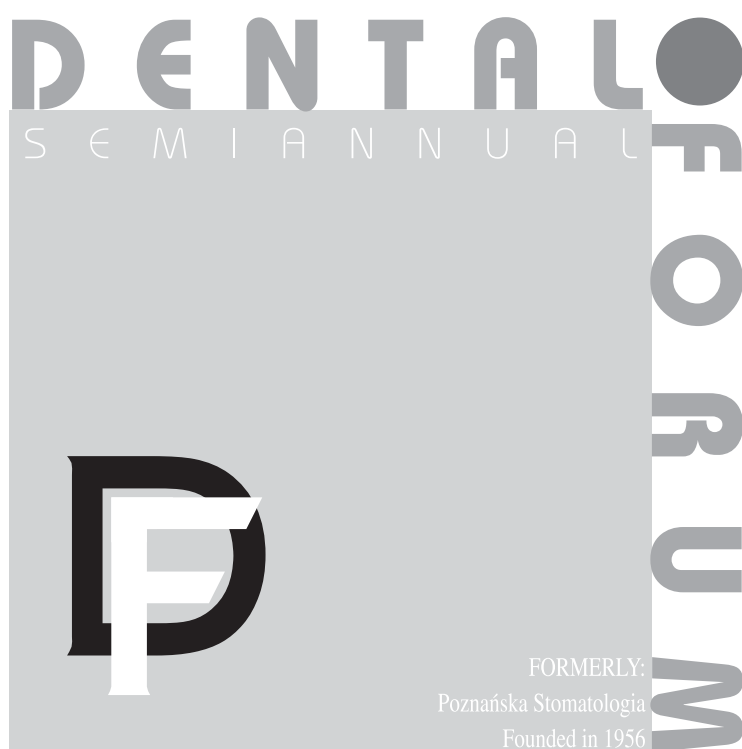


Polish Dental Association

Poznan University
of Medical Sciences
POLAND



Indeksowane w / Indexed in:
Index Copernicus i bazie PBL

2021
No 2
(vol. XLIX)

ISSN 1732-801
eISSN 2300-099

**REDAKTOR NACZELNY***EDITOR-IN-CHIEF*

Marzena Wyganowska-Świątkowska

REDAKTORZY HONOROWI*HONORARY EDITORS*

Ryszard Koczorowski

Teresa Matthews-Brzozowska

SEKRETARZ REDAKCJI*EDITORIAL SECRETARY*

Justyna Opydo-Szymaczek

Ivo Domagała

RADA NAUKOWA*EDITORIAL BOARD*

J.P. Bernard (Genewa – Szwajcaria), B. Dorocka-Bobkowska (Poznań – Polska), B.H. Clarkson (Ann Arbor – USA), A. Czajka-Jakubowska (Poznań – Polska), T. Gedrange (Drezno – Niemcy), J. Jankun (Toledo – USA), T. Maliński (Ohio – USA), R.A. Mohammad (Ohio – USA), J.W. Nicholson (Londyn – Wlk. Brytania), A. Palti (Baden-Baden – Niemcy), A.J. Smith (Birmingham – Wlk. Brytania)

REDAKTOR JĘZYKOWY*LANGUAGE EDITOR*

Grażyna Dromirecka

REDAKTOR STATYSTYCZNY*STATISTICS EDITOR*

Marta Molińska-Glura

REDAKTORZY TEMATYCZNI*TOPIC EDITORS*

Stomatologia dziecięca – M. Borysewicz-Lewicka; Stomatologia zachowawcza – A. Surdacka;
Endodoncja – K. Grocholewicz; Periodontologia – J. Kowalski; Choroby błon śluzowych – Z. Ślebioda;
Protetyka – M. Pryliński; Chirurgia stomatologiczna – M. Szuta; Ortodoncja – B. Kawała;
Implantologia – A. Wojtowicz

RECENZENCI*REVIEWERS*

P. Białożyk, B. Czarnecka, R. Chałas, M. Duda, M. Drohomirecka (Ukraina), P.J. Giannini (USA), B. Frączak, A. Kierkło, A. Kusiak, T. Matthews-Brzozowska, A. Matthews-Brzozowski (Niderlandy), I. Różyło-Kalinowska, E. Mierzwińska-Nastalska, L. Ni (Chiny), K. Osmola, E. Paszyńska, M. Radwan-Oczko, E. Skrzypczak-Jankun (USA), J. Sokołowski, A. Surdacka, A. Szkaradkiewicz-Karpińska, E. Szponar, S. Talaat (Egipt), W. Więckiewicz, J. Wysokińska-Miszczuk, M. Uhryn (Ukraina), M. Ziętek

WYDAWCA*PUBLISHER*

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Poznan University of Medical Sciences

ADRES*ADDRESS*

Redakcja DENTAL FORUM
ul. Bukowska 70, 60-812 Poznań
tel.: +48 61 854 70 50, 854 70 10
www.dentalforum.ump.edu.pl
dentalforum@ump.edu.pl

PROJEKT OKŁADKI

Jacek Papla

SKŁAD I KOREKTA

Wydawnictwo Naukowe UMP

Streszczenia w języku polskim i angielskim prac opublikowanych
w **Dental Forum** są dostępne na stronie www.dentalforum.ump.edu.pl.

The abstracts of articles published in Polish and English in the **Dental Forum**
are available at www.dentalforum.ump.edu.pl.

WYDAWNICTWO NAUKOWE UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU
ul. Bukowska 70, 60-812 Poznań

Ark. wyd. 5,7. Ark. druk. 6,5.
Format A4. Zam. nr 63/22.
Przekazano do druku w maju 2022.

www.wydawnictwo.ump.edu.pl

PRACE ORYGINALNE

Jakub Lipski, Anna Duda-Sobczak, Marzena Wyganowska-Świątkowska

Ocena związku zapalenia dziąseł i poziomu hemoglobiny glikowanej z aktywnością fizyczną osób dorosłych z cukrzycą typu 1 73

Jakub Lipski, Anna Duda-Sobczak, Marzena Wyganowska-Świątkowska

Wpływ chlorheksydyny i cetylopirydyny na stan przyzębia u pacjentów z cukrzycą typu 1 78

Min Ling, Chih-Yu Chou, Yue Ling

Choroby przyzębia u osób z udarem (praca anglojęzyczna) 83

PRACE POGLĄDOWE

Michał Nohawica, Marzena Wyganowska-Świątkowska

Przegląd piśmiennictwa dotyczącego mechanizmów sygnałowych kontroli transkrypcji i translacji genów systemu aktywacji plazminogenu (praca anglojęzyczna) 88

Maciej Raczkowski

Stan zdrowia jamy ustnej pacjentów z chorobami neurodegeneracyjnymi 94

Krzysztof Matusz, Natalie Górna

Wpływ użytkowania systemów podgrzewania tytoniu (Heated Tobacco Products – GLO, IQOS) na stan tkanek jamy ustnej – przegląd piśmiennictwa 99

PRACA KAZUISTYCZNA

Karolina Łukaszewicz, Agata Tuczyńska, Teresa Matthews-Brzozowska

Leczenie ortodontyczne z wykorzystaniem ekstrakcji zęba siecznego żuchwy – opis przypadku 103

WSPOMNIENIE

Anna Kurhańska-Flisykowska

Profesor Geoffrey Shaw – wspomnienie 109

Regulamin przygotowania prac do druku w Dental Forum 111

ORIGINAL PAPERS

<i>Jakub Lipski, Anna Duda-Sobczak, Marzena Wyganowska-Świątkowska</i> Assessment of the relationship between gingivitis and the level of glycosylated hemoglobin with physical activity in adults with type 1 diabetes	73
<i>Jakub Lipski, Anna Duda-Sobczak, Marzena Wyganowska-Świątkowska</i> Influence of chlorhexidine and cetylpyridine on periodontal status in patients with type 1 diabetes	78
<i>Min Ling, Chih-Yu Chou, Yue Ling</i> Periodontal Diseases and its Correlation with Stroke	83

REVIEW PAPERS

<i>Michał Nohawica, Marzena Wyganowska-Świątkowska</i> Review of recent summaries of signalling mechanisms which control gene transcription and translation of the PAS family of plasmin protease stimulators and inhibitors	88
<i>Maciej Raczkowski</i> Oral health in patients with neurodegenerative diseases	94
<i>Krzysztof Matusz, Natalie Górna</i> Influence of the use of Heated Tobacco Products – GLO, IQS, on the condition of oral tissues – literature review	99

CASE STUDY

<i>Karolina Łukaszewicz, Agata Tuczyńska, Teresa Matthews-Brzozowska</i> Orthodontic treatment with a mandibular incisor extraction – case report	103
---	-----

IN MEMORY

<i>Anna Kurhańska-Flisykowska</i> In memory of Professor Geoffrey Shaw	109
--	-----

Guidelines for preparing manuscripts for The Dental Forum	112
---	-----



Od Redakcji

Szanowni Państwo,

oddajemy do rąk Czytelników kolejny numer Dental Forum. Cieszymy się z pierwszych napływających publikacji powstających w Kołach Naukowych i mamy nadzieję, że droga pomocy młodym naukowcom, którą obraliśmy, będzie się rozwijać.

A uczyć powinniśmy się od najlepszych. Chcielibyśmy zatem zapoczątkować cykl artykułów przybliżających postaci wybitnych osobowości stomatologii poznańskiej.

W tym numerze z przykrością żegnamy Profesora Geoffreya Shaw tekstem wspomnieniowym napisanym przez dr Annę Kurhańską-Flisykowską.

*Redaktor naczelna
Marzena Wyganowska-Świątkowska
wraz z Członkami Rady Naukowej*

Ocena związku zapalenia dziąseł i poziomu hemoglobiny glikowanej z aktywnością fizyczną osób dorosłych z cukrzycą typu 1

Assessment of the relationship between gingivitis and the level of glycosylated hemoglobin with physical activity in adults with type 1 diabetes

¹ Katedra i Klinika Chirurgii Stomatologicznej i Periodontologii,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Department of Dental Surgery and Periodontology, Poznan University of Medical Sciences, Poland

² Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Department of Internal Medicine and Diabetology, Poznan University of Medical Sciences, Poland

DOI: <http://dx.doi.org/10.20883/df.2021.12>

STRESZCZENIE

Wstęp. Hemoglobina glikowana A1c (HbA1c) jest jednym ze standardowych wskaźników oceny wyrównania metabolicznego cukrzycy i odzwierciedla ryzyko powikłań. Do istotnych powikłań towarzyszących cukrzycy w obrębie jamy ustnej zalicza się stany zapalne dziąseł i przyzębia, które bezpośrednio wpływają na zwiększenie insulinooporności i zaburzają wyrównanie metaboliczne. Istotną rolę w cukrzycy typu 1 odgrywają również czynniki środowiskowe, takie jak styl życia, sposób żywienia i aktywność fizyczną. Aktywność fizyczna stanowi istotny element postępowania w cukrzycy, gdyż sprzyja normalizacji masy ciała. Systematyczne podejmowanie wysiłku fizycznego jest bardzo ważnym sposobem na poprawę ogólnego stanu zdrowia.

Cel. Porównanie związku zapalenia dziąseł i poziomu hemoglobiny glikowanej z aktywnością fizyczną osób dorosłych z cukrzycą typu 1.

Materiał i metody. Do badania włączono 50 osób (23 mężczyzn) z cukrzycą typu 1 z medianą wieku 25 lat. Mediana czasu trwania cukrzycy w badanej grupie wyniosła 11 lat. Dokonano oznaczenia HbA1c oraz przeprowadzono badanie stomatologiczne z oceną wskaźnika GI. Przeprowadzono wywiad pod kątem aktywności fizycznej badanych pacjentów.

Wyniki. Porównując badane zmienne, wykazano wyższe wartości badanej hemoglobiny glikowanej i wskaźnika dziąsłowego u pacjentów niedeklarujących aktywności fizycznej. Nie stwierdzono związku pomiędzy czasem trwania cukrzycy, płcią badanych osób a ich aktywnością fizyczną. Nieaktywni fizycznie badani byli starsi w porównaniu z grupą deklaruującą aktywność fizyczną.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, zapalenie dziąseł, hemoglobina glikowana, aktywność fizyczna, choroba cywilizacyjna.

ABSTRACT

Introduction. Glycated hemoglobin A1c (HbA1c) is one of the standard indicators for the assessment of metabolic control of diabetes and reflects the risk of complications. Significant complications accompanying diabetes in the oral cavity include gingivitis and periodontitis, which directly increase insulin resistance and disturb metabolic control. Environmental factors such as lifestyle, diet and exercise also play an important role in type 1 diabetes. Physical activity is an important element of diabetes management as it promotes the normalization of body weight. Regular exercise is a very important way to improve your overall health.

Aim. Comparison of the relationship between gingivitis and the level of glycosylated hemoglobin with physical activity in adults with type 1 diabetes.

Material and Methods. The study included 50 subjects (23 male) with type 1 diabetes mellitus with a median age of 25. The median duration of diabetes in the study group was 11 years. HbA1c was determined and a dental examination with GI assessment was performed. The interview was conducted in terms of physical activity of the studied patients.

Results. Comparing the studied variables, higher values of the tested glycosylated hemoglobin and the gingival index were shown in patients without physical activity. There was no relationship between the duration of diabetes mellitus, gender of the examined people and their physical activity. The physically inactive respondents were older than the group declaring physical activity.

Keywords: type 1 diabetes, gingivitis, glycosylated hemoglobin, physical activity, civilization disease.

Wstęp

Cukrzyca jest ogólnoustrojową chorobą metaboliczną charakteryzującą się bezwzględnym lub względnym niedoborem insuliny. W czasie trwania choroby cukrzycowej procesy gojenia są upośledzone. Dzieje się tak na skutek zaburzenia funkcji monocytów i makrofagów, utrzymującego się podwyższonego poziomu cytokin prozapalnych, zmniejszonej ekspresji czynników wzrostu prowadzącej do hamowania proliferacji komórkowej i syntezy macierzy zewnątrzkomórkowej [1]. Innym sugerowanym mechanizmem jest zwiększenie apoptozy fibroblastów z równoczesnym odkładaniem końcowych produktów glikacji białek AGE [2]. Hemoglobina glikowana A1c (HbA1c) jest standardowym wskaźnikiem ocenianym przy kontroli wyrównania cukrzycy. Odzwierciedla średnią glikemii w poprzedzającym okresie około trzech miesięcy, przy czym około 50% obecnej we krwi HbA1c powstaje w ciągu ostatniego miesiąca przed wykonaniem oznaczenia [3]. Wykazano silną wartość predykcyjną HbA1c dla przewlekłych powikłań cukrzycy [4], w tym mikro i makroangiopatii w tkankach [5]. Zapalenie dziąseł i przyzębia u chorych na cukrzycę jest jednym z obserwowanych klinicznie powikłań. Potwierdzają to podwyższone wskaźniki krwawienia ze szczeliny dziąsłowej, głębokości kieszonek i utraty przyczepu łącznotkankowego [6]. Równocześnie wiele mediatorów zapalnych, powstających miejscowo w tkankach przyzębia czy wydzielanych do krwiobiegu, takich jak interleukina β (IL- β) i TNF- α wpływa na przebieg cukrzycy. TNF- α oraz IL-1 β zwiększają fosforylację seryn w białkach receptora insulinowego (IRS), znajdującego się na powierzchni komórek docelowych dla insuliny. Konsekwencją tego procesu jest zaburzenie przekazywania sygnału i zmniejszone oddziaływanie insuliny na komórki [7]. Wykazują one wówczas mniejszą wrażliwość na insulinę, zmniejsza się pobieranie glukozy z krwi oraz magazynowanie glukozy w tkankach. Prowadzi to do zaburzenia gospodarki cukrowej organizmu i hiperglikemii, z niekorzystnymi skutkami także dla tkanek przyzębia [8]. U pacjentów chorujących na cukrzycę leczenie współwystępującej choroby przyzębia może znacznie poprawić kon-

trołę wyrównania cukrzycy. Dane na temat związku pomiędzy cukrzycą a zapaleniem dziąseł i przyzębia są nadal niezadowolające. Wiadomo jednak, że pomiędzy tymi dwiema jednostkami chorobowymi istnieje ścisła, dwukierunkowa zależność. Zarówno niewyrównana cukrzyca, jak i przewlekły stan zapalny w tkankach przyzębia, mają na siebie wzajemny, komplikujący przebieg wpływ [9, 10].

Aktywność fizyczna wpływa zarówno na poprawę zdrowia ogólnego, jakości życia oraz przebieg cukrzycy. Usprawnia metabolizm glukozy, bierze udział w redukcji tkanki tłuszczowej, obniża ciśnienie tętnicze, zmniejsza stężenie hemoglobiny glikowanej, zmniejsza masę ciała oraz obwód talii [11]. Głównym celem leczenia cukrzycy jest zwiększenie wrażliwości tkanek na insulinę. Wysiłek fizyczny może korzystnie wiązać się z homeostazą glukozy. Na zmniejszenie insulinooporności prawdopodobnie wpływa redukcja tkanki tłuszczowej wewnątrz jamy brzusznej [12]. Udowodniono, że niezależnie od zmniejszenia masy ciała, wysiłek fizyczny zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę. Dzieje się to głównie wskutek zwiększenia aktywności glukoporterów 4 (GLUT 4) w komórkach mięśni szkieletowych w czasie pojedynczego wysiłku fizycznego oraz zwiększenia ich syntezy będącego skutkiem regularnych treningów. Również wzrost zapotrzebowania organizmu na tlen podczas wysiłku fizycznego prowadzi do zwiększenia stopnia zużycia zapasów glikogenu i trójglicerydów w mięśniach szkieletowych oraz wolnych kwasów tłuszczowych i glukozy pochodzących z wątroby [13].

Cel

Celem badania było porównanie związku zapalenia dziąseł i poziomu hemoglobiny glikowanej, z aktywnością fizyczną osób dorosłych z cukrzycą typu 1.

Materiał i metody

Po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej do badania włączono 50 osób dorosłych (23 mężczyzn) z cukrzycą typu 1 w wieku 18–45 lat (średnia wieku 27,1) oraz z medianą trwania cukrzycy 11 (**Tabela 1**).

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy (N = 50)

Table 1. Characteristics of the studied group (N = 50)

Parametr	Minimum	Maksimum	Średnia	Mediana	SD	IQR
Wiek [lata]	18	45	27,14	25	7,7	21–32
Czas trwania cukrzycy [lata]	4	14	10,62	11	2,8	9–13
HbA1c [%]	5,8	14,4	8,21	7,7	1,7	7,1–8,6
GI	0,00	1,25	0,76	0,83	0,3	0,5–1,0
Płeć [k/m]	27/23					

Wszyscy badani wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu. Kryteria wykluczające stanowiły: aktualne leczenie ortodontyczne, ciąża. U wszystkich pacjentów przeprowadzono kliniczne badanie stanu dziąseł z pomocą wskaźnika dziąsłowego (GI). Oceny dokonywał jeden lekarz celem obiektywizacji wyników. Wskaźnik GI oceniano przy zębach 16, 11, 24, 36, 31, 44, a w przypadku niewyrznięcia lub braku zębów 24 i/lub 44 oceniano stan dziąseł przy zębach 26 i/lub 46. Oceny dokonywano w odniesieniu do czterostopniowej skali stanu dziąsła: 0 – zdrowe dziąsło, kolor bladoróżowy; 1 – łagodne zapalenie, lekka zmiana w zabarwieniu dziąsła i łagodne zmiany struktury tkanki, brak krwawienia przy zgłębnikowaniu; 2 – umiarkowane zapalenie: zaczerwienienie, obrzęk, połysk i przerost dziąsła, krwawienie przy ucisku lub zgłębnikowaniu; 3 – ciężkie zapalenie: znaczne zaczerwienienie i obrzęk dziąsła, owrzodzenie, skłonność do samostnego krwawienia. Wartość mediany wskaźnika GI przyjęto za podstawę podziału grupy na osoby z lub bez zapalenia dziąseł. U wszystkich pacjentów oznaczono na czczo odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA1c) z wykorzystaniem standardowych metod laboratoryjnych. U badanych pacjentów przeprowadzono szczegółowy wywiad dotyczący aktywności fizycznej. Celem sklasyfikowania pacjentów wykazujących aktywność fizyczną przyjęto deklarację podejmowania przez nich aktywności ruchowych w ilości > 30 minut codziennie przez 7 dni w tygodniu. Za aktywność fizyczną przyjęto

bieganie, jazdę na rowerze, jazdę na rolkach, pływanie, fitness, gry zespołowe oraz spacerowanie.

Wyniki poddano analizie statystycznej za pomocą programu Statistica P wersja 10.0. Za istotny statystycznie przyjęto poziom istotności $p < 0,05$. Ocenę zgodności rozkładu zmiennych z rozkładem normalnym wykonano za pomocą testu Kołmogorowa-Smirnowa z poprawką Lillieforsa. Do analizy danych użyto testów nieparametrycznych. W analizie statystycznej wykorzystano test U Manna-Whitneya oraz chi-kwadrat. Wyniki przedstawiono jako liczebności oraz średnie, odchylenia standardowe i rozstęp międzykwartyłowe (IQR).

Wyniki

Średni poziom hemoglobiny glikowanej HbA1c wynosił 8,21 [%], natomiast średnia wartość wskaźnika dziąsłowego GI wyniosła 0,76 (**Tabela 1**). Badaną grupę podzielono ze względu na deklarowaną aktywność fizyczną oraz brak deklarowanej aktywności fizycznej. Pacjenci deklarujący aktywność ruchową charakteryzowali się młodszym wiekiem, 22,5 (19–25,5) lat vs 30 (24–34) lat; $p = 0,008$, niższym poziomem hemoglobiny glikowanej HbA1c, 7,5% (6,75–8,45%) vs 8,1% (7,5–9,2%); $p = 0,03$ oraz niższymi wartościami wskaźnika dziąsłowego GI, 0,54 (0,29–0,87) vs 0,98 (0,83–1,08); $p = 0,0002$. Grupy aktywnych i nieaktywnych fizycznie nie różniły się w zakresie płci oraz czasu trwania cukrzycy (**Tabela 2**). W całej grupie badanie wykazało dodatnią korelację między wskaźnikiem dziąsłowym

Tabela 2. Porównanie grup w zależności od deklarowanej aktywności fizycznej. Test U Manna-Whitneya. Mediana (IQR) lub n (%). *test chi-kwadrat

Table 2. Comparison of groups depending on the declared physical activity. The Mann-Whitney U Test. Median (IQR) or n (%). * chi-square test

Parametr	Aktywni fizycznie	Nieaktywni fizycznie	p
Wiek [lata]	22,5 (19–25,5)	30 (24–34)	0,008
Płeć, mężczyźni, n(%)	12 (50%)	11 (42%)	0,6*
Czas trwania cukrzycy [lata]	11 (9–13)	11 (9–13)	0,7
HbA1c [%]	7,5 (6,75–8,45)	8,1 (7,5–9,2)	0,03
GI	0,54 (0,29–0,87)	0,98 (0,83–1,08)	0,0002

Tabela 3. Korelacja między indeksem dziąsłowym a poziomem HbA1c w badanej grupie. Współczynnik korelacji rang Spearmana, R

Table 3. Correlation between the gingival index and the level of HbA1c in the study group. Spearman's rank correlation coefficient, R

Skorelowane zmienne	Dorośli
HbA1c & GI	$R_s = 0,49$; $p = 0,0002$

* $p < 0,05$ poziom istotności statystycznie istotny

a poziomem hemoglobiny glikowanej ($R_s = 0,49$; $p = 0,0002$) (**Tabela 3**).

