczenie w ocenie skuteczności leczenia zapalenia przyzębia w zakresie działania przeciwnadciśnieniowego. W badaniach, w których dokonywano pomiarów metodą 24-godzinnej monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*), wykazano największe obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Obserwowane różnice w obniżeniu ciśnienia u chorych po leczeniu zapalenia przyzębia mogą również wynikać z predyspozycji genetycznych. W badaniu Cześnikiewicz-Guzik i wsp. [47] wykazano, że polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNP, *single-nucleotide polymorphism*) w loci LOC107984137 (rs729876), MTND1P5 (rs16870060), DEFA1A3 (rs2738058) i SLC6A5 (rs4284742) wiązały się z zapaleniem przyzębia i równocześnie z zwiększonym ciśnieniem tętniczym [47].

W kwietniu 2021 roku została opublikowana metaanaliza autorstwa Shrama i wsp. [48] dotycząca 8 randomizowanych badań klinicznych, w której dokonano próby podsumowania wiedzy na temat wpływu leczenia zapalenia przyzębia na ciśnienie tętnicze u zdrowych osób oraz u chorych z stanem przednadciśnieniowym lub nadciśnieniem tętniczym. Porównywano intensywne leczenie periodontologiczne z leczeniem

Tabela 1. Badania interwencyjne oceniające wpływ leczenia zapalenia przyzębia na ciśnienie tętnicze (opracowano na podstawie [34–47])

Autor, rok	Rodzaj badania	Charakterystyka badanej grupy	Zastosowana interwencja	Okres obserwacji	Wpływ zastosowanej interwencji na ciśnienie tętnicze
Seinost i wsp., 2005 [34]	Nie RCT	N = 61: 30 chorych z ciężkim zapaleniem przyzębia 31 zdrowych osób jako grupa kontrolna	Leczenie niechirurgiczne (2 sesje) oraz antybiotykoterapia przez 7 dni	3 mies.	Brak wpływu na ciśnienie tętnicze
D'Aiuto i wsp., 2006 [35]	RCT	40 osób z przewlekłym zapaleniem przyzębia: 20 osób poddanych SPT 20 osób poddanych IPT	Grupa poddana SPT: leczenie niechirurgiczne (1 sesja) Grupa poddana IPT: leczenie niechirurgiczne (1 sesja) i minocyklina stosowana miejscowo	1, 2, 6 mies.	Przejsiowe obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego w grupie poddanej IPT Brak wpływu na rozkurczowe ciśnienie tętnicze
Tonetti i wsp., 2007 [36]	RCT	120 chorych z ciężkim zapaleniem przyzębia: 59 osób poddanych interwencji 61 jako grupa kontrolna	Grupa poddana interwencji: OHI, jednorazowa sesja leczenia niechirurgicznego + minocyklina stosowana miejscowo oraz ekstrakcja chorych zębów Grupa kontrolna: OHI, jednorazowa sesja skalingu i polerowania naddziąsłowego	Dni: 1., 7., 30., 60., 180.	Brak wpływu na ciśnienie tętnicze po 6 mies. obserwacji
Higashi i wsp., 2008 [37]	RCT	Protokół 1.: n = 52: 32 chorych z zapaleniem przyzębia losowo przydzielonych do leczenia przyzębia (16) lub niepoddania interwencji (16) 20 zdrowych osób jako grupa kontrolna Protokół 2.: n = 64: 26 chorych z zapaleniem przyzębia losowo przydzielonych do leczenia przyzębia (17) lub niepoddania interwencji (9) 38 zdrowych osób jako grupa kontrolna	Protokoły 1 i 2: • grupa poddana terapii przyzębia: OHI, leczenie niechirurgiczne i 4–7-dniowa antybiotykoterapia ogólnoustrojowa oraz płyn do płukania jamy ustnej przez 24 tyg. • grupa kontrolna i nieobjęta interwencją nie były poddane leczeniu periodontologicznemu	Protokoły 1. i 2.: 24 tyg.	Nieistotne statystycznie zmniejszenie ciśnienia tętniczego
Higashi i wsp., 2009 [38]	RCT	Wśród badanych byli chorzy z nadciśnieniem tętniczym N = 101 pacjentów z chorobą wieńcową: 48 chorych z przewlekłym zapaleniem przyzębia 53 chorych bez zapalenia przyzębia jako grupa kontrolna	Chorzy z zapaleniem przyzębia losowo przydzieleni do leczenia przyzębia, czyli leczenia niechirurgicznego i 4–7 dni antybiotykoterapii oraz stosowania płynu do płukania jamy ustnej przez 24 tyg. (24) lub niepoddani interwencji (24) Grupa kontrolna niepoddana leczeniu zapalenia przyzębia Obie grupy: dotętniczy wlew acetylocholin i nitroprusydku sodu przed leczeniem przyzębia u 48 chorych z zapaleniem przyzębia i 53 chorych z grupy kontrolnej oraz u 24 chorych leczonych z zapaleniem przyzębia i 24 chorych nieleczonych przed i po 24 tygodniach obserwacji	24 tyg.	Nieistotne statystycznie zmniejszenie ciśnienia tętniczego



Tabela 1. cd. Badania interwencyjne oceniające wpływ leczenia zapalenia przyzębia na ciśnienie tętnicze (opracowano na podstawie [34–47])

