Uniwersytet Jagielloński

Collegium Medicum

Wydział Lekarski

lek. dent. Joanna Waligóra

Ocena stanu zdrowia jamy ustnej u kobiet w ciąży chorujących na cukrzycę

Praca doktorska

Promotor: prof. dr hab. n. med. Maria Chomyszyn-Gajewska

Pracę wykonano w Katedrze i Zakładzie Periodontologii i Klinicznej Patologii Jamy Ustnej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maria Chomyszyn-Gajewska

Kraków, 2017 rok

Pracę tę dedykuję moim Kochanym Rodzicom.

Składam serdeczne podziękowania
mojemu Promotorowi Pani Prof. dr hab. n. med. Marii Chomyszyn-Gajewskiej
za pomoc i życzliwość okazaną w trakcie powstawania tej pracy
oraz moim najbliższym za wsparcie i cierpliwość,
którymi obdarzali mnie w tym trudnym czasie.

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW 5

1 WSTĘP 7

1.1 STAN ZDROWIA JAMY USTNEJ U KOBIET CIĘŻARNYCH 7

1.2 STAN ZDROWIA JAMY USTNEJ U PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 1 12

1.3 STAN ZDROWIA JAMY USTNEJ U PACJENTEK CIĘŻARNYCH Z CUKRZYCĄ CIĄŻOWĄ I CUKRZYCĄ TYPU 1 16

1.4 ROLA ŚLINY W DIAGNOSTYCE CHORÓB JAMY USTNEJ 20

1.5 METALOPROTEINAZA-9 I JEJ ROLA W CHOROBACH PRZYZĘBIA 21

1.6 STRES OKSYDACYJNY I ANTYOKSYDANTY 24

2 CELE PRACY 27

3 MATERIAŁ I METODY 28

3.1 MATERIAŁ 28

3.2 METODY BADANIA 29

3.2.1 BADANIE PODMIOTOWE 29

3.2.2 BADANIE STOMATOLOGICZNE PRZEDMIOTOWE 29

3.2.2.1 OCENA CHOROBY PRÓCHNICOWEJ 30

3.2.2.2 UBYTKI NIEPRÓCHNICOWEGO POCHODZENIA 31

3.2.2.3 OCENA STANU DZIĄSEŁ, PRZYZĘBIA I BŁONY ŚLUZOWEJ 31

3.2.2.4 OCENA STANU HIGIENY JAMY USTNEJ 35

3.2.3 BADANIE ŚLINY NIESTYMULOWANEJ 35

4 ANALIZA STATYSTYCZNA 40

5 WYNIKI 41

5.1 CHARAKTERYSTYKA GRUPY 41

5.2 WYWIAD STOMATOLOGICZNY 45

5.3 OCENA CHOROBY PRÓCHNICOWEJ 46

5.4 OCENA UBYTKÓW NIEPRÓCHNICOWEGO POCHODZENIA 48

5.5 OCENA STANU DZIĄSEŁ I PRZYZĘBIA 50

5.6 OCENA ZMIAN NA BŁONIE ŚLUZOWEJ 54

5.7 POZIOM METALOPROTEINAZY-9 W ŚLINIE NIESTYMULOWANEJ 54

5.8 POZIOM WYBRANYCH ANTYOKSYDANTÓW W ŚLINIE NIESTYMULOWANEJ 56

5.9 ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY STANEM ZDROWIA JAMY USTNEJ, POZIOMEM METALOPROTEINAZY-9 I WYBRANYCH ANTYOKSYDANTÓW 57

6 DYSKUSJA 60

6.1 CHARAKTERYSTYKA GRUPY 60

6.2 DANE Z WYWIADU STOMATOLOGICZNEGO 60

6.3 STAN ZDROWIA TWARDYCH TKANEK ZĘBÓW 62

6.4 STAN ZDROWIA DZIĄSEŁ I PRZYZĘBIA 64

6.5 ZMIANY NA BŁONIE ŚLUZOWEJ 68

6.6 POZIOM METALOPROTEINAZY-9 (MMP-9) U PACJENTEK CIĘŻARNYCH 69

6.7 POZIOM WYBRANYCH ANTYOKSYDANTÓW U PACJENTEK CIĘŻARNYCH 71

6.8 METALOPROTEINAZA-9 I STRES OKSYDACYJNY 73

6.9 MODELE REGRESJI LOGISTYCZNEJ 73

7 WNIOSKI 82

8 STRESZCZENIE 83

9 SUMMARY 87

PIŚMIENNICTWO 91

WYKAZ TABEL 110

WYKAZ RYCIN 111

ZAŁĄCZNIK NR 1 - AUTORSKI KWESTIONARIUSZ 112

WYKAZ SKRÓTÓW

AAP – Amerykańska Akademia Periodontologiczna (ang. American Academy of Periodontology)

