

© Borgis

Wpływ choroby przyzębia na funkcję śródbłónka naczyniowego – na podstawie dostępnego piśmiennictwa

***Agata Gieorgijewska**

Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia Instytutu Stomatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Renata Górka

THE INFLUENCE OF PERIODONTAL DISEASE ON ENDOTHELIUM DYSFUNCTION – BASED ON LITERATURE

Summary:

In the etiopathogenesis of periodontal disease the key role devolves not only on bacteria and their toxins and metabolites but also patient's immune response. This response is strictly associated with the migration of leukocytes through vascular tissues and it is regulated by many adhesion molecules, including: E-selectin, L-selectin, ICAM-1 and VCAM-1.

Literature offers reports that show an increased level of ICAM-1 and V-CAM 1 in blood of patients with periodontitis, as well as the influence of periodontal treatment on decrease of those molecules and E-selectin. Some authors compared the expression of adhesion molecules in smokers and non-smokers and revealed a significant difference – the expression was lower in non-smokers.

The mechanism of cardiovascular disease also includes a significant role of adhesion molecules as predictors of endothelium dysfunction. According to many mutual risk factors of periodontitis and cardiovascular diseases as well as literature quoted in this report it would be rightful to evaluate the correlation between cardiovascular disease and periodontal disease due to the endothelium dysfunction which occurs in both of the diseases.

Key words: ICAM-1, VCAM-1, endothelium, periodontal disease, E-selectin

WSTĘP

Zapalenie przyzębia jest przewlekłą chorobą zapalną, do której prowadzi zespół reakcji pomiędzy biofilmem a tkankami gospodarza. Mechanizm ten jest dwutorowy, bowiem w destrukcji tkanek przyzębia udział biorą zarówno bezpośrednio bakterie i ich metabolity, jak i pośrednio czynniki autogenne. W wyniku działań enzymów, toksyn i metabolitów bakteryjnych dochodzi do uruchomienia odpowiedzi immunologicznej gospodarza, nieswoistej i swoistej. W pierwszej fazie do tkanek objętych stanem zapalnym migrują neutrofile i makrofagi, a następnie limfocyty T i B, których obecność zapoczątkowuje kaskadę reakcji i wydzielanie cytokin prozapalnych – IL-1, -2, -3, -4, -5, -6, -10, TNF α , PGE₂, metaloproteinaz, a także IgA, IgM i IgG. Większość z nich prowadzi do podtrzymania procesu zapalnego i

destrukcji tkanek przyzębia, a co za tym idzie – do utraty przyczepu łącznotkankowego, niszczenia kości wyrostka zębodołowego i zwiększonej ruchomości zęba w zębodole (1).

Jak wspomniano wyżej, początek reakcji immunologicznej związany jest z adhezją i migracją leukocytów w okolice ogniska zapalnego. Proces ten jest wieloetapowy, rozpoczyna się tzw. toczeniem leukocytów po ścianie śródbłónka, następnie zachodzi ścisła adhezja umożliwiająca kolejny etap – diapedezę, czyli przenikanie leukocytów w poprzek ściany naczynia, między komórkami śródbłónka. Przebieg tych reakcji regulowany jest przez szereg czynników, tzw. cząsteczki adhezyjne, do których zaliczamy: selektyny (L, E i P) i ich ligandy, nadrodzinę immunoglobulin (ICAM-1, 2 i 3, VCAM-1 i PECAM 1) i integryny (2, 3). W niniejszej pracy dokład-

niej omówione zostaną te cząsteczki adhezyjne, których rola została dotychczas opisana w kontekście choroby przyzębia, a są to: selektyna L i E oraz cząsteczki ICAM-1 i VCAM-1.

Selektyny to glikoproteiny obecne stale na powierzchni leukocytów (L) i komórek śródbłonka pod wpływem działania mediatorów prozapalnych (E).

Zwiększona ekspresja pod wpływem mediatorów zapalnych cząsteczek ICAM-1 (cząsteczki adhezji międzykomórkowej) i VCAM-1 (cząsteczki adhezji komórkowej naczyń) prowadzi do trwałej adhezji do śródbłonka odpowiednio leukocytów i makrofagów (4).