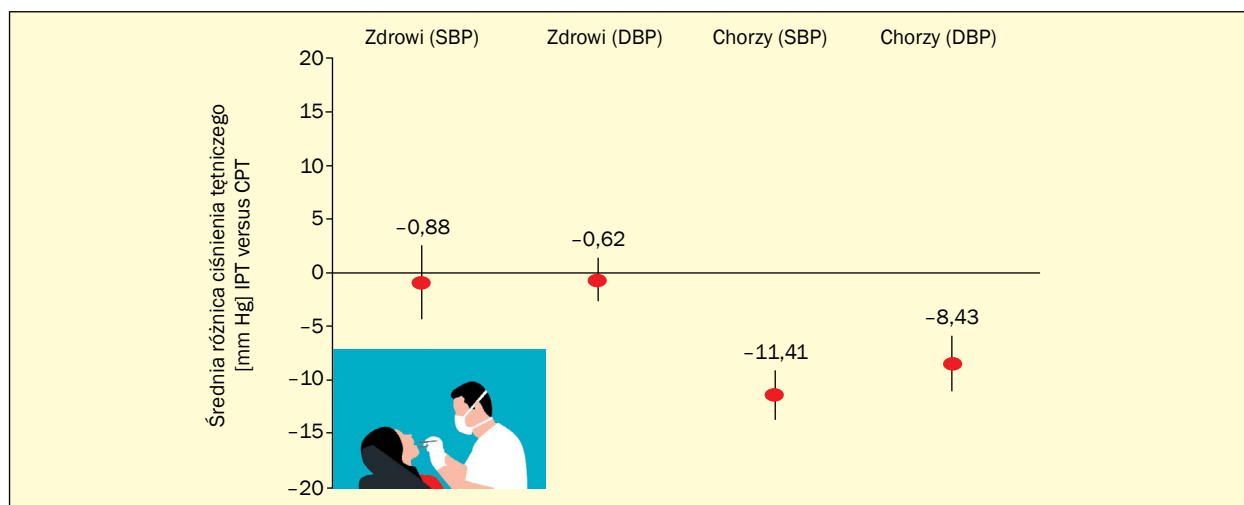
Autor, rok	Rodzaj badania	Charakterystyka badanej grupy	Zastosowana interwencja	Okres obserwacji	Wpływ zastosowanej interwencji na ciśnienie tętnicze
Taylor i wsp., 2010 [39]	RCT	N = 125 chorych z zapaleniem przyzębia: • 61 chorych poddanych interwencji • 64 chorych z grupy kontrolnej	Grupa poddana interwencji: OHI, ekstrakcje nienadających się do leczenia zębów, leczenie niechirurgiczne Grupa kontrolna: ekstrakcje nienadających się do leczenia zębów w celu złagodzenia bólu, brak leczenia zapalenia przyzębia	3 mies.	Brak wpływu na ciśnienie tętnicze (informacje uzyskane przez Aguilera E. i wsp. 2020)
Graziani i wsp., 2010 [40]	Nie RCT	N = 14 chorych z ciężkim przewlekłym zapaleniem przyzębia Tylko grupa poddana interwencji	OHI, skaling i wygładzenie bocznych powierzchni zębów podczas 2 wizyt, operacja płytowa Widmana 180 dni po zakończeniu leczenia niechirurgicznego	Dni: 1., 7., 30., 90., 180., 181., 187., 200., 201., 207., 270.	Brak wpływu na ciśnienie tętnicze
López i wsp., 2012 [41]	RCT	N = 165 chorych z zapaleniem przyzębia i zespołem metabolicznym: • 82 chorych poddanych interwencji • 83 chorych z grupy kontrolnej	Grupa poddana interwencji: kontrola płytki nazębnej, leczenie niechirurgiczne oraz stosowanie amoksyliny i metronidazolu Grupa kontrolna: instrukcje dotyczące kontroli płytki nazębnej, skaling naddziąsłowy i stosowanie dwóch substancji placebo	12 mies.	Brak wpływu na ciśnienie tętnicze
Vidal i wsp., 2013 [42]	Nie RCT	N = 26 chorych z przewlekłym zapaleniem przyzębia i opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym. Tylko grupa poddana interwencji	OHI, leczenie niechirurgiczne Ciśnienie tętnicze oceniane za pomocą ABPM	6 mies.	Statystycznie istotne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego odpowiednio o 12,5 mm Hg i 10 mm Hg
Hada i wsp., 2015 [43]	RCT	N = 70 osób z chorobą wieńcową i zapaleniem przyzębia: • 35 chorych poddanych interwencji • 35 chorych z grupy kontrolnej	Grupa poddana interwencji: leczenie niechirurgiczne przyzębia w formie skalingu i wygładzenie bocznych powierzchni zębów Grupa kontrolna: brak leczenia	1, 3, 6 mies.	Zaobserwowano wysoce istotne statystycznie zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego Skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze: • na początku: 130,80 ± 22,58 mm Hg i 82,24 ± 11,68 mm Hg • po 6 mies.: 123,70 ± 15,72 mm Hg i 80,07 ± 9,12 mm Hg
Houcken i wsp., 2016 [44]	Badanie pilotażowe	N = 45 chorych z zapaleniem przyzębia Tylko grupa poddana interwencji	OHI + leczenie niechirurgiczne w 2 sesjach Ogólnoustrojowa antybiotykoterapia (połączenie amoksyliny 375 mg 3 ×/d. i metronidazolu 500 mg 3 ×/d. przez 7 dni) wspomagająca skaling i wygładzenie bocznych powierzchni zębów u losowo przydzielonych 20 chorych	6 mies.	Statystycznie istotne zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego (z 119,8 ± 14,6 mm Hg do 116,9 ± 15,1 mm Hg; p = 0,04). Zmniejszenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego (z 74,9 ± 11,8 mm Hg do 73,1 ± 10,6 mm Hg; p = 0,05)



Tabela 1. cd. Badania interwencyjne oceniające wpływ leczenia zapalenia przyzębia na ciśnienie tętnicze (opracowano na podstawie [34–47])

Autor, rok	Rodzaj badania	Charakterystyka badanej grupy	Zastosowana interwencja	Okres obserwacji	Wpływ zastosowanej interwencji na ciśnienie tętnicze
Zhou i wsp., 2017 [45]	RCT	N = 95 chorych z zapaleniem przyzębia i stanem przednadciśnieniowym: • 48 chorych poddanych interwencji • 47 chorych jako grupa kontrolna	Grupa poddana interwencji: maść z chlorowodorkiem minocykliny (raz/tydz. przez 4 tyg.) miejscowo, OHI i leczenie niechirurgiczne. Dodatkowo ekstrakcja zębów niedających się wyleczyć Grupa kontrolna: tylko skaling naddziąsłowy ultradźwiękami i polerowanie na początku badania	6 mies.	Istotne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w grupie poddanej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną: (skurczowe/rozkurczowe: 12,57 mm Hg/9,65 mm Hg, 95-proc. CI: 10,45–14,69 mm Hg i 7,06–12,24 mm Hg; $p < 0,05$)
D'Aiuto i wsp., 2018 [46]	RCT	N = 264 chorych z umiarkowaniem ciężkim zapaleniem przyzębia i co najmniej 15 zębami oraz cukrzycą typu 2: • 133 chorych poddanych IPT • 131 z grupy kontrolnej	Grupa leczona intensywnie: wstępna jednorazowa sesja zluszczenia powierzchni korzeni całej jamy ustnej 2 mies. po poddaniu chorych (punkcja płytki nazębnej $\leq 20\%$ i co najmniej jednym PPD ≥ 6 mm) leczeniu chirurgicznemu przyzębia, a następnie powtarzany co 3 mies. skaling Grupa kontrolna: oczyszczenie i wypolerowanie części zębów, widocznych nad dziąsłami w tych samych punktach czasowych, co grupa leczona intensywnie (po wizycie początkowej oraz po 2, 6, 9 i 12 mies. po zakończeniu 1. sesji leczenia przyzębia)	12 mies.	Zmiana ciśnienia tętniczego nie różniła się istotnie statystycznie między grupami
Cześni- kiewicz- Guzik i wsp., 2019 [47]	RCT	N = 101 chorych z nadciśnieniem tętniczym i zapaleniem przyzębia: • 50 chorych poddanych leczeniu intensywnemu • 51 chorych z grupy kontrolnej	Grupa leczona intensywnie: skaling pod- i naddziąsłowo-/chlorheksydyna Grupa kontrolna: skaling naddziąsłowy Ciśnienie tętnicze oceniane za pomocą ABPM	2 miesiące	Statystycznie istotne zmniejszenie ciśnienia tętniczego: • skurczowego: $-11,1$ mm Hg (95% CI: $6,5$ – $15,8$ mm Hg) po 2 miesiącach intensywnej terapii ($p < 0,01$) • rozkurczowego: $-8,3$ mm Hg (95% CI: $4,0$ – $12,6$ mm Hg) po 2 miesiącach intensywnej terapii ($p < 0,01$)

RCT (randomized controlled trial) — randomizowane i kontrolowane badanie kliniczne; SPT (standard periodontal therapy) — standardowe leczenie periodontologiczne; IPT (intensive periodontal therapy) — intensywne leczenie periodontologiczne; OHI (oral hygiene instructions) — edukacja w zakresie utrzymania higieny jamy ustnej; ABPM (ambulatory blood pressure monitoring) — 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego; CI (confidence interval) — przedział ufności; PPD (probing pocket depth) — głębokość kieszonki przyzębnej/dziąsłowej



Rycina 4. Wpływ leczenia zapalenia przyzębia (intensywne vs. konwencjonalne) na ciśnienie tętnicze (opracowano na podstawie [48]); IPT (*intensive periodontal therapy*) – intensywne leczenie periodontologiczne; CPT (*conventional periodontal therapy*) – konwencjonalne leczenie periodontologiczne; SBP (*systolic blood pressure*) – skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) – rozkurczowe ciśnienie tętnicze

konwencjonalnym. Wyniki tej metaanalizy przedstawiono na rycinie 4.