Dyskusja

Wyniki badań związanych z wyrównaniem metabolicznym w cukrzycy w odniesieniu do chorób dziąseł i przyzębia są niekiedy trudne do porównania. Niejednoznaczność interpretacji związana jest często z niewielką liczebnością badanych grup oraz zastosowaniem różnych wskaźników pozwalających na ocenę stanu jamy ustnej [14]. W prezentowanym badaniu w grupie 50 osób z cukrzycą typu 1 ocenie poddano stan dziąseł przy pomocy wskaźnika dziąsłowego (GI). Wyboru wskaźnika dokonano ze względu na łatwość stosowania badania w warunkach ambulatoryjnych oraz fakt braku współistniejących objawów destrukcji tkanek przyzębia w badanej grupie. Niemalże 100% badanych miało natomiast zapalenie dziąseł. Aktualne badania pokazują, że leczenie obecnych w jamie ustnej stanów zapalnych dziąseł i przyzębia może poprawić wartości hemoglobiny glikowanej [15], na poziomie 0,4% [16]. W zapaleniu przyzębia przewlekła infekcja tkanek jamy ustnej zwiększa insulinooporność, przyczyniając się do pogorszenia wyrównania metabolicznego cukrzycy [17, 18]. Reakcja bakteryjnych produktów ubocznych z fagocytami i fibroblastami indukuje chroniczny wyrzut cytokin prozapalnych, m.in. interleukin: IL-1 β , IL-6, czynnik martwicy guza (TNF- α), prostaglandyny E2 (PGE2) oraz białka ostrej fazy C-reaktywnego (CRP) [19]. W przeprowadzonym badaniu zaobserwowano istotną statystycznie korelację pomiędzy poziomem HbA1c a wskaźnikiem dziąsłowym. Zapalenie dziąseł u pacjentów z cukrzycą typu 1 może być zależne od wieku i ma ścisły związek z wyrównaniem metabolicznym (odzwierciedlanym przez poziom hemoglobiny glikowanej) [20]. Pacjenci ze współistniejącą cukrzycą oraz chorobą dziąseł i przyzębia, niezależnie od wieku, powinni zostać poinformowani i odpowiednio wyedukowani o interakcji pomiędzy higieną jamy ustnej, stanem przyzębia i ich zdrowiem ogólnym oraz korzystnym wpływie aktywności fizycznej [21]. Leczenie zapaleń dziąseł i przyzębia powinno przebiegać w trzech fazach: higienizacyjnej, korekcyjnej oraz podtrzymującej. Obie pierwsze fazy nazywane są leczeniem aktywnym, a faza trzecia podtrzymuje uzyskane już wyniki leczenia [22]. W leczeniu cukrzycy konieczna jest współpraca zespołu – diabetologa oraz stomatologa, ponieważ istnieje dwukierunkowa zależność pomiędzy cukrzycą i chorobą przyzębia [23]. Pacjenci z nierozpoznaną cukrzycą zgłaszający stomatologowi objawy sugerujące możliwość jej występowania, powinni być kierowani do

odpowiedniego lekarza, który powinien zlecić wykonanie podstawowych badań, w celu ustalenia rozpoznania i podjęcia właściwego leczenia [24]. Wczesne rozpoznanie cukrzycy i dobra kontrola glikemii korzystnie wpływają na przebieg choroby podstawowej, jak i na przebieg choroby przyzębia [25]. Leczenie choroby przyzębia może zmniejszyć częstość powikłań cukrzycy, dlatego też, jeżeli pacjent nie jest objęty opieką stomatologiczną, lekarz prowadzący powinien skierować chorego na cukrzycę do stomatologa celem diagnostyki, profilaktyki oraz leczenia ewentualnej choroby przyzębia [26]. Deklarowana przez badanych aktywność fizyczna korzystnie wpływała na badane parametry – niższy poziom hemoglobiny glikowanej oraz niższe wartości wskaźnika dziąsłowego w porównaniu do pacjentów nie-deklarujących aktywności ruchowej. Wszystkie rodzaje aktywności fizycznej mogą być uprawiane przez chorych na cukrzycę typu 1, u których nie występują powikłania, a cukrzyca jest dobrze wyrównana [27]. Zdolność do samodzielnej modyfikacji dawek insuliny oraz diety, która umożliwia bezpieczny udział w zajęciach związanych z wysiłkiem fizycznym i zwiększą wydolność, uważa się obecnie za istotny element postępowania terapeutycznego u tych pacjentów [28, 29]. Szczególnie istotne jest zapisywanie przez chorego danych dotyczących glikemii mierzonej po wysiłku fizycznym, a następnie korzystanie z nich w celu uzyskania poprawy wydolności wysiłkowej i zachowania bezpieczeństwa. Należy zachęcać do ćwiczeń osoby z cukrzycą typu 1 z tego samego powodu, dla którego należy zachęcać do tego wszystkich ludzi. Regularne ćwiczenia fizyczne mogą zmniejszyć czynniki ryzyka chorób układu krążenia i uważa się, że poprawiają one ogólną jakość życia [30, 31].

Oświadczenia

Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w autorstwie oraz publikacji pracy.

Źródła finansowania

Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

Piśmiennictwo

- [1] Aldridge JP, Lester V, Watts TL, Collins A, Viberti G, Wilson RF. Single-blind studies of the effects of improved periodontal health on metabolic control in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 1995;22:271–275.
- [2] Al-Shammari KF, Al-Ansari JM, Moussa NM, Al-Arouj M, Wang HL. Association of periodontal disease severity with diabetes duration and diabetic compli-

- cations in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Int Acad Periodontol.* 2006;8(4):109–114.
- [3] Ship JA. Diabetes and oral health: an overview. *J Am Dent Assoc.* 2003;134:45–105.
- [4] Bissett SM, Stone KM, Rapley T, Preshaw PM. An exploratory qualitative interview study about collaboration between medicine and dentistry in relation to diabetes management. *BMJ Open.* 2013;3:e002192.
- [5] Chavarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health Prev Dent.* 2009;7:107–127.
- [6] Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawskit EA. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *J Periodontol.* 2003;74:610–615.
- [7] D’Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, Tonetti MS. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res.* 2004;83(2):156–60.
- [8] Cianciola LJ, Park PH, Bruck E, Mosovich L, Genco RJ. Prevalence of periodontal disease in insulin-dependent mellitus (juvenile diabetes). *J Am Dent Assoc.* 1982;104: 653–660.
- [9] Duda-Sobczak A, Lipski J, Tarnowski M, Surdacka A, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Wyganowska-Swiatkowska M. Association of skin autofluorescence – a marker of advanced glycation end products accumulation – with periodontal inflammation in adults with type 1 diabetes. *Pol Arch Inter Med.* 2017;127:708–718.
- [10] Ervasti T, Knuuttila M, Pohjamo L, Haukipuro K. Relation between control of diabetes and gingival bleeding. *J Periodontol.* 1985;56(3):154–157.
- [11] Zielinska K, Bysiak-Korus D, Sosona-Kondera A, Banaś E, Bosowska J, Strojek K. Ocena częstości występowania hipoglikemii w zależności od aktywności fizycznej. *Diabetologia Praktyczna.* 2018;4(2):115–120.
- [12] Mędreła-Kuder E, Bis H. Porównanie aktywności fizycznej i diety u kobiet i mężczyzn chorych na cukrzycę typu 2. *Med Og Nauk Zdr.* 2014;20(1):31–33.
- [13] Dietrich T, Ower P, Tank M et al. Periodontal diagnosis in the context of the 2017 classification system of periodontal diseases and conditions – implementation in clinical practice. *Br Dent J.* 2019;226:16–22.
- [14] Llambés F, Silvestre FJ, Hernández-Mijares A, Guiha R, Caffesse R. The effect of periodontal treatment on metabolic control of type 1 diabetes mellitus. *Clin Oral Investig.* 2008;12:337–343.
- [15] Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol.* 2005;76:2106–2115.
- [16] Lorenzo C, Haffner SM. Performance characteristics of the new definition of diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care.* 2010;33:335–7.
- [17] Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2007;44:127–153.
- [18] Orbak R, Simsek S, Orbak Z, Kavrut F, Colak M. The influence of type-1 diabetes mellitus on dentition and oral health in children and adolescents. *Yons Med J.* 2008; 49:357–365.
- [19] Naguib G, Al-Mushat H, Desta T, Graves D. Diabetes prolongs the inflammatory response to a bacterial stimulus through cytokine dysregulation. *J Invest Dermatol.* 2004;123:87–92.
- [20] O’Dowd LK, Durham J, McCracken GI, Preshaw PM. Patients’ experiences of the impact of periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2010;37:334–339.
- [21] Lipski J, Duda-Sobczak A, Napierala M, Florek E, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Wyganowska-Swiatkowska M. Influence of Chlorhexidine and Cetylpyridine on Periodontal Status and Indicators of Oxidative Stress in Patients with Type 1 Diabetes. *Antioxidants.* 2021;10:1732.
- [22] Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet.* 2005;366:1809–1820.
- [23] Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber BM, Willich SN, Pischon T. Obesity, inflammation, and periodontal disease. *J Dent Res.* 2007;86:400–409.
- [24] Lalla E, Cheng B, Lal S, Kaplan S, Softness B, Greenberg E, Goland RS, Lamster IB. Diabetes-related parameters and periodontal conditions in children. *J Periodontol Res.* 2007;42:345–349.
- [25] Preshaw PM, Alba AL, Herrera D et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia.* 2012;55:21–31.
- [26] Tarnowski M, Duda-Sobczak A, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Wyganowska-Swiatkowska M. Insulinoterapia przy użyciu osobistej pompy insulinowej oraz lepsze wyrównanie glikemii są związane z mniejszą akumulacją płytki nazębnej u dorosłych chorych na cukrzycę typu 1. *Dental Forum.* 2018;2(XLVI):11–16.
- [27] Lamster IB, Lalla E, Borgnakke WS, Taylor GW. The relationship between oral health and diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc.* 2008;139(Suppl.):19S–24S.
- [28] Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;137:231–241.
- [29] Xavier AC, Silva IN, Costa FD, Correa DS. Periodontal status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Arqu Brasil Endocrin Metabol.* 2009; 53:348–354.
- [30] World Health Organization (WHO). Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus, 2011.
- [31] World Health Organization (WHO). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia, 2006.

Zaakceptowano do edycji: 2022-01-24
Zaakceptowano do publikacji: 2022-01-24

Adres do korespondencji:

Jakub Lipski, e-mail: jakublipski@ump.edu.pl

Wpływ chlorheksydyny i cetylopirydyny na stan przyzębia u pacjentów z cukrzycą typu 1

Influence of chlorhexidine and cetylpyridine on periodontal status in patients with type 1 diabetes

¹ Katedra i Klinika Chirurgii Stomatologicznej i Periodontologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Department of Dental Surgery and Periodontology, Poznan University of Medical Sciences, Poland

² Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Department of Internal Medicine and Diabetology, Poznan University of Medical Sciences, Poland

DOI: <http://dx.doi.org/10.20883/df.2021.13>

STRESZCZENIE

Wstęp. Stan zapalny w obrębie tkanek przyzębia może być jednym z klinicznych objawów przewlekłego zapalenia w cukrzycy typu 1. Udowodniono, że przewlekła hiperglikemia i stres oksydacyjny prowadzą do zachwiania równowagi między bakteriami oportunistycznymi biofilmu a organizmem gospodarza, co skutkuje stanem infekcyjnym i możliwym zniszczeniem tkanek przyzębia. Złotym standardem w kontrolowaniu periopatogenów w biofilmie jest mechaniczne oczyszczanie rany wspomagane płukaniem jamy ustnej środkami chemicznymi.

Cel. Celem pracy była ocena wpływu diglukonianu chlorheksydyny i chlorku cetylopirydyny na stan przyzębia u pacjentów z cukrzycą typu 1.

Materiał i metody. Do badania włączono 104 osoby w wieku 28 lat (IQR 23–38) z cukrzycą typu 1 trwającą 12 lat (8–18), hemoglobina glikowana 8,21% (7,0–9,6%). Przeprowadzono badanie kliniczne tkanek dziąseł. Pacjenci byli badani dwukrotnie – początkowo oraz po 14 dniach stosowania pasty do zębów z chlorheksydyną i cetylopirydyną.

Wyniki. Wystąpiły istotne zmiany wskaźników klinicznych stanu przyzębia przed i po zastosowaniu pasty (API przed 0,39 (0,25–0,67) vs API po 0,29 (0,21–0,43), $p = 0,04$; SBI przed 0,09 (0,05–0,18) vs SBI po 0,02 (0–0,057), $p = 0,003$; GI przed 0,95 (0,52–1) vs GI po 0,65 (0,26–1), $p = 0,0007$).

Słowa kluczowe: diglukonian chlorheksydyny, chlorek cetylopirydyny, stan przyzębia, cukrzyca typu 1.

ABSTRACT

Introduction. Periodontal inflammation may be one of the clinical symptoms of chronic inflammation in type 1 diabetes. Chronic hyperglycemia and oxidative stress have been shown to lead to an imbalance between opportunistic bacteria in the biofilm and the host, resulting in an infectious state and possible destruction of periodontal tissues. The gold standard in controlling the periopathogens in biofilm is mechanical debridement of the wound, assisted by rinsing the oral cavity with chemical agents.

Aim. The aim of the study was to evaluate the effect of chlorhexidine digluconate and cetylpyridine chloride on periodontitis in patients with type 1 diabetes.

Material and Methods. The study included 104 patients aged 28 (IQR 23–38) years with type 1 diabetes lasting 12 (8–18) years, glycosylated hemoglobin 8.21 (7.0–9.6)%. A clinical examination of the gum tissue was performed. The patients were examined twice - initially and after 14 days of using toothpaste with chlorhexidine and cetylpyridine.

Results. There were significant changes in the clinical indicators of periodontal status before and after the application of the paste (API before 0.39 (0.25–0.67) vs API after 0.29 (0.21–0.43), $p = 0.04$; SBI before 0.09 (0.05–0.18) vs SBI after 0.02 (0–0.057), $p = 0.003$; GI before 0.95 (0.52–1) vs GI after 0.65 (0.26–1), $p = 0.0007$).

Keywords: chlorhexidine digluconate, cetylpyridine chloride, periodontal condition, type 1 diabetes.

Wstęp

Podstawą cukrzycy typu 1 (T1D) jest autoimmunologiczne zapalenie prowadzące do zniszczenia

komórek β wysp trzustkowych produkujących insulinę [1]. Przewlekła hiperglikemia oraz ostre wahania glikemii są związane z obecnością zapalenia

o niskim nasileniu i wystąpieniem stresu oksydacyjnego [2]. Zaangażowanych w proces jest kilka szlaków patogennych, które obejmują aktywację szlaku kinazy białkowej C, tworzenie końcowych produktów glikacji, akumulację sorbitolu przez szlak reduktazy aldozowej, aktywację szlaku heksosaminy i szlaku polimerazy poliADP-rybozy [3]. Czas trwania hiperglikemii, działając jako czynnik proliferacji komórek i macierzy zewnątrzkomórkowej, skutkuje zaostrzeniem stresu oksydacyjnego, dalszą odpowiedzią zapalną, insulinoopornością i glikacją białek [4]. Objawia się to klinicznie dysfunkcją mikro- i makronaczyniową oraz rozwojem retinopatii, przewlekłej choroby nerek, neuropatii i chorób przyzębia [5].

Nasze badania wykazały, że infekcja w obrębie tkanek przyzębia może być jednym z klinicznych objawów przewlekłego zapalenia w cukrzycy typu 1 [6–8]. Jest dobrze udowodnione, że przewlekła hiperglikemia i stres oksydacyjny prowadzą do zachwiania równowagi między bakteriami oportunistycznymi biofilmu a organizmem gospodarza, co skutkuje stanem zapalnym i możliwym zniszczeniem tkanek przyzębia [7–9]. Z kolei przewlekła infekcja z aktywacją składników układu odpornościowego w tkance przyzębia jest źródłem wolnych rodników [10, 11]. Złotym standardem w kontrolowaniu periopatogenów w biofilmie jest mechaniczne oczyszczanie rany wspomaganie płukaniem jamy ustnej środkami chemicznymi. Chlorheksydyna (1:6-Di 4'-chlorofenilo-diguanido heksan (CHX) stosowana jako glukonian chlorheksydyny jest syntetycznym środkiem przeciwdrobnoustrojowym, wysoce skutecznym przeciwko szerokiej gamie mikroorganizmów. Chlorek cetylopirydynowy (CPC) jest czwartorzędowym związkiem amonowym, który ma umiarkowaną aktywność hamowania płytki nazębnej i równoważną aktywność przeciwbakteryjną do CHX [12]. Celem pracy była ocena wpływu diglukonianu chlorheksydyny i chlorku cetylopirydyny na stan kliniczny przyzębia u pacjentów z cukrzycą typu 1.

Materiał i metody

Badanie przeprowadzono u pacjentów z T1D pod opieką Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii we współpracy z Kliniką Chirurgii Stomatologicznej i Periodontologii UM w Poznaniu w latach 2018–2020 (zgoda Komisji Bioetyki nr 1066/15, 04.02.2016) i przeprowadzone zostało zgodnie z wytycznymi Deklaracji Helsińskiej w sprawie badań biomedycznych z udziałem ludzi. Wszyscy uczestnicy wyrazili pisemną świadomą zgodę przed włączeniem do badania. Spośród 112

pacjentów do badania włączono 104. Kryteriami wykluczenia były: czas trwania cukrzycy poniżej 5 lat, wiek powyżej 40 lat, cukrzycowa kwasica ketonowa w momencie włączenia i ciąża. Wszyscy pacjenci zostali poddani pełnemu badaniu przedmiotowemu z pomiarami antropometrycznymi. Pacjentów poddano badaniu stomatologicznemu dwukrotnie, na początku i po 2 tygodniach szczotkowania zębów pastą GUM Paroex zawierającą 0,06% diglukonianu chlorheksydyny + 0,05% chlorku cetylopirydynowego, uwzględniając co najmniej dwie dzienne sesje szczotkowania zębów trwające minimum 2 minuty. W tym czasie pacjentów proszono, aby nie zmieniali swoich nawyków higieny jamy ustnej. W ramach badania stomatologicznego zbadano stan przyzębia. Aby uniknąć potencjalnego błędu, jeden periodontolog ocenił stan przyzębia za pomocą sondy periodontologicznej WHO. W celu określenia stanu higieny oceniano wskaźnik dziąsłowy (GI) według Silnessa i Loe [13] oraz aproksymalny wskaźnik płytki nazębnej (API) według Lange [14]. Do badania aktywności procesu zapalnego w przyzębiu wykorzystano wskaźnik krwawienia szczeliny dziąsłowej (SBI) według Muhlemanna i Sona [15]. Do analizy statystycznej uzyskanych danych wykorzystano Statistica PL wersja 13.0. Za istotny statystycznie uznano poziom istotności $p < 0,05$. Test Kołmogorowa-Smirnowa wykazał, że rozkład uzyskanych danych różnił się istotnie statystycznie od rozkładu normalnego. Dlatego do dalszej analizy danych wykorzystano testy nieparametryczne. W analizie statystycznej zastosowano test U Manna-Whitneya oraz test rang Wilcoxon. Wyniki przedstawiono jako medianę i rozstęp międzykwartyłowy (IQR).

Wyniki

Mediana wieku włączonych uczestników wyniosła 28 lat (IQR 23–38), średni czas trwania cukrzycy 12 lat (IQR 8–18). Kontrola metaboliczna cukrzycy wyrażana przez HbA1c nie była optymalna, ponieważ

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy (N = 104)

Table 1. Characteristics of the studied group (N = 104)

Zmienne	Mediana (IQR)
Wiek [lata]	28 (23–38)
Czas trwania cukrzycy [lata]	12 (8–18)
BMI [kg/m ²]	23,02 (21,4–26,1)
HbA1c [%]	8,21 (7,0–9,6)
Całkowity cholesterol [mg/dl]	179 (152–201)
LDL-Cholesterol [mg/dl]	82 (69–112)
HDL-Cholesterol [mg/dl]	66 (57–78)
Trójglicerydy [mg/dl]	81 (61–108)

wartość docelowa HbA1c w cukrzycy typu 1 wynosi poniżej 6,5%, chociaż u niektórych osób wartość docelowa może być modyfikowana (**Tabela 1**). Badana grupa nie była otyła, jednak niektórzy badani mieli nadwagę. Ryzyko rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy koreluje z metaboliczną kontrolą choroby i wzrasta wraz ze wzrostem poziomu hemoglobiny glikowanej. Dlatego podzieliliśmy grupę badaną na dwie grupy według mediany HbA1c (za

próg podziału przyjęto HbA1c 8%). Nie było różnic między podgrupami pod względem: wieku, czasu trwania cukrzycy, poziomu białka C-reaktywnego, cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i cholesterolu HDL. Grupa HbA1c > 8% miała istotnie wyższy poziom trójglicerydów ($p = 0,02$) (**Tabela 2**). Wystąpiły istotne zmiany wskaźników klinicznych stanu przyzębia przed i po zastosowaniu pasty (API przed 0,39 (0,25–0,67) vs API po 0,29 (0,21–0,43),

Tabela 2. Porównanie podgrup według mediany wartości HbA1c w grupie badanej. Test U Manna-Whitneya

Table 2. Comparison of the subgroups according to the median HbA1c value in the study group. The Mann-Whitney U Test

N = 104	HbA1c ≤ 8%	HbA1c > 8%	p
Wiek [lata]	26 (21–36)	27 (22–37)	0,6
Czas trwania cukrzycy [lata]	13 (7–18)	12 (11–18)	0,9
BMI [kg/m ²]	23,02 (21,2–27,1)	23,22 (22,–24,8)	0,8
Całkowity cholesterol [mg/dl]	181 (136–201)	187 (175–198)	0,4
LDL-Cholesterol [mg/dl]	88 (52,5–129,1)	97,3 (87,7–104,1)	0,5
HDL-Cholesterol [mg/dl]	70 (62–79)	65 (59–75)	0,6
Trójglicerydy [mg/dl]	75 (47,9–90,4)	99 (72–126)	0,01

Tabela 3. Porównanie wskaźników klinicznych stanu przyzębia przed i po zastosowaniu pasty do zębów. Test rang znaków Wilcoxon

Table 3. Comparison of clinical indicators of periodontal status before and after the use of toothpaste. Wilcoxon Character Rank Test

Przed	Mediana (IQR)	Po	Mediana (IQR)	p
API I	0,39 (0,25–0,67)	API II	0,29 (0,21–0,43)	0,04
SBI I	0,09 (0,05–0,18)	SBI II	0,02 (0–0,057)	0,003
GI I	0,95 (0,52–1)	GI II	0,65 (0,26–1)	0,0007

API I – aproksymalny wskaźnik płytki nazębnej przed nałożeniem pasty do zębów, SBI I – wskaźnik krwawienia szczeliny dziąsłowej przed nałożeniem pasty do zębów, GI I – wskaźnik dziąsłowy przed nałożeniem pasty do zębów, API II – aproksymalny wskaźnik płytki nazębnej po nałożeniu pasty do zębów, SBI II – wskaźnik krwawienia szczeliny dziąsłowej po nałożeniu pasty do zębów, GI II – wskaźnik dziąsłowy po nałożeniu pasty do zębów.