ABTS – 2,2'-azynobis(3-etylobenzotiazolino-6-sulfonian)

ADA – Amerykańskie Towarzystwo Cukrzycowe (ang. American Diabetes Association)

AGE – zaawansowane produkty glikacji (ang. advanced glycation end-products)

API – wskaźnik płytki powierzchni stycznych (ang. Aproximal Plaque Index)

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index)

CAL – pomiar położenia przyczepu łącznotkankowego (ang. Clinical Attachment Level)

CRP – białko C-reaktywne (ang. C reactive protein)

DM – cukrzyca (ang. diabetes mellitus)

DMPO – dimethyl-1-pyrroline-N-oxide

DTNB – 5,5′-dithiobis (2-nitrobenzoic acid)

FGF – czynnik wzrostu fibroblastów (ang. fibroblast growth factor)

FRAP – całkowita zdolność antyoksydacyjna substancji drobnocząsteczkowych (ang. ferric reducing ability of plasma)

GDM – cukrzyca ciążowa (ang. gestational diabetes mellitus)

GI – wskaźnik zapalenia dziąseł (ang. Gingival Index)

GPX – peroksydaza glutationowa (ang. glutathione peroxidase)

GR – reduktaza glutationowa (ang. glutathione reductase)

GSH – glutation (ang. glutathione)

GSSG – utleniony glutation (ang. oxidized glutathione)

HbA1c – hemoglobina glikowana

HPLC – wysokosprawna chromatografia cieczowa (ang. high-performance liquid chromatography)

IL-6 – interleukina-6 (ang. interleukin-6)

MMP – metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (ang. matrix metalloproteinases)

MMP-9 – metaloproteinaza-9 (ang. matrix metalloproteinase-9)

mSBI – zmodyfikowany wskaźnik krwawienia z kieszonki dziąsłowej (ang. Modified Sulcus Bleeding Index)

NADPH – dinukleotyd nitynoamidoadeninowy (ang. nicotinamide adenine dinucleotide)

P – liczba zębów z próchnicą

PAF – czynnik aktywujący płytki (ang. platelet-activating factor)

PPD – pomiar głębokości kieszonek przyzębnych (ang. Probing Pocket Depth)

PUW – wskaźnik intensywności procesu próchnicowego

SiC – istotny wskaźnik próchnicy wg Bratthalla (ang. Significant Caries Index)

SOD – dysmutaza ponadtlenkowa (ang. superoxide dismutase)

SOD-3, EC-SOD – zewnątrzkomórkowa dysmutaza ponadtlenkowa (ang. extracellular superoxide dismutase)

T1DM – cukrzyca typu 1 (ang. type 1 diabetes)

TCA – kwas trichlorooctowego (ang. trichloroacetic acid)

TNB – 5-thio (2-nitrobenzoic acid)

U – liczba zębów usuniętych z powodu próchnicy

TNF-α – czynnik martwicy nowotworu (ang. tumor necrosis factor)

VEGF – czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor)

W – liczba zębów wypełnionych z powodu próchnicy

1 WSTĘP

1.1 STAN ZDROWIA JAMY USTNEJ U KOBIET CIĘŻARNYCH

Jak powszechnie wiadomo, ciąża jest stanem, podczas którego w większości narządów w organizmie kobiety dochodzi do licznych czasowych zmian adaptacyjnych. Mają one na celu zapewnienie miejscowych warunków do rozwoju i wzrastania płodu. Zwiększa się częstotliwość rytmu i objętość wyrzutowa serca oraz następuje przerost włókien mięśnia sercowego i zwiększenie objętości komór. Równocześnie zmniejsza się obwodowy opór naczyniowy. Zmiany obejmują także elementy morfotyczne krwi. Zwiększa się stopniowo masa i odczyn opadania krwinek czerwonych oraz liczba leukocytów, a średnia liczba płytek krwi ulega zmniejszeniu.