W metaanalizie tej wykazano, że intensywne leczenie periodontologiczne znacząco zmniejszało skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze u chorych z stanem przednadciśnieniowym lub nadciśnieniem tętniczym. U osób zdrowych leczonych periodontologicznie nie obserwowano istotnego wpływu takiej interwencji na ciśnienie tętnicze [48].

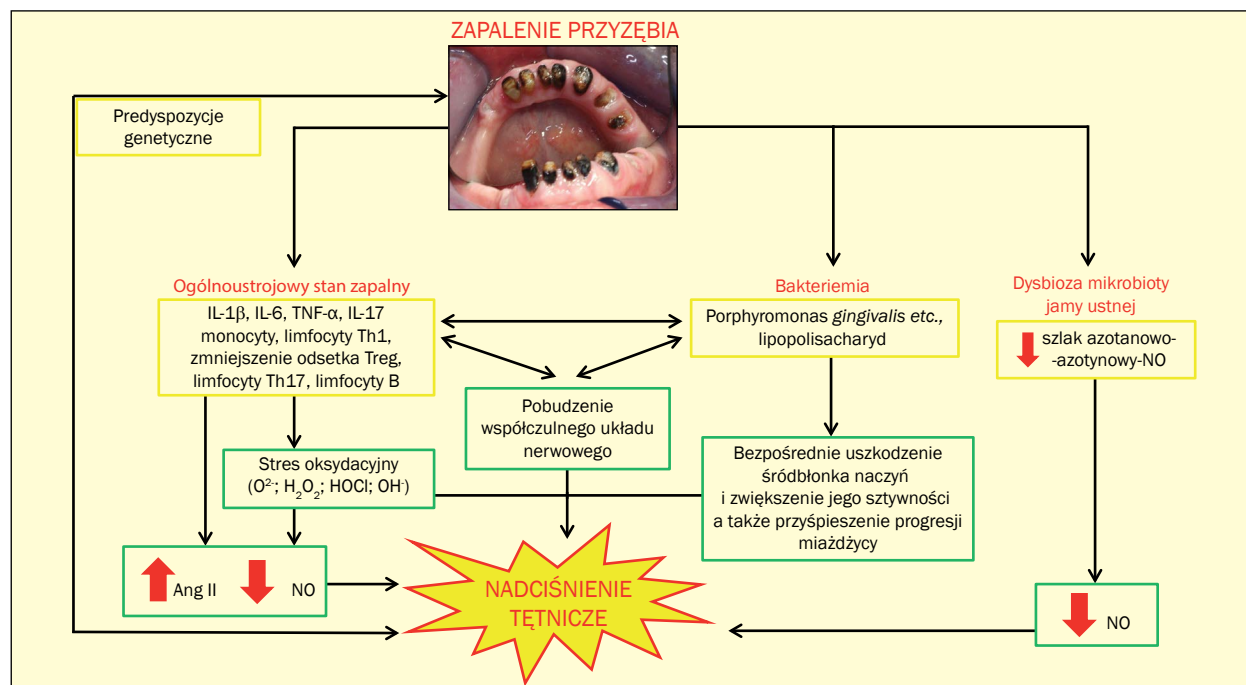
Biorąc pod uwagę wyniki badań interwencyjnych i metaanalizy, wydaje się, że leczenie zapalenia przyzębia może być ważną metodą prewencji nadciśnienia tętniczego i zwiększenia efektywności jego terapii [19, 34–48].

Jak można wytłumaczyć związek patofizjologiczny między zapaleniem przyzębia a nadciśnieniem tętniczym?

Patogeneza nadciśnienia tętniczego u chorych z zapaleniem przyzębia jest złożona i zapewne, jak się wydaje, nie do końca poznana, dlatego niektórzy autorzy sugerują określenie „nadciśnienie zębowe” (*dental hypertension*), aby podkreślić wagę i odrębność tego problemu klinicznego [49–52]. Przypuszczalnie głównymi patomechanizmami odpowiedzialnymi za zwiększenie ciśnienia tętniczego u chorych z zapaleniem przyzębia są ogólnoustrojowy proces zapalny i wtórne do niego uszkodzenie śródbłonna naczyń [49–52]. Jak wskazali Del Pinto i wsp. [7], szacunkowa powierzchnia przyzębia jest równa powierzchni dłoni. Oddziaływanie miejscowego zapalenia o tak dużym nasileniu występującego podczas uogólnionego zapalenia przyzębia może się w istotny sposób przyczyniać do powstania za-

palenia ogólnoustrojowego [7]. Patogenezę nadciśnienia tętniczego w zapaleniu przyzębia przedstawiono na rycinie 5 [6, 14, 43–46, 53, 54].

Zapalenie przyzębia jest przyczyną ogólnoustrojowego procesu zapalnego, w którym pośredniczą między innymi białko C-reaktywne, interleukina 1b (IL-1 β , *interleukin 1 β*), interleukina 6 (IL-6, *interleukin 6*) i czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*) [55]. Czynniki te mogą bezpośrednio wpływać na śródbłonek naczyń, prowadząc do upośledzenia jego funkcji naczyniorozkurczowej poprzez zmniejszenie wytwarzania tlenku azotu [19]. Wykazano, że leczenie zapalenia przyzębia poprawia funkcję śródbłonna naczyniowego zarówno u osób ze współistniejącymi chorobami, takimi jak cukrzyca, jak i u osób bez chorób współistniejących [36–46]. Co interesujące, stwierdzono również, że odpowiedź immunologiczna na powszechny patogen przyzębia – *Porphyromonas gingivalis* – prowadzi bezpośrednio do zwiększenia ciśnienia tętniczego, zapalenia naczyń i upośledzenia funkcji śródbłonna naczyń [47]. Innym niebezpieczeństwem jest zwiększenie aktywności chemo-taktycznej limfocytów T, limfocytów B i monocytów, prowadzące do dysfunkcji naczyń, nasilonej progresji miażdżycy i zwiększonego ciśnienia tętniczego [56, 57]. W badaniach z ostatnich lat wykazano istotną rolę limfocytów T w rozwoju nadciśnienia tętniczego [58–61]. W szczególności, pod wpływem bodźców pronadciśnieniowych, aktywowane limfocyty T gromadzą się w tkance okołonaczyniowej, w której uwalniają cytokiny TNF- α , IL-6 i IL-17, które z kolei przyczyniają się do podwyższenia ciśnienia tętniczego [58–61]. Ponadto stwierdzono szczególną rolę określonych podklas limfocytów w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Starzenie się limfocytów T CD8 jest ważną cechą nadciśnienia tętniczego [62]. W cy-