Tabela 4. Porównanie wskaźników klinicznych stanu przyzębia przed i po zastosowaniu pasty do zębów w podgrupach HbA1c ≤ 8% i HbA1c > 8%. Test rang znaków Wilcoxon

Table 4. Comparison of clinical indicators of periodontal status before and after toothpaste use in the subgroups HbA1c ≤ 8% and HbA1c > 8%. Wilcoxon Character Rank Test

HbA1c ≤ 8%				
Przed	Mediana (IQR)	Po	Mediana (IQR)	p
API I	0,39 (0,21–0,64)	API II	0,25 (0,19–0,4)	0,01
SBI I	0,06 (0,05–1,13)	SBI II	0,04 (0,035–0,07)	0,02
GI I	0,85 (0,43–1)	GI II	0,67 (0,42–1)	0,04
HbA1c > 8%				
Przed	Mediana (IQR)	Po	Mediana (IQR)	p
API I	0,29 (0,25–0,64)	API II	0,28 (0,15–0,38)	0,07
SBI I	0,07 (0,04–0,13)	SBI II	0 (0–0,07)	0,02
GI I	0,85 (0,39–1)	GI II	0,51 (0,23–1)	0,04

$p = 0,04$; SBI przed 0,09 (0,05–0,18) vs SBI po 0,02 (0–0,057), $p = 0,003$; GI przed 0,95 (0,52–1) vs GI po 0,65 (0,26–1), $p = 0,0007$ (**Tabela 3**). Zmiany te były nadal istotne w analizie podgrup $8\% \leq \text{HbA1c} < 8\%$ z wyjątkiem API w grupie $\text{HbA1c} > 8\%$ (**Tabela 4**).

Dyskusja

Zastosowana w badaniu pasta do zębów jest jedną z niewielu dostępnych na rynku, zawierającą dwa najskuteczniejsze chemiczne środki przeciwdrobnoustrojowe – 0,06% diglukonian chlorheksydyny + 0,05% chlorek cetylopirydyniowy. Takie synergistyczne połączenie jest w stanie znacząco zmniejszyć o około 60% aktywność metaboliczną biofilmu i zmniejszyć o około 96–99% całkowitą liczebność bakterii [16]. Sugeruje się, że połączenie CHX i CPC pozwala na zmniejszenie stężenia środków chemicznych, zmniejszając tym samym ich skutki uboczne, takie jak przebarwienia zębów, pieczenie jamy ustnej i cytotoksyczność [17, 18]. Wyniki naszego badania potwierdzają skuteczność stosowanej pasty do zębów na stan kliniczny tkanek przyzębia u pacjentów z cukrzycą typu 1 po dwutygodniowym okresie szczotkowania i sugerują, że CHX z CPC może być skutecznym inhibitorem kolonizatorów biofilmu i może nie wykazywać skutków ubocznych wobec dziąseł. Istotnym było, aby pacjenci nie zmieniali swoich nawyków higienicznych w czasie badania [19]. Wartości wszystkich wskaźników klinicznych związanych z higieną jamy ustnej oraz klinicznych objawów stanu zapalnego były statystycznie niższe po zastosowaniu pasty do zębów. Analiza podgrup z HbA1c poniżej i powyżej 8% wykazała istotne zmiany wskaźników zapalenia przyzębia w obu grupach. Może to sugerować, że działanie przeciwzapalne jest klinicznie skuteczne u pacjentów, którzy nie osiągają ogólnego celu dobrej kontroli metabolicznej. Jednak kontrola poziomu higieny (API) nie uległa znaczącej poprawie u osób z $\text{HbA1c} > 8\%$. Przewlekła hiperglikemia, fluktuacje glukozy oraz wysokie HbA1c są związane z rozwojem powikłań nerwowo-naczyniowych objawiających się klinicznie retinopatią, niewydolnością nerek lub neuropatią. W tych warunkach dochodzi do aktywacji kilku patofizjologicznych szlaków metabolicznych.

Wszystkie mechanizmy łączące hiperglikemię z upośledzoną funkcją i strukturą ściany naczyniowej nie są jeszcze w pełni poznane. Badania eksperymentalne wykazują, że właściwości wielu komórek zmieniają się pod wpływem stężonych roztworów glukozy, zwłaszcza komórek śródbłonna, leukocytów, płytek krwi. Białko transportujące glukozę GLUT 1 bierze udział w napływie glukozy do tych komórek,

a jego aktywność nie jest obniżona z powodu zmian stężenia glukozy [20]. W efekcie wszelkie wahania stężenia glukozy we krwi prowadzą do zaburzeń jej transportu wewnątrzkomórkowego i metabolizmu. W komórkach metabolizm glukozy zachodzi poprzez kilka szlaków metabolicznych (szlak glikolityczny, pentozowy, heksozaminowy i polioliowy). W warunkach hiperglikemii nasileniu metabolizmu glukozy w komórkach śródbłonna, granulocytach, monocytach i płytkach krwi towarzyszy zwiększona produkcja reaktywnych form tlenu [21, 22]. Prawidłowe leczenie cukrzycy i osiągnięcie docelowych wartości glikemii pozwala na obniżenie stężenia wybranych markerów stresu oksydacyjnego [23]. Stwierdzono również, że periopatogeny, takie jak *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* i *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, są powiązane z różnymi metabolitami lipidów. *T. forsythia* i *P. gingivalis* miały istotny związek z HDL-35, podczas gdy surowicze IgG1 przeciwko *T. forsythia* były związane z trójglicerydami [24]. Patogeny te są związane z zapaleniem przyzębia, które stosunkowo rzadko występuje u młodych dorosłych z T1D [25].

Nasze badanie ma kilka ograniczeń, o których należy wspomnieć. Wybrany 14-dniowy okres stosowania pasty do zębów został oparty na doświadczeniu autorów, ponieważ nie ma wytycznych dotyczących czasu trwania i zalecanej częstotliwości stosowania pasty do zębów. Nie byliśmy również w stanie zweryfikować, czy uczestnicy przestrzegali zalecenia dotyczące regularnego stosowania pasty do zębów, co może mieć wpływ na wyniki. Wreszcie, wadą może być zasięg naszego badania ograniczający się do jednego ośrodka.

Wnioski

Właściwa higiena jamy ustnej wsparta odpowiednimi środkami o właściwościach przeciwbakteryjnych może pozytywnie wpływać na stan przyzębia i zmniejszać wskaźniki zapalenia przyzębia u osób z cukrzycą typu 1 oraz przy ścisłej kontroli HbA1c . Rosnący poziom HbA1c wpływa na wartość tych wskaźników (SBI, GI), które związane są z procesem zapalnym związanym z powikłaniami mikronaczyniowymi typowymi dla cukrzycy. Potrzebne są dalsze badania, aby ocenić długoterminowe skutki regularnego stosowania pasty do zębów zawierającej chlorheksydynę i cetylopirydynę w ogólnym wyrównaniu metabolicznym cukrzycy.

Oświadczenia

Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w autorstwie oraz publikacji pracy.

Źródła finansowania

Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

Piśmiennictwo

- [1] Novotna M, Podzimek S, Broukal Z, Lencova E, Duskova J. Periodontal Diseases and Dental Caries in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Mediat. Inflamm.* 2015;2015:379626.
- [2] Iacopino AM. Periodontitis and diabetes interrelationships: Role of inflammation. *Annals of Periodontology.* 2001;6(1):125–137.
- [3] Li J, Huang M, Shen X. The association of oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in diabetic patients with hyperglycemic crisis. *J Diabetes Complicat.* 2014;28:662–666.
- [4] Brownlee, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001;414:813–820.
- [5] Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA.* 2002;288:2579–2588.
- [6] Lankin V, Tikhaze A. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Atherosclerosis and Diabetes Mellitus: A Personal Look Back on 50 Years of Research. *Curr Aging Sci.* 2017;10:18–25.
- [7] Leopold JA, Loscalzo J. Oxidative mechanisms and atherothrombotic cardiovascular disease. *Drug Discov Today Ther Strat.* 2008;5:5–13.
- [8] Galle J, Hansen-Hagge T, Wanner C, Seibold, S. Impact of oxidized low density lipoprotein on vascular cells. *Atherosclerosis.* 2006;185:219–226.
- [9] Haidara MA, Yassin HZ, Rateb M, Ammar H, Zorkani MA. Role of oxidative stress in development of cardiovascular complications in diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol.* 2006;4:215–227.
- [10] Al-Shammari KF, Al-Ansari JM, Moussa NM, Al-Arouj M, Wang HL. Association of periodontal disease severity with diabetes duration and diabetic complications in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Int Acad Periodontol.* 2006;8(4):109–114.
- [11] Davies MJ. Protein oxidation and peroxidation. *Biochem J.* 2016;473:805–825.
- [12] Lipski J, Duda-Sobczak A, Napierala M, Florek E, Zolinska-Ziolkiewicz D, Wyganowska-Swiatkowska M. Influence of Chlorhexidine and Cetylpyridine on Periodontal Status and Indicators of Oxidative Stress in Patients with Type 1 Diabetes. *Antioxidants.* 2021;10:1732.
- [13] Silness J, Loe H. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand.* 1963;21:533–551.
- [14] Lange DE, Plagmann HC, Eenboom A, Promesberger A. Clinical methods for the objective evaluation of oral hygiene. *Dtsch Zahnarztl Z.* 1977;32:44–47.
- [15] Mühlemann HR, Son S. Gingival sulcus bleeding – A leading symptom in initial gingivitis. *Helvetica Odontol Acta.* 1971;15:107–113.
- [16] Basrani B, Lemonie C. Chlorhexidine gluconate. *Aust Endod J.* 2005;31:48–52.
- [17] Miranda SLF, Damecano JT, Faveri M, Figueiredo LC, Soares GMS, Feres M, Bueno-Silva B. In Vitro Antimicrobial Effect of Cetylpyridinium Chloride on Complex Multispecies Subgingival Biofilm. *Braz Dent J.* 2020;31:103–108.
- [18] Sreenivasan P, Haraszthy V, Zambon J. Antimicrobial efficacy of 0.05% cetylpyridinium chloride mouthrinses. *Lett Appl Microbiol.* 2012;56:14–20.
- [19] Bastendorf KD, Strafela-Bastendorf N, Lussi A. Mechanical Removal of the Biofilm: Is the Curette Still the Gold Standard? *Oral Biofilm.* 2021;29:105–118.
- [20] Lipinski, B. Pathophysiology of oxidative stress in diabetes mellitus. *J Diabetes Complicat.* 2001;15:203–210.
- [21] Telci A, Cakatay U, Salman S, Satman I, Sivas A. Oxidative protein damage in early stage Type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000;50:213–223.
- [22] Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, Cheng D, Knight AR, Taylor EL, Oettrich J, Ruskovska T et al. Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal.* 2015;23:1144–1170.
- [23] Dahiya P, Kamal R, Gupta R, Bhardwaj R, Chaudhary K, Kaur S. Reactive oxygen species in periodontitis. *J Indian Soc Periodontol.* 2013;17:411–416.
- [24] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:405–412.
- [25] Kim J, Amar, S. Periodontal disease and systemic conditions: A bidirectional relationship. *Odontology.* 2006;94:10–21.

Zaakceptowano do edycji: 2022-01-26
Zaakceptowano do publikacji: 2022-01-26

Adres do korespondencji:

Jakub Lipski, e-mail: jakublipski@ump.edu.pl

Periodontal Diseases and its Correlation with Stroke

Choroby przyzębia u osób z udarem

¹ Member of Scientific Society of Oral Surgery and Periodontology,
Poznan University of Medical Sciences, Poland

*Towarzystwo Naukowe Chirurgii Jamy Ustnej i Periodontologii,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu*

² Undergraduate Research Assistant of Simon Fraser University,
Faculty of Applied Sciences: School of Engineering Science, Canada
*Asystentka ds. Badań licencjackich na Uniwersytecie Simona Frasera,
Wydział Nauk Stosowanych: Szkoła Nauk Inżynierskich, Kanada*

DOI: <http://dx.doi.org/10.20883/df.2021.16>

ABSTRACT

Systemic, peripheral infections may be a risk factor for common diseases of CNS with neurodegenerative, vascular and immunological background. Epidemiology of severe periodontitis in Polish population is still unknown. Therefore, to explore a link between periodontitis and general diseases, a study is performed with analysis of periodontal status among post-stroke patients and compare the results with the general healthy cohort. Periodontitis is an inflammatory condition of the periodontium, even though bacterial plaque is the primary initiator of the response, systemic factors such as stroke is a significant risk factor that can create further destruction to the gingiva and alveolar bone. The aim of this case-control study is to investigate the role of stroke in the development of periodontitis in patients. The test population comprises of 104 patients from the Department of Vascular Diseases of Nervous System in Poznan University of Medical Sciences (female = 61, male = 33, age range from 20–79 years [average of 45.97 years]) diagnosed with stroke and 94 relatively healthy patients from the Department of Oral Surgery and Periodontology in Poznan University of Medical Sciences (female = 45, male = 59, age range from 33–92 years [average of 67.38 years]). Patients' periodontal indices (Bleeding on Probing [BOP] and Approximal Plaque Index [API]) were measured and displayed in histogram and boxplots for visualization of data distribution. The data values were statistically analyzed with z-testing, and it is determined that there is a significant association between periodontal disease and stroke ($p < 0.01$) in both BOP and API scores.

Keywords: peripheral infections, stroke, periodontitis.

STRESZCZENIE

Infekcje ogólnoustrojowe, obwodowe mogą stanowić czynnik ryzyka chorób OUN o podłożu neurodegeneracyjnym, naczyniowym i immunologicznym. Epidemiologia ciężkiego zapalenia przyzębia w polskiej populacji jest wciąż nieznana. Dlatego, aby zbadać związek między zapaleniem przyzębia a chorobami ogólnymi, przeprowadza się badanie z analizą stanu przyzębia wśród pacjentów po udarze i porównuje wyniki z ogólną zdrową kohortą. Zapalenie przyzębia jest stanem zapalnym przewlekłym i chociaż płytką bakteryjną jest głównym inicjatorem odpowiedzi immunologicznej, czynniki ogólnoustrojowe, takie jak udar, są istotnym czynnikiem ryzyka, który może powodować dalsze niszczenie dziąseł i kości wyrostka zębodołowego. Celem tego badania kliniczno-kontrolnego jest zbadanie roli udaru mózgu w rozwoju zapalenia przyzębia u pacjentów. Grupę badaną stanowiło 104 pacjentów z Kliniki Chorób Naczyń Układu Nerwowego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (kobiety = 61, mężczyźni = 33, przedział wiekowy 20–79 lat [średnia 45,97 lat]) z rozpoznaniem udaru mózgu i 94 zdrowych pacjentów z Kliniki Chirurgii Stomatologicznej i Periodontologii UM w Poznaniu (kobiety = 45, mężczyźni = 59, przedział wiekowy 33–92 lata [średnia 67,38 lat]). Wskaźniki przyzębia pacjentów (Bleeding on Probing [BOP] i przybliżony wskaźnik płytki [API]) zostały zmierzone i wyświetlone na histogramie i wykresach pudełkowych w celu wizualizacji dystrybucji danych. Wartości danych poddano analizie statystycznej za pomocą testu z i ustalono, że istnieje istotny związek między chorobą przyzębia a udarem ($p < 0,01$) zarówno w wynikach BOP, jak i API.

Słowa kluczowe: infekcje ogólnoustrojowe, udar mózgu, zapalenie przyzębia.

Introduction

Periodontitis, inflammatory response of the periodontium, results in destruction to the tissue that supports the teeth within the maxilla and mandible. In severe cases of periodontitis, tooth loss may result in addition to soft-tissue inflammation and bone recession. Centers for Disease Control and Prevention of the United States estimates that 47.2% of adults 30 years or older have some forms of periodontal problem, and for senior population age above 65 years old, 70.1% have periodontal disease [1].

Clinical examination of periodontal disease include detailed medical and dental history, panoramic radiograph, plaque indices, inflammation indices, and destruction of periodontal tissue indices. Inflammation can be measured by amount of bleeding and swelling while probing and destruction of periodontium is measured by probing pockets, clinical attachment loss, tooth mobilities, and etc. In this study, we followed the WHO guidelines clinically with WHO probe and light probing force of 20–25 grams. Bleeding on Probing (BOP) and Approximal Plaque Index (API) was measured as a quantitative representation of the inflammation in periodontium. Probing by dental probe is the most effective method for diagnosing periodontitis [2]. In healthy periodontium, the probing pocket depth should be less than three millimetres; depths above four millimetres suggest gingival recession or attachment losses due to bacterial destruction of periodontium, which are indications for immediate intervention before further destruction occurs.

Dental plaque is the initiator of periodontal diseases; in a patient with poor oral hygiene, the healthy oral microbiome balance is disturbed and shift to periodontogenic bacteria. These disease-causing bacteria produces pro-inflammatory mediators and enzymes that irritate the gingiva, causes swelling, bleeding, gingival recession, deep pocket formations, and destruction of periodontal ligaments and alveolar bone. There are several risk factors associated with periodontitis, such as stress, smoking, nutritional deficiencies, hormonal changes, immune deficiencies, medications, genetic disorders, and so on. In this article, periodontology and its correlation with the risk factor, stroke, is carefully examined.

Stroke occurs when the blood supply to the brain is interrupted, due to the presence of blood clots (ischemic stroke) or vessel rupture (hemorrhage stroke). As a result of the blockage, nutrients and oxygen cannot reach the brain tissues, causing

complications such as one-sided paralysis of face or limb. It is the number five leading cause of disability in the United States [3]. The exact relationship between stroke and periodontitis is not fully understood. The purpose of this study is to evaluate the association between periodontitis and stroke through statistical analysis of periodontal indices using z-test and box-plot.

Material and Methods

Patients with stroke from the Department of Vascular Diseases of Nervous System and Department of Oral Surgery and Periodontology in Poznan University of Medical Science were recruited and examined to assess the possible correlation between periodontitis and stroke. The study comprises of two groups of patients: a control group of 100 randomly sampled patients without stroke who came to the periodontal department in 2018, six patients were excluded from the data as they were referred to the paediatric dentistry department (n = 2), orthodontic department (n = 1), or has incomplete data (n = 3). Of the patients who were not excluded (n = 94) in the control group, 61 are women and 33 are men, ages range from 20–79 years (average of 45.97, $\sigma = 13.13$ years). The study group has 115 randomly sampled patients who are 72 hours post-stroke onset, and 11 patients are excluded from the study because of incomplete data or uncooperativeness (n = 8) and completely edentulous (n = 3). Of the 104 patients included in the study group, 59 are male and 45 are women, ages range from 33–92 years (average of 67.38 years, $\sigma =$). The periodontal indices of both groups were precisely measured and recorded by trained staff from the periodontology clinic of Poznan University of Medical Sciences.

Approximal Plaque Index (API) according to Lange et. al. reflects a patient's oral hygiene status indirectly the state of inflammation [4]. In documentation, 1 is noted for each positive plaque finding, and the sum of total positive findings is used to calculate API using the formula: (sum of positive findings / sum of investigated approximal spaces) x 100%. API is a numerical grading method of patients' oral hygiene: API below 39 % means optimal oral hygiene and above 40% indicates insufficient oral hygiene. Bleeding on Probing (BOP), according to Ainamo and Bay, is a quantitative assessment of the amount of gingival inflammation and calculated as a percentage (%) of bleeding on probing sites divided by total number of sites in the mouth [5]. Ideal value of BOP is zero, but values less than or equal to 10% BOP value is accepted as normal.

The tested subjects (study group- with stroke and control group- without stroke) are questioned for medical history then thoroughly examined with API and BOP indices. The observations are then recorded to the patient charts. After data collection of API and BOP indices, we plotted the data into histogram and box-plot to visualize data distribution. Furthermore, the data was analyzed statistically to determine if there is a correlation between periodontal disease and stroke by z-test.

Results

Histogram analysis expresses frequency distribution of data value. It is a useful visualization of numerical data; suitable for periodontal disease measurements. In the API histogram, the stroke group expressed the highest frequency in value of 0.9. Ho-

wever, in the control group, the highest frequency is in value of 0.4. In the BOP histogram, the stroke study group presented high frequency from value of 1.0 to value of 2.0. On the other hand, the control group expressed high frequency below and at value of 1.0. From examining the charts, the mean of dental health score of healthy subjects significantly differ from those with stroke. The box-plot of the study group's BOP exhibited a wider range of variability than the control's. In the asymmetrical pattern of the study group's API, box-plot showed the interquartile range concentrated between 0.6–1.0. Conversely, the box-plot of the control group's API indicated a more symmetrical figure.

