

Przewlekłe okołowierzchołkowe zapalenie przyzębia, jako czynnik ryzyka miażdżycy i choroby naczyń

Chronic apical periodontitis as risk factor atherosclerosis and artery disease

Aleksandra Kimak¹, Elżbieta Kimak², Janusz Solski², Barbara Tymczyna¹, Teresa Bachanek¹

¹ Katedra i Zakład Stomatologii Zachowawczej z Endodoncją Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

² Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Zapalenia przyzębia są wywoływane przez bakterie bytujące w tkankach przyzębia również w stanie fizjologii. W warunkach zaniedbań higienicznych może dochodzić do zwiększenia liczby drobnoustrojów i powstawania przewlekłego okołowierzchołkowego zapalenia przyzębia (POWZ).

Celem pracy jest ocena zmian wykładników procesu zapalnego (hsCRP i LpPLA2) u dorosłych pacjentów po roku od zakończenia leczenia endodontycznego, oraz analiza ryzyka choroby sercowo-naczyniowej.

Materiał i metody: Do badania zakwalifikowano 26 pacjentów, negujących w wywiadzie przewlekłe stany zapalne poza obszarem jamy ustnej, u których rozpoznano POWZ, przed leczeniem oraz po upływie 1 roku od zakończenia leczenia endodontycznego. Badaną populację kobiet i mężczyzn podzielono pod względem wieku wyróżniając grupę do 50 roku życia (N = 13) oraz powyżej 50 lat (N = 13). Ponadto, rozdzielono grupę badanych pacjentów ze względu na stężenie apoA1, przyjmując wartość odcięcia 150 mg/dl. Po zastosowaniu leczenia endodontycznego efekt terapeutyczny uzyskano u 26 pacjentów. Stężenie badanych parametrów biochemicznych – hsCRP i LpPLA2, a także apoA1 oceniono wykorzystując komercyjnie dostępne metody. Analizę statystyczną przeprowadzono stosując test par dla prób zależnych.

Wyniki: W grupie pacjentów poniżej 50 roku życia i po upływie 1 roku od zakończenia leczenia stwierdzono istotne statystycznie obniżenie stężenia hsCRP i LpPLA2. Podobnie, w grupie pacjentów ze stężeniem apoA1 > 150 mg/dl zaobserwowano statystycznie istotne obniżenie stężenia LpPLA2.

Wnioski: U osób < 50 roku życia, po upływie 1 roku od wyleczenia ognisk POWZ uzyskano ograniczenie nasilenia procesu zapalnego, a stężenia wykładników zapalenia uległy normalizacji. Również w grupie pacjentów z wysokim stężeniem apoA1 obniżone stężenie LpPLA2 po wyleczeniu POWZ sugeruje, że wysoki poziom apoA1 połączony z LpPLA2 w HDL może ograniczać POWZ i powikłania ogólnoustrojowe. POWZ, szczególnie u osób powyżej 50 roku życia, przy stężeniu apoA1 < 150 mg/dl i wyższym poziomie LpPLA2 jest czynnikiem ryzyka miażdżycy i destabilizacji blaszki miażdżycowej. Leczenie endodontyczne powinno być zawarte w postępowaniu leczniczym miażdżycy i jej powikłań zarówno w profilaktyce pierwotnej jak i wtórnej.

Summary

Periodontitis is caused by bacteria that are present in periodontal tissues also under physiological condition. Neglected hygiene may increase the number of microorganisms and the formation of chronic apical periodontitis (CAP). The aim of the study was to evaluate changes in inflammatory expression (hsCRP and LpPLA2 in adult patients one year after the end of endodontic treatment, thereby the risk analysis of cardiovascular disease.

Material and methods: Twenty-six patients who had history of inflammation outside the oral cavity were diagnosed with CAP before the treatment and one year after the end of endodontic treatment. The studied men and women were divided into two age groups: 50 above years (N = 13) and below 50 years (N = 13). In addition, the study groups were separated in relation to apoA1 concentration, taking a cut-off of 150mg/dl. The therapeutic effect was achieved in 26 patients after endodontic treatment. The concentration of biochemical parameters – hsCRP and LpPLA2 as well as apoA1 was evaluated using the commercially available methods. Statistical analysis was performed using the pair test for dependent samples.

Results: In patients below 50 years of age and 1 year after the end of treatment a significant reduction in hsCRP and LpPLA2 level was observed. Similarly, a statistically significant decrease in LpPLA2 concentration was observed in patients with apoA1 > 150 mg/dl.

