MAŁGORZATA WYSZYŃSKA^{1, A, B, D}, MAGDALENA NAPORA^{1, B}, EWA GRABOWSKA^{1, C},
BERNADETTA KAŁUŻA^{2, B}, EDWARD FRANEK^{2, A}, RENATA GÓRSKA^{1, A, E, F}

Stan przyzębia u pacjentów ze świeżo rozpoznaną i leczoną cukrzycą typu II – analiza porównawcza

Periodontal Tissue Status in Patients with Newly-Diagnosed and Treated Type 2 Diabetes – Comparative Analysis

¹ Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

² Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa, Polska

A – koncepcja i projekt badania, B – gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – napisanie artykułu, E – krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Streszczenie

Wprowadzenie. Związek chorób przyzębia z chorobami ogólnoustrojowymi jest od lat przedmiotem wielu badań. Wiadomo, że najbardziej udokumentowana pozostaje obustronna korelacja zapalenia przyzębia z cukrzycą.

Cel pracy. Analiza porównawcza poszczególnych parametrów periodontologicznych u pacjentów ze świeżo rozpoznaną i leczoną cukrzycą w celu pokazania różnic w stopniu nasilenia i zaawansowania zmian w przyzębiu.

Materiał i metody. Grupę ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu II stanowiło 108 osób, a grupa pacjentów leczonych z powodu cukrzycy liczyła 84 osoby. Badania przeprowadzono u pacjentów hospitalizowanych w CSK MSWiA oraz wśród pacjentów poradni diabetologicznej tego szpitala. Oceniano podstawowe parametry periodontologiczne – wskaźnik płytki (PI), wskaźnik krwawienia dziąsłowego (BOP), głębokość kieszonek (PD), utratę położenia przyzęcza łącznotkankowego (CAL). Na ich podstawie zakwalifikowano również pacjentów do poszczególnych grup zgodnie z klasyfikacją chorób przyzębia wg Offenbachera. Oceniano także poziom glikemii i stężenie glikowanej hemoglobiny (HbA1C).

Wyniki. Wartości wskaźnika krwawienia dziąsłowego (BOP) po korekcie o wiek były znacznie wyższe ($p = 0,0007$) u osób ze świeżo rozpoznaną cukrzycą w odniesieniu do leczonych diabetologicznie. W grupie pacjentów z cukrzycą świeżo rozpoznaną nie obserwowano zależności między stanem tkanek przyzębia a poziomem glikemii lub HbA1c. W grupie pacjentów leczonych istniała dodatnia korelacja między głębokością aktywnych chorobowo kieszonek a stopniem kontroli cukrzycy wyrażonym parametrem HbA1c.

Wnioski. Pacjenci ze świeżo rozpoznaną cukrzycą wykazywali bardziej nasilony stan zapalny przyzębia wyrażony wskaźnikiem krwawienia przy mniejszym zaawansowaniu zmian w przyzębiu oraz braku korelacji parametrów periodontologicznych z poziomem glikemii i HbA1c. Wyniki dokumentują znany pogląd o właściwej kontroli stanu przyzębia u pacjentów z prawidłowo prowadzoną cukrzycą oraz o efekcie kumulacyjnym długo trwającej cukrzycy na stan przyzębia (**Dent. Med. Probl. 2016, 53, 4, 459–467**).

Słowa kluczowe: zapalenie przyzębia, cukrzyca typu 2, świeżo rozpoznana cukrzyca typu 2.

Abstract

Background. The relationship between periodontitis and general diseases has been studied for ages. Nowadays the most documented is bilateral correlation of periodontitis with type 2 diabetes. It is well known that the longer diabetes lasts, the more severe periodontal tissues status is presented.

Objectives. The aim of the study was to compare several periodontal parameters in patients with newly diagnosed diabetes type 2 and patients treated because of diabetes type 2 in order to assess differences in severity and progress of the periodontal disease.

Material and Methods. The study was performed in two groups of patients. Group of patients with newly diagnosed diabetes consisted of 108 people, and with patients with long-lasting, treated diabetes consisted of 84 people.

ple. Patients were treated in Clinical Department of Internal Diseases, Endocrinology and Diabetology, Central Clinical Hospital of Ministry of Interior in Warsaw, Poland. Basic periodontal parameters were assessed – plaque index, bleeding on probing, pocket depth and clinical attachment loss. Patients were then qualified according to Offenbacher scale. Fast glycaemic level and glycosylated hemoglobin level were also assessed.

Results. The BOP index was significantly lower ($p = 0.0007$) in patients with long-lasting diabetes than in those with newly-identified disease. No relationship between the level of HbA1c and periodontal parameters in patients with early onset diabetes was observed, however in the group of patients treated there was a significant correlation of the PD with the control of diabetes, measured by the HbA1c level.

Conclusions. Periodontal tissue inflammation, expressed by the BOP parameter level, was more severe in patients with newly-diagnosed diabetes. However, the status of periodontal tissues was less advanced and no correlation with HbA1c or fast glycaemic level was observed. The results shown confirm thesis that properly treated diabetes results in the improvement of periodontal tissue status and that the long-lasting disease has a cumulative effect on periodontal tissues (**Dent. Med. Probl.** 2016, 53, 4, 459–467).

Key words: periodontitis, diabetes type 2, newly diagnosed type 2 diabetes.