Rycina 5. Patogeneza nadciśnienia tętniczego w przebiegu zapalenia przyzębia (opracowano na podstawie [6, 14, 43–46, 53, 54]; IL-1 β (*interleukin 1 β*) – interleukina 1 β ; IL-6 (*interleukin 6*) – interleukina 6; TNF- α (*tumor necrosis factor alpha*) – czynnik martwicy nowotworów alfa, IL-17 (*interleukin 17*) – interleukina 17; Treg – limfocyty T regulatorowe; Ang II – angiotensyna II; NO (*nitric oxide*) – tlenek azotu

towanym wcześniej badaniu Cześnikiewicz-Guzik i wsp. [47] wykazano, że leczenie zapalenia przyzębia doprowadziło do zmniejszenia odsetka komórek CD8+ (CD57+CD28 null). Dodatkowo w tym badaniu po leczeniu zapalenia przyzębia wykazano zmniejszenia stężeń interferonu gamma (INF- γ), IL-17A, TNF- α i IL-6 we krwi [47]. Ponadto limfocyty Th17 odgrywają istotną rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego poprzez wydzielanie IL-17, prowadząc do zwiększenia wytwarzania nadciśnienia, co zaburza zależny od tlenu azotu rozkurcz naczyń krwionośnych [53]. Co interesujące, zależne od dysbiozy zwiększenie odsetka limfocytów Th17 wydaje się mieć również znaczenie w patogenezie zapalenia przyzębia. Wykazano, że osoby z naturalnym niedoborem Th17 rzadziej chorowały na zapalenie przyzębia [54, 63]. Innym podzbiorem komórek T, które mają znaczenie w patogenezie obu tych schorzeń, są limfocyty T regulatorowe (Treg). Limfocyty te, w przeciwieństwie do Th17, cechuje działanie ochronne w nadciśnieniu tętniczym poprzez antagonizm angiotensyny II (Ang II) i zmniejszanie odsetka krążących, aktywowanych limfocytów T [64]. Ponadto Treg osłabiają nasilenie zapalenia przyzębia poprzez zwiększenie wydzielania cytokin przeciwzapalnych, takich jak interleukina 10 (IL-10, *interleukin 10*) i transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- β , *transforming growth factor β*) [65]. W przebiegu zapalenia przyzębia odsetek Treg może się zmniejszyć, nasilając mechanizmy prowadzące do rozwoju nadciśnienia tętniczego [7, 19]. Wspomniane polimorfizmy genetyczne mogą się również

przyczyniać do patogenezy nadciśnienia tętniczego w przebiegu zapalenia przyzębia [47].

Bardzo ważnym elementem patogenezy nadciśnienia tętniczego w przebiegu zapalenia przyzębia jest dysbioza mikrobioty jamy ustnej. W warunkach prawidłowych komensalne bakterie jamy ustnej występujące w kryptach języka, takie jak: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *P. melaninogenica*, *V. dispar*, *H. parainfluenzae*, *N. subflava*, *V. parvula*, *F. nucleatum subsp. nucleatum*, *C. concisus*, *L. buccalis*, *P. intermedia*, biorą udział w wytwarzaniu tlenu azotu z azotanów pochodzących z diety (szlak azotanowo-azotynowy-NO). Działanie to sprawia, że bakterie te stanowią istotne źródło, oprócz endogennej syntezy, tlenu azotu charakteryzującego się właściwościami naczyniorozkurczowymi (ryc. 2) [8, 9]. W interesującym, randomizowanym, kontrolowanym placebo i przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu Kerley i wsp. [66] oceniali wpływ stosowania przez 7 dni diety bogatej w azotany na ciśnienie tętnicze u chorych z niewystarczająco kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Wykazano, że – w porównaniu z przyjmującymi placebo – chorzy spożywający dietę bogatą w azotany (np. sok z buraków) charakteryzowali się obniżeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego odpowiednio o 8 mm Hg ($p = 0,012$) i 4 mm Hg ($p = 0,018$) [66]. W metaanalizie 12 badań przeprowadzonej przez Lara i wsp. [67] dowiedziano ponadto, że stosowanie diety bogatej w azo-

tany poprawiało funkcję śródbłonna naczyń ($p < 0,001$). Podsumowując, patologiczna zmiana składu bakterii jamy ustnej u chorych z zapaleniem przyzębia może prowadzić do zmniejszenia wytwarzania tlenu azotu, co z kolei, oprócz innych opisanych mechanizmów, może się przyczyniać do wzrostu ciśnienia tętniczego [8, 9].

Jak uprzednio nadmieniono, zapalenie przyzębia może przyspieszać postęp miażdżycy, prowadząc do zaburzenia czynności śródbłonna naczyń. Patogeny przyzębia mogą bezpośrednio nasilać progresję zmian miażdżycowych. Bardzo interesujące dane pochodzą z badania Haraszthy i wsp. [68], w którym analizowano skład blaszek miażdżycowych tętnic szyjnych. W badaniu wykorzystano 50 próbek materiału biologicznego pobranego od chorych podczas zabiegu endarterektomii. Wykazano, że w 44% tych 50 blaszek badanie na obecność co najmniej jednego z docelowych patogenów przyzębia okazało się dodatnie. Stwierdzono, że w 30% próbek występowały *B. forsythus*, w 26% – *Porphyromonas gingivalis*, w 18% – *A. actinomycetemcomitans*, a w 15% – *P. intermedia*. Badacze podsumowali, że patogeny przyzębia obecne w blaszce miażdżycowej mogą być bezpośrednio zaangażowane w progresję zmian miażdżycowych [68]. We wcześniej cytowanym badaniu Arowojolu i wsp. [22] wykazano istotny, dodatni związek między występowaniem zapalenia przyzębia a średnią grubością błony wewnętrznej tętnicy szyjnej i wskaźnikiem higieny jamy ustnej ($p < 0,012$). Ponadto w niedawno przeprowadzonym badaniu klinicznym z udziałem 2888 osób dowiedziano, że zapalenie przyzębia zwiększa sztywność tętnic ocenianą jako wartość wskaźnika naczyniowo-kostkowego (CAVI, *cardio-ankle vascular index*) [69].

Nie można zapominać o genetycznym podłożu zapalenia przyzębia i nadciśnienia tętniczego. W badaniu asocjacyjnym całego genomu (GWAS, *genome-wide association study*) wykazano, że SNP w loci LOC107984137 (rs729876), MTND1P5 (rs16870060), DEFA1A3 (rs2738058) i SLC6A5 (rs4284742) był związany z zapaleniem przyzębia [70, 71]. W badaniu Cześnikiewicz-Guzik i wsp., w którym wykorzystano strategię *Mendelian randomization*, udowodniono, że wszystkie cztery badane wcześniej SNP również wykazywały związek zarówno ze zwiększonym ryzykiem zapalenia przyzębia, jak i podwyższonym ciśnieniem tętniczym (ryc. 4) [47]. Wyniki tego badania wyjaśniają jedną z możliwych przyczyn częstego współistnienia zapalenia przyzębia i nadciśnienia tętniczego.

Związek między stosowaniem płynów do higieny jamy ustnej a nadciśnieniem tętniczym

Stosowanie płynów do płukania jamy ustnej z chlorheksydyną może osłabiać wspomniane uprzednio przeciwnadciśnieniowe działanie mikrobioty jamy ustnej. W systematycznym przeglądzie literatury, obejmującym pięć badań

