

Choroby jamy ustnej u chorych na cukrzycę – niedoceniane powikłanie

Prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski

W listopadowym wydaniu *Diabetologii* ukazały się kolejne, niezwykle interesujące wyniki badania Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified – Release Controlled Evaluation (ADVANCE).¹ Ilustrują one związek między stanem zdrowotnym jamy ustnej a chorobami układu sercowo-naczyniowego i częstością zgonów. Opis tej zależności stał się możliwy dzięki wnikliwej, 5-letniej obserwacji 10 958 chorych na cukrzycę typu 2 (T2DM), obojga płci, w wieku 55-88 lat, charakteryzujących się zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Uczestników badania przetestowano, w czasie wstępnego badania lekarskiego, o udzielenie odpowiedzi na dwa pytania: 1) liczbę naturalnych zębów oraz 2) liczbę dni w ciągu poprzedzającego roku, w których chory obserwował samoistne krwawienie z dziąseł, w następstwie szczotkowania zębów lub spożywania pokarmów. Pytanie nie obejmowało krwawień wynikających z interwencji stomatologicznej, utraty zęba lub urazu twarzy. Mniejsza liczba zębów i większa liczba dni, w których chory obserwował krwawienie z dziąseł, wskazywała na gorszy stan zdrowotny jamy ustnej.

W okresie obserwacji odnotowywano wszystkie incydenty sercowo-naczyniowe zarówno zakończone, jak i niezakończone zgonem. Dane o zgonie pacjenta czerpano ze świadectwa zgonu, raportów z autopsji i notatek klinicznych. Informacje dotyczące incydentów naczyniowych niezakończonych zgonem zbierano z zapisów klinicznych, wyników badań biochemicznych (troponiny, kinaza kreatyninowa), zapisów EKG, wyników badań tomograficznych i rezonansu magnetycznego (w przypadku podejrzenia incydentu mózgowego). Chorobę niedokrwienną serca (CVD) definiowano jako zgon sercowy (w tym nagła śmierć), zawał serca niezakończony zgonem, zawał bezobjawowy, rewaskularyzację oraz hospitalizację z powodu niestabilnej dusznicy

bolesnej. Za incydent mózgowy przyjęto zgon związany z tym incydemem, udar niezakończony zgonem, przemijające niedokrwienie mózgu oraz krwotok podpajęczynówkowy. Uzyskane wyniki przedstawiają się następująco:

1. W momencie rozpoczęcia obserwacji około 1/5 spośród zakwalifikowanych chorych była całkowicie bezzębna.
2. Spośród chorych objętych obserwacją 6,5% zgłosiło, że w roku poprzedzającym badanie krwawili z dziąseł przez co najmniej 12 dni.
3. Związek między ocenianymi markerami stanu jamy ustnej a różnymi zmiennymi był zazwyczaj umiarkowany, osiągając w stosunku do niektórych istotność statystyczną prawdopodobnie ze względu na wielkość badanej grupy. Osoby bezzębne i z mniejszą liczbą naturalnych zębów charakteryzowały się gorszym stanem biologicznym, socjalnym, behawioralnym i psychologicznym w stosunku do osób posiadających co najmniej 22 naturalne zęby. Były to również osoby starsze, gorzej wyedukowane, z większym BMI, wyższym ciśnieniem tętniczym i większym stężeniem kreatyniny w surowicy oraz mniejszym stężeniem cholesterolu HDL i gorszą funkcją poznawczą. Nieco więcej było wśród nich palaczy tytoniu, z rozpoznanymi chorobami układu naczyniowego oraz wymagających pomocy przy wykonywaniu codziennych czynności życiowych.
4. Po uwzględnieniu potencjalnych czynników, które mogłyby mieć wpływ na uzyskane wyniki, grupa osób z gorszym stanem jamy ustnej charakteryzowała się prawie dwukrotnie większym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR 1,48, 95% PU 1,24-1,78) oraz większym ryzykiem wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego zakończonego (HR 1,35, 1,05-1,74) i niezakończzonego zgonem (HR 1,64, 1,26-2,13) niż osoby posiadające co najmniej 22 zęby.

5. Nie stwierdzono istotnego związku między stanem uzębienia a incydentami naczyniowo-mózgowymi.
6. Wartość HbA_{1c} i czas trwania cukrzycy nie wykazywały związku ze stanem uzębienia.
7. Częstość krwawienia z dziąseł nie była związana z jakimkolwiek ustalonym punktem końcowym.