Związek choroby przyzębia z cukrzycą jest od lat przedmiotem wielu badań [1–3]. Ponieważ wiele wiadomo o współoddziaływaniu obu chorób, warto po raz kolejny zwrócić uwagę na naturę tego powiązania, gdyż ma ona wpływ na przebieg, rokowanie i leczenie obu jednostek. Wczesne rozpoznanie cukrzycy może odsunąć w czasie lub nawet uchronić przed powikłaniami cukrzycy, do których Löe [4] zaliczył także zapalenie przyzębia (obok mikroangiopatii i wynikających z nich retinopatii oraz makroangiopatii, prowadzących do chorób układu sercowo-naczyniowego, jak również udarów mózgu).

Spośród wielu czynników ryzyka zapalenia przyzębia to właśnie cukrzyca jest jednym z najsilniej oddziałujących poprzez zaostrzenie klinicznych wykładników statusu periodontologicznego oraz zwiększenie zakresu zmian zapalnych [5]. Opisujące mechanizmy, według których rozwijają się powyższe zależności, obejmują wzmożoną odpowiedź zapalną w obrębie tkanek przyzębia. W płynie kieszonki dziąsłowej pacjentów z chorobą przyzębia i chorych na cukrzycę typu 2 obserwuje się zwiększone stężenie cytokin prozapalnych, w szczególności IL-6, IL-1 β oraz TNF- α , choć brak jednoznacznych wyników badań w tym zakresie [6]. Długotrwale utrzymująca się hiperglikemia prowadzi do zwiększonego wytwarzania końcowych produktów zaawansowanej glikacji – AGEs (w wyniku nieodwracalnej glikacji licznych białek, w szczególności kolagenu). Receptory dla AGEs znajdujące się na powierzchni monocytów, makrofagów oraz komórek śródbłónki, po związaniu z końcowymi produktami zaawansowanej glikacji uruchamiają szereg reakcji – stres oksydacyjny, zwiększenie przepuszczalności naczyń oraz wzmożone wytwarzanie cytokin prozapalnych. Glikacja kolagenu typu I, obecnego zarówno w tkance łącznej dziąsła, jak i w organicznej matrycy kostnej, skutkuje zaburzeniem jego obrotu metabolicznego. W wyniku przedłużającej się hiperglikemii i wzrostu stężenia AGEs fibroblasty dziąsła wydzielają mniej kolagenu i glikoza-

minoglikanów [7–9]. U pacjentów chorych na cukrzycę i zapalenie przyzębia zaobserwowano także zwiększone średnie stężenia metaloproteinaz – MMP-9 (3-krotnie) oraz MMP-8 (2-krotnie) w porównaniu z pacjentami wyłącznie z periodontopatią [10]. Zwiększenie stężenia metaloproteinaz prowadzi do zaburzenia równowagi procesu wytwarzania i niszczenia kolagenu na korzyść jego destrukcji [9]. W procesie niszczenia tkanki kostnej znaczącą rolę upatruje się w aktywacji osi RANKL/osteoprotegryna. U pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 i zapalenie przyzębia zarówno w płynie kieszonki dziąsłowej, jak i w tkance dziąsła, obserwuje się zwiększony stosunek RANKL/osteoprotegryna, co aktywuje osteoklasty do resorpcji kostnej i obniżenia stężenia osteoprotegryny blokującej RANKL i chroniącej tkankę kostną przed resorpcją [11]. Nadmierna aktywność metaloproteinaz, procesy zaawansowanej glikacji oraz zmiana osi RANKL/osteoprotegryna prowadzą ostatecznie do progresji utraty przyczepu łącznotkankowego i nasilenia utraty kości wyrostka zębodołowego oraz upośledzają procesy gojenia tkanek przyzębia.

Z drugiej jednak strony zapalenie przyzębia może mieć znaczący wpływ na promocję kaskady reakcji zapalnych prowadzących do nasilenia przebiegu klinicznego cukrzycy i kłopotów z kontrolą stężenia glikowanej hemoglobiny. Uważa się, że ma to związek ze zwiększonym uwalnianiem mediatorów prozapalnych w przebiegu zapalenia przyzębia, które oddziałując na tkanki odległe, prowadzą do wzmożenia insulinooporności. Obecność bakterii, w szczególności *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* oraz *Prevotella intermedia*, u pacjentów z zapaleniem przyzębia skutkuje znacząco wyższym stężeniem markerów stanu zapalnego, takich jak: białko C-reaktywne (CRP), IL-6 oraz fibrynogen. Bakteriemia oraz systemowa endotoksynemia nasilają wytwarzanie cytokin prozapalnych: TNF- α – odpowiedzialnej za insulinooporność i hiperinsulinemii oraz IL-6 – pobudzającej wydzielanie białek ostrej fazy [12, 13].

Wieloletnie badania w ośrodkach na całym świecie potwierdzają, że im gorzej kontrolowana cukrzyca, tym cięższy jest przebieg zapalenia przyzębia [14–16]. Liczne metaanalizy i badania kliniczne udowodniły także, że leczenie zapalenia przyzębia znacząco wpływa na poprawę kontroli cukrzycy, powodując zmniejszenie stężenia HbA1c średnio o 0,4% [17–23]. Nie wszystkie te obserwacje są jednoznaczne [24].

Celem pracy było porównanie klinicznego statusu periodontologicznego u pacjentów leczonych z powodu cukrzycy oraz u pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą, jak również ocena korelacji między parametrami stanu tkanek przyzębia a poziomem glikemii i hemoglobiny glikowanej w obu grupach.