Conclusions: In patients < 50 years of age, after 1 year CAP treatment, the CAP inflammatory foci CAP were reduced and the inflammatory markers were normalized. Also in patients with a high apoA1 level, reduced and the after treat suggested that elevated level of apoA1

and LpPLA2 in HDL particles might reduce the inflammatory lesion size in CAP and might systemic complications. CAP, particularly in patients over 50 years of age and at an apoA1<150mg/dl and higher level of LpPLA2, is a risk factor for atherosclerosis and destabilization of atherosclerotic plaque. Endodontic treatment should be induced in medication of atherosclerosis and its complications both in primary and secondary prevention.

Słowa kluczowe: hs-CRP, LpPLA2, przewlekłe okołowierzchołkowe zapalenie przyzębia, miażdżycy, choroba naczyń wieńcowych
Key words: hs-CRP, LpPLA2, chronic apical periodontitis, atherosclerosis, coronary artery disease

Wstęp

Drobnoustroje bytujące w tkankach przyzębia mogą wywoływać przewlekłe zapalenie w tkankach przyzębia brzęznego i okołowierzchołkowego [1]. Patogeneza przewlekłego okołowierzchołkowego zapalenia przyzębia (POWZ) ze względu na specyficzną reakcję immunologiczną gospodarza w tkankach okołowierzchołkowych jest odpowiedzią na zakażenie pochodzące z endodontium. Bakteryjne patogeny i ich produkty rozpadu, powodują reakcję zapalną poprzez aktywację transkrypcyjną genów zapalnych. Jednocześnie aktywowane są drogi przeciwzapalne, co prowadzi do uwalniania cytokin przeciwzapalnych. Nadmierna odpowiedź zapalna, związana z represją mechanizmów przeciwzapalnych, może prowadzić nawet do sepsy [1-3]. Z czasem jednak POWZ zębów powoduje resorpcję kości. W POWZ mogą wystąpić zaostżenia i choroba może się powtarzać lub utrzymywać pomimo leczenia [4 – 6]. Stan zapalny jest integralnym, dobrze udokumentowanym, elementem rozwoju miażdżycy tętnic i jej powikłań [7]. Do głównych czynników ryzyka miażdżycy i uszkodzenia naczyń zaliczmy: dyslipidemię, dyslipoproteinemię, przewlekłe infekcje, stres oksydacyjny, hiperhomocysteinemię, ekspozycję na dym. Laboratoryjne markery stanu zapalnego jak podwyższone stężenia białka C-reaktywnego [CRP], surowiczego amyloidu A [SAA], fibrynogenu, cytokin, cząstek adhezyjnych, obniżony poziom albuminy czy leukocytoza, są związane z ryzykiem miażdżycy i jej powikłań – zaostżenia choroby sercowo-naczyniowej, udar mózgu [7]. Markerom zapalenia, szczególnie CRP o wysokiej czułości (hsCRP) przypisuje się rolę czynnika ryzyka miażdżycy i wartość predykcyjną w przewidywaniu ostrych zdarzeń sercowo-naczyniowych [8, 9].

Fosfolipaza A2 związana z lipoproteinami (LpPLA2) jest prozapalnym enzymem wydzielanym przez komórki zapalne w płytkach miażdżycowych [4, 5] a w krążeniu jest związana głównie z lipoproteiną o małej gęstości (LDL) [10]. Wewnątrz tętnicy hydrolizuje utlenione fosfolipidy w celu wytworzenia lizofosfatydylocholi-ny i kwasów tłuszczowych, które mają właściwości prozapalne [11]. Wykazano w licznych badaniach, że podwyższone stężenie LpPLA2 łączy się ze wzrostem ryzyka choroby niedokrwiennej serca i zawału serca [12]. Pojawiły się również doniesienia o znaczeniu podwyższonego stężenia LpPLA2 w ocenie subklinicznych postaci miażdżycy w ogólnej populacji [13]. Starsi pacjenci z wysokim BMI mają wyższy prozapalny status z powodu nadmiernej produkcji prozapalnych cytokin w tkance tłuszczowej [14] i są bardziej narażeni na ryzyko choroby sercowo-naczyniowej [15, 16]. W dalszych badaniach wykazano silniejsze relacje podwyższonych wartości stężeń LpPLA2 z niestabilnością blaszki miażdżycowej aniżeli z uogólnioną aterogenezą. Liczne badania epidemiologicz-