Because of the fairly symmetrical datasets and relatively large sample sizes, the z test was used to analyze the data. The data of population was

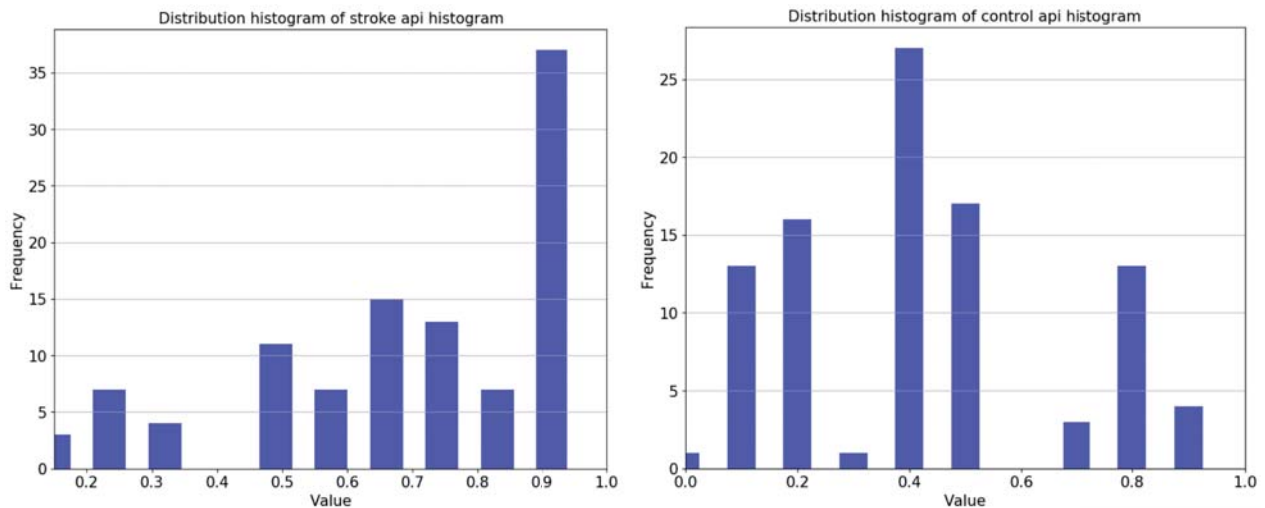


Figure 1. Histogram of API value and the sampling distribution. Stroke study group (left) and control group (right)

Rycina 1. Histogram wartości API i rozkład próbkowania. Grupa badana z udarem (po lewej) i grupa kontrolna (po prawej)

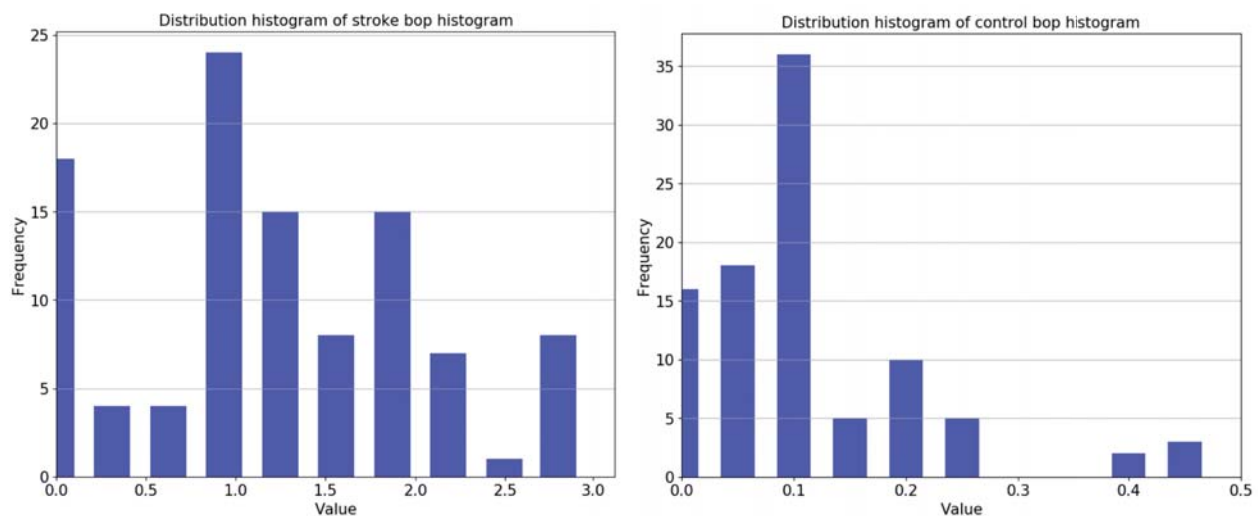


Figure 2. Histogram of BOP value and the sampling distribution. Stroke study group (left) and control group (right)

Rycina 2. Histogram wartości BOP i rozkład próbkowania. Grupa badana z udarem (po lewej) i grupa kontrolna (po prawej)

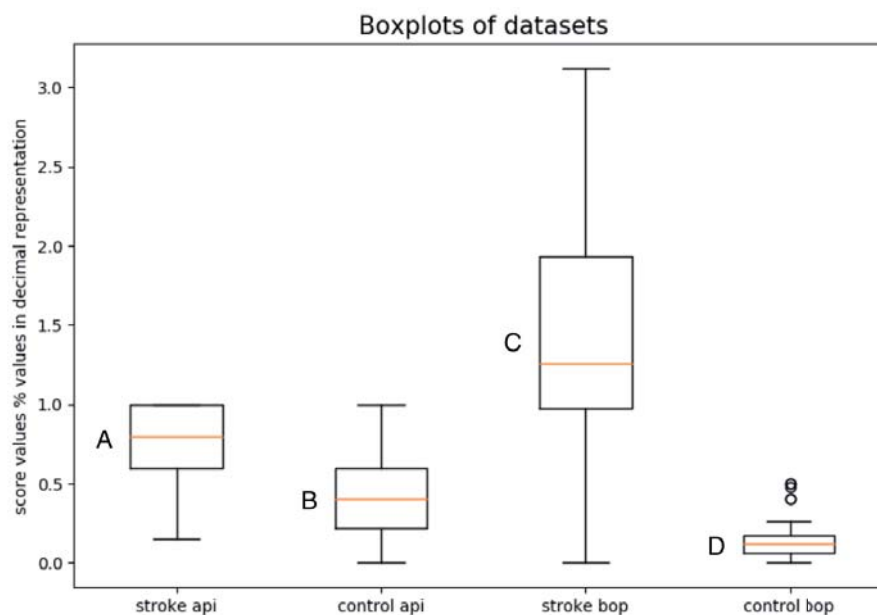


Figure 3. Box-plot analysis of Approximal Periodontal Index (API) and Bleeding on Probing (BOP) periodontal indices. A) Study group (stroke patients) API. B) Control group (healthy patients) API. C) Study group (stroke patients) BOP. D) Control group (healthy patients) BOP. Circles indicate outliers

Rycina 3. Analiza wykresu pudełkowego przybliżonego wskaźnika przyzębia (API) i wskaźników przyzębia (Bleeding on Probing). A) Grupa badana (pacjenci po udarze) API. B) Grupa kontrolna (pacjenci zdrowi) API. C) Grupa badana (pacjenci po udarze) BOP. D) Grupa kontrolna (pacjenci zdrowi) BOP. Kółka oznaczają wartości odstające

analyzed with z-test and with 99% confidence, it is concluded that there is an association between stroke and periodontitis.

Discussion

Despite the outcome demonstrating strong association between stroke and periodontitis, there is a large discrepancy between control group and study group's gender and age. In the control group, the women to men ratio is 1.85 to 1, while in the study group, the women to men ratio is 1.31 to 1. According to study by Woelber et. al., women generally have better oral hygiene conditions than men, and a significant difference of OHSE (oral hygiene-related self-efficacy) between male and female [6]. Therefore, the effects of gender and oral hygiene of test populations has to be considered for a more accurate study result. Furthermore, the age range of the control group (20–79 years [average of 45.97 years]) is significantly younger than the study group (33–92 years [average of 67.38 years]). Study by Guzik et. al. displayed that young to middle aged patients, stroke is more common in men than women. However, higher life-time risk of stroke happens in women, instead of men, because of worse functional outcomes [7]. To improve accuracy

of the study result, we should consider limiting the confounding factors of gender and age, so that both groups have similar sample conditions.

The most important characteristic to distinguish gingivitis and periodontitis is the loss of hard tissue in the periodontium for the latter disease. The periodontal indices, API and BOP, are not specific standards of diagnosing periodontitis; they usually play a role in predicting gingivitis status. Clinical Attachment Loss (CAL) measurements, probing depth, plaque index and furcation involvement are better indices for periodontitis status as they grade the amount of bone loss and clinical attachment loss, and can be considered for future studies' parameters in proper periodontal examination [8] [9].

And we may recollect the API and BOP score if unsure of the units (are they both in %) Due to the study group's post-stroke status, it is difficult in some cases to do an intensive intra-oral examination. This hypothesis testing may have left out some confounding factor considerations and doesn't necessarily suggest a causation or correlation between dental health and stroke. This study revealed the mean values of stroke subjects should differ significantly from that of control subjects'

dental health values. For instance, stroke patients have higher plaque values due to causation factors not controlled in this study such as post-stroke subjects have decreased dexterity due to loss of motor functions, and as a consequence, poor oral hygiene and higher API values is found.

Although the periopathogenesis on cerebrovascular diseases is not fully understood, periodontitis and stroke share many similar characteristics, such as having analogous risk factors (old age, smoking, hypertension, and cardiovascular diseases) [10, 11]. To explore the relationship between stroke and periodontitis, inflammatory processes are an important aspect to consider for deciphering this complex topic. Both diseases, stroke and periodontitis, are linked to elevated inflammatory mediators which may spread to the whole body through the circulation [12]. Paraskevas et. al.'s study on patients suffering from inflammatory disorders, demonstrated that treatment methods resulting in lowered CRP levels contributed to better treatment outcomes in both periodontal disease patients and systemic inflammation disorder patients. Correspondingly, our study concludes high correlation between periodontitis and stroke. Further studies should be conducted, after eliminating the confounding variables, to determine if there is a causal relationship between periodontitis and stroke. If there is a causal relationship, future multidisciplinary studies should analyze treatment methods and prevention techniques in reducing the inflammatory grade of periodontitis, for the purpose of managing stroke or other cerebrovascular diseases, or vice versa.

Acknowledgements

We thank Prof. Dr. Radosław Kazimierski (Dept. of Vascular Diseases of Nervous System in Poznan University of Medical Sciences [PUMS]) for providing valuable data on stroke patients in his clinic. We are also grateful to Dr. Katarzyna Baksalary-Iżycka (Dept. of Conservative Dentistry and Endodontology, PUMS), Dr. Anna Kurhańska-Flisykowska and Dr. Włodzimierz Łojewski for clinical data, and prof Dr. Marzena Wyganowska-Świątkowska (Dept. of Oral Surgery and Periodontology, PUMS) for overseeing and reviewing the article.

Conflict of interest statement

The authors declare no conflict of interest.

Funding sources

There are no sources of funding to declare.

References

[1] Eke P, Dye B, Wei L, Thornton-Evans G, Genco R. Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: 2009 and 2010. *Journal of Dental Research*. 2012; 91(10):914–920. Doi: 10.1177/0022034512457373.

- [2] Ercan E, Uysal C, Uzun C, Yilmaz M. Periodontal Examination Profiles and Treatment Approaches of a Group of Turkish General Dentists. *Oral health preventive dentistry*. 2015;13(3):275–280. Doi: 10.3290/j.ohpd.a32670.
- [3] American Stroke Association: A Division of the American Heart Association. (n.d.). Retrieved from <https://www.stroke.org>.
- [4] Lange DE. New aspects of diagnosis and therapy of periodontal diseases for dental practitioners. *Quintessenz*. 1986;37:521–532.
- [5] Checchi L, Montevecchi M, Checchi V, Zappulla F. The Relationship Between Bleeding on Probing and Subgingival Deposits. An Endoscopical Evaluation. *The Open Dentistry Journal*. 2009;3(1):154–160. Doi: 10.2174/1874210600903010154.
- [6] Woelber JP, Bienas H, Fabry G, Silbernagel W, Giesler M, Tennert C et al. Oral hygiene-related self-efficacy as a predictor of oral hygiene behaviour: a prospective cohort study. *Journal of Clinical Periodontology*. 2015;42(2):142–149. Doi: 10.1111/jcpe.12348.
- [7] Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2017;23(1):15–39. Doi: 10.1212/con.0000000000000416.
- [8] Dietrich T, Ower P, Tank M, West NX, Walter C, Needleman I et al. Periodontal diagnosis in the context of the 2017 classification system of periodontal diseases and conditions – implementation in clinical practice. *British Dental Journal*. 2019;226(1):16–22. Doi: 10.1038/sj.bdj.2019.3.
- [9] Ercan E, Uysal C, Uzun C, Yilmaz M. Periodontal Examination Profiles and Treatment Approaches of a Group of Turkish General Dentists. *Oral health preventive dentistry*. 2015;13(3):275–280. Doi: 10.3290/j.ohpd.a32670.
- [10] Kim H-D, Sim S-J, Moon J-Y, Hong Y-C, Han D-H. Association Between Periodontitis and Hemorrhagic Stroke Among Koreans: A Case-Control Study. *Journal of Periodontology*. 2010;81(5):658–665. Doi: 10.1902/jop.2010.090614.
- [11] Kelly BM, Pangilinan PH Jr, Rodriguez GM. The stroke rehabilitation paradigm. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2007;18:631–50.
- [12] Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013;40. Doi: 10.1111/jcpe.12060.

Acceptance for editing: 2022-01-26
Acceptance for publication: 2022-01-26

Correspondence address:

e-mail: klchstom@ump.edu.pl

Review of recent summaries of signalling mechanisms which control gene transcription and translation of the PAS family of plasmin protease stimulators and inhibitors

Przegląd piśmiennictwa dotyczącego mechanizmów sygnałowych kontroli transkrypcji i translacji genów systemu aktywacji plazminogenu

Katedra i Klinika Chirurgii Stomatologicznej i Periodontologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Chair and Department of Dental Surgery and Periodontology, Poznan University of Medical Sciences, Poland

DOI: <http://dx.doi.org/10.20883/df.2021.11>

ABSTRACT

The plasminogen activating system (PAS) plays a key role, in regulating extracellular matrix, during growth, maintenance and repair of all tissues. Consisting of plasminogen activators and inhibitors, it can finely modulate the rate of protein turnover. Extracellular stimuli such as inflammatory and hypoxic mediators, growth factors, and integrins are known to closely interact with cellular signaling pathways in differentially regulating PAS elements. We focus this review to provide an overview of the genetic mechanisms involved in regulating individual elements of this system, as a blueprint for future analysis of involvement of each PAS element in pathological or physiological conditions.

Keywords: plasminogen activating system, translation, transcription, PAI-1, uPA, uPAR, urokinase, serpine.

STRESZCZENIE

System aktywacji plazminogenu (ang. plasminogen activating system – PAS) odgrywa kluczową rolę w regulacji obrotu macierzy zewnątrzkomórkowej podczas wzrostu, utrzymania i naprawy wszystkich tkanek. Składający się z aktywatorów i inhibitorów plazminogenu, może precyzyjnie modulować tempo obrotu białkami. Wiadomo, że bodźce zewnątrzkomórkowe, takie jak mediatory stanu zapalnego i hipoksji, czynniki wzrostu, i integryny wpływają na komórkowe szlaki sygnałowe przy regulacji elementów PAS. Skupiamy się w tym przeglądzie na mechanizmach genetycznych zaangażowanych w regulację tego systemu w nadziei zidentyfikowania wyznaczników identyfikacyjnych dla poszczególnych elementów PAS, aby ułatwić bardziej precyzyjną analizę wpływu członków PAS w stanach patologicznych lub fizjologicznych.

Słowa kluczowe: układ plazminogenu, translacja, transkrypcja, PAI-1, uPA, uPAR, urokinaza, serpina.

Introduction

The plasminogen-activating system (PAS) has two activators, namely the urokinase plasminogen activator (uPA) and the tissue-type plasminogen activator (tPA), which correspondingly are regulated by specific inhibitors, the plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) and 2 (PAI-2) which compete for activation of the cell membrane anchored urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) [1].

Pathological and physiological processes modulate the rate of secretion of these components through cell membrane detachment [2], clathrin mediated recycling [3], RNA mediated translation interference [4] and transcription attenuation or stimulation [5].

Multiple cancer studies report variable expression of both PAS activators and inhibitors as protective and oncogenic factors [6] owing to a lack of clarity within the metastatic phenotype between stimulation of secretion and stimulation of translation of PAS elements. UPA and PAI-1, since opposite in function, are within a homeostatic feedback with each other [7]. Physiological or pathological depletion of one can lead to its upregulation to match normal levels, and a subsequent compensating over expression of the other [8]. Experimentally however any depleting mechanism not identified and accounted for in the theoretical framework can result in the levels of the affected and tested for molecule appearing normal, while the

buffering/compensating molecule appearing over expressed if it is even tested for [9]. This problem can persist even if the theoretical function of the buffering molecule in the overexpressed state would be biomechanically contradictory to the observed phenotype [10]. We observe these problems in studies of fibrosis with regards to uPA [11] and rheumatoid processes with regards to tPA [12], as well as wound healing and plasminogen [13]. Quantitative genetic expression studies could result in a more certain assessment of upregulation of expression of the target protein. Convergence of signaling pathways between PAS elements makes this process more difficult. Having a wide array of possible interactions as a reference map could help to identify which pathways play a role to achieve a specific effective phenotype which correlates with the studied pathology.

A brief search of the literature shows a variety of environments which stimulate or inhibit the transcription of different combinations of PAS related genes. uPA, uPAR, and PAI-1 gene expression is significantly increased in Adipose Derived Stem Cells (ADSC) from aged patients with Coronary Artery Disease. ADSCs are found to produce more uPAR the older they get. PAI-1 levels in ADSC were found to be proportional to their angiogenic activity [14].

Hypoxia induces PAI-1 expression primarily through stabilization and activation of hypoxia inducible factor (HIF-1 α), which can transactivate the PAI-1 gene via direct interaction with several hypoxia-response cis-elements in its promoter region [15]. Chemically induced stabilization of HIF-1 α in normoxia condition is sufficient to mimic the effect of ambient hypoxia on induction of PAI-1 expression in adipocytes [16]. HIF drives urokinase-type plasminogen activator receptor (u-PAR) gene expression (encoded by the gene PLAUR) [17, 18] however these two studies did not address the issue of identifying a specific pathway for this activation and so the previous summary still stands that the up regulation of PAI-1 via HIF drives an increased production of uPA and uPAR to stabilise the situation. The addition from this article is that loss of uPAR can cause dormancy in human epidermoid carcinoma cells [19].

Contents of cigarette smoke, aromatic hydrocarbons such as Benzo[a]pyrene, were shown to induce expression of plasminogen activator inhibitor-1 in A549 cells, resulting in epithelial to mesenchymal transition [20].

tPA has been reported to stimulate PAI-1 secretion in human lung fibroblasts [21]. PAI-1 is one of

the furthest downstream target genes of TGF β /Smad signalling [22]. Previous studies have demonstrated that over-expression of PAI-1 can induce fibrosis in many organs, especially in liver, where it can lead to hepatocellular carcinoma [23] and vice versa [24, 25]. There is also a synergism between EGF and TGF β to stimulate PAI-1 transcription and translation resulting in a much smaller, concomitant, increase in uPA and uPAR [26]. TGF- β isoforms induce intracellular signalling via SMAD-2/3 transcription factors. SMAD-2/3 regulates profibrotic genes, collagens, PAI-1, integrins, TGF and MMPs [27–36]. BMP's on the other hand via SMAD-1/5/8 are capable of suppressing fibrotic gene expression of TGF- β 's [37].

Bmpr2 knockout causes inhibition of lipopolysaccharide-regulated genes including NF κ B and STAT3. It downregulates uPA by 8.1-fold. These factors play a key role in angiogenic and inflammatory remodelling responses, but are also activated during tumour invasion [38].

Lipopolysaccharides cause a significant increase in mRNA expression of uPA, but a decrease in PAI-1, while thrombin and fibrinogen results in an increased expression [39]. uPA-gene therapy can activate latent MMPs and single chain-HGF, promoting ECM degradation and hepatic regeneration, and reducing fibrotic tissue in liver cirrhosis [40, 41].

Interleukin 1 beta (IL-1 β) in peripheral blood-macrophage-conditioned medium (PB-MCM) is the major mediator of uPA expression in chondrocytes. Stimulation of human chondrocytes with peripheral blood-macrophage-conditioned medium was found to induce uPA expression via the JNK/Akt/NF- κ B pathway. However, subjected to a lower level of shear stress, PB-MCM-treated chondrocytes showed inhibition of JNK and Akt phosphorylation, NF- κ B activation, and uPA expression [42]. The shear induced PB-MCM uPA expression was completely stopped with an AMPK agonist.

Lysophosphatidic acid (LPA) is a phospholipid derivative, inducing proliferation, migration and cytokine release via G-protein-coupled-receptors (GPCRs) [43]. The common pathway for the LPA up regulation of uPA is via PKC/CARMA3/BCL10/MALT1/NF- κ B [24, 44–50] of which NF- κ B has already been described in [38, 51, 52].

With the multitude of suggestions from various laboratory groups investigating the influence of PAS on their own specific application, there are also many suggestions as to their possible biomechanisms. Even within the last decade there are conflicting reports arising from the same fields.

It is therefore worthwhile to see if, since these studies have been published, a reliable reference has collated these reports to highlight any gaps in the literature and provide deeper insights in to the commonalities of the issues present in these case studies.

Aims

Multiple signaling pathways converge on the expression of PAS. Activators and receptors, and in special circumstances activators and inhibitors can be expressed by the same stimulus. The brief literature overview has identified multiple discrete pathways for all the possible modes of PAS activation to resolve the uncertainties presented by conflicting results in single protein studies. Our meta-analysis could show if currently known pathways of activation of PAS related genes have been cross referenced sufficiently in order to create a comparison chart for studies of extracellular remodelling processes, in order to aid the identification of a discrete PAS activation phenotype.

Methods

The PubMed and Web of Science databases were searched for review articles written in the last 5 years, either originally or translated into Polish or English, with the following key:

((Gene) AND (regulation) AND (expression) AND ((uPA) OR (Plasminogen Activating System) OR (tPA) OR (PAI1) OR (uPAR)))

The results were arranged in groups of the membr of the PAS complex, and the signalling pathway as well as the effect were collated.

Results

35 articles were identified by the strategy, of which 11 were relevant to the topic. A summary is available in **Table 1**, detailing the specific areas present in current literature.