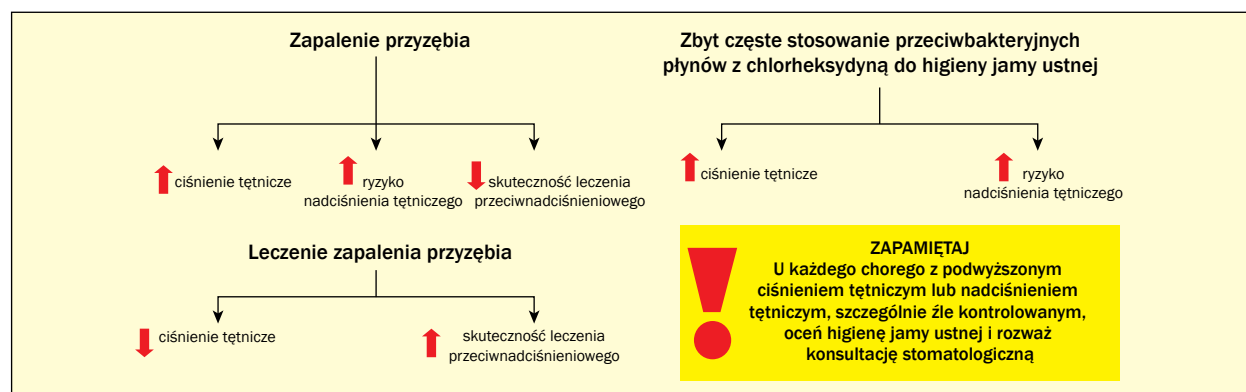
klinicznych, przeprowadzonym przez Senkus i wsp. [72] oceniano wpływ stosowania płukania jamy ustnej płynami higienicznymi na szlak azotanowo-azotynowy-NO i ciśnienie tętnicze. Wykazano, że stosowanie przeciwbakteryjnych płynów do higieny jamy ustnej prowadziło do zmniejszenia stężenia azotynów w ślinie i w osoczu oraz do zwiększenia skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego [72]. W niedawno opublikowanym badaniu Joshipura i wsp. [73], obejmującym 540 osób, analizowano wpływ stosowania płynów do higieny jamy ustnej z chlorheksydyną na ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego. Dowiedziano, że osoby, które stosowały płyn do higieny jamy ustnej 2 razy dziennie lub częściej, charakteryzowały się zwiększoną częstością występowania nadciśnienia tętniczego w porównaniu z osobami rzadziej go stosującymi (IRR [*incidence rate ratios*; współczynniki zachorowalności] = 1,85; 95% CI: 1,17–2,94) oraz w porównaniu z osobami niestosującymi takiego płynu (IRR = 2,17; 95% CI: 1,27–3,71). Stosowanie płynu do higieny jamy ustnej rzadziej niż 6 razy w tygodniu i raz dziennie w porównaniu z niestosowaniem go nie wiązało się istotnie z ryzykiem nadciśnienia tętniczego (odpowiednio IRR = 1,58; 95% CI: 0,78–3,18 i IRR = 1,30, 95% CI: 0,70–2,41). Autorzy badania stwierdzili, że częste, regularne stosowanie dostępnych bez recepty płynów do higieny jamy ustnej zawierających chlorheksydynę było istotnie związane ze zwiększeniem ryzyka nadciśnienia tętniczego (niezależnie od innych czynników ryzyka nadciśnienia i kilku innych potencjalnych czynników zakłócających) [73].

W świetle powyższych wyników badań należy stwierdzić, że zbyt częste stosowanie płynów do higieny jamy ustnej (zwierających chlorheksydynę) może być nieklasycznym czynnikiem ryzyka nadciśnienia tętniczego.

Osoby, którym lekarz stomatolog zalecił stosowanie przeciwbakteryjnego płynu do higieny jamy ustnej, powinny go stosować rzadziej niż 6 razy w tygodniu. Należy rozważyć potencjalne korzyści i zagrożenia związane ze stosowaniem takich płynów u osób z nadciśnieniem tętniczym. U innych osób bez wskazań do korzystania z tych płynów podstawami higieny jamy ustnej pozostają szczotkowanie zębów 2 razy dziennie i zrównoważona dieta [72, 73].

Podsumowanie

Zapalenie przyzębia jest chorobą o znaczeniu cywilizacyjnym. Występuje u około 50% światowej populacji. Do czynników ryzyka zapalenia przyzębia należą: zła higiena jamy ustnej, płeć męska, podeszły wiek, otyłość, cukrzyca, palenie tytoniu, stres, predyspozycje genetyczne, osłabienie układu immunologicznego. Nadciśnienie tętnicze występuje u 7–77% chorych z zapaleniem przyzębia i wciąż jest zaniedbywanym obszarem badań, choć choroby przyzębia są często związane z zespołami wieńcowymi lub niewydolnością serca, co wykazano w opublikowanych wcześniej



Rycina 6. Podsumowanie informacji dotyczących związku między zapaleniem przyzębia a nadciśnieniem tętniczym

badaniach [74–77]. Zapalenie przyzębia może prowadzić do wzrostu wartości ciśnienia tętniczego. Zależnie od ciężkości zwiększa ono ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego o 22–49%. Zapalenie przyzębia wiązało się z wyższym o około 20% ryzykiem niepowodzenia leczenia przeciwnadciśnieniowego. Leczenie zapalenia przyzębia może obniżyć skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze nawet, odpowiednio, o 12 mm Hg i 10 mm Hg. Patogeneza nadciśnienia tętniczego w przebiegu zapaleniu przyzębia jest wieloczynnikowa. Podkreśla się ważną rolę układu odpornościowego, upośledzoną funkcję śródbłonna naczyniowego, zmniejszenie wytwarzania tlenu azotu przez bakterie jamy ustnej i, być może, bezpośrednie przyspieszenie postępu miażdżycy przez patogenne bakterie przyzębia. Zapalenie przyzębia można uznać za nieklasyczny czynnik ryzyka nadciśnienia tętniczego. Dbanie o higienę jamy ustnej i leczenie zapalenia przyzębia powinny stanowić metody prewencji nadciśnienia tętniczego i zwiększania skuteczności terapii przeciwnadciśnieniowej. W tym miejscu

warto podkreślić konieczność edukowania społeczeństwa, w tym studentów medycyny, w zakresie wpływu zapalenia przyzębia na ryzyko nadciśnienia tętniczego. W badaniu własnym obejmującym ponad 300 studentów medycyny wykazano, że odpowiednio 32,8% oraz 25,8% z nich (III–VI rok) uważało, że zapalenie przyzębia nie jest czynnikiem ryzyka nadciśnienia tętniczego albo nie miało wiedzy w tym zakresie [78].

W celu zachowania higieny jamy ustnej nie należy zbyt często stosować płynów zawierających chlorheksydynę, gdyż może to prowadzić do zmniejszenia korzystnego, przeciwnadciśnieniowego działania mikrobioty jamy ustnej.

Podsumowanie informacji dla lekarza praktyka dotyczących związku między zapaleniem przyzębia a nadciśnieniem tętniczym przedstawiono na rycinie 6.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

Arterial hypertension is an important risk factor for cardiovascular disease. In the world, about 45% of people suffer from arterial hypertension while good blood pressure control is achieved by only approximately 50% of all hypertensive patients treated. The reason for the high prevalence of arterial hypertension and its poor control is low knowledge of hypertensinogenic factors. One such factor is periodontitis, which is a disease of civilization importance. It has been shown that the occurrence of periodontitis leads to an increase in blood pressure, increasing the risk of arterial hypertension. Periodontitis can also lead to the ineffectiveness of antihypertensive treatment. Some interventional studies have shown that treatment of periodontitis reduced blood pressure in patients with arterial hypertension. The pathogenesis of arterial hypertension in periodontitis is complex and concerns mainly the impairment of the vasodilatation properties of the endothelium. Oral hygiene and the treatment of periodontitis should be a means of preventing arterial hypertension and increasing the effectiveness of antihypertensive treatment, while too frequent use of oral antimicrobial mouthwash may lead to an increased risk of arterial hypertension.