ne wykazały, że zwiększony poziom LpPLA2 we krwi przewiduje zwiększone ryzyko ostrych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar mózgu) i wzrost śmiertelności pacjentów [15-18]. LpPLA2 jest markerem zapalenia naczyń i stanowi połączenie między metabolizmem lipidowym a stanem zapalnym o niskim stopniu złośliwości, charakterystycznym dla chorób układu sercowo-naczyniowego lub zespołu metabolicznego [19, 20]. Przewlekłe okołowierzchołkowe zapalenie przyzębia (POWZ) jest przeważnie bezbolesne i przebiega bezobjawowo [4 – 6]. Jednak u chorych z POWZ występują wolno postępujące i narastające objawy ogólnoustrojowych zakażeń zębopochodnych (ból głowy, stawów, choroby nerek, serca oraz postępująca miażdżycy, choroba sercowo-naczyniowa) zwłaszcza u osób z predyspozycją genetyczną do występowania tych chorób [1, 3, 21]. Przewlekły proces zapalny okołowierzchołkowego przyzębia poprzez mikrokrażenie rozprzestrzenia się po całym organizmie i może powodować zębopochodne choroby ogólnoustrojowe. Jednak, pomimo wielu badań, nadal nie ma jednolitego stanowiska w ocenie znaczenia POWZ w patogenezie miażdżycy. Wyniki badań wielu autorów są często sprzeczne, jednakże przyjmuje się, że choroba przyzębia brzęznego i okołowierzchołkowego wykazuje związek z występowaniem chorób zębopochodnych [2, 3, 4, 21, 22]. Lowe G i wsp. [7] stwierdzili, że zapalenia przyzębia brzęznego oraz przewlekłe zakażenia okołowierzchołkowe przyzębia są związane z miażdżycą tętnic.

Celem naszych badań było oznaczenie stężenia wykładników stanu zapalnego – hsCRP i LpPLA2 u pacjentów z POWZ przed leczeniem endodontycznym i po upływie 1 roku po zakończeniu leczenia. W programie badawczym zawarliśmy pytanie czy wyleczenie zmian POWZ spowoduje zmiany stężeń markerów zapalenia, a tym samym obniży ryzyko choroby sercowo-naczyniowej.

Materiał i metody

Badania wykonano u 26 pacjentów z POWZ przed leczeniem endodontycznym i po upływie 1 roku po zakończeniu leczenia. Pacjenci byli leczeni w Zakładzie Stomatologii Zachowawczej z Endodontją Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Wszyscy badani byli w dobrym ogólnym stanie zdrowia, zachowywali dobrą higienę jamy ustnej. Do badania kwalifikowano pacjentów z POWZ, którzy nie mieli stanów zapalnych przyzębia brzęznego. Na podstawie wywiadu wykluczono pacjentów z przebytymi lub aktualnie leczonymi chorobami wątroby, cukrzycą, chorobami nerek, rozpoznanymi nowotworami, przebytymi udarami mózgu i ostrymi incydentami sercowo-naczyniowymi. Ponadto nie zakwalifikowano do badania palaczy tytoniu oraz osoby nałogowo spożywające alkohol.

Badanych pacjentów podzielono na dwie grupy wiekowe: ≤ 50 roku życia (44,5; 38-50 lat), 7 mężczyzn i 6 kobiet i > 50 roku życia (59; 58-68 lat), 6 mężczyzn i 7 kobiet. Spośród badanych wyselekcjonowano grupy pacjentów, u których stwierdzono stężenie apoA1 > 150 mg/dl i stężenie apoA1 < 150 mg/dl. W tym celu wykorzystano wyniki oznaczonych wcześniej u tych pacjentów stężeń apoA1 (Nephelometer BNII System, Siemens GmbH, Niemcy) [23].

Powierzchnię ognisk POWZ mierzone stosując radiowizjografię firmy Kodak digital imaging system software. Zdjęcia zębowe wykonywano wewnątrz ustnie techniką kąta prostego z użyciem pozycjonera. Powierzchnię kilku ognisk POWZ u jednego pacjenta sumowano. Skuteczność leczenia oceniano również metodą radiowizjografii tej samej firmy z użyciem tych samych technik.

Krew do badań była pobierana w godzinach porannych po 14-to godzinnym głodzeniu, z użyciem systemu zamkniętego firmy Sarstedt. Surowicę uzyskiwano poprzez wirowanie. Uzyskany materiał badawczy zamrażano i przechowywano w temperaturze -80°C . Badania analizowanych parametrów, zarówno sprzed rozpoczęcia leczenia jak i po jego zakończeniu wykonano jednocześnie, po rozmrożeniu surowicy. Całość procedury badawczej została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi Komisji Etyki Uniwersytetu Medycznego w Lublinie [Uchwała Komisji Bioetycznej – Nr-0254/3/2013].

Oznaczenie stężenia hsCRP w surowicy krwi pacjentów i osób zdrowych wykonano metodą immunonefelometryczną, wykorzystując nephelometer BNII System (Siemens, Niemcy). Na potrzeby prowadzonego badania oceniono parametry jakości analiz, określając powtarzalność współczynnika zmienności (CV), który w serii jednoczesnej wynosił 1,5% (Precinorm L 1,8%, Precipath L 1,5%).