Conclusions

There is no data regarding uPAR or PAI-2, leading to a lack of a comprehensive map, and there are no alternative pathways identified for uPA tPA, with only PAI-1 having a broad analysis.

There has been little encyclopaedic work done within the last 5 years to bring modern methods of quantitative and qualitative genetic analysis to the forefront of research in to proteolytic degenerative conditions. The prevailing theme of selective investigation and conflicting results within modern lab results calls for a standardisation of protocols which investigate the PAS family, due to their multiple signaling routes and convergent factors.

The current data in the field suggest a higher multitude of discrete stable modes of activation and cross activation of PAS transcription. Further assessment of mechanisms of secretion and recycling could provide a more comprehensive overview of the PAS cycle. Alternatively, a transverse analysis of the data published since the conception of PAS entities over the last half a century could prove invaluable to clarify the intricacies of the PAS interactions which pose problems in studying modern pathologies.

Acknowledgements

Conflict of interest statement

The authors declare no conflict of interest.

Funding sources

There are no sources of funding to declare.

Table 1. Synthesis of PAS genetic activation pathways reviewed within the last 5 years. Seven of the eleven reviews focused on Fibrotic pathologies and investigated PAS elements in light of their pathological involvement. Two focused on vascular diseases, and the remaining two on cancer

Tabela 1. Synteza szlaków aktywacji genetycznej PAS zrewidowana w ciągu ostatnich 5 lat. Siedem z jedenastu przeglądów koncentrowało się na patologjach włóknistych i badało elementy PAS w świetle ich patologicznego zaangażowania. Dwie skupiały się na chorobach naczyniowych, a pozostałe dwie na raku

Signaling molecules	Transcription factors	PAS Products	Reference
TGF-β	p53-SMAD3 complex	+ PAI-1	53–58
	c-Src mediated inhibition RhoA/ROCK and PPM1A	+ PAI-1	56
	Ha-Ras/ERK1,2 MAPK, Rac1/ROS/NFκB, and Smad3 with co-activator Sky interacting protein (SKIP)	+ uPA	57, 59–61
Kinins	Unspecified	+ tPA	62
Circadian rhythm dependent molecules	CLOCK/BMAL1 and CLOCK/BMAL2	+ PAI-1, - tPA	63, 64

References

- [1] Ulisse S, D'Armiento M, et al. Plasminogen-Activating System. *Encyclopedia of Cancer*. 2011;2904–7.
- [2] Montuori N, Carriero MV, et al. The cleavage of the urokinase receptor regulates its multiple functions. *J Biol Chem*. 2002 Dec 6;277(49):46932–9.
- [3] Nohawica M, Errachid A, et al. Adipose-PAS interactions in the context of its localised bio-engineering potential (Review). *Biomedical Reports*. 2021 Aug 1;15(2):1–12.
- [4] Patel N, Tahara SM, et al. Involvement of miR-30c and miR-301a in immediate induction of plasminogen activator inhibitor-1 by placental growth factor in human pulmonary endothelial cells. *Biochem J*. 2011 Mar 15;434(3):473–82.
- [5] Stoppelli MP. The Plasminogen Activation System in Cell Invasion [Internet]. *Madame Curie Bioscience Database* [Internet]. Landes Bioscience; 2013 [cited 2020 Dec 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6146/>.
- [6] Mahmood N, Mihalciou C, et al. Multifaceted Role of the Urokinase-Type Plasminogen Activator (uPA) and Its Receptor (uPAR): Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Applications. *Frontiers in Oncology*. 2018;8:24.
- [7] Shetty S, Bdeir K, et al. Induction of plasminogen activator inhibitor-1 by urokinase in lung epithelial cells. *J Biol Chem*. 2003 May 16;278(20):18124–31.
- [8] Jing Y, Kovacs K, et al. Role of plasminogen activator inhibitor-1 in urokinase's paradoxical in vivo tumor suppressing or promoting effects. *Mol Cancer Res*. 2012 Oct;10(10):1271–81.
- [9] Kubala MH, DeClerck YA. The Plasminogen Activator Inhibitor-1 Paradox in Cancer: A Mechanistic Understanding. *Cancer Metastasis Rev*. 2019 Sep;38(3):483–92.
- [10] Cesari M, Pahor M, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1): a key factor linking fibrinolysis and age-related subclinical and clinical conditions. *Cardiovasc Ther*. 2010 Oct;28(5):e72–91. English
- [11] Schuliga M, Jaffar J, et al. The fibrogenic actions of lung fibroblast-derived urokinase: a potential drug target in IPF. *Sci Rep*. 2017 Jan 31;7(1):41770.
- [12] Busso N, Péclat V, et al. Plasminogen activation in synovial tissues: differences between normal, osteoarthritis, and rheumatoid arthritis joints. *Ann Rheum Dis*. 1997 Sep;56(9):550–7.
- [13] Sulniute R, Shen Y, et al. Plasminogen is a critical regulator of cutaneous wound healing. *Thromb Haemost*. 2016 May 2;115(5):1001–9.
- [14] Efimenko A, Dzhoyashvili N, et al. Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells From Aged Patients With Coronary Artery Disease Keep Mesenchymal Stromal Cell Properties but Exhibit Characteristics of Aging and Have Impaired Angiogenic Potential. *Stem Cells Translational Medicine*. 2014 Jan 1;3(1):32–41.
- [15] Kietzmann T, Samoylenko A, et al. Hypoxia-inducible factor-1 and hypoxia response elements mediate the induction of plasminogen activator inhibitor-1 gene expression by insulin in primary rat hepatocytes. *Blood*. 2003 Feb 1;101(3):907–14.
- [16] Chen B, Lam KSL, et al. Hypoxia dysregulates the production of adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1 independent of reactive oxygen species in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Mar 10;341(2):549–56.
- [17] Graham CH, Forsdike J, et al. Hypoxia-mediated stimulation of carcinoma cell invasiveness via upregulation of urokinase receptor expression. *Int J Cancer*. 1999 Feb 9;80(4):617–23.
- [18] Büchler P, Reber HA, et al. Transcriptional regulation of urokinase-type plasminogen activator receptor by hypoxia-inducible factor 1 is crucial for invasion of pancreatic and liver cancer. *Neoplasia*. 2009 Feb;11(2):196–206.
- [19] Johnson RW, Sowder ME, et al. Hypoxia and Bone Metastatic Disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Aug;15(4):231–8.
- [20] Yoshino I, Kometani T, et al. Induction of epithelial-mesenchymal transition-related genes by benzo[a]pyrene in lung cancer cells. *Cancer*. 2007 Jul 15;110(2):369–74.
- [21] Reilly TM, Greenplate G, et al. Tissue plasminogen activator-induced secretion of type-1 plasminogen activator inhibitor in cultured human fibroblasts. *Thromb Res*. 1989 Sep 1;55(5):619–25.
- [22] Wilkins-Port CE, Ye Q, et al. TGF-beta1 + EGF-initiated invasive potential in transformed human keratinocytes is coupled to a plasmin/MMP-10/MMP-1-dependent collagen remodeling axis: role for PAI-1. *Cancer Res*. 2009 May 1;69(9):4081–91.
- [23] Armendáriz-Borunda J, Rincón AR, et al. Fibrogenic polymorphisms (TGF-beta, PAI-1, AT) in Mexican patients with established liver fibrosis. Potential correlation with pirfenidone treatment. *J Investig Med*. 2008 Oct;56(7):944–53.
- [24] Wang H, Zhang Y, et al. PAI-1 deficiency reduces liver fibrosis after bile duct ligation in mice through activation of tPA. *FEBS Lett*. 2007 Jun 26;581(16):3098–104.
- [25] Zhang X, Ma Y, et al. Roles of TGF-β/Smad signaling pathway in pathogenesis and development of gluteal muscle contracture. *Connect Tissue Res*. 2015 Feb;56(1):9–17.
- [26] Song X, Thalacker FW, et al. Synergistic and multidimensional regulation of plasminogen activator inhibitor type 1 expression by transforming growth factor type β and epidermal growth factor. *J Biol Chem*. 2012 Apr 6;287(15):12520–8.
- [27] Verrecchia F, Chu ML, et al. Identification of novel TGF-beta /Smad gene targets in dermal fibroblasts using a combined cDNA microarray/promoter transactivation approach. *J Biol Chem*. 2001 May 18;276(20):17058–62.
- [28] Verrecchia F, Vindevoghel L, et al. Smad3/AP-1 interactions control transcriptional responses to TGF-β in a promoter-specific manner. *Oncogene*. 2001 Jun;20(26):3332–40.
- [29] Dennler S, Itoh S, et al. Direct binding of Smad3 and Smad4 to critical TGF beta-inducible elements in the promoter of human plasminogen activator inhibitor-type 1 gene. *EMBO J*. 1998 Jun 1;17(11):3091–100.

- [30] Hua X, Liu X, et al. Synergistic cooperation of TFE3 and Smad proteins in TGF- β -induced transcription of the plasminogen activator inhibitor-1 gene. *Genes Dev.* 1998 Oct 1;12(19):3084–95.
- [31] Schönherr E, Järveläinen HT, et al. Effects of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta 1 on the synthesis of a large versican-like chondroitin sulfate proteoglycan by arterial smooth muscle cells. *J Biol Chem.* 1991 Sep 15;266(26):17640–7.
- [32] Romarís M, Bassols A, et al. Effect of transforming growth factor-beta 1 and basic fibroblast growth factor on the expression of cell surface proteoglycans in human lung fibroblasts. Enhanced glycanation and fibronectin-binding of CD44 proteoglycan, and down-regulation of glypican. *Biochem J.* 1995 Aug 15;310 (Pt 1):73–81.
- [33] Dadlani H, Ballinger ML, et al. Smad and p38 MAP kinase-mediated signaling of proteoglycan synthesis in vascular smooth muscle. *J Biol Chem.* 2008 Mar 21;283(12):7844–52.
- [34] Margadant C, Sonnenberg A. Integrin-TGF-beta crosstalk in fibrosis, cancer and wound healing. *EMBO Rep.* 2010 Feb;11(2):97–105.
- [35] Chen Y, Blom IE, et al. CTGF expression in mesangial cells: involvement of SMADs, MAP kinase, and PKC. *Kidney Int.* 2002 Oct;62(4):1149–59.
- [36] Yuan W, Varga J. Transforming growth factor-beta repression of matrix metalloproteinase-1 in dermal fibroblasts involves Smad3. *J Biol Chem.* 2001 Oct 19;276(42):38502–10.
- [37] Wang S, Hirschberg R. BMP7 antagonizes TGF- β -dependent fibrogenesis in mesangial cells. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2003 May 1;284(5):F1006–13.
- [38] Lu X, Jin E-J, et al. Opposing roles of TGF β and BMP signaling in prostate cancer development. *Genes Dev.* 2017 Dec 1;31(23–24):2337–42.
- [39] Andreassen SM, Berg LC, et al. mRNA expression of genes involved in inflammation and haemostasis in equine fibroblast-like synoviocytes following exposure to lipopolysaccharide, fibrinogen and thrombin. *BMC Veterinary Research.* 2015 Jun 27;11(1):141.
- [40] Bueno M, Salgado S, et al. Urokinase-type plasminogen activator gene therapy in liver cirrhosis is mediated by collagens gene expression down-regulation and up-regulation of MMPs, HGF and VEGF. *J Gene Med.* 2006 Nov;8(11):1291–9.
- [41] Salgado S, Garcia J, et al. Liver cirrhosis is reverted by urokinase-type plasminogen activator gene therapy. *Mol Ther.* 2000 Dec;2(6):545–51.
- [42] Yeh C-C, Chang S-F, et al. Shear stress modulates macrophage-induced urokinase plasminogen activator expression in human chondrocytes. *Arthritis Research & Therapy.* 2013 Apr 18;15(2):R53.
- [43] Marinissen MJ, Gutkind JS. G-protein-coupled receptors and signaling networks: emerging paradigms. *Trends Pharmacol Sci.* 2001 Jul;22(7):368–76.
- [44] Klemm S, Zimmermann S, et al. Bcl10 and Malt1 control lysophosphatidic acid-induced NF-kappaB activation and cytokine production. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Jan 2;104(1):134–8.
- [45] Grabiner BC, Blonska M, et al. CARMA3 deficiency abrogates G protein-coupled receptor-induced NF- κ B activation. *Genes Dev.* 2007 Apr 15;21(8):984–96.
- [46] Matsumoto R, Wang D, et al. Phosphorylation of CARMA1 plays a critical role in T Cell receptor-mediated NF-kappaB activation. *Immunity.* 2005 Dec;23(6):575–85.
- [47] Sommer K, Guo B, et al. Phosphorylation of the CARMA1 linker controls NF-kappaB activation. *Immunity.* 2005 Dec;23(6):561–74.
- [48] Mahanivong C, Chen HM, et al. Protein kinase C alpha-CARMA3 signaling axis links Ras to NF-kappa B for lysophosphatidic acid-induced urokinase plasminogen activator expression in ovarian cancer cells. *Oncogene.* 2008 Feb 21;27(9):1273–80.
- [49] Pustilnik TB, Estrella V, et al. Lysophosphatidic acid induces urokinase secretion by ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res.* 1999 Nov;5(11):3704–10.
- [50] Li H, Ye X, et al. Signaling mechanisms responsible for lysophosphatidic acid-induced urokinase plasminogen activator expression in ovarian cancer cells. *J Biol Chem.* 2005 Mar 18;280(11):10564–71.
- [51] Ding F, Wang J, et al. Osteopontin stimulates matrix metalloproteinase expression through the nuclear factor-kB signaling pathway in rat temporomandibular joint and condylar chondrocytes. *Am J Transl Res.* 2017;9(2):316–29.
- [52] Mussbacher M, Salzmann M, et al. Cell Type-Specific Roles of NF- κ B Linking Inflammation and Thrombosis. *Front Immunol.* 2019;10:85.
- [53] Higgins SP, Tang Y, et al. TGF- β 1/p53 signaling in renal fibrogenesis. *Cell Signal.* 2018 Mar;43:1–10.
- [54] Samarakoon R, Higgins SP, et al. The TGF- β 1/p53/PAI-1 Signaling Axis in Vascular Senescence: Role of Caveolin-1. *Biomolecules.* 2019 Aug 3;9(8):E341.
- [55] Gifford CC, Tang J, et al. Negative regulators of TGF- β 1 signaling in renal fibrosis; pathological mechanisms and novel therapeutic opportunities. *Clin Sci (Lond).* 2021 Jan 29;135(2):275–303.
- [56] Rabeian R, Boshtam M, et al. Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 as a Regulator of Fibrosis. *J Cell Biochem.* 2018 Jan;119(1):17–27.
- [57] Cheng R-H, Wang Y-P, et al. Genetic Susceptibility and Protein Expression of Extracellular Matrix Turnover-Related Genes in Oral Submucous Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 30;21(21):E8104.
- [58] Higgins CE, Tang J, et al. TGF- β 1-p53 cooperativity regulates a profibrotic genomic program in the kidney: molecular mechanisms and clinical implications. *FASEB J.* 2019 Oct;33(10):10596–606.
- [59] Santibanez JF. Urokinase Type Plasminogen Activator and the Molecular Mechanisms of its Regulation in Cancer. *Protein Pept Lett.* 2017;24(10):936–46.
- [60] Samarakoon R, Higgins PJ. The Cytoskeletal Network Regulates Expression of the Profibrotic Genes PAI-1 and CTGF in Vascular Smooth Muscle Cells. *Adv Pharmacol.* 2018;81:79–94.
- [61] Hemmati M, Yousefi B, et al. Importance of Heme Oxygenase-1 in Gastrointestinal Cancers: Functions, Inductions, Regulations, and Signaling. *J Gastrointest Cancer.* 2021 Jun;52(2):454–61.

- [62] Hamid S, Rhaleb IA, et al. Role of Kinins in Hypertension and Heart Failure. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020 Oct 28;13(11):E347.
- [63] Carmona P, Mendez N, et al. The Role of Clock Genes in Fibrinolysis Regulation: Circadian Disturbance and Its Effect on Fibrinolytic Activity. *Front Physiol*. 2020;11:129.
- [64] Liu JA, Walton JC, et al. Disruptions of Circadian Rhythms and Thrombolytic Therapy During Ischemic Stroke Intervention. *Front Neurosci*. 2021;15:675732.

Acceptance for editing: 2021-12-29
Acceptance for publication: 2021-12-29

Correspondence address:

Michał Nohawica
e-mail: michal.nohawica1@gmail.com

Stan zdrowia jamy ustnej pacjentów z chorobami neurodegeneracyjnymi

Oral health in patients with neurodegenerative diseases

Katedra i Klinika Chirurgii Stomatologicznej i Periodontologii,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Department of Dental Surgery and Periodontology, Poznan University of Medical Sciences, Poland

DOI: <http://dx.doi.org/10.20883/df.2021.14>

STRESZCZENIE

Choroby neurodegeneracyjne prowadzą nie tylko do zaburzenia czynności ruchowych i poznawczych, ale także mają wpływ na zdrowie jamy ustnej. Istnieją liczne dowody na powiązanie zapalenia przyzębia z chorobą Alzheimera. Przewlekły stan zapalny w przyzębiu może mieć wpływ na inicjowanie zmian zapalnych w układzie nerwowym. Zaburzenia psychiczne i ruchowe występujące w tych chorobach, zwłaszcza w zaawansowanych stadiach, powodują pogorszenie higieny, a co za tym idzie zwiększają ryzyko próchnicy i chorób przyzębia. U tej grupy pacjentów częściej mogą również występować zaburzenia w stawie skroniowo-żuchwowym oraz kserostomia.

Słowa kluczowe: choroby neurodegeneracyjne, zapalenie przyzębia, kserostomia.

ABSTRACT

Neurodegenerative diseases not only lead to impaired motor and cognitive functions, but also affect oral health. There is ample evidence to link periodontitis with Alzheimer's disease. Chronic inflammation in periodontium can influence the initiation of inflammatory changes in the nervous system. Mental and motor disorders occurring in these diseases, especially in advanced stages, worsen hygiene, and thus increase the risk of caries and periodontal disease. In this group of patients, disorders in the temporomandibular joint and xerostomia may also be more common.

Keywords: neurodegenerative diseases, periodontitis, xerostomia.

Wstęp

Choroby neurodegeneracyjne to niejednorodna grupa zaburzeń, które charakteryzują się postępującą degeneracją struktury i funkcji ośrodkowego układu nerwowego lub obwodowego układu nerwowego. Są to choroby nieuleczalne, prowadzące do stopniowej degeneracji i/lub obumierania komórek nerwowych. Skutkiem są problemy z poruszaniem się (ataksja) lub obniżenie sprawności umysłowej (demencja). Do chorób neurodegeneracyjnych należą przede wszystkim choroba Alzheimera i Parkinsona, ale również choroba prionowa, stwardnienie zanikowe boczne, choroba Huntingtona czy stwardnienie rozsiane.

Choroby neurodegeneracyjne

Choroba Alzheimera (AD) jest najczęstszym rodzajem demencji dotykającym osoby starsze. Choroba ta charakteryzuje się postępującą degeneracją w centralnym i obwodowym układzie nerwowym

prowadzącą do postępującej utraty pamięci i upośledzenia funkcji poznawczych [1]. Ponieważ liczba osób starszych stale rośnie, wraz z tym częstotliwość występowania AD. Znane są dwie formy AD: rodzinna i sporadyczna. Ta ostatnia forma jest najczęstsza, stanowiąc około 95% przypadków, ale jej przyczyna nie została ostatecznie wyjaśniona. Obie formy mają identyczne neuropatologiczne cechy charakterystyczne, którymi są nagromadzenia hiperfosforylowanego białka tau tworzącego spletki neurofibrylarne wewnątrz komórek nerwowych i obecność zewnątrzkomórkowych złogów amyloidu beta (A β), zwanych „blaszkami amyloidowymi” [2].

Choroba Parkinsona (PD) jest drugim co do częstości występowania zaburzeniem neurodegeneracyjnym. Charakteryzuje się obecnością wewnątrzkomórkowych inkluzji, zwanych ciałkami Lewy'ego składających się głównie z α -synukleiny i zwyrodnieniem komórek w istocie czarnej, które

powodują objawy ruchowe i pozaruchowe. Główne objawy motoryczne obejmują drżenie spoczynkowe, spowolnienie ruchowe, sztywność i niestabilność postawy, a rozpoznanie wymaga obecności co najmniej dwóch z tych objawów, w połączeniu z początkową asymetrią objawów i dobrą odpowiedzią na lewodopę. Objawy pozaruchowe występują u ponad 90% pacjentów na wszystkich etapach i obejmują dysfunkcje neuropsychiatryczne i autonomiczne, takie jak: depresja, lęk, apatia, zaburzenia funkcji poznawczych i snu, objawy czuciowe, zmęczenie i ból [3]. Objawy motoryczne nie ograniczają się jedynie do tułowia i kończyn, ale mogą również występować w obrębie ustno-twarzowym. Zaburzenia ruchowe w okolicy ustno-twarzowej obejmują: dysfagię, dysfunkcję żucia, dyskinezę ustno-twarzową i ustno-żuchwową dystonię. Ponadto w odniesieniu do zdrowia jamy ustnej potencjalnie upośledzona zręczność rąk i palców może utrudniać codzienną higienę [4].

Choroba Huntingtona (HD) jest przewlekłą neurodegeneracyjną chorobą wywołaną przez mutację polegającą na wystąpieniu zwiększonej liczby kopii trzech nukleotydów CAG w genie IT15. W konsekwencji powstaje nieprawidłowe poliglutaminowe białko Htt, które nieodwracalnie uszkadza neurony, głównie w jądrach podstawy mózgu. Chorobę Huntingtona dziedziczy się autosomalnie dominująco i cechuje ją wysoki stopień penetracji. Objawy kliniczne HD dotyczą zaburzeń ruchowych, funkcji poznawczych, zachowania i emocji [5].

Stwardnienie rozsiane (SM) to przewlekła, neurodegeneracyjna, zapalna i demielinizacyjna choroba ośrodkowego układu nerwowego (OUN), która uszkadza osłonki mielinowe, oligodendrocyty, a także komórki nerwowe i aksony. Charakteryzuje się stopniowym i postępującym ograniczaniem zdolności funkcjonalnych, prowadzącym w konsekwencji do niepełnosprawności. Pierwsze objawy choroby występują zwykle między 20 a 40 rokiem życia, dlatego SM jest uważane za najczęstszą przyczynę niepełnosprawności u młodszych osób. Główna przyczyna SM pozostaje niezidentyfikowana, ale uważa się, że jest to choroba autoimmunologiczna [6].