Material i metody

Analizą porównawczą stanu przyzębia zostali objęci pacjenci hospitalizowani w Klinice Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie oraz pacjenci poradni diabetologicznej tego szpitala. Badanie przeprowadzono w latach 2010–2012.

Wyłoniono dwie grupy badane – jedną stanowili pacjenci ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu II, a drugą pacjenci z wdrożonym leczeniem z powodu cukrzycy tego samego typu. Pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą włączano do badania maksymalnie do 3 miesięcy od rozpoznania. U pacjentów leczonych z powodu cukrzycy maksymalny czas trwania choroby wynosił 27 lat, a minimalny – rok (mediana czasu leczenia wynosiła 8 lat). Pacjenci leczenia byli zarówno insulinią, jak i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Badania w poszczególnych grupach były przeprowadzane w różnym czasie przez dwóch niezależnych badaczy.

Grupę pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu II stanowiło 108 osób, w tym 41 kobiet (38,0%) i 67 mężczyzn (62,0%). Średni wiek pacjentów to 56,5 lat (SD = 13,1 lat), grupa pacjentów leczonych z powodu cukrzycy typu II liczyła natomiast 84 osoby: 35 kobiet (41,7%) i 49 mężczyzn (58,3%). Średni wiek pacjentów wynosił 62,2 lat (SD = 6,9 lat). Z badania wykluczono pacjentów palących tytoń. Średnia wartość wskaźnika BMI w poszczególnych grupach wynosiła odpowiednio: 29,1 (SD = 4,3) kg/m² w grupie z cukrzycą świeżo rozpoznaną oraz 32,6 (SD = 5) kg/m² w grupie pacjentów leczonych. Odsetek osób z nadwagą i otyłością wynosił odpowiednio: 43 i 40,5% wśród pacjentów nowo zdiagnozowanych oraz 26,5 i 67,9% wśród chorujących od lat.

Wszystkie badania zostały przeprowadzone zgodnie z postanowieniami Deklaracji Helsińskiej z 1973 r. (aktualizacja w 2002 roku). Uzyskano pozytywne opinie Komisji Etyki i Nadzoru nad Badaniami na Ludziach i Zwierzętach CSK MSWiA w Warszawie (nr 74/2010 oraz 10/2012). Wszystkim pacjentom przedstawiono formularz informacyjny oraz uzyskano od nich pisemną zgodę na przeprowadzenie badania. U każdego pacjenta wykonano badanie periodontologiczne oraz badanie ogólne krwi tego samego dnia. Szczegółowe badanie periodontologiczne wykonywano przy sztucznym oświetleniu, sondą WHO kalibrowaną co 1 mm, każdorazowo z siłą nieprzekraczającą 0,25 N (25 g).

Oceniano uproszczony wskaźnik płytki nazębnej – PI [%], wskaźnik krwawienia – BOP [%], głębokość kieszonek PD oraz położenie przyczepu łącznotkankowego – CAL. Pomiarów dokonywano na sześciu powierzchniach zębów – 3 punkty pomiaru na powierzchni policzkowej (mezjalny, centralny, dystalny) oraz analogicznie 3 punkty na powierzchni podniebiennej/językowej (mezjalny, centralny, dystalny). Pacjenci na podstawie zebranych parametrów zostali przyporządkowani do odpowiednich grup zgodnie z klasyfikacją wg Offenbachera [25].

W badaniu ogólnym krwi określano podstawowe parametry morfologiczne oraz biochemiczne, jak również poziom glikemii (mg/dl) oraz stężenie hemoglobiny glikowanej [%]. Za normę uznano wartości glukozy na czczo nieprzekraczające 110 mg/dl oraz HbA1c ≤ 7,5% dla pacjentów leczonych z powodu cukrzycy oraz stężenie glukozy na czczo < 100 mg/dl i HbA1c ≤ 6,5% dla pacjentów z cukrzycą świeżo rozpoznaną.

Uzyskane wyniki z badania periodontologicznego oraz badania krwi poddano następnie analizie statystycznej w programie PQStat z zastosowaniem testów *U* Manna-Whitneya, Spearmana, porównania χ^2 oraz analizy wieloczynnikowej. Za próg znamienności przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

W tabeli 1 przedstawiono stan zdrowia jamy ustnej pacjentów w obu badanych grupach. Porównując poszczególne parametry periodontologiczne, u pacjentów leczonych z powodu cukrzycy wykazano większą średnią głębokość kieszonek i większe wartości klinicznej utraty przyczepu łącznotkankowego niż u pacjentów z cukrzycą świeżo rozpoznaną. Różnice te były statystycznie. Powyższe parametry wykazywały jednak silną współzmiennność z wiekiem. Z tego względu dla każdego analizowanego pa-

Tabela 1. Stan zdrowia jamy ustnej u pacjentów ze świeżo rozpoznaną i leczoną cukrzycą. Porównanie – test U Manna-Whitneya. Korelacja z uwzględnieniem wieku

Table 1. Oral health status among patients with newly diagnosed and treated diabetes. Comparison – U-Mann-Whitney test. Correlation after adjusting for age