LpPLA2 oznaczono metodą ELISA (R&D Systems). Reakcja enzymatyczna jest przerywana przez dodanie kwasu siarkowego, a kolor mierzony spektrofotometrycznie przy długości fali $450\text{ nm} \pm 10\text{ nm}$. Stężenie LpPLA2 w próbkach określano przez porównanie O.D. badanych próbek do krzywych standardowych.

Analizowane parametry były przedstawione w postaci mediany i przedziału minimum – maximum. Statystyczna analiza wyników była wykonana przy użyciu testu par dla prób zależnych. Błąd wnioskowania przyjęto na poziomie 5%. Istotne statystycznie wartości ustalono na poziomie $p < 0,05$. Do obliczeń wykorzystano Program Statistica 7.

Wyniki

W tabeli I przedstawiono kliniczne parametry pacjentów przed 50 rokiem życia i po 50 roku życia.

Przeprowadzone badania w grupie pacjentów poniżej 50 roku życia wykazały, że po upływie roku od zakończenia leczenia en-

Tabela I. Kliniczne parametry w grupie pacjentów przed 50 rokiem życia i po 50 roku życia z przewlekłym okołowierchołkowym zapaleniem przyzębia (POWZ).

	Pacjenci POWZ wiek ≤ 50 lat N=13	Pacjenci POWZ wiek > 50 lat N = 13	P =
Wiek	44,5 (38-50)	59 (58-68)	0,01
Płeć (mężczyźni, kobiety)	7M, 6K	6M, 7K	
BMI [kg/m ²]	23,5 (19,5-25,5)	25,0 (21,1-29,5)	0,01
Nadciśnienie	1	3	
Statyny	-	-	

dodontycznego ognisk POWZ przyzębia stężenie hsCRP i LpPLA2 obniżyło się istotnie statystycznie. Ustąpiły również dolegliwości bólowe stawów i ogólny stan zdrowia uległ poprawie.

W grupie pacjentów powyżej 50 roku życia zarówno w stężeniu hsCRP jak i stężeniu LpPLA2 nie wykazano istotnych statystycznie różnic (tab. II) po upływie 1 roku od wyleczenia POWZ przyzębia. W grupie pacjentów ze stężeniem apoA1 > 150 mg/dl po upływie 1 roku od zakończenia leczenia endodontycznego przewlekłych zmian zapalnych okołowierchołkowego przyzębia, stwierdzono istotnie statystyczne obniżenie stężenia LpPLA2. Jednak stężenie hsCRP nie wykazywało znamienych różnic. Również nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniach hsCRP i LpPLA2 w grupie chorych ze stężeniem apoA1 < 150 mg/dl (tab. III).

Tabela II. Stężenie hsCRP i LpPLA2 u pacjentów poniżej 50 roku życia i powyżej 50 roku życia przed leczeniem i po upływie 1 roku od zakończenia leczenia endodontycznego, mediana (min-max).

	Pacjenci z POWZ przed leczeniem	Pacjenci z POWZ po leczeniu	P =
Powierzchnia zapalenia [mm²]			
wiek ≤ 50 lat	22,0 (4,0-56,0)		
apoB [mg/dl]	70 (52-116)		
TC [mg/dl]	196 (157-245)		
nHDL-C [mg/dl]	142 (103-220)		
hsCRP [mg/L], n=13	0,076 (0,020-0,18)	0,054 (0,01-0,139)	0,0158
LpPLA2 [ng/ml], n=13	175 (39-194)	100 (32-224)	0,0196
Powierzchnia zapalenia [mm²]			
wiek > 50 lat	31 (9-120)		
apoB [mg/dl]	96 (50-149)		
TC [mg/dl]	213 (147-286)		
nHDL-C [mg/dl]	163 (102-240)		
hsCRP [mg/L], n=13	0,468 (0,187-1,430)	0,426 (0,138-0,944)	0,213
LpPLA2 [ng/ml], n=13	190 (98-237)	161 (35-328)	0,070