W ciąży śluzówka nosa i gardła może być obrzęknięta, co jest spowodowane wysokim poziomem estrogenów. Adaptacja ciążowa powoduje zmiany w wyglądzie klatki piersiowej. Kąt międzyżebrowy powiększa się z ok. 70 do 100%, wymiar poprzeczny klatki piersiowej wzrasta o ok. 2 cm, a obwód klatki piersiowej o ok. 5–7 cm. W miarę postępu ciąży przepona unosi się ku górze przeciętnie o 4 cm. Dochodzi do zmian w czynności układu oddechowego, które mają na celu pokrycie większego zapotrzebowania na tlen. Zwiększa się pojemność oddechowa i minutowa, osiągając w okresie okołoporodowym wartości o ok. 40% większe niż u kobiet niebędących w ciąży. Zwiększa się również znacznie wentylacja pęcherzykowa (o 50–70%).

Przez całą ciążę zwiększa się wydzielanie prolaktyny przez przysadkę mózgową. Hormon ten pełni istotną rolę w produkcji mleka, zapoczątkowując jego wydzielanie i utrzymując laktację. W tylnym płacie przysadki magazynowana jest oksytocyna, której aktywność znacznie się zwiększa w czasie ciąży. Jest ona pulsacyjnie uwalniania do krwi podczas porodu – stymuluje skurcze macicy. Zwiększa się aktywność wydzielnicza tarczycy, ale zmniejsza dostępność jodu dla matczynej tarczycy. Rośnie aktywność układu renina – angiotensyna – aldosteron, zawiadującego kontrolą wydalania sodu w nerkach i bilansu wodnego oraz mającego istotny wpływ na regulację ciśnienia krwi. Pojawia się dodatkowy gruczoł endokrynny – łożysko – produkujący duże ilości hormonów, w tym hormony białkowe: gonadotropinę łożyskową, ludzki laktogen łożyskowy, kortykotropinę i tyreotropinę łożyskową oraz hormony steroidowe, takie jak progesteron i estrogeny [174].

Pod wpływem zachodzących procesów fizjologicznych tkanki jamy ustnej stają się bardziej podatne na działanie różnych czynników, co może prowadzić do powstania lub nasilenia objawów chorobowych. Zmiany te mogą obejmować zarówno twarde tkanki zęba, jak i błonę śluzową jamy ustnej oraz przyzębie.

Zmiana nawyków żywieniowych może wpływać na stan twardych tkanek zębów, doprowadzając do jego pogorszenia. Zwykle wzrasta spożycie węglowodanów, zwiększa się częstotliwość posiłków i podjadania pomiędzy głównymi posiłkami. Towarzyszą temu także często występujące w pierwszym trymestrze niestrawność i wymioty oraz refluks żołądkowo-przełykowy w późniejszym okresie ciąży [84, 209]. Do zmian w obrębie tkanek twardych zębów przyczynia się także obniżona pojemność buforująca i pH śliny oraz zmniejszenie stężenia związków mineralnych [63].

Nie można także wykluczyć bezpośredniego wpływu hormonów płciowych na twarde tkanki zębów. Immunohistochemicznie wykazano, że odontoblasty i komórki śródbłonka w miazdze posiadają receptory estrogenowe [79, 154]. Wzrost poziomu estrogenów w ślinie prowadzi do nasilonej proliferacji i złuszczania komórek nabłonka. Powoduje to powstanie w jamie ustnej lepszych warunków odżywczych dla bakterii i zwiększenie liczebności bakterii kariogennych. Estradiol metabolizowany jest przez bakterie próchnicotwórcze, takie jak *Streptococcus mutans* i *Streptococcus sanguis.* Zwiększony poziom mucyny w ślinie przyczynia się do aglutynacji tych bakterii i nasilonego formowania płytki nazębnej [64, 149].

U ciężarnych objawy chorobowe w jamie ustnej dotyczą zwykle błony śluzowej i lokalizują się przede wszystkim w obrębie dziąseł. Błona śluzowa jamy ustnej pod wpływem hormonów płciowych (estrogenów i progesteronu) ulega podobnym zmianom, choć mniej nasilonym niż w przypadku błony śluzowej pochwy. Staje się ona bardziej wrażliwa na działanie czynników pochodzenia wewnętrznego i zewnętrznego, zaś zwiększony poziom progesteronu powoduje zmiany w naczyniach krwionośnych dziąsła; dochodzi do zwiększenia unaczynienia i wzrostu przepuszczalności naczyń [54]. Przy wysokich stężeniach estradiolu obserwuje się zwiększenie liczby kolonii bakterii beztlenowych wywołujących zapalenie dziąseł: *Prevotella intermedia* i *Prevotella melaninogenica.* Wykorzystują one estradiol lub progesteron jako substytut naftochinonu i witaminy K – niezbędnego czynnika wzrostu i proliferacji tych bakterii. Także liczba kolonii bakterii *Porphyromonas gingivalis,*

Tannerella forsythia i *Campylobacter rectus* ulega wzrostowi, gdy rośnie poziom estradiolu [3, 225].