	Cukrzyca świeżo rozpoznana (mediana (Q1–Q3)) Newly diagnosed diabetes – (median (Q1–Q3))	Cukrzyca leczona (mediana (Q1–Q3)) Treated diabetes (median (Q1–Q3))	Porównanie (test U Manna-Whitneya) Comparison (U-Mann-Whitney test)	Różnica między grupami z uwzględnieniem wieku* Differences between groups after adjusting for age*
Liczba utraconych zębów No. of missing teeth	9 (3–16)	11 (7–16)	p = 0,143	p = 0,251
PD średnia PD – mean	2,4 mm (2,0–3,0)	2,7 mm (2,3–3,1)	p = 0,0121	p = 0,414
PD mediana PD – median	2 mm (2–3)	3 mm (2–3)	p = 0,0068	p = 0,171
Liczba kieszonek ≥ 4 No. of pockets ≥ 4	10 (4–26)	13 (5–27)	p = 0,633	p = 0,775
Odsetek kieszonek ≥ 4 PD ≥ 4 – percentage	12,5% (3,2–29,0%)	13,8% (3,8–27,3%)	p = 0,992	p = 0,735
Liczba kieszonek ≥ 4 + krwawienie No. of pockets ≥ 4 with bleeding	4 (1–17)	4 (0–8)	p = 0,14	p = 0,0299
Odsetek kieszonek ≥ 4 + krwawienie Percentage of pockets ≥ 4 with bleeding	4,6% (0,9–17,3%)	4,1% (0–11,5%)	p = 0,126	p = 0,0095
CAL średnia CAL – mean	2,6 mm (1,4–4,7)	3,7 mm (3,2–4,6)	p < 0,0001	p = 0,064
CAL mediana CAL – median	3 mm (0,5–5)	4 mm (3–4,25)	p = 0,0028	p = 0,281
BOP	27,1% (13,1%–51,0%)	25,8% (16,7%–35,6%)	p = 0,376	p = 0,0007
PI	89,1% (71,4%–100,0%)	82,1% (71,1%–93,9%)	p = 0,162	p = 0,823

* Analiza metodą regresji wielorakiej z uwzględnieniem parametru opisującego stan jamy ustnej (jako zmiennej zależnej), przynależności do grupy i wieku (jako zmiennych niezależnych) – podano poziom p dla przynależności do grupy.

rametru stworzono prosty model wieloczynnikowy uwzględniający jako zmienne niezależne przynależność do grupy (leczona vs nieleczona) oraz wiek pacjentów. Przeprowadzona dla tych modeli analiza metodą regresji wielorakiej wykazała, że uwzględniając parametr wieku, utracono wcześniej obserwowane różnice dotyczące średniej głębokości kieszonek w grupie osób z cukrzycą leczoną oraz świeżo rozpoznaną. Zależność pomiędzy średnią CAL a przynależnością do grupy leczonej z powodu cukrzycy po uwzględnieniu wieku była jedynie bliska znacząco statystycznej.

Odmienne przedstawiały się wyniki dotyczące wskaźnika BOP. Proste porównanie grup z użyciem testu Manna-Whitneya nie wykazało znaczących statystycznie różnic wartości tego wskaźnika BOP pomiędzy badanymi grupami.

Wartości BOP zwiększały się jednak wraz z wiekiem i po uwzględnieniu tego parametru stwierdzono, że dla osób w podobnym wieku wartości wskaźnika krwawienia były znacząco statystycznie ($p = 0,0007$) mniejsze u osób leczonych z powodu cukrzycy w porównaniu z osobami, u których świeżo rozpoznano cukrzycę. Analogiczne wnioski uzyskano w odniesieniu do odsetka kieszonek o głębokości równej lub większej 4 mm z towarzyszącym krwawieniem. U pacjentów z cukrzycą świeżo rozpoznaną ich odsetek, po uwzględnieniu wieku, był znacząco ($p = 0,0095$) większy i wynosił 4,6% w stosunku do odsetka u pacjentów leczonych, który wynosił 4,1%.

Stopień zaawansowania choroby przyzębia, zgodnie z klasyfikacją Offenbachera (tabela 2), był większy u osób z cukrzycą świeżo rozpoznaną. Do

Tabela 2. Stopień zaawansowania chorób przyzębia wyrażony klasyfikacją wg Offenbachera**Table 2.** Severity of periodontal diseases according to the Offenbacher classification

Klasyfikacja wg Offenbachera Offenbacher Classification	BGI-H		BGI-G		P1		P2		P3		Porównanie (test χ^2) Comparison (χ^2 test)
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Cukrzyca świeżo rozpoznana Newly diagnosed diabetes	6	(5,8%)	6	(5,8%)	13	(12,5%)	49	(47,6%)	29	(28,2%)	p = 0,0001
Cukrzyca leczona Treated diabetes	1	(1,2%)	14	(16,7%)	9	(10,7%)	55	(65,5%)	5	(6,0%)	

Tabela 3. Korelacja między parametrami periodontologicznymi a glikemią i HbA1c (ocena zależności monotonicznej wg Spearmana)**Table 3.** Correlation between periodontal parameters and glycaemic level and between periodontal parameters and HbA1c (Spearman's correlation)