Dyskusja

Miażdżyca jest chorobą wieloczynnikową i jest procesem immunozapalnym ściany naczyń i całego organizmu [17]. Zapalenie pojawia się w wyniku ekspozycji tkanek na działanie bodźców szkodliwych, którymi są najczęściej drobnoustroje, toksyny bakteryjne a także toksyczne składniki komórkowe. Zapalenie i zakażenie powoduje aktywowanie komórek układu odpornościowego [2, 6, 15, 16]. Zębopochodne infekcje, których źródłem są choroby przyzębia brzęznego i przewlekłe okołowierchołkowe zapalenie przyzębia mogą stanowić korzystne tło dla miażdżycy i chorób układu krążenia. Choroby przyzębia brzęznego są przewlekłymi chorobami zapalnymi tkanek podtrzymujących zęby. Okołowierz-

chołkowe zapalenie przyzębia powstaje na skutek zapalenia miąższu zębowej. Obie choroby, choć różnią się w zakresie patogenezy i etiologii, wykazują pewne podobieństwa. W obu chorobach pojawiają się wspólne mikroorganizmy bakteryjne, obu chorobom towarzyszy dyslipidemia, podwyższony poziom markerów stanu zapalnego w tym pro-zapalnych cytokin – IL-1 β , IL-6, TNF- α [23, 24, 25]. Przyczyną ognisk zapalnych zębopochodnych są bakterie Gram dodatnie – *Staphylococcus aureus*, *S. albus*, *S. epidermitis*, *Streptococcus hemoliticus*, *S. viridans*, *S. mutans*, *S. pneumoniae*, *S. piogenes*, *Enterococcus faecalis*, bakterie Gram ujemne – *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus haemoliticus*, *Veilonella parvula*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis* [5-7]. Do najgroźniejszych chorób ogólnoustrojowych związanych z zapalnymi ogniskami zębopochodnymi są infekcyjne zapalenie wsierdza. Patogenami wywołującymi ten stan są *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* oraz *Enterococci*. Natomiast DNA bakterii *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* i *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, wykryto w blaszkach miażdżycowych [6, 25].

Związek choroby przyzębia z zaburzeniami metabolizmu lipidów i lipoprotein nie jest w pełni poznany. Badania ostatnich lat zostały skierowane na powiązania pomiędzy zakażeniem lub zapaleniem o niskiej szkodliwości a powolną progresją miażdżycy oraz na zależność pomiędzy ostrą ogólnoustrojową odpowiedzią zapalną a chwilowo zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych [23, 24, 25, 26, 27]. Pomimo stwierdzonych dowodów na obecność powiązań pomiędzy chorobami przyzębia okołowierzchołkowego a chorobami sercowo-naczyniowymi to jednak wiedza w tym zakresie jest nadal niekompletna, kontrowersyjna i wymagająca intensywnych badań. W naszych poprzednich badaniach pacjentów z przewlekłym okołowierzchołkowym zapaleniem przyzębia stwierdziliśmy, że wraz ze wzrostem powierzchni okołowierzchołkowego zapalenia przyzębia wzrasta stężenie markerów zapalnych w tym poziom LpPLA2 [23]. Dodatnia znamienna korelacja pomiędzy powierzchnią zmian zapalnych okołowierzchołkowych przyzębia oraz stężeniem LpPLA2 i stężeniem triglicerydów może sugerować wzrost poziomu pro-miażdżycowych

lipoprotein bogatych w triglicerydy i cholesterol. Pacjenci z obniżonym poziomem apoAI i wysokim LpPLA2 mogą mieć wyższe ryzyko powikłań ogólnoustrojowych związanych z POWZ, progresji miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca. Natomiast dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem apoAI i powierzchnią okołowierzchołkowego zapalenia przyzębia oraz ujemna korelacja pomiędzy stężeniem LpPLA2 i powierzchnią okołowierzchołkowego zapalenia przyzębia sugerują, że apoAI i LpPLA2 w cząstce HDL wykazują antyzapalne działanie i razem ograniczają powierzchnię POWZ przyzębia [23]. Pacjentów leczonych poprzednio [23] zaproszono do ponownych badań po upływie 1 roku od wyleczenia POWZ przyzębia, u których oznaczono ponownie hsCRP i LpPLA2. Wyniki badań jednoznacznie wskazują, że u osób (poniżej 50 roku życia) po upływie 1 roku od wyleczenia ognisk POWZ, występuje statystycznie istotne obniżenie stężenie hsCRP i LpPLA2, co sugeruje obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Ponadto, nie stwierdzono u tych chorych powikłań ogólnoustrojowych związanych z POWZ. Jednakże w grupie pacjentów powyżej 50 roku życia, stwierdzony po upływie 1 roku od zakończenia leczenia endodontycznego brak istotnych statystycznie różnic w stężeniu hsCRP, jak również w stężeniu LpPLA2 sugeruje, że chorzy ci pozostają narażeni na powikłania i występowanie współistniejących chorób ogólnoustrojowych w tym choroby sercowo-naczyniowej, miażdżycy, niewydolności nerek, stawów, chorób płuc, żołądka itp. U pacjentów ze stężeniem apoAI >150mg/dl stwierdziliśmy znamienne obniżenie stężenia LpPLA2 po upływie 1 roku od zakończenia leczenia endodontycznego. Wyniki tych badań sugerują, że wysokie stężenie apoAI połączone z LpPLA2 w cząstce HDL i anty-zapalne właściwości tej cząstki, ograniczają ogniska zapalne, rozprzestrzenia się zapalenia ogólnoustrojowego i powikłania POWZ. Natomiast chorzy ze stężeniem apoAI <150 mg/dl mają słabszą obronę przed zapaleniem i są narażeni na ogólnoustrojowe powikłania POWZ jak również na powikłania już współistniejących chorób. Przedstawione wyniki potwierdzają wnioski poprzednich badań, w których stwierdzono wpływ połączenia lipoproteiny apoAI i LpPLA2 w cząstkach HDL na ograniczenie stanu zapalnego i powikłań ogólnoustrojowych POWZ przyzębia [23].