Podczas ciąży dochodzi do zmian w reakcjach obronnych organizmu matki, które są związane z zahamowaniem odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko płodowi. Spada stężenie interleukiny-6, co przyczynia się do osłabienia odporności tkanek przyzębia. Działanie estrogenów na tkanki jamy ustnej powoduje zmniejszenie syntezy kolagenu, ograniczenie keratynizacji nabłonka dziąsłowego, zwiększenie stopnia proliferacji fibroblastów. Dochodzi do spadku spójności tkanek i osłabienia zdolności reparacyjnych dziąseł. Wzrost poziomu estradiolu powoduje zwiększoną redystrybucję wapnia z układu kostnego matki do organizmu płodu, co także może powodować nasilenie choroby przyzębia w organizmie matki [141].

Wymienione czynniki wpływają na wystąpienie ciążowego zapalenia dziąseł. Nie udowodniono natomiast wpływu na utratę przyczepu łącznotkankowego ani zmiany w kości wyrostka zębodołowego, chyba że choroba przyzębia wystąpiła już wcześniej [186, 215]. Część autorów sugeruje związek pomiędzy chorobą przyzębia a stanem przedrzucawkowym, porodem przedwczesnym oraz niską masą urodzeniową noworodków. Gdy rozpoczyna się zapalenie przyzębia, bakterie wnikają coraz głębiej w obręb ozębnej. Dalsza odpowiedź zapalna jest stymulowana przez toksyny bakteryjne uwalniane przez bakterie, które powodują zniszczenie struktur przyzębia i tworzenie patologicznych kieszonek. Proces ten może indukować nawracającą bakteriemię, która pośrednio powoduje wątrobową część odpowiedzi ostrej fazy. Skutkuje to produkcją cytokin, prostaglandyn i interleukin, które mogą wpływać na przebieg ciąży. Zwiększone poziomy tych markerów zapalnych stwierdzono w płynie owodniowym kobiet z zapaleniem przyzębia, u których doszło do porodu przedwczesnego, w porównaniu z grupą kontrolną [51]. Wydaje się prawdopodobne, że mediatory te są odpowiedzialne za skurcze macicy podczas porodu przedwczesnego. Są także doniesienia o obecności bakterii jamy ustnej w płynie owodniowym i łożysku u kobiet z zapaleniem przyzębia i porodem przedwczesnym w wywiadzie [61]. Z kolei uwalnianie prostaglandyny E2 ogranicza przepływ krwi przez łożysko, powodując martwicę łożyskową, co ma wpływ na niską wagą urodzeniową noworodka [147].

Obecnie stosowana klasyfikacja zapaleń dziąseł i przyzębia u kobiet ciężarnych została przyjęta w 1999 r. przez Amerykańską Akademię Periodontologiczną (AAP, ang.

American Academy of Periodontology) podczas Międzynarodowych Warsztatów Periodontologicznych, które odbyły się w Stanach Zjednoczonych. Według tej klasyfikacji ciążowe zapalenie dziąseł zaliczane jest do chorób dziąseł związanych z płytką nazębną, modyfikowanych przez czynniki ogólne [13, 85]. Oznacza to, iż ma ono cechy zapalenia wywołanego obecnością płytki nazębnej, lecz do jego powstania niezbędne są dodatkowe czynniki, takie jak zmiany w poziomie hormonów płciowych, które wpływają na metabolizm komórkowy i odpowiedź immunologiczną. Brak równowagi pomiędzy działaniem płytki bakteryjnej a reakcjami obronnymi organizmu u kobiet ciężarnych może doprowadzić do pogorszenia stanu przyzębia i rozwoju zapalenia dziąseł [118].

Frekwencję zapalenia dziąseł w ciąży ocenia się na 30–100%. Zmiany pojawiają się już w pierwszym trymestrze ciąży i stopniowo zwiększają się w czasie jej trwania, osiągając największe nasilenie w trzecim trymestrze. Całkowicie cofają się lub zmniejszają po porodzie [66, 125].