	Glikemia Glycaemia				HbA1c			
	cukrzyca świeżo rozpoznana newly diagnosed diabetes		cukrzyca leczona treated diabetes		cukrzyca świeżo rozpoznana newly diagnosed diabetes		cukrzyca leczona treated diabetes	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Liczba zębów usuniętych No. of extracted teeth	-0,15	0,14	0,05	0,63	0,01	0,93	0,16	0,14
PD średnia PD – mean	0,10	0,34	0,12	0,29	0,05	0,63	0,23	0,03
PD mediana PD – median	0,11	0,27	0,05	0,65	0,10	0,33	0,18	0,11
Liczba kieszonek ≥ 4 No. of pockets ≥ 4	0,02	0,86	0,05	0,67	0,02	0,86	0,16	0,15
Odsetek kieszonek ≥ 4 PD ≥ 4 – percentage	0,01	0,95	0,07	0,52	0,02	0,88	0,2197	0,0446
Liczba kieszonek ≥ 4 + krwawienie No. of pockets ≥ 4 with bleeding	0,09	0,36	0,05	0,68	-0,01	0,94	0,2169	0,0475
Odsetek kieszonek ≥ 4 + krwawienie Percentage of pockets ≥ 4 with bleeding	0,09	0,37	0,08	0,47	0,02	0,81	0,2642	0,0152
CAL średnia CAL – mean	-0,10	0,32	0,07	0,52	-0,02	0,81	0,18	0,10
CAL mediana CAL – median	-0,09	0,39	0,13	0,25	-0,05	0,64	0,19	0,08
BI	0,12	0,26	0,13	0,24	-0,01	0,91	0,18	0,09
PI	0,16	0,12	0,12	0,27	0,09	0,39	0,12	0,29

grupy P3, czyli według klasyfikacji Offenbachera grupy pacjentów mających zaawansowane zapalenie przyzębia (PD ≥ 4 , BOP $> 50\%$), zakwalifikowano znacznie więcej pacjentów spośród nowo zdiagnozowanych (29 osób w porównaniu z 5 pacjentami z cukrzycą leczoną). Zależność ta utrzymywała się także po uwzględnieniu w analizie wieloczynnikowej wieku (p = 0,0176).

Analizując poziomy glikemii i stężenie HbA1c w odniesieniu do poszczególnych parametrów periodontologicznych (tabela 3), zauważono pew-

ne istotne różnice między badanymi grupami. W grupie pacjentów z cukrzycą świeżo rozpoznaną nie obserwowano znamiennych zależności pomiędzy stanem tkanek przyzębia a poziomem glikemii lub HbA1c. U pacjentów leczonych istniała natomiast dodatnia korelacja (p = 0,0328) między średnią głębokością kieszonek a parametrem HbA1c odzwierciedlającym skuteczność kontroli cukrzycy (ryc. 1), jak również pomiędzy liczbą i odsetkiem aktywnych chorobowo kieszonek a parametrem HbA1c.

Ryc. 1. Korelacja stężenia HbA1c i średniej głębokości kieszonek

Fig. 1. Correlation between HbA1c concentration and mean PD

$$\text{Średnia PD} = 2,257 + \text{HbA1C} \times 0,073$$

$$\text{Mean PD} = 2.257 + \text{HbA1C} \times 0.073$$

Nie zaobserwowano zależności między rozpoznaniem periodontologicznym (według klasyfikacji Offenbachera) a poziomem glikemii ani HbA1c (tabela 4). Wprowadzając wartości mediany sugerują taką zależność dla HbA1c, szczególnie w grupie leczonej, parametr ten wykazywał jednak dużą zmienność, uniemożliwiającą określenie jednoznacznego trendu.

Omówienie

Różnice w wartościach wskaźnika BOP między grupami wskazujące na większe nasilenie stanu zapalnego u pacjentów z cukrzycą świeżo rozpoznaną mogą być potwierdzeniem tezy o lepszej kontroli stanu przyzębia u pacjentów z dobrze kontrolowaną cukrzycą. Choć, odnosząc się do tego wskaźnika, nie można przewidzieć progresji choroby przyzębia, może on być użytecznym narzędziem do oceny nasilenia aktualnego stanu zapalnego niezależnie od stopnia zaawansowania choroby. Może być także pomocny podczas oceny kontroli cukrzycy, która, o ile jest dobrze prowadzona, powinna pozytywnie wpływać na zmniejszenie rozległości stanu zapalnego.

Adriankaja i Joshipura [26] przeprowadzili badanie wśród 94 Portorykańczyków z nadwagą i otyłością wcześniej niediagnozowanych pod kątem hiperglikemii ani choroby przyzębia. Oceniano zarówno stężenie glukozy na czczo, jak i tolerancję glukozy za pomocą testów po 1 i 2 godzinach od przyjęcia 75 g dekstrozy. U pacjentów wykonano także pełne badanie periodontologiczne, a następnie podzielono ich na dwie grupy w zależności od poziomu BOP (wyższego lub niższego od mediany). Badania wykazały, że u pacjentów z grupy o wyższym (niż medianą) BOP stwierdzono większe poziomy glikemii na czczo oraz niepra-

Tabela 4. Glikemia oraz HbA1c a klasyfikacja Offenbachera (mediana [Q1–Q3])

Table 4. Glycaemic level and HbA1c in correlation with Offenbacher classification (median (Q1–Q3))