Ostatnio autorzy stwierdzili, że wyższy poziom cząstek HDL połączonych z LpPLA2 może wzmacniać anty-miażdżycową aktywność i jest także niezależnie łączony z niższym ryzykiem śmierci pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych [18].

LpPLA2 wykazuje cechy, które powodują, iż wydaje się być bardziej użytecznym parametrem w ocenie zapalenia aniżeli inne markery tego stanu, na przykład hsCRP. Cechuje się ona minimalną zmiennością biologiczną, wysoką swoistością dla zapalenia naczyń, a dodatkowo poziomy we krwi pozostają niezależne od oporności na insulinę [15]. LpPLA2 jest enzymem wytwarzanym w komórkach zaangażowanych w proces miażdżycy tętnic i w krążeniu jest związana głównie z LDL (80%), pozostała część (20%) jest połączona

Tabela III. Stężenie hsCRP i LpPLA2 u pacjentów ze stężeniem apoAI > 150mg/dl i stężeniem apoAI < 150mg/dl przed leczeniem i po upływie 1 roku od zakończenia leczenia edodontycznego, mediana (min-max).

	Pacjenci z POWZ Przed leczeniem	Pacjenci z POWZ po leczeniu	P =
Powierzchnia zapalenia [mm ²]	33,0 (9,4-120)		
apoAI > 150 mg/dl			
apoB [mg/dl]	77 (52-128)		
TC [mg/dl]	210 (162-278)		
nHDL-C [mg/dl]	157 (98-201)		
hsCRP [mg/L] n=13	0,155 (0,017-0,620)	0,148 (0,100-0,789)	0,248
LpPLA2 [ng/ml] n=13	157 (78-312)	154 (32-327)	0,007
Powierzchnia zapalenia [mm ²]	32,0 (4-40)		
apoAI < 150 mg/dl			
apoB [mg/dl]	86 (50-149)		
TC [mg/dl]	198 (147-286)		
nHDL-C [mg/dl]	149 (89-240)		
hsCRP [mg/L], n=13	0,135 (0,035-1,120)	0,320 (0,100-0,944)	0,248
LpPLA2 [ng/ml], n=13	172,0 (80,0-328)	172,1 (35,5-275,7)	0,192

z HDL. Jest ona skorelowana z intensywnością procesu miażdżycowego i odgrywa zasadniczą rolę w patofizjologii miażdżycy tętnic, począwszy od jej rozpoczęcia po rozwój powikłań sercowo-naczyniowych. [22, 25, 26, 27, 28]. Wyższe poziomy aktywności LpPLA2 były łączone ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów wieńcowych u zdrowych osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienna serca [13, 18, 29]. Nasi pacjenci w wieku powyżej 50 roku życia z POWZ przyzębia, u których stężenie apoAI było mniejsze od 150mg/dl stanowią grupę o podwyższonym ryzyku miażdżycy, choroby niedokrwiennej serca, zawału serca i udaru mózgu. Istnieją również dowody naukowe, które potwierdzają, że LpPLA2 może być częścią procesu miażdżycowego, może przyczynić się do destabilizacji blaszki miażdżycowej zwłaszcza ze zwiększoną aktywnością zapalną w organizmie [17, 18, 19, 20, 21].

Nasze badania również sugerują, że występowanie POWZ oraz zaostrenia tej choroby mogą powodować powikłania ogólnoustrojowe, wzrost stężenia markerów stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego. Wzrost poziomu takich czynników ryzyka u pacjentów powyżej 50 roku życia z obniżonym stężeniem apoAI może przyczynić się do destabilizacji blaszki miażdżycowej. Wyniki badań oceniających wpływ POWZ na ryzyko miażdżycy prezentowane w piśmiennictwie ciągle pozostają na początkowym etapie i nie dają jednoznacznych odpowiedzi. Jednakże większość autorów wskazuje na związek pomiędzy chorobami przyzębia brzeźnego, okołowierchołkowego, dużą liczbą utraconych zębów a chorobami ogólnoustrojowymi i miażdżycą. Zanella SM i wsp. [30] wykazali, że utrata zębów była uznana za wskaźnik choroby niedokrwiennej serca.