Key words: periodontitis, arterial hypertension

Piśmiennictwo

1. Beaney T, Schutte AE, Stergiou GS, et al. MMM Investigators*. May Measurement Month 2019: the Global Blood Pressure Screening Campaign of the International Society of Hypertension. *Hypertension*. 2020; 76(2): 333–341, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14874](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14874), indexed in Pubmed: [32419505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32419505/).
2. Sek-Mastej A, Banach M, Mastej M, et al. May Measurement Month 2019: an analysis of blood pressure screening results from Poland. *Eur Heart J Suppl*. 2021; 23(Suppl B): B124–B127, doi: [10.1093/eurheartj/suab045](https://doi.org/10.1093/eurheartj/suab045), indexed in Pubmed: [34248436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34248436/).
3. Szyndler A, Surma S, Narkiewicz K. [Awareness of selected risk factors for cardiovascular disease in the young population] [in Polish]. *Choroby Serca i Naczyni*. 2017; 14(4): 186–193.
4. Surma S, Szyndler A, Narkiewicz K. [Awareness of hypertension and other risk factors for cardiovascular disease in the adult population] [in Polish]. *Choroby Serca i Naczyni*. 2018; 15(1): 14–22.
5. Matschay A, Turostowska R, et al. Ocena jakości pracy lekarza i pacjenta w leczeniu nadciśnienia tętniczego wśród populacji kobiet i mężczyzn. *Now Lek*. 2013; 82(4): 294–302.
6. Surma S, Romańczyk M, Witalińska-Łabuzek J, et al. Periodontitis, blood pressure, and the risk and control of arterial hypertension: epidemiological, clinical, and pathophysiological aspects — review of the literature and clinical trials. *Curr Hypertens Rep*. 2021; 23(5): 27, doi: [10.1007/s11906-021-01140-x](https://doi.org/10.1007/s11906-021-01140-x), indexed in Pubmed: [33961166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33961166/).
7. Del Pinto R, Pietropaoli D, Munoz-Aguilera E, et al. Periodontitis and hypertension: is the association causal? *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020; 27(4): 281–289, doi: [10.1007/s40292-020-00392-z](https://doi.org/10.1007/s40292-020-00392-z), indexed in Pubmed: [32500479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32500479/).
8. Pignatelli P, Fabbietti G, Ricci A, et al. How periodontal disease and presence of nitric oxide reducing oral bacteria can affect blood pressure. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(20), doi: [10.3390/ijms21207538](https://doi.org/10.3390/ijms21207538), indexed in Pubmed: [33066082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33066082/).
9. Bryan NS, Tribble G, Angelov N. Oral microbiome and nitric oxide: the missing link in the management of blood pressure. *Curr Hypertens Rep*. 2017; 19(4): 33, doi: [10.1007/s11906-017-0725-2](https://doi.org/10.1007/s11906-017-0725-2), indexed in Pubmed: [28353075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28353075/).
10. Alzahrani HS, Jackson KG, Hobbs DA, et al. The role of dietary nitrate and the oral microbiome on blood pressure and vascular tone. *Nutr Res Rev*. 2020 [Epub ahead of print]: 1–18, doi: [10.1017/S0954422420000281](https://doi.org/10.1017/S0954422420000281), indexed in Pubmed: [33280615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33280615/).
11. Gordon JH, LaMonte MJ, Genco RJ, et al. Is the oral microbiome associated with blood pressure in older women? *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019; 26(3): 217–225, doi: [10.1007/s40292-019-00322-8](https://doi.org/10.1007/s40292-019-00322-8), indexed in Pubmed: [31236901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31236901/).
12. Sanz M, D'Aiuto F, Deanfield J, et al. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease — scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: a review of the literature. *European Heart Journal Supplements*. 2010; 12(Suppl B): B3–B12, doi: [10.1093/eurheartj/suq003](https://doi.org/10.1093/eurheartj/suq003).
13. Coelho JM, Miranda SS, da Cruz SS, et al. Is there association between stress and periodontitis? *Clin Oral Investig*. 2020; 24(7): 2285–2294, doi: [10.1007/s00784-019-03083-9](https://doi.org/10.1007/s00784-019-03083-9), indexed in Pubmed: [31654249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31654249/).
14. Yadav SK, Khan G, Mishra B. Advances in patents related to intrapocket technology for the management of periodontitis. *Recent Pat Drug Deliv Formul*. 2015; 9(2): 129–145, doi: [10.2174/1872211309666150311095424](https://doi.org/10.2174/1872211309666150311095424), indexed in Pubmed: [25760639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25760639/).
15. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, et al. Global burden of severe periodontitis in 1990–2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*. 2014; 93(11): 1045–1053, doi: [10.1177/0022034514552491](https://doi.org/10.1177/0022034514552491), indexed in Pubmed: [25261053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25261053/).
16. Pihlstrom BL, Michalowicz B, Johnson N. Periodontal diseases. *The Lancet*. 2005; 366(9499): 1809–1820, doi: [10.1016/s0140-6736\(05\)67728-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67728-8).
17. Eke PI, Thornton-Evans GO, Wei L, et al. Periodontitis in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2014. *J Am Dent Assoc*. 2018; 149(7): 576–588.e6, doi: [10.1016/j.adaj.2018.04.023](https://doi.org/10.1016/j.adaj.2018.04.023), indexed in Pubmed: [29957185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29957185/).
18. Hyman JJ, Winn DM, Reid BC. The role of cigarette smoking in the association between periodontal disease and coronary heart disease. *J Periodontol*. 2002; 73(9): 988–994, doi: [10.1902/jop.2002.73.9.988](https://doi.org/10.1902/jop.2002.73.9.988), indexed in Pubmed: [12296599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12296599/).
19. Aguilera EM, Suvan J, Buti J, et al. Periodontitis is associated with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Res*. 2019; 116(1): 28–39, doi: [10.1093/cvr/cvz201](https://doi.org/10.1093/cvr/cvz201), indexed in Pubmed: [31549149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31549149/).
20. Desvarieux M, Demmer R, Jacobs D, et al. Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *J Hypertens*. 2010; 28(7): 1413–1421, doi: [10.1097/hjh.0b013e328338cd36](https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e328338cd36), indexed in Pubmed: [20453665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20453665/).
21. Inoue K, Kobayashi Y, Hanamura H, et al. Association of periodontitis with increased white blood cell count and blood pressure. *Blood Press*. 2005; 14(1): 53–58, doi: [10.1080/08037050510008869](https://doi.org/10.1080/08037050510008869), indexed in Pubmed: [15823948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15823948/).
22. Arowojolu MO, Oladapo O, Opedu OI, et al. an evaluation of the possible relationship between chronic periodontitis and hypertension. *J West Afr Coll Surg*. 2016; 6(2): 20–38, indexed in Pubmed: [28344945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28344945/).
23. Pietropaoli D, Del Pinto R, Ferri C, et al. Definition of hypertension-associated oral pathogens in NHANES. *J Periodontol*. 2019; 90(8): 866–876, doi: [10.1002/JPER.19-0046](https://doi.org/10.1002/JPER.19-0046), indexed in Pubmed: [31090063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31090063/).
24. Franek E, Klamczyńska E, Ganowicz E, et al. Association of chronic periodontitis with left ventricular mass and central blood pressure in treated patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2009; 22(2): 203–207, doi: [10.1038/ajh.2008.330](https://doi.org/10.1038/ajh.2008.330), indexed in Pubmed: [19039308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19039308/).
25. Martin-Cabezas R, Seelam N, Petit C, et al. Association between periodontitis and arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2016; 180: 98–112, doi: [10.1016/j.ahj.2016.07.018](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.07.018), indexed in Pubmed: [27659888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27659888/).
26. Zhao MJ, Qiao YX, Wu L, et al. Periodontal disease is associated with increased risk of hypertension: a cross-sectional study. *Front Physiol*. 2019; 10: 440, doi: [10.3389/fphys.2019.00440](https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00440), indexed in Pubmed: [31105578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31105578/).
27. Machado V, Aguilera EM, Botelho J, et al. Association between periodontitis and high blood pressure: results from the Study of Periodontal Health in Almada-Seixal (SoPHIAS). *J Clin Med*. 2020; 9(5), doi: [10.3390/jcm9051585](https://doi.org/10.3390/jcm9051585), indexed in Pubmed: [32456145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32456145/).
28. Kawabata Y, Ekuni D, Miyai H, et al. Relationship between prehypertension/hypertension and periodontal disease: a prospective cohort study. *Am J Hypertens*. 2016; 29(3): 388–396, doi: [10.1093/ajh/hpv117](https://doi.org/10.1093/ajh/hpv117), indexed in Pubmed: [26208668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26208668/).
29. Pietropaoli D, Del Pinto R, Ferri C, et al. Association between periodontal inflammation and hypertension using periodontal inflamed surface area and bleeding on probing. *J Clin Periodontol*. 2020; 47(2): 160–172, doi: [10.1111/jcpe.13216](https://doi.org/10.1111/jcpe.13216), indexed in Pubmed: [31680283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31680283/).
30. Taguchi A, Sanada M, Suei Y, et al. Tooth loss is associated with an increased risk of hypertension in postmenopausal women.