Klasyfikacja wg Offenbachera Offenbacher Classification		BGI-H	BGI-G	P1	P2	P3	Ocena zależności monotonicznej wg Spearmana Spearman's correlation
Glikemia [mg/dl] – mediana (Q1–Q3) Glycaemic level [mg/dL] – median (Q1–Q3)	cukrzyca świeżo rozpoznana newly diagnosed diabetes	129 (106–185,8)	191 (96–224)	124 (101–137)	124 (109,8–203)	127 (108–201)	p = 0,769
	cukrzyca leczona treated diabetes	168	109 (104,5–152,8)	138 (113–141)	132 (107,5–157)	144 (122–199)	p = 0,432
HbA1c [%] – mediana (Q1–Q3) HbA1c [%] – median (Q1–Q3)	cukrzyca świeżo rozpoznana newly diagnosed diabetes	6,8 (6,2–9,8)	6,8 (5,9–8,8)	7,2 (6,4–10,5)	7,2 (6,3–11,2)	7,1 (6,1–9,2)	p = 0,908
	cukrzyca leczona treated diabetes	12,9	6,6 (6,4–8,7)	6,7 (6,3–8)	7,3 (6,7–7,9)	9,6 (6,3–10,5)	p = 0,317

widłowe wartości w testach obciążenia glukozą. Tylko wyniki nietolerancji glukozy po 1 h od podania dekstrozy były jednak znamienne statystycznie. Autorzy ci wysunęli wnioski o istnieniu potencjalnego związku między nietolerancją glukozy, stanem przedcukrzycowym a zapaleniem wyrażonym krwawieniem podczas sondowania. Autorzy zwracają więc uwagę na konieczność przeprowadzenia większej liczby badań korelujących wskaźnik BOP z pozostałymi parametrami periodontologicznymi u pacjentów z zaburzeniami tolerancji glukozy czy też cukrzycy w jej wczesnym stadium.

Javed et al. [27] zaobserwowali u pacjentów w stanie przedcukrzycowym większe nasilenie stanu zapalnego, zarówno potwierdzonego badaniem klinicznym wskaźnika krwawienia dziąsłowego, jak i zgłaszanego przez pacjentów wzmożonego krwawienia z dziąseł w porównaniu z grupą kontrolną pacjentów zdrowych.

W badaniach własnych skoncentrowano się na pacjentach z cukrzycą świeżo rozpoznaną, a nie w stanie przedcukrzycowym. Stan przedcukrzycowy z dużym prawdopodobieństwem przechodzi jednak w cukrzycę, jeśli zatem zapalenie tkanek przyzębia jest obserwowane już u pacjentów z nietolerancją glukozy, tym bardziej jest prawdopodobne jego nasilenie wraz z postępem choroby podstawowej, na co zwracają także uwagę Buysschaert et al. [28].

Ciekawe badanie w kontekście obserwacji własnych przeprowadzili także Lamster et al. [29]. Zbadali 1097 pacjentów, oceniając ich status periodontologiczny oraz liczbę brakujących zębów, jak również stężenie glukozy i HbA1c. Pacjentów podzielono na 3 grupy w zależności od poziomu HbA1c. Pierwszą stanowili pacjenci z prawidłowym stężeniem hemoglobiny glikowanej ($< 5,7\%$), drugą pacjenci w potencjalnym stanie przedcukrzycowym ($5,7\% < \text{HbA1c} < 6,4\%$), a trzecią pacjenci z potencjalną cukrzycą ($\text{HbA1c} > 6,5\%$). Wyniki ich badań wskazują na większy odsetek miejsc krwawiących podczas sondowania, większą liczbę zębów z PD > 5 mm oraz większą liczbę utraconych zębów u pacjentów ze świeżo zdiagnozowanymi zaburzeniami glikemicznymi w porównaniu z pacjentami zdrowymi. Zauważono także znamienne statystycznie różnice między poszczególnymi grupami – wartości BOP były największe u pacjentów z potencjalną cukrzycą. Głębokość kieszonek i liczba utraconych zębów także zwiększały się adekwatnie do wzrastającego poziomu HbA1c oraz znamienne statystycznie w porównaniu z kontrolną grupą normoglikemiczną, jak również między grupami: pacjentów w stanie przedcukrzycowym i chorych na cukrzycę. Co istotne, zwrócono uwagę na możliwość występowania zmian w przyzębiu będących powikłaniami niezdiagnozowanych wcześniej zaburzeń

glikemicznych, a nie wyłącznie w pełni rozwiniętej cukrzycy.

Podobne wyniki uzyskano w badaniu własnym. W grupie pacjentów leczonych z powodu cukrzycy obserwowano obecność głębszych kieszonek i większą utratę przyczepu łącznotkankowego. Wyniki te były jednak w dużej mierze skorelowane z wiekiem pacjentów, w tym przypadku wyższym niż wśród pacjentów nowo zdiagnozowanych. Ponadto, podobnie jak w badaniu Lamstera et al. [29], w badaniu własnym w grupie pacjentów z cukrzycą leczoną głębokość kieszonek korelowała znamienne z poziomem HbA1c. Może to dowodzić, że im cięższy i dłuższy przebieg cukrzycy, a zatem trudniejsza jej kontrola i wyższe wartości HbA1c, tym większe zaawansowanie zmian w przyzębiu. Analogiczne wyniki zaprezentowały Malicka i Kaczmarek [30]. Badając przyzębie pacjentów chorych na cukrzycę, zaobserwowały większą intensywność zmian w przyzębiu (niezależnie od typu cukrzycy) u osób z dłuższym czasem trwania choroby podstawowej i nieprawidłową jej kontrolą.