Petersen J i wsp. [28] stwierdzili istotną ujemną korelację pomiędzy leczeniem endodontycznym pacjentów POWZ przyzębia a miażdżycą aorty. Autorzy podkreślili znaczenie leczenia endodontycznego w profilaktyce miażdżycy i zapobieganiu wtórnym zdarzeniom sercowo-naczyniowym. Autorzy ze względu na znaczenie chorób naczyń wieńcowych i mózgowych, które są konsekwencją miażdżycy tętnic, stwierdzili, że wyjaśnienie przyczynowości tych chorób jest niezwykle ważne. Jeśli ta przyczynowość zostanie potwierdzona, leczenie endodontyczne może doprowadzić do zupełnie nowego statusu w zapobieganiu tych chorób.

Badania przeprowadzone przez Pasqualini D i wsp. [25] wykazały podwyższony poziom CRP, zarówno u pacjentów z miażdżycą tętnic wieńcowych, jak i u osób z chorobą przyzębia, przy czym najwyższy wzrost odnotowano u pacjentów cierpiących na obie choroby. Przewlekłe zapalenie przyzębia wiązało się również ze zwiększonym poziomem całkowitego cholesterolu, triglicerydów i LDL cholesterolu oraz z obniżonym stężeniem HDL-cholesterolu. Ponadto, po leczeniu przyzębia, stwierdzono zwiększenie stężenia HDL cholesterolu w surowicy krwi, co w konsekwencji powodowało zwiększenie wartości wskaźnika HDL-C/LDL-C oraz zmniejszenie stężenia CRP w surowicy krwi. Na podstawie tych badań autorzy zasugerowali, że zwiększone stężenie CRP było związane ze zwiększonym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca u zdrowych osób. W naszych badaniach wykazaliśmy obniżenie stężeń hsCRP oraz LpPLA2 u młodszych i zdrowych pacjentów z POWZ

po leczeniu endodontycznym. Jednakże u pacjentów starszych, u których często występują współistniejące choroby ogólnoustrojowe, a zwłaszcza otyłość, takich zmian nie obserwowaliśmy.

Wnioski:

1. U osób <50 roku życia, po upływie 1 roku od wyleczenia ognisk POWZ uzyskano ograniczenie nasilenia procesu zapalnego, a stężenia wykładników zapalenia uległy normalizacji.
2. Obniżone stężenie LpPLA2 po upływie 1 roku od wyleczenia ognisk POWZ przyzębia pacjentów z apoAI >150mg/dl sugeruje, że wysoki poziom apoAI połączony z LpPLA2 w cząstce HDL i anty-zapalne właściwości tej lipoproteiny razem mogą ograniczać ogniska zapalne POWZ i powikłania ogólnoustrojowe.
3. POWZ przyzębia u chorych powyżej 50 roku życia i ze stężeniem apoAI <150 mg/dl oraz wyższym stężeniem LpPLA2 mogą prowadzić do powikłań ogólnoustrojowych oraz być przyczyną destabilizacji blaszki miażdżycowej, dlatego leczenie endodontyczne może spełniać istotną rolę w profilaktyce i zapobieganiu wtórnym incydentom naczyniowym (zawał, udar).