U kobiet ciężarnych możemy wyróżnić:

- krwawienie dziąseł (*gingivitis gravidarum simplex*) występujące zwykle pod wpływem bodźca drażniącego, związane ze zmianami naczyniowymi spowodowanymi działaniem progesteronu;
- rumieniowe zapalenie dziąseł (*gingivitis gravidarum diffusa haemorrhagica*) związane z obecnością zapalnego rąbka na wolnym brzegu dziąsła. Podczas drugiego trymestru ciąży może ono ewoluować w brzeżne zapalenie dziąseł;
- miejscowy brodawkowaty przerost dziąseł (*gingivitis hypertrophica localisata*) związany z przerostem jednej lub większej liczby brodawek dziąsłowych w przednim odcinku łuku zębowego. Brodawka jest obrzęknięta, przekrwiona, krwawiąca. Proces ten może się rozszerzyć i objąć szyjkę zęba. Miejscowe czynniki drażniące mogą nasilać proces;
- rozlany brodawkowaty przerost dziąseł (*gingivitis hypertrophica generalisata*), który jest przerostem brodawek dziąsłowych obejmującym również odcinki boczne. Przy dużym zaawansowaniu może dojść nawet do przysłonięcia koron zębów [28, 109];

- guz ciążowy (*epulis gravidarum*) zwany także nadziąślakiem naczyniakowatym, naczyniakiem z naczyń włosowatych, ziarniniakiem ciężarnych, ziarniniakiem ropotwórczym lub chorobą Crocker-Hartzella. Rozwija się u ok. 5% kobiet ciężarnych. Częściej występuje w szczęce i rozwija się w pierwszym lub drugim trymestrze ciąży. Jest on wzmożoną odpowiedzią zapalną na czynniki drażniące, takie jak kamień nazębny, wadliwe uzupełnienia protetyczne lub szorstkie brzegi wypełnień. Histologicznie charakteryzuje się proliferacją śródbłonka, bogatym utkaniem naczyń włosowatych, wzrostem ilości fibroblastów oraz naciekiem komórek zapalnych charakterystycznych zarówno dla ostrej, jak i przewlekłej fazy zapalenia. Za powstawanie guza ciążowego odpowiedzialne są wysokie stężenia czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*) i czynnika wzrostu fibroblastów (FGF, ang. *fibroblast growth factor*) [97]. W angiogenezie kluczową rolę odgrywają makrofagi z uwagi na obecność receptorów estrogenowych. Klinicznie widoczne jest bezbolesne wygórowanie, uszypułowane lub nieuszypułowane, umiejscowione na brzegu dziąsła lub brodawce międzyzębowej. Czasem może ono występować również na języku [25]. Zmiana ta charakteryzuje się szybkim wzrostem, lecz jej przebieg jest łagodny, nie powoduje bowiem resorpcji kości wyrostka zębodołowego. Guz ma tendencję do łatwego krwawienia nawet pod wpływem delikatnych czynników drażniących i zwykle cofa się i ostatecznie zanika po porodzie [27, 60, 166].

Zmiana pH i składu śliny powoduje, że ciężarne pacjentki mogą skarżyć się na wysychanie błony śluzowej i uczucie pieczenia w jamie ustnej. Niekiedy mogą wystąpić u nich zmiany przypominające język geograficzny [164]. Ze względu na zmianę nawyków żywieniowych i zmiany w odpowiedzi immunologicznej ciąża może sprzyjać powstawaniu aft [155]. W jamie ustnej występują także mniej specyficzne zmiany, związane z ogólnym stanem zdrowia, jak np. bladość błony śluzowej z powodu anemii, która czasem towarzyszy ciąży [172].

W ciąży wzrasta ryzyko wystąpienia lub nasilenia chorób twardych tkanek zębów, dziąseł, przyzębia i błony śluzowej. Stan zdrowia jamy ustnej przyszłych matek ma niezaprzeczalny wpływ na stan zdrowia płodu i przebieg ciąży.

1.2 STAN ZDROWIA JAMY USTNEJ U PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 1

Cukrzyca jest chorobą metaboliczną charakteryzującą się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia powoduje uszkodzenie lub zaburzenie czynności i niewydolność różnych narządów, m.in. oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.