- Hypertension. 2004; 43(6): 1297–1300, doi: [10.1161/01.HYP.0000128335.45571.ce](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000128335.45571.ce), indexed in Pubmed: [15117916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15117916/).
31. Dar-Odeh N, Borzangy S, Babkair H, et al. Association of dental caries, retained roots, and missing teeth with physical status, diabetes mellitus and hypertension in women of the reproductive age. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(14): 2565, doi: [10.3390/ijerph16142565](https://doi.org/10.3390/ijerph16142565), indexed in Pubmed: [31323793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31323793/).
32. Darnaud C, Thomas F, Pannier B, et al. Oral health and blood pressure: the IPC cohort. *Am J Hypertens*. 2015; 28(10): 1257–1261, doi: [10.1093/ajh/hpv025](https://doi.org/10.1093/ajh/hpv025), indexed in Pubmed: [25780017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25780017/).
33. Pietropaoli D, Del Pinto R, Ferri C, et al. Poor oral health and blood pressure control among US hypertensive adults. *Hypertension*. 2018; 72(6): 1365–1373, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11528](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11528), indexed in Pubmed: [30540406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30540406/).
34. Seino G, Wimmer G, Skerget M, et al. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am Heart J*. 2005; 149(6): 1050–1054, doi: [10.1016/j.ahj.2004.09.059](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.09.059), indexed in Pubmed: [15976787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15976787/).
35. D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L, et al. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J*. 2006; 151(5): 977–984, doi: [10.1016/j.ahj.2005.06.018](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.06.018), indexed in Pubmed: [16644317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16644317/).
36. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*. 2007; 356(9): 911–920, doi: [10.1056/NEJMoa063186](https://doi.org/10.1056/NEJMoa063186), indexed in Pubmed: [17329698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17329698/).
37. Higashi Y, Goto C, Jitsuiki D, et al. Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension*. 2008; 51(2): 446–453, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.101535](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.101535), indexed in Pubmed: [18039979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18039979/).
38. Higashi Y, Goto C, Hidaka T, et al. Oral infection-inflammatory pathway, periodontitis, is a risk factor for endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2009; 206(2): 604–610, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.037](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.037), indexed in Pubmed: [19410250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19410250/).
39. Taylor B, Tofler G, Morel-Kopp MC, et al. The effect of initial treatment of periodontitis on systemic markers of inflammation and cardiovascular risk: a randomized controlled trial. *Eur J Oral Sci*. 2010; 118(4): 350–356, doi: [10.1111/j.1600-0722.2010.00748.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2010.00748.x), indexed in Pubmed: [20662907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20662907/).
40. Graziani F, Cei S, Tonetti M, et al. Systemic inflammation following non-surgical and surgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 2010; 37(9): 848–854, doi: [10.1111/j.1600-051X.2010.01585.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01585.x), indexed in Pubmed: [20546085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20546085/).
41. López NJ, Quintero A, Casanova PA, et al. Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2012; 83(3): 267–278, doi: [10.1902/jop.2011.110227](https://doi.org/10.1902/jop.2011.110227), indexed in Pubmed: [21749167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21749167/).
42. Vidal F, Cordovil I, Figueredo CM, et al. Non-surgical periodontal treatment reduces cardiovascular risk in refractory hypertensive patients: a pilot study. *J Clin Periodontol*. 2013; 40(7): 681–687, doi: [10.1111/jcpe.12110](https://doi.org/10.1111/jcpe.12110), indexed in Pubmed: [23639076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23639076/).
43. Hada DS, Garg S, Ramteke GB, et al. Effect of non-surgical periodontal treatment on clinical and biochemical risk markers of cardiovascular disease: a randomized trial. *J Periodontol*. 2015; 86(11): 1201–1211, doi: [10.1902/jop.2015.150249](https://doi.org/10.1902/jop.2015.150249), indexed in Pubmed: [26205747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26205747/).
44. Houcken W, Teeuw WJ, Bizzarro S, et al. Arterial stiffness in periodontitis patients and controls. A case-control and pilot intervention study. *J Hum Hypertens*. 2016; 30(1): 24–29, doi: [10.1038/jhh.2015.41](https://doi.org/10.1038/jhh.2015.41), indexed in Pubmed: [25972093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25972093/).
45. Zhou QB, Xia WH, Ren J, et al. Effect of intensive periodontal therapy on blood pressure and endothelial microparticles in patients with prehypertension and periodontitis: a randomized controlled trial. *J Periodontol*. 2017; 88(8): 711–722, doi: [10.1902/jop.2017.160447](https://doi.org/10.1902/jop.2017.160447), indexed in Pubmed: [28452620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28452620/).
46. D'Aiuto F, Gkrani N, Bhowruth D, et al. TASTE Group. Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6(12): 954–965, doi: [10.1016/S2213-8587\(18\)30038-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30038-X), indexed in Pubmed: [30472992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30472992/).
47. Czesnikiewicz-Guzik M, Osmenda G, Siedlinski M, et al. Causal association between periodontitis and hypertension: evidence from Mendelian randomization and a randomized controlled trial of non-surgical periodontal therapy. *Eur Heart J*. 2019; 40(42): 3459–3470, doi: [10.1093/eurheartj/ehz646](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz646), indexed in Pubmed: [31504461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504461/).
48. Sharma S, Sridhar S, McIntosh A, et al. Periodontal therapy and treatment of hypertension-alternative to the pharmacological approach. A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2021; 166: 105511, doi: [10.1016/j.phrs.2021.105511](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105511), indexed in Pubmed: [33617973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33617973/).
49. Tsioufis C, Kasiakogias A, Thomopoulos C, et al. Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension. *Atherosclerosis*. 2011; 219(1): 1–9, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.030](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.030), indexed in Pubmed: [21640351](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21640351/).
50. Leong XF, Ng CY, Badiah B, et al. Association between hypertension and periodontitis: possible mechanisms. *ScientificWorldJournal*. 2014; 2014: 768237, doi: [10.1155/2014/768237](https://doi.org/10.1155/2014/768237), indexed in Pubmed: [24526921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24526921/).
51. Ciulla M, Vivona P. Is there an association between periodontitis and arterial hypertension? *Italian J Dent Med*. 2020; 5(1): 17–19.
52. Macedo Paizan ML, Vilela-Martin JF. Is there an association between periodontitis and hypertension? *Curr Cardiol Rev*. 2014; 10(4): 355–361, doi: [10.2174/1573403x10666140416094901](https://doi.org/10.2174/1573403x10666140416094901), indexed in Pubmed: [24739001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24739001/).
53. Kao CY, Huang F, Chen Y, et al. Up-regulation of CC chemokine ligand 20 expression in human airway epithelium by IL-17 through a JAK-independent but MEK/NF-kappaB-dependent signaling pathway. *J Immunol*. 2005; 175(10): 6676–6685, doi: [10.4049/jimmunol.175.10.6676](https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.10.6676), indexed in Pubmed: [16272323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16272323/).
54. Dutzan N, Kajikawa T, Abusleme L, et al. A dysbiotic microbiome triggers T17 cells to mediate oral mucosal immunopathology in mice and humans. *Sci Transl Med*. 2018; 10(463), doi: [10.1126/scitranslmed.aat0797](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat0797), indexed in Pubmed: [30333238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30333238/).
55. Garlet GP. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *J Dent Res*. 2010; 89(12): 1349–1363, doi: [10.1177/0022034510376402](https://doi.org/10.1177/0022034510376402), indexed in Pubmed: [20739705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20739705/).
56. Guzik TJ, Skiba DS, Touyz RM, et al. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc Res*. 2017; 113(9): 1009–1023, doi: [10.1093/cvr/cvx108](https://doi.org/10.1093/cvr/cvx108), indexed in Pubmed: [28838042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28838042/).
57. Mikołajczyk TP, Nosalski R, Szczepaniak P, et al. Role of chemokine RANTES in the regulation of perivascular inflammation, T-cell accumulation, and vascular dysfunction in hypertension. *FASEB J*. 2016; 30(5): 1987–1999, doi: [10.1096/fj.201500088R](https://doi.org/10.1096/fj.201500088R), indexed in Pubmed: [26873938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26873938/).
58. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, et al. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension*. 2011; 57(2): 132–140, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163576](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163576), indexed in Pubmed: [21149826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21149826/).
59. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp*