Na podstawie uzyskanych danych sformułowano wniosek, że zły stan uzębienia u chorych na T2DM ma związek ze zwiększonym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i incydentów sercowo-naczyniowych, w tym zakończonych zgonem.

Komentarz

Badanie ADVANCE jest jednym z największych i najważniejszych badań klinicznych współczesnej diabetologii, które dostarczyło wielu niezwykle ważnych informacji o sposobach i skutkach leczenia hiperglikemii i nadciśnienia tętniczego u chorych na T2DM. Niektóre z nich przedstawiłem Czytelnikom *Diabetologii po Dyplomie*. Przypomnę, że założeniem ramienia hipoglikemizującego było porównanie wpływu standardowej i intensywnej terapii przeciwhiperglikemicznej opartej na gliklazydzie o zmodyfikowanym uwalnianiu na występowanie powikłań o charakterze makro- oraz mikroangiopatii. Celem intensywnego leczenia było uzyskanie wartości HbA_{1c} ≤6,5 niezależnie od wyjściowej wartości tego markera kontroli metabolicznej cukrzycy. Leczenie standardowe było zależne od wytycznych lokalnych dotyczących docelowej wartości HbA_{1c}. W grupie leczonej intensywnie stosowano, oprócz modyfikacji stylu życia, gliklazyd o zmodyfikowanym uwalnianiu w monoterapii. W przypadku nieosiągnięcia założonej wartości HbA_{1c} dawkę gliklazylu zwiększano do maksymalnej lub dodawano doustne leki hipoglikemizujące o innym mechanizmie działania lub insulinę. Po zakończeniu badania wartość HbA_{1c} w gru-

pie intensywnie leczonej była istotnie niższa niż w grupie odniesienia. Ostatnio przedstawione analizy wykazały, że glikazyd obniżał wartość HbA_{1c} niezależnie od wskaźnika masy ciała, wieku i płci chorego. Stwierdzono również, że skutki pożądanego działania leku były silniejsze u osób z wysoką wyjściową wartością HbA_{1c} oraz z dłuższym okresem trwania cukrzycy.

W grupie leczonej intensywnie stwierdzono 10% zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego. Zmiana ta była uwarunkowana głównie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia powikłań o charakterze mikroangiopatii, zwłaszcza nefropatii. W grupie leczonej intensywnie zanotowano również 30% zmniejszenie częstości występowania mikroalbuminurii – niezależnego czynnika ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Nie zanotowano natomiast istotnego wpływu intensywnej terapii na częstość występowania powikłań o typie makroangiopatii.

Założeniem ramienia hipotensyjnego była ocena wpływu preparatu Preterax (w Polsce zarejestrowanego pod nazwą Noliprel), zawierającego peryndopryl i indapamid w stałej dawce, na występowanie powikłań naczyniowych o charakterze mikro- i makroangiopatii. Po zakończeniu badania w grupie leczonej perindoprylem i indapamidem średnie ciśnienie tętnicze zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe było niższe niż w grupie otrzymującej placebo. Stwierdzono, że rutynowe dołączenie preparatu Preterax do leczenia chorych na T2DM przyczyniło się do redukcji całkowitej śmiertelności o 14% i ryzyka zgonów spowodowanych chorobami układu krążenia o 18%.

Badanie ADVANCE, jak już wspominałem, jest w ogólnej opinii źródłem szerokiego napływu nowych, często spektakularnych, danych o kluczowym znaczeniu dla indywidualizacji i optymalizacji leczenia T2DM. Omawiany artykuł jest tego kolejnym przykładem, dostarczając nowych danych o sugerowanej od wielu lat, wzajemnej zależności między T2DM a chorobami jamy ustnej. Zagadnienie to jest jednak stosunkowo mało poznane i, niestety, często bagatelizowane. Wśród powikłań cukrzycy w obrębie jamy ustnej można wyliczyć kserostomię, zapalenie dziąseł i destrukcyjną parodontozę z utratą zębów, nieprzyjemny, owocowo-słodkawy zapach z ust (fruity-sweet breath), obrzmienie ślinianek, leukoplakię i ery-

tropłakię oraz, rzadko, guzy nowotworowe. Istnieją dowody, że w codziennej praktyce lekarskiej nie zwraca się niestety dostatecznej uwagi na stan jamy ustnej.² Z jednej strony może to skutkować opóźnieniem rozpoznania poważnych chorób jamy ustnej, z drugiej zaś należy pamiętać, że zmiany w jamie ustnej mogą być maską istniejących zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Należy podkreślić również, że procesy patologiczne w jamie ustnej mogą utrudniać utrzymanie dobrej kontroli glikemii u chorych na cukrzycę. Obserwacje kliniczne sugerują, że przewlekłe stany zapalne w jamie ustnej mogą nasilać stopień insulinooporności, jednego z dwóch kluczowych elementów w patogenezie cukrzycy.