Zapalenie przyzębia a choroba Alzheimerera

Zapalenie przyzębia jest przewlekłą chorobą zapalną, zapoczątkowaną przez Gram-ujemne bakterie, które wywołują reakcję immunologiczną gospodarza prowadzącą do uszkodzenia przyzębia. Zapalenie przyzębia wpływa nie tylko na jamę ustną, ale także wywołuje ogólnoustrojowe zapalenie o niskim stopniu nasilenia poprzez uwalnianie cyto-

kin prozapalnych i inwazję periopatogenów, takich jak *Porphyromonas gingivalis* wraz z ich składnikami (np. lipopolisacharydem i flageliną) do krążenia ogólnoustrojowego. Cytokiny prozapalne, takie jak TNF α , IL-1, INF- γ i PGE2, obecne są w dużych stężeniach w tkankach kieszonek przyzębnych, stanowiąc źródło, z którego mogą zostać uwolnione do krążenia ogólnoustrojowego. Z tego powodu zapalenie przyzębia stanowi ważny czynnik ryzyka dla patologii, takich jak choroby układu krążenia, infekcje dróg oddechowych, cukrzyca i choroby nerek, co potwierdza wiele badań [7].

Oprócz wywoływania ogólnoustrojowego zapalenia, coraz więcej dowodów wskazuje, że zapalenie przyzębia wywołuje przewlekłe stany zapalne związane z aktywacją mikrogleju, komórek odpornościowych mózgu, co jest określane jako zapalenie układu nerwowego [2, 8, 9]. Zapalenie układu nerwowego jest kluczowym patogenezycznym łącznikiem między zapaleniem przyzębia a zaburzeniami neurodegeneracyjnymi. Można wyróżnić trzy biologiczne mechanizmy, dzięki którym zapalenie przyzębia może powodować zapalenie w układzie nerwowym:

- › Obwodowe cytokiny prozapalne związane z zapaleniem przyzębia komunikują się z mózgiem drogą nerwową, humoralną i komórkową.
- › Bakterie lub cząsteczki periopatogenów mogą bezpośrednio zaatakować mózg poprzez krwionoś lub przez nerwy czaszkowe.
- › Komunikacja między bakteriami lub ich cząsteczkami a rezydującym w mózgu mikroglejem może zachodzić poprzez opony mózgowo-rdzeniowe.

Możliwe współwystępowanie zapalenia przyzębia i choroby Alzheimerera (AD) wskazały badania kliniczne porównujące obecność zapalenia przyzębia u osób z i bez AD. W jednym z tych badań opisano związek między poziomami cytokin zapalnych u pacjentów z AD i zapaleniem przyzębia, co sugeruje, że zapalenie przyzębia może być związane z wystąpieniem, progresją i nasileniem AD [10]. Podobne wyniki opisano, badając poziom przeciwciał IgG przeciwko bakteriom związanym z zapaleniem przyzębia, obserwując coraz częstsze występowanie i progresję AD wśród pacjentów z wysokim poziomem przeciwciał w surowicy [11]. W innym badaniu, w którym oceniano głębokość sondowania i kliniczny poziom przyczepu, kliniczne parametry choroby przyzębia były znacznie gorsze w grupach chorych na AD w porównaniu z osobami bez AD [1].

Nagromadzenie złogów amyloidu β (A β) w mózgu jest jedną z głównych cech charakte-

rystycznych dla choroby Alzheimera (AD). Kolejne badanie wykazało związek między chorobami przyzębia a powstawaniem złogów amyloidu beta (A β) w mózgu. Dane te są zgodne z wcześniejszymi badaniami na zwierzętach pokazującymi, że obwodowe zapalenie lub infekcje zwiększają akumulację A β w mózgu [12].

Wydaje się, że zakażenie *P. gingivalis* i obecność jego lipopolisacharydu (LPS) jest blisko związane z rozwojem sporadycznej formy AD. Badania wykazują związek przyczynowo-skutkowy między infekcją *P. gingivalis* a rozwojem charakterystycznego obrazu zmian w mózgu myszy i upośledzenia funkcji poznawczych poprzez zapalenie układowe i śródmózgowe [2].

Choroby jamy ustnej w chorobach neurodegeneracyjnych

Dostępna literatura wykazuje, że w porównaniu z grupami kontrolnymi, pacjenci z chorobą Parkinsona na ogół mają mniejszą liczbę zębów, więcej ubytków próchnicowych, gorszy stan przyzębia, wyższe potrzeby leczenia periodontologicznego, więcej subiektywnych trudności z przeżuwaniami i połykaniem, częściej zgłaszają dyskomfort związany z protezą, mają trudności z otwieraniem ust [3, 4, 13, 14]. Badania na grupie chorych w populacji portugalskiej wykazały wysoką frekwencję chorób dziąseł i przyzębia, a 1/3 badanych miała umiarkowane lub zaawansowane zapalenie przyzębia [15]. Badania na populacji tajwańskiej wykazały powiązanie między zapaleniem przyzębia a wystąpieniem choroby Parkinsona [16].

Dotychczas przeprowadzono kilka badań z różną metodologią, które oceniały stan zdrowia dziąseł chorych na SM. Nie znaleziono statystycznych różnic między badanymi pacjentami z SM a zdrowymi osobnikami. Analiza stanu przyzębia w populacji hiszpańskiej wykazała, że około jedna trzecia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym ma zdrowe dziąsła [17]. W jednym z badań wykazano asocjacje między SM i przewlekłym zapaleniem przyzębia w grupie kobiet [18].

W niedawnym badaniu Hatipoglu i wsp. oceniano związek między różnymi stanami niepełnosprawności pacjentów z SM, zgodnie z Rozszerzoną Skalą Niepełnosprawności (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*) oraz stanem jamy ustnej. Autorzy ci stwierdzili, że pacjenci z większą niepełnosprawnością fizyczną mieli większą liczbę brakujących zębów, wyższy wskaźnik płytki nazębnej i indeksy dziąsłowe oraz większe głębsze kieszenie przyzębne niż pacjenci z mniejszą niepełnosprawnością fizyczną [19].

Pacjenci z PD mogą mieć trudności w utrzymaniu higieny jamy ustnej z powodu kilku czynników: zaburzeń motorycznych, apatii, depresji i demencji. Wraz z postępem choroby często od opiekuna lub członka rodziny zależy wzięcie odpowiedzialności za higienę jamy ustnej, ponieważ pacjent z zaawansowaną chorobą Parkinsona nie może już dłużej samodzielnie prawidłowo o nią dbać [20].

W badaniach irańskich wskaźnik PUWZ nie różnił się istotnie między pacjentami ze stwardnieniem rozsianym a grupą kontrolną [21]. Jednak liczba zębów z próchnicą oraz zębów utraconych była znacznie wyższa u chorych na SM niż u osób zdrowych. Podobne wyniki zostały również zgłoszone przez Santa Eulalia-Troisfontaines i wsp. oraz Kovac i wsp. [17, 22]. Z kolei McGrother i wsp. stwierdzili znacznie wyższe wyniki wskaźnika PUWZ u pacjentów z SM w porównaniu ze zdrowymi, a także liczba zębów wypełnionych i brakujących była również wyższa u pacjentów niż w grupie kontrolnej [23].

W badaniach Saft i wsp. 42 uczestników z chorobą Huntingtona (HD) oceniono według Ujednoliconej Skali Oceny Choroby Huntingtona. Stan uzębienia oceniano za pomocą wskaźnika PUWZ a higienę wg wskaźnika płytki nazębnej wg Silness-Loe. W porównaniu z grupą kontrolną pacjenci z HD wykazali znacznie więcej zębów z próchnicą, a także wyższe wskaźniki płytki nazębnej. Większe upośledzenie motoryczne i funkcjonalne pacjentów prowadzi do pogorszenia stanu uzębienia ze względu na mniejsze możliwości utrzymania prawidłowej higieny jamy ustnej [24].

Zaburzenia żucia oraz dysfunkcja stawu skroniowo-żuchwowego w chorobach neurodegeneracyjnych

Zaburzenia skroniowo-żuchwowe (TMD) definiuje się jako zbiór objawów klinicznych dysfunkcji żuchwy z bólem lub bez bólu spowodowanych przez uszkodzenie morfologicznej lub funkcjonalnej integralności układu skroniowo-żuchwowego. TMD ma wieloczynnikową etiologię i jest związany ze zmianami czynności mięśniowej, zaburzeniami postawy, a także nawykami parafunkcyjnymi, takimi jak obgryzanie paznokci i zaciskanie zębów, które powodują nadpobudliwość mięśniową i mikrourazy w stawie skroniowo-żuchwowym.

Niedostateczna kontrola osiowa i ruchy żuchwy spowodowane postępem objawów motorycznych u chorych na PD wskazują, że takie osoby są podatne na rozwój zaburzeń skroniowo-żuchwowych (TMD). Według dostępnej literatury głównymi oznakami i objawami TMD u osoby

z PD są: bóle mięśniowo-powięziowe, bruksizm, ograniczone otwarcie ust, przemieszczenie krążka stawowego z redukcją i asymetria w rozkładzie kontaktów okluzyjnych. Badania dotyczące wpływu na zdrowie jamy ustnej wykazały ujemną korelację między umiarkowanym i ciężkim stadium choroby a wpływem na codzienne czynności chorych [25, 26].

Danesh-Saini i wsp. w ocenie klinicznej 500 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym u 88,6% z nich zaobserwowali objawy ustno-twarzowe. Występowały u nich następujące objawy: zaburzenia skroniowo-żuchwowe (58,2%), dyzartria (42,1%), dysfagia (26,6%), porażenie twarzy (19%) i nerwoból nerwu trójdzielnego (7,9%). Znacząca korelacja z objawami ustno-twarzowymi była stwierdzona u pacjentów z dłuższym czasem trwania choroby (>7 lat) w porównaniu z pacjentami chorującymi krócej [27].

W badaniu przeprowadzonym przez Kovac i wsp. 82% procent badanych z SM miało co najmniej jeden objaw dysfunkcji narządu żucia w porównaniu z 24% przypadków w zdrowej grupie kontrolnej. Pacjenci z SM częściej zgłaszali ból podczas otwierania ust, trudności z otwieraniem ust, a także odgłosy w stawie niż w grupie kontrolnej [22].

Kserostomia

Zmniejszone wydzielanie śliny może powodować problemy ze zdrowiem jamy ustnej, takie jak: uszkodzenia tkanek miękkich, próchnica zębów, kandydoza i choroby przyzębia. Badania potwierdzają, że pacjenci z chorobą Parkinsona często zgłaszają problem z suchością jamy ustnej [4]. Kserostomia może być wywołana lekami, znanych jest już nawet kilkaset leków mogących mieć działanie kserogenne. Leki, które najczęściej wywołują suchość w ustach to: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, antycholinergiczne, beta-blokery i leki przeciwhistaminowe. Pacjenci z PD często cierpią na objawy niemotoryczne, takie jak zaburzenia psychiatryczne czy układu moczowego, które mogą wymagać leczenia lekami kserogennymi [28].

Badania na populacji irańskiej wykazały, że pacjenci z SM mieli znacząco niższy przepływ śliny niż w zdrowej grupie kontrolnej [21]. Podobnie, w swoich ostatnich badaniach Cockburn i wsp. wykazali, że kserostomia była najczęstszym efektem ubocznym leków stosowanych w leczeniu SM i powiązanych problemów, do których należą zaburzenia smaku, dysfagia, owrzodzenie jamy ustnej i zapalenie zatok [29].

Podsumowanie

Pacjenci z chorobami neurodegeneracyjnymi wymagają szczególnej opieki ze strony lekarzy dentyistów ze względu na wysokie ryzyko powstania zaburzeń w obrębie jamy ustnej. Zaburzenia te głównie wynikają z postępującego wraz z chorobą upośledzenia funkcji motorycznych i poznawczych, prowadzącego do utraty możliwości utrzymania prawidłowej higieny. Literatura wskazuje na liczne powiązania między tymi chorobami a zapaleniem przyzębia, zwłaszcza w przypadku choroby Alzheimerera. Ogólnoustrojowy wpływ przewlekłego stanu zapalnego, jakim jest zapalenie przyzębia, na procesy neurodegeneracyjne wymaga dalszych badań.

Oświadczenia

Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w autorstwie oraz publikacji pracy.

Źródła finansowania

Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

Piśmiennictwo

- [1] Martande SS, Pradeep AR, Singh SP, Kumari M, Suke DK, Raju AP, et al. Periodontal health condition in patients with Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2014;29(6):498–502.
- [2] Singhrao SK, Olsen I. Assessing the role of Porphyromonas gingivalis in periodontitis to determine a causative relationship with Alzheimer's disease. *J Oral Microbiol.* 2019;11(1).
- [3] Ribeiro GR, Campos CH, Garcia RCMR. Oral health in elders with Parkinson's disease. *Braz Dent J.* 2016;27(3):340–4.
- [4] Van Stiphout MAE, Marinus J, Van Hilten JJ, Lobbezoo F, De Baat C. Oral Health of Parkinson's Disease Patients: A Case-Control Study. *Parkinsons Dis.* 2018;2018.
- [5] Sołtan W, Gołębiowska E, Limon J. Choroba Huntingtona – trzy punkty widzenia Huntington Disease – three points of view. *Forum Med Rodz.* 2011;108–14.
- [6] Waubant E, Lucas R, Mowry E, Graves J, Olsson T, Alfredsson L et al. Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(9):1905–22.
- [7] Liccardo D, Cannavo A, Spagnuolo G, Ferrara N, Cittadini A, Rengo C et al. Periodontal disease: A risk factor for diabetes and cardiovascular disease. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences.* 2019.
- [8] Sochocka M, Zwolińska K, Leszek J. The Infectious Etiology of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15(7):996–1009.
- [9] Teixeira FB, Saito MT, Matheus FC, Prediger RD, Yamada ES, Maia CSF et al. Periodontitis and Alzheimer's disease: A possible comorbidity between oral

- chronic inflammatory condition and neuroinflammation. *Front Aging Neurosci.* 2017;9(OCT):1–9.
- [10] Cestari JAF, Fabri GMC, Kalil J, Nitrini R, Jacob-Filho W, de Siqueira JTT et al. Oral Infections and Cytokine Levels in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Compared with Controls. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2016 Jun 7;52(4):1479–85. Available from: <https://www.medra.org/serve/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-160212>
- [11] Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2012;8(3):196–203.
- [12] Kamer AR, Pirraglia E, Tsui W, Rusinek H, Vallabhajosula S, Mosconi L et al. Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2015 Feb;36(2):627–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25491073>.
- [13] Woo HG, Chang Y, Lee JS, Song TJ. Association of Tooth Loss with New-Onset Parkinson's Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Parkinsons Dis.* 2020;2020.
- [14] Nakayama Y, Washio M, Mori M. Oral health conditions in patients with Parkinson's disease. *J Epidemiol.* 2004;14(5):143–50.
- [15] Machado V, Domingos J, Godinho C. Parkinson's Disease, Periodontitis and Patient-Related Outcomes: A Cross-Sectional Study. 1–11.
- [16] Chen CK, Wu YT, Chang YC. Periodontal inflammatory disease is associated with the risk of Parkinson's disease: A population-based retrospective matched-cohort study. *Peer J.* 2017;2017(8):1–14.
- [17] Eulalia-Troisfontaines E, Martínez-Pérez E-M, Miegimolle-Herrero M, Pozo P. Oral health status of a population with multiple sclerosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;17:e223–7.
- [18] Sheu J-J, Lin H-C. Association between multiple sclerosis and chronic periodontitis: A population-based pilot study. *Eur J Neurol.* 2013;20.
- [19] Hatipoglu H, Canbaz Kabay S, Gungor Hatipoglu M, Ozden H. Expanded Disability Status Scale-Based Disability and Dental-Periodontal Conditions in Patients with Multiple Sclerosis. *Med Princ Pract.* 2016;25(1):49–55.
- [20] Hanaoka A, Kashihara K. Increased frequencies of caries, periodontal disease and tooth loss in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2009;16:1279–82.
- [21] Mortazavi H, Akbari M, Sahraian MA, Jahromi AA, Shafiei S. Salivary profile and dental status of patients with multiple sclerosis. *Dent Med Probl.* 2020;57(1):25–9.
- [22] Kovac Z, Uhac I, Buković D, Cabov T, Kovacevic Pavić D. Oral health status and temporomandibular disorders in multiple sclerosis patients. *Coll Antropol.* 2006;29:441–4.
- [23] MCGrother C, Dugmore C, Phillips M, Raymond N, Garrick P, Baird W. Multiple sclerosis, dental caries and fillings: A case-control study. *Br Dent J.* 1999;187:261–4.
- [24] Saft C, Andrich JE, Müller T, Becker J, Jackowski J. Oral and dental health in Huntington's disease – an observational study. *BMC Neurol.* 2013;13.
- [25] Silva TV de A, Coriolano M das GW de S, Lins CC dos SA. Temporomandibular joint dysfunction in Parkinson's Disease: an integrative literature review. *Rev CEFAC.* 2017;19(5):702–11.
- [26] Da Costa Silva PF, Biasotto-Gonzalez DA, Motta LJ, Silva SM, Mesquita Ferrari RA, Santos Fernandes KP et al. Impact in oral health and the prevalence of temporomandibular disorder in individuals with parkinson's disease. *J Phys Ther Sci.* 2015;27(3):887–91.
- [27] Danesh-Sani SA, Rahimdoost A, Soltani M, Ghiyasi M, Haghdoost N, Sabzali-Zanjankhah S. Clinical assessment of orofacial manifestations in 500 patients with multiple sclerosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Feb 1;71(2):290–4.
- [28] Zlotnik Y, Balash Y, Korczyn A, Giladi N, Gurevich T. Disorders of the Oral Cavity in Parkinson's Disease and Parkinsonian Syndromes. *Parkinsons Dis.* 2015;2015:379482.
- [29] Cockburn N, Pateman K, Taing MW, Pradhan A, Ford PJ. Managing the oral side-effects of medications used to treat multiple sclerosis. *Aust Dent J.* 2017;62(3):331–6.

Zaakceptowano do edycji: 2022-01-26
Zaakceptowano do publikacji: 2022-01-26

Adres do korespondencji:
Maciej Raczkowski
e-mail: maciej.raczkowski@op.pl



Wpływ użytkowania systemów podgrzewania tytoniu (Heated Tobacco Products – GLO, IQOS) na stan tkanek jamy ustnej – przegląd piśmiennictwa

Influence of the use of Heated Tobacco Products – GLO, IQOS, on the condition of oral tissues – literature review

Zakład Anatomii Prawidłowej, Instytut Biostrukturalnych Podstaw Nauk Medycznych,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
*Department of Correct Anatomy, Institute of Biostructural Foundations of Medical Sciences,
Poznan University of Medical Sciences, Poland*

DOI: <http://dx.doi.org/10.20883/df.2021.17>

STRESZCZENIE

Rośnie popularność systemów papierosów elektronicznych. Ich sprzedawcy zachwalają najnowszą technologię heat-and-burn jako lepszą alternatywę dla tradycyjnych papierosów. Celem pracy jest wykazanie wpływu HTP na kondycję tkanek przyzębia na podstawie analizy najświeższych doniesień naukowych. Zostały już przeprowadzone pierwsze badania udowadniające negatywny wpływ GLO i IQOS na zdrowie jamy ustnej oraz opisujące zmniejszenie mikrokrążenia i niedotlenienie tkanek przyzębia użytkowników systemów podgrzewających tytoń. Przytoczone prace wykazały negatywny wpływ na stan tkanek jamy ustnej oraz ogólne zdrowie pacjenta.

Słowa kluczowe: IQOS, GLO, system podgrzewania tytoniu, choroby przyzębia, choroby jamy ustnej.

ABSTRACT

Electronic cigarettes are becoming more and more popular. Their vendors advertise the latest heat-and-burn technology as a better alternative to traditional cigarettes. The aim of this study is to demonstrate the influence of HTP on the condition of periodontal tissues based on the analysis of the latest scientific reports. The first studies proving the negative impact of GLO and IQOS on oral health and describing the reduction of microcirculation and hypoxia of periodontal tissues in users of tobacco heating systems have already been carried out. The cited studies have shown a negative impact on the condition of the oral tissues and the general health of the patient.

Keywords: IQOS, GLO, smoking, tobacco heating system, periodontal diseases, oral cavity diseases.

Wstęp

Na całym świecie zauważyć możemy tendencję odchodzenia od tradycyjnego palenia papierosów na rzecz systemów podgrzewania tytoniu (1). Jest to technologia występująca na rynku od stosunkowo niedługiego czasu, jednak od samego początku zastanawiający jest jej wpływ na stan tkanek przyzębia, dlatego powstają coraz to nowe publikacje, które punktują powstały system odpowiednimi wskaźnikami (2). W pracy lekarza dentystry często możemy spotkać się z pytaniami dotyczącymi wpływu HTP (Heated Tobacco Products) na stan naszego przyzębia. Co odpowiadać? Badania wydają się być dość jednoznaczne. Coraz częściej notuje się przypadki sięgania przez młodych ludzi po wyroby tytoniowe (3). Naukowcy są zgodni

co do ich szkodliwego wpływu na stan jamy ustnej (4–6), jak i na cały organizm (7–9). W odpowiedzi na malejący popyt standardowych wyrobów tytoniowych producenci szukają nowych rozwiązań, które nie będą kojarzone z utartymi w społeczeństwie stereotypami dotyczącymi papierosów (10–12). Do jednych z bardziej popularnych form możemy zaliczyć systemy do podgrzewania tytoniu (GLO, IQOS), o czym świadczy ich znaczący udział w sprzedaży produktów tytoniowych (13). Podgrzewacz tytoniu to urządzenie rozgrzewające specjalne tytoniowe wkłady do temperatury 350°C w technologii heat-not-burn. Należy je różnić od waporyzatorów, które rozgrzewają i odparowują w temperaturze 100–250°C e-liquid. Producenci zachwalają cechy podgrzewaczy ty-

toniu, takie jak zmniejszony nieprzyjemny zapach, brak dymu, małe, poręczne opakowanie oraz nieustannie podkreślają korzyść zdrowotną wynikającą z przerzucenia się z tradycyjnych papierosów na podgrzewacze tytoniu. Dynamiczny rozwój branży ma niemniej odzwierciedlenie w zdrowiu użytkowników, czego powodem z pewnością są substancje chemiczne znajdujące się w wyrobach (14). Mimo tego po estetyczne i gadżeciarskie systemy sięga coraz większa liczba osób (15,16). Celem pracy jest porównanie przeprowadzonych badań i analiz, celem określenia następstw zdrowotnych w obrębie jamy ustnej w przypadku długoczasowego stosowania systemów podgrzewających tytoń.