Piśmiennictwo

1. Graunaite I, Lodiene G, Maciulskiene V. Pathogenesis of apical periodontitis: a literature review. *J Oral Maxillofac Res* 2011; 2: e1.
2. Van Der Waal SV, Lappin F, Crielaard W. Does apical periodontitis have systemic consequences? The need for well-planned and carefully conducted clinical studies. *Brit Dent J* 2015; 218: 513-516.
3. Gomes MS, Blattner TC, Sant'Ana Filho M, et al. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. *J Endod* 2013; 39:1205-17.
4. Segura-Egea Segura-Egea JJ, Martin-Gonzalez JM, Castellanos-Cosano L. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endodont J* 2015; 48: 933-951.
5. Marton Ij, Kiss C. Protective and destructive immune reactions in apical periodontitis. *Oral. Microbiol. Immunol* 2000; 15:139-150.
6. Abbas M, Bignamini V, Corea F. Effects of chronic microbial infection on atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006; 187:439-40.
7. Lowe GD. The relationship between infection, inflammation, and cardiovascular disease: an over view. *Ann Periodont* 2001; 6: 1-8
8. Correia-Souse J, Madureira AR, Carvalho MF, et al. Apical periodontitis and related risk factors: cross-sectional study. *Rev Estomatol Med Dent Cir Maxillofac* 2015; 56: 226-232.
9. Jakovljevic A, Knezevic A, Karalic D, et al. Pro-inflammatory cytokine levels in human apical periodontitis: correlation with clinical and histological findings. *Aust Endod J* 2015; 41: 72-7.
10. Stafforini DM, Tjoelker LW, McCormick SP, et al. Molecular basis of the interaction between plasma platelet-activating factor acetylhydrolase and low density lipoprotein. *J Biol Chem* 1999; 274: 7018e24.
11. Mannheim D, Herrmann J, Versari D, et al. Enhanced expression of Lp-pla2 and lysophosphatidylcholine in symptomatic carotid atherosclerotic plaques. *Stroke J Cerebr Circ* 2008; 39: 1448e55.
12. Kolodgie FD, Burke AP, Skorija KS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2523e9.
13. Kinney GL, Snell-Bergeon JK, Maahs DM, et al. Lipoprotein-associated phospholipase a(2) activity predicts progression of subclinical coronary atherosclerosis. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 381e7.
14. Starr M, Saito M, Evers M, Saito H. Age-associated increase in cytokine production during systemic inflammation – II: the role of IL-1 β in age-dependent IL-6 upregulation in adipose tissue. *J Gerontol: Biol Sci* 2015; 70A: 1508-15.
15. Seri A, Marta DS, Madalan A, Popescu M. Lipoprotein-associated phospholipase A2, myeloperoxidase and vascular endothelial growth factor – predictors of high vascular risk in respiratory bacterial infections. *J Med Life* 2016; 9: 429-433.

16. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801-810.
17. Ross R. Atherosclerosis as an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115e26.
18. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and hdl cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2007e11.
19. Haro A, Saxlin T, Suominen A-L, et al. Serum lipids modify periodontal infection – C-reactive protein association. *J Clin Periodontol* 2012; 39: 817-823.
20. Filho MSA, Grecca FS, DDS, Hugo FN, et al. Can Apical Periodontitis Modify Systemic Levels of Inflammatory Markers? A Systematic Review and Meta-analysis. *JOE* 2013; 39: 1205-1217.
21. Gomes C, Martinho FC, Darbosa DS, et al. Increased root canal endotoxin levels are associated with chronic apical periodontitis, increased oxidative and nitrosative stress, major depression, severity of depression, and a lowered quality of life. *Mol Neurobiol* 2017; Doi 10.1007/s12035-017-0544-z
22. Teles R, Wang C-Y. Mechanisms involved in the association between periodontal diseases and cardiovascular disease. *Oral Dis* 2011; 17: 450–461.
23. Kimak A, Strycharz-Dudziak, Bachanek T, Kimak E. Lipids and lipoproteins and inflammatory markers with chronic apical periodontitis. *Lipids Health Dis* 2015; 14: 162-169.
24. Costa THR, de Figueiredo Neto JA, de Oliveira AEF, et al. Association between chronic apical periodontitis and coronary artery disease. *J Endod* 2014; 40:164–167.
25. Pasqualini D, Bergandi L, Palumbo L. Association among Oral Health, Apical Periodontitis, CD14 Polymorphisms, and Coronary Heart Disease in Middle-aged Adults. *J Endod* 2012; 38: 1570–1577.
26. Vidal F, Fontes TV, Marques TVF, Goncalves LS. Association between apical periodontitis lesions and plasmatic levels of C-reactive protein, interleukin 6 and fibrinogen in hypertensive patients. *Int Endodont J* 2015; doi:10.1111/iej.12567, 2015.
27. Cotti E, Mercurio G. Apical periodontitis and cardiovascular diseases: previous findings and ongoing research. *Int Endod Journal* 2015; 48: 926–932.
28. Petersen J, Glaß EM, Nasser P, et al. The association of chronic apical periodontitis and endodontic therapy with atherosclerosis. *Clin Oral Invest* 2014; 18: 1813-23.
29. Tellis CC, Tselepis AD. Pathophysiological role and clinical significance of lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) bound to LDL and HDL. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 6256-69.
30. Zanella SM, Pereira SS, Barbisan JN, et al. Periodontal disease, tooth loss and coronary heart disease assessed by coronary angiography: a cross-sectional observational study. *J Periodont Res* 2016; 51: 221–227.

Autor do korespondencji:

prof. dr hab. n. farm. Elżbieta Kimak
Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
20-093 Lublin, ul. Chodźki 1
Tel. +48 81 4487121
e-mail: elzbieta.kimak@umlub.pl

Otrzymano: 08.06.2017
Akceptacja do druku: 30.06.2017

Konflikt interesów: nie zgłoszono