Z uwagi na to, że w badaniu własnym nie stwierdzono istotnych zależności poziomu HbA1c z parametrami periodontologicznymi u pacjentów z świeżo rozpoznaną cukrzycą, można wysunąć hipotezę, że rozwój zmian w przyzębiu pod wpływem cukrzycy wymaga czasu.

Analiza stopnia zaawansowania zmian w przyzębiu wyrażonego klasyfikacją Offenbachera pozwoliła zaobserwować większe zaawansowanie zmian u pacjentów z cukrzycą świeżo rozpoznaną niż u pacjentów leczonych. Prawdopodobnie dzieje się tak z powodu wyższych wartości wskaźnika BOP u tych pacjentów (nie osiągał on aż tak wysokich wartości w grupie leczonej). Jak wiadomo, wskaźnik ten jest jedynym elementem stratyfikującym zapalenia przyzębia w klasyfikacji Offenbachera [25].

Biorąc pod uwagę rzeczywisty stopień zaawansowania zmian w przyzębiu, wyrażony także innymi parametrami periodontologicznymi, klasyfikacja Offenbachera wydaje się jednak w tym przypadku nieco mniej przydatna do oceny stanu klinicznego. Nie zaobserwowano także wzajemnej korelacji poziomu HbA1c i glikemii oraz zaawansowania zmian w przyzębiu w klasyfikacji Offenbachera.

Wyniki przeprowadzonej analizy potwierdzają doniesienia innych autorów na temat wpływu cukrzycy typu II na zaawansowanie zmian zapalnych w przyzębiu [1–5, 12, 15], jak również na temat skuteczniejszej kontroli stanu przyzębia u pacjentów z prawidłowo prowadzoną cukrzycą. U pacjentów z zapaleniem przyzębia i towarzyszącą cukrzycą typu II po wdrożeniu jedynie leczenia przeciwcukrzycowego Katagiri et al. [31] zaobser-

wowali zmniejszenie stanu zapalnego przyzębia wyrażonego wskaźnikiem krwawienia dziąsłowego (BOP). Negatywny efekt kumulacyjny długo trwającej cukrzycy na stan przyzębia podkreślają natomiast Lu i Yang [32], zwracając w swoim badaniu uwagę na większe zaawansowanie zmian w przyzębiu u pacjentów chorujących na cukrzycę dłużej niż 10 lat w porównaniu z pacjentami, u których czas trwania choroby był krótszy. Na szczególną uwagę zasługuje jednak występowanie

zmian zarówno zapalnych, jak i destrukcyjnych u pacjentów z cukrzycą świeżo rozpoznaną w badaniu własnym. Część z nich wynika z wieku, ale nie wszystkie. Jeśli więc wysunąć hipotezę o potencjalnym wpływie trwającej latami dysglikemii, celowe wydaje się sugerowane przez wielu autorów przesiewowe badanie pacjentów z wczesnymi objawami zapalenia przyzębia pod kątem poziomu HbA1c, tak aby wyłonić pacjentów w potencjalnym stanie przedcukrzycowym [33].