- Med. 2007; 204(10): 2449–2460, doi: [10.1084/jem.20070657](https://doi.org/10.1084/jem.20070657), indexed in Pubmed: [17875676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17875676/).
60. Crowley SD, Song YS, Lin EE, et al. Lymphocyte responses exacerbate angiotensin II-dependent hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010; 298(4): R1089–R1097, doi: [10.1152/ajp-regu.00373.2009](https://doi.org/10.1152/ajp-regu.00373.2009), indexed in Pubmed: [20147609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20147609/).
 61. Madhur MS, Lob HE, McCann LA, et al. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension*. 2010; 55(2): 500–507, doi: [10.1161/HYPERTENSIONA-HA.109.145094](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA-HA.109.145094), indexed in Pubmed: [20038749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20038749/).
 62. Youn JC, Yu HT, Lim BJ, et al. Immunosenescent CD8+ T cells and C-X-C chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension. *Hypertension*. 2013; 62(1): 126–133, doi: [10.1161/HYPERTENSIONA-HA.113.00689](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA-HA.113.00689), indexed in Pubmed: [23716586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23716586/).
 63. Dutzan N, Abusleme L. T helper 17 cells as pathogenic drivers of periodontitis. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1197: 107–117, doi: [10.1007/978-3-030-28524-1_9](https://doi.org/10.1007/978-3-030-28524-1_9), indexed in Pubmed: [31732938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31732938/).
 64. Kvakan H, Kleinewietfeld M, Qadri F, et al. Regulatory T cells ameliorate angiotensin II-induced cardiac damage. *Circulation*. 2009; 119(22): 2904–2912, doi: [10.1161/CIRCULATIONA-HA.108.832782](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONA-HA.108.832782), indexed in Pubmed: [19470887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19470887/).
 65. Kobayashi R, Kono T, Bolerjack BA, et al. Induction of IL-10-producing CD4+ T-cells in chronic periodontitis. *J Dent Res*. 2011; 90(5): 653–658, doi: [10.1177/0022034510397838](https://doi.org/10.1177/0022034510397838), indexed in Pubmed: [21335536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21335536/).
 66. Kerley CP, Dolan E, James PE, et al. Dietary nitrate lowers ambulatory blood pressure in treated, uncontrolled hypertension: a 7-d, double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over trial. *Br J Nutr*. 2018; 119(6): 658–663, doi: [10.1017/S0007114518000144](https://doi.org/10.1017/S0007114518000144), indexed in Pubmed: [29553033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29553033/).
 67. Lara J, Ashor AW, Oggioni C, et al. Effects of inorganic nitrate and beetroot supplementation on endothelial function: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2016; 55(2): 451–459, doi: [10.1007/s00394-015-0872-7](https://doi.org/10.1007/s00394-015-0872-7), indexed in Pubmed: [25764393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25764393/).
 68. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, et al. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol*. 2000; 71(10): 1554–1560, doi: [10.1902/jop.2000.71.10.1554](https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.10.1554), indexed in Pubmed: [11063387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11063387/).
 69. Chansawang K, Lertpimonchai A, Siripaiboonpong N, et al. The severity and extent of periodontitis is associated with cardio-ankle vascular index, a novel arterial stiffness parameter. *Clin Oral Investig*. 2021; 25(6): 3487–3495, doi: [10.1007/s00784-020-03670-1](https://doi.org/10.1007/s00784-020-03670-1), indexed in Pubmed: [33180188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33180188/).
 70. Munz M, Richter GM, Loos BG, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of aggressive and chronic periodontitis identifies two novel risk loci. *Eur J Hum Genet*. 2019; 27(1): 102–113, doi: [10.1038/s41431-018-0265-5](https://doi.org/10.1038/s41431-018-0265-5), indexed in Pubmed: [30218097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30218097/).
 71. Munz M, Willenborg C, Richter GM, et al. A genome-wide association study identifies nucleotide variants at SIGLEC5 and DEFA1A3 as risk loci for periodontitis. *Hum Mol Genet*. 2017; 26(13): 2577–2588, doi: [10.1093/hmg/ddx151](https://doi.org/10.1093/hmg/ddx151), indexed in Pubmed: [28449029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28449029/).
 72. Senkus KE, Crowe-White KM. Influence of mouth rinse use on the enterosalivary pathway and blood pressure regulation: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020; 60(17): 2874–2886, doi: [10.1080/10408398.2019.1665495](https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1665495), indexed in Pubmed: [31542940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31542940/).
 73. Joshipura K, Muñoz-Torres F, Fernández-Santiago J, et al. Over-the-counter mouthwash use and risk of pre-diabetes/diabetes. *Nitric Oxide*. 2017; 71(2): 14–20, doi: [10.1016/j.niox.2017.09.004](https://doi.org/10.1016/j.niox.2017.09.004), indexed in Pubmed: [28939409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28939409/).
 74. Czerniuk MR, Górka R, Filipiak KJ, et al. C-reactive protein in patients with coexistent periodontal disease and acute coronary syndromes. *J Clin Periodontol*. 2006; 33(6): 415–420, doi: [10.1111/j.1600-051X.2006.00931.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.00931.x), indexed in Pubmed: [16677330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16677330/).
 75. Czerniuk MR, Górka R, Filipiak KJ, et al. Inflammatory response to acute coronary syndrome in patients with coexistent periodontal disease. *J Periodontol*. 2004; 75(7): 1020–1026, doi: [10.1902/jop.2004.75.7.1020](https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.7.1020), indexed in Pubmed: [15341362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15341362/).
 76. Czerniuk MR, Bartoszewicz Z, Dudzik-Niewiadomska I, et al. Simple platelet markers: Mean platelet volume and congestive heart failure coexistent with periodontal disease. Pilot studies. *Cardiol J*. 2019; 26(3): 253–259, doi: [10.5603/CJ.a2017.0085](https://doi.org/10.5603/CJ.a2017.0085), indexed in Pubmed: [28714524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28714524/).
 77. Czerniuk MR, Bartoszewicz Z, Filipiak KJ, et al. Plasmatic NT-proBNP concentrations in patients with coexistent periodontal disease and congestive heart failure: pilot studies. *Kardiol Pol*. 2017; 75(2): 135–142, doi: [10.5603/KPa2016.0148](https://doi.org/10.5603/KPa2016.0148), indexed in Pubmed: [27714722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27714722/).
 78. Surma S, Romańczyk M, Sobierajski T, Łabuzek K. Wiedza studentów kierunku lekarskiego w zakresie klasycznych i nieklasycznych czynników ryzyka i powikłań nadciśnienia tętniczego. XVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Gdańsk, 24–26 czerwca 2021.