CZĄSTECZKI ADHEZYJNE A CHOROBA PRYZĘBIA

W dostępnym piśmiennictwie zwraca się uwagę na podwyższone stężenie rozpuszczalnych form ww. cząsteczek adhezyjnych w przebiegu chorób przyzębia. W badaniach D'Aiuto i wsp. z 2007 roku (5) u ogólnie zdrowych pacjentów po jednym dniu od przeprowadzenia leczenia periodontologicznego stwierdzono wzrost poziomu selektyny E w surowicy, po miesiącu zaś znaczący spadek w porównaniu ze stanem wyjściowym.

Houshmand i wsp. (6) przeprowadzili badanie mające na celu ocenę zależności pomiędzy polimorfizmem selektyn E i L oraz występowaniem choroby przyzębia. Oceniając występowanie polimorfizmu w obrębie jednego nukleotydu (adenozyna -> cytozyna), uzyskali znamienne statystycznie częstsze występowanie zmutowanej postaci selektyny E u pacjentów z chorobą przyzębia niż w grupie kontrolnej. W przypadku selektyny L nie uzyskano różnic pomiędzy pacjentami z chorobą przyzębia a grupą kontrolną, a także nie stwierdzono różnic między występowaniem polimorfizmu w zależności od rodzaju zapalenia przyzębia (agresywne/przewlekłe). Badania te mogą sugerować, iż obecność polimorfizmu selektyny E może mieć związek z podatnością pacjentów na choroby przyzębia.

W dotychczas opisywanych badaniach (7) odnotowano znaczne zwiększenie ekspresji ICAM-1 w przebiegu choroby przyzębia, lecz o ile wdrożone leczenie periodontologiczne wpływa na obniżenie poziomu selektyny E, odnośnie ICAM-1 i VCAM-1 wyniki nie są jednoznaczne, istnieją doniesienia sugerujące brak wpływu terapii periodontopatii na ich ekspresję. Z kolei badanie Kirby i wsp. pokazuje, iż w przebiegu choroby przyzębia nie ma związku między zwiększoną ekspresją ICAM-1 a ilością przefiltrowanych komórek, co mogłoby sugerować, iż ta cząsteczka adhezyjna nie ma klinicznego znaczenia w etiopatogenezie chorób przyzębia (8).

W doniesieniu Hosokawa i wsp. z 2006 (9) opisano wpływ poszczególnych cytokin na ekspresję ICAM-1 i VCAM-1 na fibroblastach dziąsłowych. We wnioskach autorzy zasugerowali, iż to właśnie fibroblasty dziąsłowe powinny być bezpośrednim celem leczenia periodontologicznego.

W dostępnym piśmiennictwie odnaleziono także badanie porównujące stopień ekspresji cząsteczek adhezyjnych w przebiegu choroby przyzębia i przy

współistniejącym nikotynizmie (10). Przede wszystkim autorzy odnotowali znamienne statystycznie zwiększenie ekspresji ICAM-1 i selektyny E wśród wszystkich zbadanych z chorobą przyzębia, zarówno palących, jak i niepalących w porównaniu z grupą kontrolną. W odniesieniu do palenia tytoniu autorzy zaobserwowali, że ekspresja ICAM-1 była niższa u pacjentów z chorobą przyzębia palących tytoń, co może świadczyć o zmniejszonej odpowiedzi naczyniowej u palaczy i jest zgodne z dotychczasowymi badaniami na temat zmniejszonego krwawienia przy zgłębnikowaniu u palaczy z chorobą przyzębia w porównaniu do pacjentów niepalących.

WSPÓŁZALEŻNOŚĆ CHORÓB PRYZĘBIA I CHORÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Wiele opublikowanych doniesień pokazuje, że istnieje związek między chorobami przyzębia i chorobami sercowo-naczyniowymi (11). Niektóre czynniki ryzyka, w tym wiek, płeć, stres, genotyp, nikotynizm, cukrzyca, otyłość są wspólne dla obu grup schorzeń. Okazuje się, że także mechanizm ich powstawania ma wiele wspólnych cech, bowiem w miażdżycy, jednej z częstszych i poważniejszych chorób układu sercowo-naczyniowego, główną rolę odgrywa dysfunkcja śródbłonka naczyniowego (12).

Według dostępnych prac istnieje znamienna zależność między wieloma czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (np. hipercholesterolemią, cukrzycą) a poziomem rozpuszczalnych form cząsteczek adhezyjnych (sCAM). Stężenie sCAM może mieć także wartość predykcyjną zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej, gdyż poziomy ICAM-1, VCAM-1 oraz selektyny E są podwyższone u osób z ostrym zespołem wieńcowym (OZW), a ponadto zwiększone stężenie VCAM-1 jest predyktorem zwiększonego ryzyka ponownego wystąpienia OZW (13).