Materiały i metody

Przeprowadzono wyszukiwanie publikacji w bazach PubMed i Google Scholar. W trakcie wyszukiwania zastosowano słowa-klucze: "tobacco heating systems GLO and IQOS", "index assessment", "Effect of IQOS and GLO" oraz określono przedział czasowy od 2020 do 2021 roku. Znaleziono 10 artykułów naukowych, spośród których wybrano 3 publikacje. Wyselekcjonowane piśmiennictwo odpowiada założeniom i tematowi pracy.

Wyniki

W latach 2017-2019 przedsiębiorstwo Philips Morris Products S.A. (Phillips Morris International to producent IQOS) zasponsorowało pierwsze w tej kategorii badania kliniczne przeprowadzone na 172 Japończykach (17). Do badania wyselekcjonowano wieloletnich palaczy, powyżej 30 roku życia, którzy palili co najmniej 10 papierosów dziennie przez co najmniej 5 lat; z chorobą przyzębia, która w tym badaniu była definiowana jako obecność kieszonek o głębokości powyżej 4 mm przy ponad 30% zębów. Wykluczeni byli pacjenci, którzy w określonych ramach czasowych podejmowali leczenie periodontologiczne oraz chorzy na choroby ogólne. Wszyscy pacjenci byli poddani zachowawczemu leczeniu periodontologicznemu, czyli skaliniowi i/lub kiretażowi. Pacjenci podzieleni byli na grupy: osoby, które przez kolejne pół roku paliły bez zmian papierosy, osoby, które paliły głównie IQOS oraz osoby, które paliły zarówno tradycyjne papierosy, jak i IQOS. Następnie oceniane były liczne wskaźniki, które miały udowodnić przewagę IQOS nad tradycyjnymi papierosami w kategorii zdrowia jamy ustnej. Oceny dokonywali lekarze dentyści lub higienistki stomatologiczne, którzy nie wiedzieli do jakiej grupy należy badany przez nich pacjent. Pomimo bardzo szeroko zakrojonej

diagnostyki trudno znaleźć wśród surowych danych, udostępnionych przez firmę PMI, wyraźnych dowodów na bezpieczniejsze dla zdrowia użytkowanie IQOS względem tradycyjnych papierosów. Podczas półrocznej obserwacji pacjentów nie ma istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami ani w głębokości kieszonek, ani w ilości płytki nazębnej, ani we wskaźniku GI, ani w żadnym innym istotnym dla oceny zdrowia jamy ustnej parametrze. Szczególnie zastanawiające jest to, że czasem lepsze wartości wskaźników przypisywane były pacjentom z grupy kontynuującej palenie klasycznych papierosów. Zauważono jedynie dwukrotny spadek ilości aktywnych ubytków próchnicowych u grupy palaczy IQOS względem tradycyjnych papierosów. U palaczy IQOS spadło także stężenie CEMA (2-cyanoethyl mercapturic Acid), pełnego NNAL (Concentrations of Total 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol) i NEQ (Concentrations of Urinary Nicotine Equivalents) w moczu, co może sugerować mniejszą szkodliwość rakotwórczą podgrzewaczy tytoniu.

Ilchysyn M. P. i wsp. w swoim badaniu, które przeprowadzane było w Zakładzie Stomatologii Leczniczej Lwowskiego Narodowego Uniwersytetu Medycznego im. Danylo Halytsky'ego doszli do podobnych wniosków (18). Zostało to potwierdzone badaniami klinicznymi na blisko 100 osobach, z czego połowa była użytkownikami systemów podgrzewania tytoniu od dłuższego czasu, a drugą część stanowiły osoby niezależne od nikotyny. Na samym początku, każdy z pacjentów został kompleksowo wyleczony zachowawczo, pouczony w kwestii instruktażu higieny jamy ustnej oraz otrzymał zestaw niezbędny do utrzymania zdrowego przyzębia oraz tkanek zębów. Przez kolejne miesiące, na regularnych wizytach, mierzone były wskaźniki zapalenia przyzębia oraz rozwoju próchnicy. Rezultaty badania wykazały, że korzystanie przez pacjentów z systemów podgrzewania tytoniu GLO i IQOS stanowi negatywny czynnik, który podwyższa intensywność próchnicy, obniża odporność na zachorowanie na próchnicę, sprzyja pogorszeniu higieny jamy ustnej i powoduje rozwój zapalnych i dystroficzno-zapalnych chorób tkanek przyzębia oraz pogarsza ich przebieg. Mimo, że całe badanie zostało przeprowadzone na niewielkiej grupie pacjentów, to jego wynik skłania do przemyślenia wpływu opisanych systemów na jamę ustną oraz zachęca do prowadzenia dalszych badań w tym temacie.

Ciekawe obserwacje odnośnie wpływu palenia na mikrokrążenie mieli T.M. Popova i wsp. (19). W swojej pracy autorzy skupili się na wpływie syste-

mów podgrzewania tytoniu na naczynia śródbłonna naczyniowego poprzez oznaczenie poziomu azotanów, azotynów, S-nitrozotoli i endoteliny-1 w ślinie palących nastolatków podzielonych na 3 grupy, tj. niepalący, użytkujący HTP od 2 lat oraz użytkujący HTP od 3 lat. Poziomy azotanów i azotynów w ślinie zmierzono za pomocą testu Griessa, takiego jak wskaźnik produkcji NO. S-nitrozotole w ślinie mierzono spektrofotometrycznie, natomiast poziom endoteliny-1 w ślinie - zestawem ELISA. Co ciekawe, całą grupę badanych stanowiła młodzież w przedziale 14-17 lat, której organizm cechuje się dużymi zdolnościami regeneracyjnymi. Pomimo to, w badaniu wskaźniki grup II i III były niższe (odpowiednio) 1,41 i 2,36 razy niż w grupie I. Badający założyli, że zmniejszenie stężenia azotanów i azotynów w ślinie wiąże się z niskim poziomem S-nitrozotoli, które służą jako osąd ilości uwalnianego tlenku azotu (NO). Spadek azotanów i azotynów jest związany z hamowaniem śródbłonkowej syntazy NO, a co za tym idzie zmniejszeniem mikrokrążenia krwi i dalszym jej niedotlenieniem. Można także zwrócić uwagę na różnice w wynikach między grupą II i III, która pozwala wnioskować, że wskaźniki wypadają tym mniej optymistycznie, im dłuższy jest czas użytkowania HTP.

Podsumowanie

Jednym z haseł reklamowych producentów urządzeń typu Heat-not-burn jest zapewnienie o dostarczeniu maksymalnych doznań smakowych przy mniejszym ryzyku rozwinięcia chorób związanych z paleniem. Niemniej bezsprzeczną kwestią pozostaje, że wszystkie te produkty służą wzajemnemu dostarczaniu nikotyny do organizmu. Przedstawione przez nas wyniki jasno pokazują, że HTP (Heated Tobacco Product) ma szkodliwy wpływ na tkanki przyzębia, porównywalny niestety z tradycyjnymi papierosami. Pamiętać należy, że system ten jest stosunkowo nowy, lecz już zauważalna jest korelacja jego szkodliwości z długością użytkowania. Mylne złudzenie braku szkodliwości HTP oraz jego bezwonność (względem tradycyjnego palenia) skłania pacjentów do częstszego sięgania po preparaty tytoniowe w ciągu dnia, co z kolei znacznie pogarsza wskaźniki stanu przyzębia i w efekcie prowadzi do wielu schorzeń jamy ustnej. Dodatkowo atrakcyjne opakowanie, gadżeciarska nowość i intensywne reklamowanie, zwiększa ryzyko, że po te produkty tytoniowe sięgną klienci, którzy nie byli wcześniej palaczami, a grupą szczególnie narażoną jest młodzież. Z pewnością niezbędne jest przeprowadzenie dalszych badań, ale dotychczas przeprowadzone nie napawają optymizmem

i przeczą argumentom przytaczanym przez sprzedawców i producentów HTP, jakoby ich systemy miałyby mieć znacząco mniejszą szkodliwość aniżeli tradycyjne papierosy.

Oświadczenia

Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w autorstwie oraz publikacji pracy.

Źródła finansowania

Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

Piśmiennictwo

- [1] Tompkins CNE, Burnley A, McNeill A, Hitchman SC. Factors that influence smokers' and ex-smokers' use of IQOS: a qualitative study of IQOS users and ex-users in the UK; 2021.
- [2] Genco RJ. Current View of Risk Factors for Periodontal Diseases. *J Periodontol.* 1996.
- [3] Krzysztofek A, Borcuch A. Nowe konteksty w nauce XXI wieku. 165.
- [4] Zalewska P, Radwan-Oczko M. Physiological and pathological tongue conditions – the role of endogenous and exogenous factors. *Med Ogólna Nauki o Zdrowiu.* 2021.
- [5] Kotsakis GA, Javed F, Hinrichs JE, Karoussis IK, Romanos GE. Impact of cigarette smoking on clinical outcomes of periodontal flap surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. 2015.
- [6] Sørensen Wound healing and infection in surgery: the pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, nicotine replacement therapy: a systematic review. 2012.
- [7] Krawczyk P, Ramlau R, Błach J, Kieszko R, Roszkowski-Ślisz K, Kucharczyk T, i in. Czynniki ryzyka i profilaktyka pierwotna raka płuca. Leczenie chorych uzależnionych od palenia tytoniu. 2021.
- [8] Ltd I-IB. Czy codzienne palenie tytoniu przez dorosłych mężczyzn wpływa na masę ciała? 2018.
- [9] Bobrowski K, Ostaszewski K, Pisarska A. Mental health of Warsaw middle school students. *Mokotow Study 2004–2016;* 2021.
- [10] Król K. Ocena motywacji do rzucenia palenia u pacjentów z POChP. *Assessment of motivation to quit smoking in patients with COPD.* 2020.
- [11] Uzależnienie od papierosów i możliwości zwalczania nałogu tytoniowego. *Kardas. Pneumonologia Polska.*
- [12] Wójcik A. Wybrane czynniki wpływające na zachowania prozdrowotne związane z paleniem papierosów wśród studentów kierunków medycznych i niemedycznych w Krakowie. 2021.
- [13] Effect of IQOS introduction on cigarette sales: evidence of decline and replacement | *Tobacco Control.* 2021.
- [14] Chmielewski J. Substancje chemiczne w e-papierosach i ich wpływ na zdrowie człowieka. 2020.
- [15] Moric Milovanovic B, Solaja D. Analysis of tobacco industry attractiveness. Case of Croatia. 2020.

- [16] Han MA. Ability to Purchase Tobacco Products and Smoking Behavior of Cigarettes, E-cigarettes, and Heated Tobacco Products in Korean Adolescents. 2021.
- [17] Pouly S, Ng WT, Benzimra M, Soulan A, Blanc N, Zanetti F, i in. Effect of Switching to the Tobacco Heating System Versus Continued Cigarette Smoking on Chronic Generalized Periodontitis Treatment Outcome: Protocol for a Randomized Controlled Multicenter Study. 2021.
- [18] Lviv Danylo Halytskyi National Medical University. 69, Pekarskaya St. Features of the Influence of Tobacco Heating Systems on the Oral Tissues Condition. 2020.
- [19] Popova TM, Nakonechna OA, Tishchenko OV, Kryvenko LS. The vascular endothelium function indicators in oral liquid of iqos smoking adolescents. 2021.

Zaakceptowano do edycji: 2022-01-26
Zaakceptowano do publikacji: 2022-01-26

Adres do korespondencji:

Krystian Matusz, kmatusz@ump.edu.pl

Leczenie ortodontyczne z wykorzystaniem ekstrakcji zęba siecznego żuchwy – opis przypadku

Orthodontic treatment with a mandibular incisor extraction – case report

¹ Studenckie Koło Naukowe Ortopedii Szczękowej i Ortodoncji,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
*Students Scientific Circle of Maxillofacial Orthopaedics and Orthodontics,
Poznan University of Medical Sciences, Poland*

² Katedra i Klinika Ortopedii Szczękowej i Ortodoncji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Department of Maxillofacial Orthopaedics and Orthodontics, Poznan University of Medical Sciences, Poland

DOI: <http://dx.doi.org/10.20883/df.2021.10>

STRESZCZENIE

W leczeniu ortodontycznym często wykorzystywane są metody ekstrakcyjne, w tym ekstrakcji jednego z zębów siecznych w żuchwie. Częstość ich wykonywania zależy od przekonań klinicystów i zmienia się na przestrzeni lat. Celem pracy jest przedstawienie efektu końcowego po terapii ortodontycznej nieletniego pacjenta z wykorzystaniem ekstrakcji jednego zęba siecznego w żuchwie. Prezentowany przypadek ukazuje możliwość pomyślnego wyeliminowania stłoczenia w odcinku przednim dolnego łuku z wykorzystaniem ekstrakcji jednego z dolnych zębów siecznych.

Słowa kluczowe: ekstrakcja, leczenie ortodontyczne, stłoczenie.

ABSTRACT

Extraction methods are often used in orthodontic treatment, including extraction of one of the mandibular incisors. The incidence depends on the beliefs of clinicians and varies over time. The aim of the study is to present the final effect of orthodontic therapy with extraction of a lower incisor of a juvenile patient. The presented case demonstrates the possibility of successful eliminaton of anterior crowding in the lower arch by extracting one of the mandibular incisors.

Keywords: extraction, orthodontic treatment, crowding.

Wstęp

Metoda leczenia ortodontycznego poprzez ekstrakcję jednego z siekaczy żuchwy może być oceniana jako złoty środek między ekstrakcją zębów przedtrzonowych a terapią nieekstrakcyjną, czyli ekspansją. Weintraub i wsp. [1989] przeprowadzili ankietę, która ukazała, iż w kilku praktykach w Stanach Zjednoczonych średnio 2,1% pacjentów było leczonych za pomocą ekstrakcji jednego z siekaczy w żuchwie. Metody ekstrakcyjne ogółem mają szerokie zastosowanie w leczeniu ortodontycznym, mając swoich zwolenników i przeciwników. Proffit [1994] zbadał powszechność ekstrakcji zębów w różnych segmentach na przestrzeni 40 lat (1953–1993) i stwierdził znaczną rozpiętość w kolejnych pięcioleciach od 28–76% w porównaniu z terapią nieekstrakcyjną, jednakże ekstrakcje jednego z sie-

kaczy w żuchwie były stosowane rzadko. W 2018 roku opisano, iż spośród 92 pacjentów leczonych z ekstrakcją jednego z siekaczy w żuchwie, u 62 pacjentów wykonano je z powodu stłoczenia [Suleman i wsp., 2018]. Ekstrakcja siekaczy w żuchwie w leczeniu ortodontycznym jest przeprowadzana u coraz młodszych pacjentów [Hwang i wsp., 2018, Singh i wsp., 2018].

Celem pracy jest przedstawienie efektu końcowego po terapii ortodontycznej z wykorzystaniem ekstrakcji jednego zęba siecznego w żuchwie.

Opis przypadku

Pacjent nieletni płci męskiej jest pod opieką Poradni Ortopedii Szczękowej i Ortodoncji Uniwersyteckiego Centrum Stomatologii i Medycyny Specjalistycznej. W wywiadzie rodzice podali,

iż wyrzynanie zębów mlecznych nastąpiło o czasie jednakże w wyniku urazu doszło do utraty czterech mlecznych górnych zębów siecznych. Początkowo u pacjenta zastosowano aparat ortodontyczny jednoszczękowy górny z 4 zębami. W wieku 13 lat w badaniu zewnątrzustnym stwierdzono zachowanie symetrii twarzy; długość odcinków twarzy górnego, środkowego i dolnego wynosiła odpowiednio 44 mm, 62 mm, 61 mm; kompetencja warg zachowana; profil wypukły; bródka warg górna i dolna przed polem biometrycznym; fałd wargowo-bródkowy pogłębiony. Stwierdzono brak objawów patologii ze strony stawu skroniowo-żuchwowego. W badaniu wewnątrzustnym widoczna obustronna I klasa Angle'a, obustronna I klasa kłowa; wychylenie zębów siecznych w gór-

nym i dolnym łuku zębowym; distorotacja zęba 12, mezjorotacja 31, 41, stłoczenie zębów siecznych w odcinku dolnym. Wykonano dokumentację fotograficzną (**rycina 1**) i radiologiczną (**rycina 2**) oraz analizę modeli diagnostycznych (**rycina 3**). Na podstawie analizy cefalometrycznej wg Segnera i Hasunda stwierdzono I klasę szkieletową, a ortopantomogram ukazał obecność zawiązków zębów ósmych, prawidłowo upowietrznione zatoki oraz prawidłową budowę kłykci stawowych. Oceniono dojrzałość szkieletową metodą Lamparskiego na fazę IV. Z analizy wskaźników ortodontycznych obliczanych na podstawie modeli diagnostycznych wynikało, że jest brak miejsca w łuku dolnym; wskaźnik Boltona dla dolnego przedniego odcinka wynosił 77,7%.

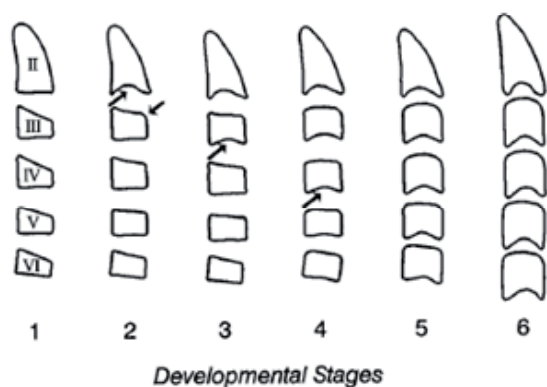


Rycina 1. Pacjent przed leczeniem: dokumentacja fotograficzna zewnątrz- i wewnątrzustna

Figure 1. Pre-treatment intra-oral and extra-oral photographs



	Wartość pomiaru	Średnia	SD/zasięg normy
SNA	84,8	82,0	3,0
SNB	82,6	80,0	3,0
ANB	2,2	2,0	2,0
SNPg	85,0	81,0	3,0
NSBa	125,9	132,0	4,0
GntgoAr	116,6	122,0	7,0
NL-NSL	2,4	8,0	4,0
ML-NSL	24,8	28,0	5,0
ML-NL	22,4	20,0	7,0
H	9,6	9,0	3,0



Rycina 2. Dokumentacja radiologiczna przed leczeniem: ortopantomogram; telerentgenogram z wynikami analizy cefalometrycznej wg Segnera i Hasunda oraz wyeksponowana część kręgów szyjnych i schemat sześciu stopni dojrzałości szkieletowej kręgów szyjnych [Franchi i wsp., 2000]

Figure 2. Pre-treatment radiological documentation: orthopantomogram; lateral cephalogram with cephalometric results according Segner-Hasund analysis and the exposed part of the cervical vertebrae with the diagram of six stages of skeletal maturity of the cervical vertebrae [Franchi et al., 2000]



Rycina 3. Modele diagnostyczne wykonane przed leczeniem
Figure 3. Pre-treatment dental casts

Podjęto leczenie aparatami stałymi, których celem było zwiększenie kąta międzysiecznego i nosowo-wargowego; ustawienie siekaczy w prawidłowej pozycji; wyrównanie i uszeregowanie łuków zębowych. Przebieg leczenia obejmował ekstrakcję zęba 31, terapię aparatem stałym cienkołukowym w łuku górnym prowadzono przez okres 28 miesięcy, a w łuku dolnym przez okres 22 miesięcy. Po zakończonym leczeniu pacjent otrzymał stałą retencję w łuku dolnym na zębach od 41 do 31.

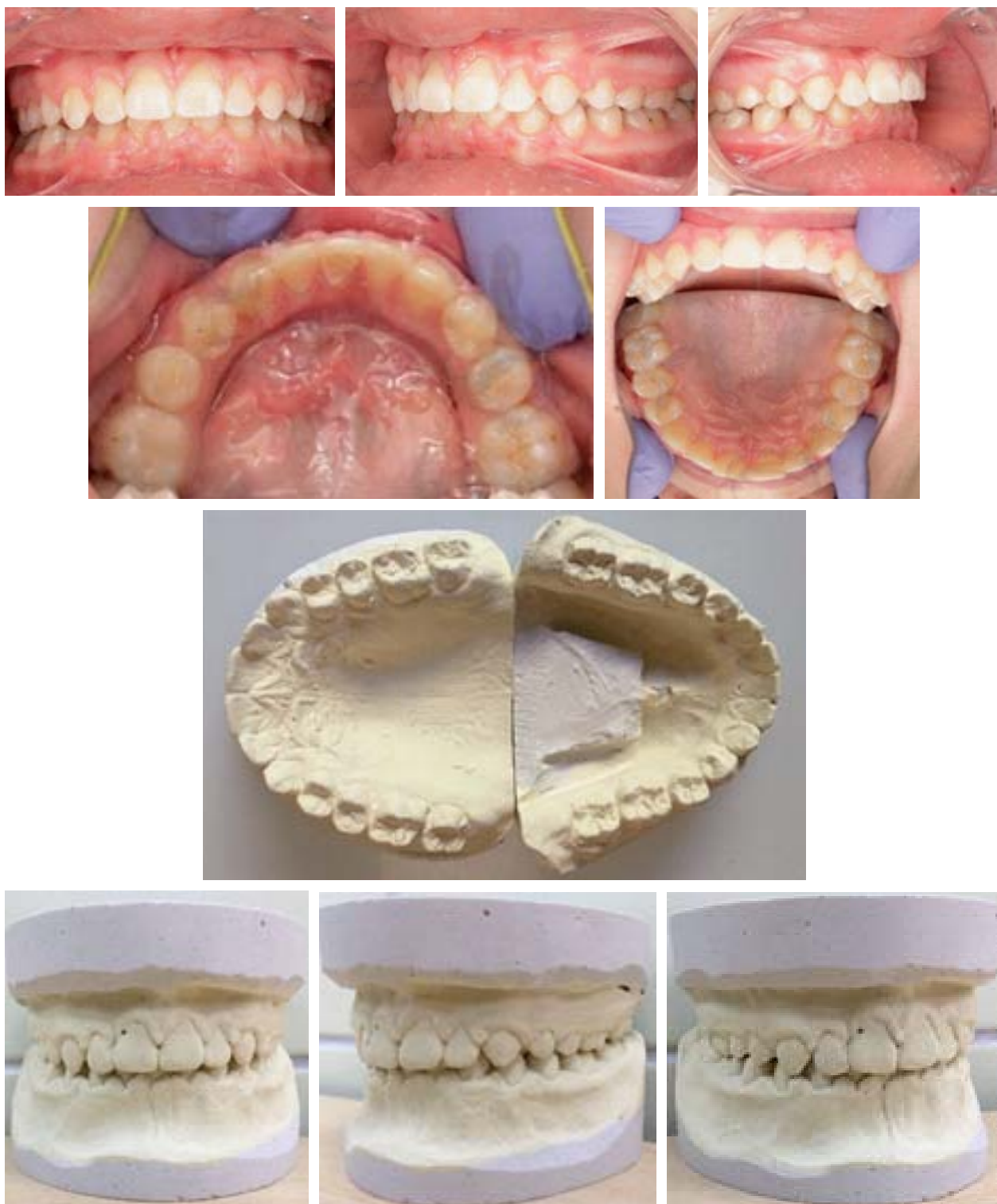
Dyskusja

Terapia ortodontyczna osób młodych powinna być poprzedzona oceną dojrzałości szkieletowej przed rozpoczęciem terapii. Franchi [2000] zbadał, iż pomiędzy stadium CVS III a CVS IV następuje szczyt najintensywniejszego wzrostu całkowitej długości żuchwy, a pomiędzy CVS IV a CVS V – znaczne spowolnienie. Wiek kostny opisanego pacjenta oznaczono przed rozpoczęciem terapii jako CVS IV. Sugeruje to, iż nie należało oczekiwać zwiększenia podłoża kostnego, a tym samym przestrzeni dla „rozładowania” stłoczenia w dolnym łuku. W takiej sytuacji ekstrakcja jednego z siekaczy umożliwiła zredukowanie nadmiaru materiału zębowego w dolnym łuku (w odcinku przednim), na który

wskazywał obliczony wskaźnik Boltona dla odcinka przedniego, który wyniósł 77,7% (>77,2%).