Piśmiennictwo

- [1] PRESHAW P.M., ALBA A.L., HERRERA D., JEPSEN S., KONSTANTINIDIS A., MAKILAKIS K., TAYLOR R.: Periodontitis and diabetes: A two-way relationship. *Diabetology* 2012, 55, 21–31.
- [2] PRESHAW P.M., FOSTER N., TAYLOR J.J.: Cross-susceptibility between periodontal disease and type 2 diabetes mellitus: An immunobiological perspective. *Periodontology* 2000, 2007, 15, 138–152.
- [3] GENCO R.J.: Current view on risk factors for periodontal disease. *J. Periodontol.* 1996, 67, 1041–1049.
- [4] LÖE H.: Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diab. Care* 1993, 16, 329–334.
- [5] GENCO R.J., BORGNACKE W.S.: Risk factors for periodontal disease. *Periodontology* 2000, 2013, 62, 59–94.
- [6] SONNENSCHNEIN S.K., MEYLE J.: Local inflammatory reactions in patients with diabetes and periodontitis. *Periodontology* 2000, 2015, 69, 221–254.
- [7] TAKEDA M., OJIMA M., YOSHIOKA H., INABA H., KOGO M., SHIZUKUISHI S., NOMURA M., AMANO A.: Relationship of serum advanced glycation end products with deterioration of periodontitis in type 2 diabetes patients. *J. Periodontol.* 2006, 77, 15–20.
- [8] LALLA E., LAMSTER I.B., DRURY S., FU C., SCHMIDT A.M.: Hyperglycemia, glycoxidation and receptor for advanced glycation endproducts: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis. *Periodontology* 2000, 2000, 23, 50–62.
- [9] MELKOWSKA M., BANACH J.: Patomechanisms of periodontal tissue alterations in diabetes mellitus – the literature review. *Dent. Med. Probl.* 2009, 46, 104–109 [in Polish].
- [10] KUMAR M.S., VAMSI G., SRIPRIYA R., SEHGAL P.K.: Expression of matrix metalloproteinases (MMP-8 and -9) in chronic periodontitis patients with and without diabetes mellitus. *J. Periodontol.* 2006, 77, 1803–1808.
- [11] RIBEIRO F.V., DE MENDONÇA A.C., SANTOS V.R., BASTOS M.F., FIGUEIREDO L.C., DUARTE P.M.: Cytokines and bone-related factors in systemically healthy patients with chronic periodontitis and patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *J. Periodontol.* 2011, 82, 1187–1196.
- [12] KUMAR M., MISHRA L., MOHANTY R., NAYAK R.: Diabetes and gum disease: the diabolic duo. *Diab Metab. Syndr.* 2014, 8, 255–258.
- [13] NOACK B., GENCO R.J., TREVISAN M., GROSSI S., ZAMBON J.J., DE NARDIN E.: Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J. Periodontol.* 2001, 72, 1221–1227.
- [14] LALLA E., PAPAPANOU P.N.: Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011, 7, 738–748.
- [15] TAYLOR J.J., PRESHAW P.M., LALLA E.: A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J. Periodontol.* 2013, 40, 113–134.
- [16] CHAPPLE I.L., GENCO R.; WORKING GROUP 2 OF THE JOINT EFP/AAP WORKSHOP: Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J. Periodontol.* 2013, 84, 106–112.
- [17] SIMPSON T.C., WELDON J.C., WORTHINGTON H.V., NEEDLEMAN I., WILD S.H., MOLES D.R., STEVENSON B., FURNESS S., IHEOZOR-EJIOFOR Z.: Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015, 11.
- [18] CHEN L., LUO G., XUAN D., WEI B., LIU F., LI J., ZHANG J.: Effects of non-surgical periodontal treatment on clinical response, serum inflammatory parameters, and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized study. *J. Periodontol.* 2012, 83, 435–443.
- [19] ENGBRETSON S., KOCHER T.: Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J. Periodontol.* 2013, 84, 153–169.
- [20] DARRÉ L., VERGNES J.N., GOURDY P., SIXOU M.: Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies. *Diab. Metab.* 2008, 34, 497–506.
- [21] JANKET S.J., WIGHTMAN A., BAIRD A.E., VAN DYKE T.E., JONES J.A.: Does periodontal treatment improve glycaemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. *J. Dent. Res.* 2005, 84, 1154–1159.
- [22] SIMPSON T.C., NEEDLEMAN I., WILD S.H., MOLES D.R., MILLS E.J.: Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010, 5, CD004714.
- [23] TEEUW W.J., GERDES V.E., LOOS B.G.: Effect of periodontal treatment on glycaemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diab. Care*, 2010, 33, 421–427.

- [24] ENGBRETSON S.P., HYMAN L.G., MICHALOWICZ B.S., SCHOENFELD E.R., GELATO M.C., HOU W., SEAQUIST E.R., REDDY M.S., LEWIS C.E., OATES T.W., TRIPATHY D., KATANCIK J.A., ORLANDER P.R., PAQUETTE D.W., HANSON N.Q., TSAI M.Y.: The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: A randomized clinical trial. *JAMA*, 2013, 23, 2523–2532.
- [25] OFFENBACHER S., BARROS S.P., BECK J.D.: Rethinking periodontal inflammation. *J. Periodontol.* 2008, 79, 1577–1584.
- [26] ANDRIANKAJA O.M., JOSHIPURA K.: Potential association between prediabetic conditions and gingival and/or periodontal inflammation. *J. Diab. Invest.* 2014, 5, 108–114.
- [27] JAVED F., THAFEED ALGHAMDI A.S., MIKAMI T., MEHMOOD A., AHMED H.B., SAMARANAYAKE L.P., TENENBAUM H.C.: Effect of glycemic control on self-perceived oral health, periodontal parameters, and alveolar bone loss among patients with prediabetes. *J. Periodontol.* 2014, 85, 234–241.
- [28] BUYSSCHAERT M., MEDINA J.L., BERGMAN M., SHAH A., LONIER J.: Prediabetes and associated disorders. *Endocrine* 2015, 48, 371–393.
- [29] LAMSTER I.B., CHENG B., BURKETT S., LALLA E.: Periodontal findings in individuals with newly identified pre-diabetes or diabetes mellitus. *J. Clin. Periodontol.* 2014, 41, 1055–1060.
- [30] MALICKA B., KACZMAREK U.: Periodontal condition in adult patients with diabetes mellitus type 1 and 2. *Dent. Med. Probl.* 2011, 48, 198–207 [in Polish].
- [31] KATAGIRI S., NITTA H., NAGASAWA T., IZUMI Y., KANAZAWA M., MATSUO A., CHIBA H., FUKUI M., NAKAMURA N., OSEKO F.: Effect of glycemic control on periodontitis in type 2 diabetic patients with periodontal disease. *J. Diab. Invest.* 2013, 4, 320–325.
- [32] LU H.K., YANG P.C.: Cross-sectional analysis of different variables of patients with non-insulin dependent diabetes and their periodontal status. *Int. J. Periodont. Rest. Dent.* 2004, 24, 71–79.
- [33] LALLA E., KUNZEL C., BURKETT S., CHENG B., LAMSTER I.B.: Identification of unrecognized diabetes and pre-diabetes in a dental setting. *J. Dent. Res.* 2011, 90, 855–860.

Adres do korespondencji:

Małgorzata Wyszzyńska
Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Miodowa 18
00-246 Warszawa

Konflikt interesów: nie występuje

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.06.2016 r.

Po recenzji: 19.08.2016 r.

Zaakceptowano do druku: 31.08.2016 r.

Received: 10.06.2016

Revised: 19.08.2016

Accepted: 31.08.2016