W dotychczasowych publikacjach opisywana jest ocena funkcji śródbłonka poprzez tzw. wazodylatację tętnicy ramiennej (*flow mediated dilatation* – FMD). Na podstawie tego badania Amar i wsp. (14) opisują zwiększenie dysfunkcji śródbłonka u pacjentów z chorobą przyzębia, a Tonetti i wsp. (15) poddają analizie wpływ leczenia periodontologicznego na stan śródbłonka oceniany za pomocą FMD, uzyskując znaczną poprawę stanu śródbłonka po kilku dniach od zakończenia terapii.

W ostatnich latach poświęca się coraz więcej uwagi diagnostycznej wartości rozpuszczalnych form cząsteczek adhezyjnych w ocenie funkcji śródbłonka naczyniowego.

W obliczu wyżej przytaczanych publikacji zasadne wydaje się przeprowadzenie badań mających na celu ocenę funkcji śródbłonka mierzoną poprzez stężenie sCAM wśród pacjentów z chorobą przyzębia – ogólnie zdrowych i obciążonych chorobami sercowo-naczyniowymi. Byłby to kolejny krok poszerzający wiedzę na temat współzależności chorób przyzębia i chorób sercowo-naczyniowych. □

Pismo

1. Banach J, Dembowska E, Górska R et al.: Praktyczna periodontologia kliniczna. Wydawnictwo Kwintesencja, Warszawa 2004; 24-31. 2. Zhang Chi, Alirio J Melendez: Role of Cell Adhesion Molecules and Immune-Cell Migration in the Initiation, Onset and Development of Atherosclerosis. Cell Adh Migr 2007; 1(4): 171-175. 3. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S: Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. Nat Rev Immunol 2007; 7(9): 678-89. 4. Carlos TM, Harlan JM: Leukocyte-endothelial adhesion molecules. Blood 1994; 1, 84(7): 2068-101. 5. D'Aiuto F, Parkar M, Tonetti MS: Acute effects of periodontal therapy on bio-markers of vascular health. J Clin Periodontol 2007; 34: 124-129. 6. Housman B, Rafiei A, Hajilooi M et al.: E-selectin and L-selectin polymorphisms in patients with periodontitis. J Periodont Res 2009; 44: 88-93. 7. Mole N, Kennel-de March A, Martin G et al.: High levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in crevicular fluid of periodontitis patients with plaque. J Clin Periodontol 1998; 25: 754-758. 8. Pischon N, Hägewald S, Kunze M et al.: Influence of periodontal therapy on the regulation of soluble cell adhesion molecule

expression in aggressive periodontitis patients. J Periodontol 2007; 78(4): 683-90. 9. Hosokawa Y, Hosokawa I, Ozaki K et al.: Cytokines differentially regulate ICAM-1 and VCAM-1 expression on human gingival fibroblasts. Clinical and Experimental Immunology 144: 494-502. 10. Rezavandi K, Palmer RM, Odell EW et al.: Expression of ICAM-1 and E-selectin in gingival tissues of smokers and non smokers with periodontitis. J Oral Pathol Med 2001; 31: 59-64. 11. Xiang Ying Ouyang, Wen Mei Xiao, Yi Chu, Shuang Ying Zhou: Influence of periodontal intervention therapy on risk of cardiovascular disease. Periodontology 2000; 56, 2011, 227-257. 12. Tonetti MS: Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials. J Clin Periodontol 2009; 36 (Suppl. 10): 15-19. 13. Bryk D, Sygietowicz G, Zapolska-Downar D: Rola śródbłonkowych cząsteczek adhezyjnych w patogenezie miażdżycy. Czynniki Ryzyka 2010; 1: 21-31. 14. Amar S, Gokce N, Morgan S et al.: Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. Atherosclerosis Thrombosis Vascular Biology 23; 1245-1249. 15. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L et al.: Treatment of periodontitis and endothelial function. N Engl J Med 2001; 356: 911-920.

nadesłano: 18.01.2012

zaakceptowano do druku: 23.02.2012

Adres do korespondencji:

*Agata Gieorgijewska

Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia IS WUM

ul. Miodowa 18, 00-246 Warszawa

tel.: +48 (22) 502-20-36

e-mail: a.gieorgijewska@gmail.com