Ochoa i Nanda [2004] podają zaś, iż intensywny wzrost żuchwy u osób płci męskiej trwa aż do 22. roku życia. Może to wskazywać, iż stała retencja, którą otrzymał pacjent po terapii ekstrakcyjnej w dolnym łuku, mogła być niezbędna aż do pełnoletności.

W przypadkach opisywanych w literaturze podawane są różne czynniki wpływające na wybór siekacza żuchwy w terapii ekstrakcyjnej, najczęściej jednak są to stłoczenia zębów. Agarwal i Gupta [2016] opisali przypadek 14-letniej pacjentki z umiarkowanym stłoczeniem w żuchwie, przy czym ząb 31 znajdował się poza łukiem, co klasyfikowało go w najwyższym stopniu do ekstrakcji spośród innych zębów siecznych żuchwy. Takie ułożenie zęba poza łukiem oceniane jest jako niekorzystne w aspekcie jakości i ilości tkanek kostnych przyzębia w tej okolicy, stąd częsta decyzja o jego ekstrakcji. Czasami decyzja o ekstrakcji dolnego zęba siecznego dotyczy wad poprzednich, w których ekstrakcję zęba poprzedza przechylenie dojęzykowe planowanego do ekstrakcji zęba siecznego w żuchwie. Vilhjamssona [2019] opisał metodę ekstrakcji siekacza żuchwy, która była poprzedzona celowym wychyleniem



Rycina 4. Zdjęcia wewnątrzustne i modele diagnostyczne po zakończonej terapii
Figure 4. Post-treatment intraoral photographs and dental casts

zęba poza łuk zębowy z wykorzystaniem aparatu stałego w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa pozabiegowego obniżenia brodawek międzyczębowych i powstania czarnych trójkątów. Autor ten podkreślał, że metodą tą osiągnie się najlepszy rezultat u osób w wieku poniżej 20. roku życia.

Wnioski

Prezentowany przypadek ukazuje, iż możliwe jest pomyślnie wyeliminowanie stłoczenia w odcinku przednim dolnego łuku u pacjentów z I klasą Angle'a z wykorzystaniem ekstrakcji jednego z siekaczy żuchwy.

Oświadczenia

Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w autorstwie oraz publikacji pracy.

Źródła finansowania

Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

Piśmiennictwo

- [1] Weintraub JA, Vig PS, Brown C, Kowalski CJ. The prevalence of orthodontic extractions. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1989;96(6):462–466.
- [2] Proffit WR. Forty-year review of extraction frequencies at a university orthodontic clinic. *Angle Orthod.* 1994;64(6):407–414.
- [3] Suleman S, Khan WU, Yousafzai IK, Shafique S, Gul T. Various reasons of mandibular incisor extraction in orthodontic patients. *Pakistan Orthod J.* 2018;10(2):111–115.
- [4] Hwang S, Kim I, Jang W, Choi YJ, Chung CJ, Kim KH. A 15-year follow up of an orthodontic treatment including a lower incisor extraction and keeping the maxillary canine–premolar transposition. *Angle Orthod.* 2019;89(5):812–826.
- [5] Singh H, Kapoor P, Sharma P, Maurya RK, Mittal T, Bhagat DK. Treatment of a severe tooth size-arch length discrepancy using rapid maxillary expansion and mandibular incisor extraction: An unconventional combination approach. *J Indian Orthod Soc.* 2019;53(1):69–76.
- [6] Franchi L, Baccetti T, McNamara Jr JA. Mandibular growth as related to cervical vertebral maturation and body height. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2000;118(3):335–340.
- [7] Ochoa BK, Nanda RS. Comparison of maxillary and mandibular growth. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2004;125(2):148–159.
- [8] Agarwal L, Gupta A. Atypical therapeutic extraction in orthodontics (mandibular incisor extraction): A case report. *Int J Oral Health Dent.* 2016;2(4):260–264.
- [9] Vilhjálmsón G, Zermeno JP, Proffit WR. Orthodontic treatment with removal of one mandibular incisor: Outcome data and the importance of extraction site preparation. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2019;156(4):453–463.

Zaakceptowano do edycji: 29-12-2021
Zaakceptowano do publikacji: 29-12-2021

Adres do korespondencji:

Karolina Łukaszewicz
e-mail: karolinalukaszewicz123@gmail.com

Profesor Geoffrey Shaw – wspomnienie

In memory of Professor Geoffrey Shaw

Katedra i Klinika Chirurgii Stomatologicznej i Periodontologii,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Chair and Department of Dental Surgery and Periodontology, Poznan University of Medical Sciences, Poland

Dnia 22 stycznia 2022 zmarł były członek Rady Naukowej Dental Forum, nasz wieloletni Nauczyciel i Przyjaciel, pan profesor Geoffrey Shaw, DDs, PhD. Miał 95 lat. Z nadzwyczajnym taktem i dyskretnie korygował, gdy jeszcze było trzeba, polskie prace pisane w języku angielskim i ich streszczenia, a czasem, cicho wzdychając pisał je po prostu od nowa. Był pisarzem i wspaniałym kronikarzem epoki wplatając swój bogaty życiorys angielskiego dżentelmena w interesująca wersję podróźniczej, historycznej fantastycznej prozy. „A Palette of Colours”, „The circle around Harradine”, „46 Pagoda Road” dedykowane Ojcu i innym członkom Rodziny Geoffa i jeszcze dwie wydała Polihymnia w Lublinie w latach 2018–2021. Ostatnią, piątą książkę dedykowaną żonie, ukończył kilka dni przed śmiercią.

W życiu zawodowym był kierownikiem Katedry Stomatologii Zachowawczej na Uniwersytecie w Birmingham, nauczycielem akademickim i kierownikiem stomatologicznych poradni uniwersyteckich, a także dziekanem w Irbidzie i Birmie. Nauczał również w Jeddah w Arabii Saudyjskiej. Miał czwórkę fantastycznych i bardzo kochanych dzieci. Korespondował ze swoimi uczniami i kolegami z całego świata. Geoffowi zawdzięczamy optymizm i pomoc we wprowadzeniu nauczania stomatologii w języku angielskim na II Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Studenci znajdowali u pana Profesora doskonałego przewodnika po Poznaniu i meandrach Uczelni, a także doskonałego, dowcipnego a czasem nieco krytycznego przewodnika po medycynie bardzo wysoko stawiającego poprzeczkę. Zmieniał się z łatwością ze starszego kolegi w medyczny autorytet wykładając etykę dla studentów medycyny i stomatologii. Miał niemały wpływ na pozycjonowanie polskiej stomatologii po wejściu do Unii Europejskiej. Uważał, że jest to zawód odrębny, samodzielny i autonomiczny. Popierał pogląd, że stomatologia powinna utworzyć odrębną Izbę Lekarską. Służył pomocą wielu nauczycielom akademickim w przygotowywaniu prac do druku. Ponadto pro-



wadził w naszym Uniwersytecie zajęcia dla lektorów języka angielskiego pomagając im opanować niełatwą nomenklaturę medyczną. Prowadząc zajęcia urozmaicał je żartami i dowcipnymi historjkami, które w medycynie się zdarzają.

Mieszkał w Borówcu pod Poznaniem tworząc wraz z żoną piękny ogród, w którym ambitnie hodował trawnik w stylu angielskim, co było na piaszczystej glebie trudne do osiągnięcia. Był też współautorem projektu architektonicznego domu, w którym zamieszkał i który okazał się przykładowo wygodny. Ogród pielęgnowany z pasją przycią-



ga oko i wycieczki ambitnych ogrodniczek z okolicy. Powiedzenie „jak u Anglika” było miarą oceny ogrodniczych umiejętności mieszkańców Borówca.

Był też zamiłowanym podróżnikiem. W Polsce mieszkał przez trzydzieści lat, od 1992. Cokolwiek robił była w tym pasja, wiedza, umiejętność i takt. Na pustej bałtyckiej plaży budował z dziećmi nie zamki, lecz tamy i przepusty dla młynków kierujących wodę tam, gdzie jest potrzebna. Był dobrym, serdecznym i ciepłym człowiekiem. Miał, nam Polakom, za złe, że nie umiemy docenić w jakim wspaniałym żyjemy kraju. Był tu bardzo szczęśliwy i dumny

z wszystkich naszych osiągnięć. Pokonała Go niewydolność serca.

Profesor Geoffrey Shaw został uhonorowany przez Senat Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu Nagrodą im Antoniego Tomasza Jurasza przyznawaną w uznaniu zasług za wybitne osiągnięcia w rozwoju nauczania w naszym Uniwersytecie medycyny, stomatologii i farmacji w języku angielskim. Panie Profesorze, dziękujemy i żegnamy.

Redakcja, Rada Naukowa
i Czytelnicy DENTAL FORUM

Regulamin przygotowania prac do druku w Dental Forum

1. Czasopismo „Dental Forum” publikuje recenzowane* oryginalne prace naukowe, poglądowe i szkice kliniczne w języku polskim, angielskim lub niemieckim z zakresu stomatologii i pokrewnych dziedzin medycyny. Zamieszcza również sprawozdania oraz streszczenia prac prezentowanych na konferencjach, sympozjach i posiedzeniach naukowych, a także stanowi forum do dyskusji na temat kliniczno-laboratoryjnych zagadnień stomatologicznych.
2. Objętość prac oryginalnych lub poglądowych nie powinna przekraczać 17 stron łącznie ze stroną tytułową, streszczeniem, tekstem właściwym i piśmiennictwem, a w przypadku prac kazuistycznych nie przekraczać 4 stron.
3. Redakcja przyjmuje 2 egzemplarze wydruku komputerowego (z nośnikiem typu pen-drive lub dyskiem CD/DVD — opisaną nazwiskiem autora, tytułem, nazwą pliku), opracowanego za pomocą edytora tekstu Microsoft WORD for WINDOWS z wykorzystaniem 12-punktowej czcionki „Times New Roman”. Tekst powinien być pisany jednostronnie z podwójnym odstępem i marginesem 4 cm szerokości z lewej strony. Należy pisać wyłącznie zwykłą czcionką (tytuły wytłuszczone), bez wyróżnień dużymi literami, bez rozstrzelania, podkreśleń linią ciągłą itp. Wydruk komputerowy powinien również zawierać pełną dokumentację (tabele, ryciny).
4. Tytułowa strona pracy przygotowanej do druku powinna zawierać imiona i nazwiska autorów, polski i angielski tytuł pracy, nazwę kliniki, zakładu lub ośrodka, z którego pochodzi praca, a w dolnej części dokładny adres do korespondencji, telefon i e-mail.

W dalszej kolejności, od drugiej strony począwszy powinno znajdować się streszczenie w języku polskim i angielskim (w pracach oryginalnych — streszczenie strukturalne: wstęp, cel, metody, wyniki — do 300 słów), przedstawiające istotną treść publikacji, a poniżej conajmniej trzy polskie i angielskie hasła indeksowe wg wymogów międzynarodowych indeksów lekarskich (MeSH). Prace oryginalne powinny obejmować wstęp, cel pracy, przedstawienie materiału i metod badania, wyniki i ich omówienie oraz wnioski. W pracach poglądowych zalecany jest podział na rozdziały oraz streszczenie zawierające ok. 150 słów.

5. Piśmiennictwo bezpośrednio związane z pracą, zapisane w systemie vancouverkim, ułożone zgodnie z kolejnością cytowań w tekście. Każda pozycja pisana od nowego wiersza powinna zawierać: nazwiska i inicjały (maksymalnie dwa) imion wszystkich autorów, tytuł pracy, tytuł czasopisma (w skrócie), rok, tom, numer, strony początkowa i końcowa, wg następującego wzoru:

[1] Black WB. Surgical obturation using a gated prosthesis. *J Prosthet Dent.* 1992;68(2):339–342.

[2] Spiechowicz E, Kucharski Z. Ocena materiału Plastikryl M jako trwałego elastycznego materiału podścielającego. *Prot Stom.* 1994;XLIV(5):261–263.

Powołując się na źródła książkowe należy podać: nazwisko i inicjały imienia autora, tytuł książki, tytuł rozdziału, wydawcę, miejsce i rok wydania, początkową i końcową stronę rozdziału i język źródłowy. Np.:

[3] Smith BG. *Dental crowns and bridges: design and preparation. Occlusal considerations.* ML. Myers-Rochester, New York; 1986. s. 58–77.

6. Ryciny umieszczone na oddzielnych stronach powinny być kolejno ponumerowane cyframi arabskimi na odwrocie zgodnie z kolejnością, z jaką pojawiają się w tekście. Zdjęcia kolorowe lub czarno-białe w formacie 9 × 13 cm załączyć w kopercie z nazwiskiem autora i tytułem pracy. Podpisy pod rycinami należy umieścić w języku polskim i angielskim na osobnej stronie. Materiał ilustracyjny można także przygotować: w formacie JPG lub TIFF — dla skanów oraz PDF lub CorelDraw dla wykresów.
7. Tabele oznaczone cyframi arabskimi zgodnie z cytowaniem w tekście powinny być umieszczone na oddzielnych stronach. Numerację tabeli, podpis i ew. objaśnienia umieszczać nad nią.
8. Skróty wg przyjętych standardów powinny być używane wyłącznie w tekście, podobnie jak wyjaśnione (rozwinęte) przez autorów skróty własne.
9. Warunkiem przyjęcia pracy do druku jest oświadczenie autora, że praca nie została opublikowana, ani też złożona do druku w innym wydawnictwie. Praca pochodząca z zakładu naukowego lub innej placówki powinna posiadać zgodę kierownika na jej opublikowanie.
10. Redakcja wymaga pisemnego oświadczenia od autorów publikacji potwierdzającego rzetelność i uczciwość prezentowanych wyników badań, które przeciwdziałają przypadkom „ghostwriting” i „guest authorship”. Oświadczenie powinno zawierać: procentowy wkład poszczególnych autorów w powstanie publikacji z podaniem ich afiliacji oraz kontrybucji (informacji kto jest autorem koncepcji, założeń, metod itd.), informację o źródłach finansowania, wkładzie instytucji naukowo-badawczych, stowarzyszeń i innych podmiotów (financial disclosure).
11. Redakcja zastrzega sobie prawo wprowadzenia koniecznych poprawek stylistycznych, zmniejszenia objętości lub nieumieszczenia nadesłanych materiałów — wg uznania Kolegium Redakcyjnego. Zastrzega sobie także prawo do publikowania pracy w określonym przez redakcję terminie.
12. Maszynopisy zakwalifikowane do publikacji wraz z recenzjami pozostają w dokumentacji redakcji.
13. Prace należy przesłać na adres:

Redakcja DENTAL FORUM Collegium Stomatologicum Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Bukowska 70, 60-812 Poznań

* Zasady recenzowania publikacji w Dental Forum: http://www.dentalforum.ump.edu.pl/download/DF2012_zasady_recenzowania_pl.doc

Formularz recenzenta Dental Forum: http://www.dentalforum.ump.edu.pl/download/DF2012_formularz_recenzenta.doc

Guidelines for preparing manuscripts for The Dental Forum

1. The Dental Forum publishes, in Polish and English, original, peer-reviewed*, research and clinical science articles, case reports and literature reviews in the field of stomatology and related areas of medicine, as well as reports on and abstracts of papers presented at conferences or symposia. The journal serves as a forum for discussion on clinical and technical issues in dentistry.
2. Articles should be no longer than 17 pages (including the first page, abstract, main text and references) for original research or clinical science articles and literature reviews. Case reports should be no longer than 4 pages.
3. The Editorial Council accepts 2 hard copies of the manuscript and an electronic file of the article on a USB pen-drive or CD/DVD disc, labelled with the title, author and file name. It should be edited with Microsoft WORD for WINDOWS, printed on one side of the paper, double-spaced, in 12-point Times New Roman, and have a 4 cm margin on the left. Only roman type and standard letter spacing may be used (titles in bold type) without capitalised emphasising, underlining, etc. Hard copies of the manuscript should also include the complete documentation of the work to be published (tables, figures, etc).
4. The front page of the article prepared for publication should include the forenames and surnames of the authors, the title in Polish and English, the name of the institution or department where it was written. Accurate mailing and e-mail addresses should be put at the bottom of the page together with contact phone numbers. The second and subsequent pages should present the abstract in Polish and English (a structured abstract of no more than 300 words for original articles), describing the main topic of the paper. A minimum of 3 key words, in accordance with internationally approved glossaries of medical terms (MeSH), should be typed in a paragraph below the abstract.

Original articles should include an introduction, a statement of the problem, a description of the material and methods used, a presentation of and comment on the results, and conclusions. For literature reviews, a 150-word abstract divided into sections is preferred.

5. Only those references that relate directly to the present study may appear in the reference list and should be listed in Vancouver system, in order of their mention in the text. Journal references should be typed in separate lines and indicate the surnames and initials (maximum of two) of all authors, the title of the article, the journal name (abbreviated), the year, the volume and issue numbers, the inclusive page numbers of the publication, as shown below:

[1] Black WB. Surgical obturation using a gated prosthesis. *J Prosthet Dent.* 1992;68(2):339–342.

[2] Spiechowicz E, Kucharski Z. Ocena materiału Plastakryl M jako trwałego elastycznego materiału podścielającego. *Prot Stom.* 1994;XLIV(5):261–263.

When citing books, the following should be supplied: the surname and initial of the author, the title of the book and chapter, the publisher, the year and place of publication, the inclusive page numbers of the chapter consulted, and language. For example:

[3] Smith BG. Dental crowns and bridges: design and preparation. Occlusal considerations. ML. Myers-Rochester, New York; 1986. s. 58–77.

6. Figures should be submitted on separate pages and marked with Arabic numerals on the reverse side, in the order in which they appear in the text. Photographic prints (9 × 13 cm, black and white or colour) should be enclosed in an envelope bearing the author's surname and the title of the article. Figure captions should be provided in Polish and English on a separate page. Illustrations may also be prepared as scans in .jpg or .tif format or in CorelDraw.
7. Tables marked with Arabic numerals in the order in which they are mentioned in the text should be placed on separate pages. Captions, table numbers and possible explanations should be located above them.
8. Only standard abbreviations and the author's own abbreviations (with the full forms provided when first mentioned) should be used in the text.
9. The manuscript may be published on condition that it is accompanied by a statement indicating that the author has not published the article previously and has not offered it for publication elsewhere. Publishing permission must be obtained from the head of the institution where the article was written.
10. The authors provide a written statement that the findings presented in their work are accurate and reliable, which aims to prevent ghostwriting and guest authorship. The statement presents the affiliation and the involvement percentage of each author. It also details the author of the concept, hypothesis, method, etc., and describes the source of funding, the contribution of research institutions, associations and others.
11. The Editorial Council reserves the right to correct, if necessary, stylistic errors in the manuscript, to reduce its contents or not to publish the submitted material, according to the decision of the Editorial Committee, and to choose the date of publication.
12. Manuscripts accepted for publication and peer-reviews become the property of the Editorial Council.
13. Send all manuscripts to:

Redakcja DENTAL FORUM Collegium Stomatologicum Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Bukowska 70, 60-812 Poznań, Poland

* Dental Forum peer review guidelines: http://www.dentalforum.ump.edu.pl/download/DF2012_zasady_recenzowania_pl.doc
Dental Forum reviewer assessment form: http://www.dentalforum.ump.edu.pl/download/DF2012_formularz_recenzenta.doc

Uniwersyteckie Centrum Stomatologii i Medycyny Specjalistycznej sp. z o.o.
ul. Bukowska 70, Poznań

Dbamy o piękny i zdrowy uśmiech naszych pacjentów



W ramach świadczonych usług proponujemy:

- świadczenia ogólnostomatologiczne
- świadczenia ogólnostomatologiczne dla dzieci i młodzieży do ukończenia 18. roku życia
- świadczenia ortodontcji dla dzieci i młodzieży
- świadczenia protetyki stomatologicznej
- program ortodontycznej opieki nad dziećmi z wrodzonymi wadami części twarzowej czaszki
- świadczenia protetyki stomatologicznej dla świadczeniobiorców po chirurgicznym leczeniu nowotworów w obrębie twarzoczaszki
- świadczenia chirurgii stomatologicznej i periodontologii
- świadczenia w zakresie chirurgii szczękowo-twarzowej
- świadczenia w zakresie estetyki twarzy

Ponadto do Państwa dyspozycji pozostaje Pracownia Radiologii Stomatologicznej, czynna codziennie od poniedziałku do piątku w godzinach od **7.00** do **20.00**, w której to Państwo możecie wykonać zdjęcia zgodnie z obowiązującym cennikiem.

Centralna Rejestracja czynna jest od poniedziałku do piątku w godzinach od **7.30** do **19.30**, natomiast rejestracja telefoniczna możliwa jest od **poniedziałku do piątku w godzinach od 7.30 do 19.00**, tel.: (61) 854 70 01.

Szczegóły na stronie: www.ucs.poznan.pl