Dokonany niedawno przegląd dostępnych badań sugeruje, że w wyniku leczenia zapalenia dziąseł poprawia się kontrola glikemii.³ Z kolei normalizacja metaboliczna u chorych na cukrzycę wpływa korzystnie na stan jamy ustnej.

Powiązanie przewlekłego stanu zapalnego z CVD było postulowane od ponad 100 lat. Natomiast związek między stanem jamy ustnej a CVD jest wskazywany od niedawna. Dowody na istnienie takiej zależności nie były jednak wystarczające. Decydowała o tym jakość dotychczasowych badań w tym zakresie, zwłaszcza niewielka liczba chorych objętych obserwacją. Interpretację uzyskanych wyników utrudniał również fakt, że u chorych na cukrzycę występują bardzo często inne, poza przewlekłą hiperglikemią, czynniki ryzyka powikłań naczyniowych (np. podeszły wiek, nałogi, współistniejące zaburzenia metaboliczne i inne choroby). Autorzy badania ADVANCE podkreślają, że zarówno liczba chorych, jak i sposób przeprowadzonej analizy uwzględniający wpływ tych czynników, pozwolił na uzyskanie obiektywnej relacji między stanem jamy ustnej a CVD.

Cukrzyca sprzyja zakażeniom bakteryjnym, wirusowym i grzybiczym w jamie ustnej. Wynika to między innymi z uszkodzenia naczyń i pogorszenia ukrwienia dziąseł, zmiany składu (zwiększenia stężenia glukozy) i szybkości przepływu śliny oraz upośledzenia komórkowego i humoralnego systemu obronnego. Przewlekła hiperglikemia jest potężnym źródłem powstawania wolnych rodników tlenowych i zwiększania stresu oksydacyjnego. Konsekwencją tych zmian jest uszkodzenie struktur komórkowych i pozakomórkowych oraz indukcja szlaków wewnątrzko-

mórkowych odpowiedzialnych za nadmierną ekspresję cytokin prozapalnych. Zmiany te sprzyjają utrzymywaniu się przewlekłego lokalnego i systemowego stanu zapalnego, co prowadzi z kolei do inicjacji i progresji miażdżycy u chorych na T2DM.

Autorzy omawianego fragmentu badania ADVANCE wykazali niezbicie związek między stanem uzębienia a ocenianymi punktami końcowymi. Nie zanotowali natomiast związku zgonów i incydentów naczyniowych z krwawieniami z dziąseł. Próbuje to tłumaczyć tym, że wiarygodność raportowania krwawień przez uczestników próby klinicznej stwarza znacznie większe trudności niż ocena stanu uzębienia.

Podsumowanie

Po raz pierwszy obiektywnie potwierdzono sugerowany wcześniej związek między stanem uzębienia a zwiększonym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z incydentami naczyniowymi.

Badanie ADVANCE przeprowadzono w ponad 200 ośrodkach w 20 krajach na reprezentatywnej, bardzo dużej populacji chorych na T2DM, dlatego też uzyskane wyniki upoważniają do stwierdzenia, że alarmująco wysoki odsetek chorych na cukrzycę ze złym stanem jamy ustnej jest problemem globalnym, z którym należy podjąć natychmiastową walkę. Apel ten znajduje uzasadnienie również i w tym, że zmiany w jamie ustnej są uważane pod względem częstości za szóste przewlekłe powikłanie cukrzycy.

Piśmiennictwo

- Li Q et al. Oral disease and subsequent cardiovascular disease in people with type 2 diabetes: a prospective cohort study based on the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified – Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia*. 2010; 53:2330-2337.
- Al-Habasneh R, et al. Diabetes and oral health: doctors' knowledge, perception and practices. *J Eval Clin Pract*. 2010; 5:976-980.
- Vergnes JN. Treating periodontal disease may improve metabolic control in diabetics. *Evid Based Dent*. 2010; 3:73-74.

Profesor Józef Drzewoski jest kierownikiem Kliniki Chorób Wewnętrznych z Oddziałem Diabetologii i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, redaktorem działu „Nowe badania kliniczne” i członkiem rady naukowej Diabetologii po Dyplomie