Według klasyfikacji WHO wyróżniono cukrzycę typu 1, cukrzycę typu 2, inne specyficzne typy cukrzycy i cukrzycę ciążową [161].

Cukrzyca typu 1 (pierwotna, insulinozależna) ujawnia się zwykle u dzieci, młodzieży oraz u osób poniżej 30 roku życia. Jej chorobowość w Polsce szacuje się na 0,3%, a zapadalność wykazuje wyraźny trend wzrostowy.

Do kryteriów rozpoznania cukrzycy typu 1 (wg WHO 2013) zaliczamy:

- przygodną glikemię ≥ 11,1 mmol/l (200 mg/dl) i typowe objawy cukrzycy (wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie);
- 2-krotną glikemię na czczo ≥ 7 mmol/l (126 mg/dl) – drugie oznaczenie powinno się wykonać innego dnia;
- glikemię w 2 godzinie po doustnym teście obciążenia 75 g glukozy ≥ 11,1 mmol/l (200 mg/dl).

Amerykańskie Towarzystwo Cukrzycowe (ADA, ang. American Diabetes Association) dopuszcza dodatkowo rozpoznanie cukrzycy, jeśli hemoglobina glikowana HbA1c > 6,5% (48 mmol/mol), pod warunkiem oznaczania metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC, ang. *high-performance liquid chromatography*).

Cukrzyca typu 1 jest spowodowana zniszczeniem komórek β trzustki przez proces autoimmunologiczny lub nieustalony (idiopatyczny). Skutkiem jest całkowity lub znaczny niedobór insuliny, co powoduje konieczność stosowania u chorych egzogennego hormonu. Dochodzi do gwałtownego wyczerpania rezerw wydzielniczych komórek β trzustki. Jest to przyczyną nagłego początku choroby oraz chwiejnego jej przebiegu, co przyspiesza rozwój przewlekłych powikłań. Przebieg choroby zależy od tempa utraty komórek β. Objawy podmiotowe są nieswoiste i zróżnicowane. Do typowych należą: wielomocz, wzmożone

pragnienie, cechy odwodnienia związane ze zmniejszoną elastycznością skóry oraz suchością skóry i błon śluzowych, osłabienie i senność, chudnięcie, kwasica i śpiączka ketonowa – które niekiedy są pierwszymi zauważonymi objawami, skłonność do ropnych zakażeń skóry i układu moczowo-płciowego [192].

Nieleczona cukrzyca typu 1 prowadzi do rozwoju szeregu powikłań zarówno ostrych, jak i przewlekłych. Do ostrych powikłań należą m.in. kwasica i śpiączka ketonowa, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolarny, kwasica i śpiączka mleczanowa. Do powikłań przewlekłych należą zmiany wielonarządowe, takie jak: retinopatie, neuropatie, nefropatie, zespół metaboliczny i zespół stopy cukrzycowej.

Cukrzyca typu 1 ma również wpływ na stan zdrowia jamy ustnej. Jest to problem szeroko dyskutowany, a wyniki badań nie są jednoznaczne. Pojawiające się zmiany dotyczą zębów, przyzębia i błony śluzowej.

Według części doniesień duże stężenie glukozy w ślinie i wydzielinie kieszonek dziąsłowych, a także zmniejszone wydzielanie śliny, obniżenie pH i wzrost gęstości oraz częste posiłki u chorych przyczyniają się do rozwoju próchnicy zębów [142]. Inne doniesienia podają, iż restrykcje żywieniowe z wykluczeniem prostych węglowodanów powodują mniejszą częstość występowania próchnicy u tych pacjentów [121]. Intensywność próchnicy jest także zależna od poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Parametr ten odzwierciedla średnią glikemię w ciągu 3 miesięcy przed oznaczeniem i służy do oceny wyrównania metabolicznego cukrzycy. U pacjentów z wyższymi stężeniami HbA1c zaobserwowano większą częstość występowania próchnicy. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z długotrwale podwyższonymi wartościami tego parametru, czyli ze źle kontrolowaną cukrzycą. Z jednej strony można obserwować w kolejnych latach zmniejszenie liczby powstawania nowych ubytków próchnicowych po zdiagnozowaniu choroby przy odpowiedniej kontroli metabolicznej, ale długi czas trwania choroby może przyczyniać się do wzrostu intensywności próchnicy [31]. Zaobserwowano także niedorozwój szkliwa zębów, które uległy mineralizacji w okresie utajonym choroby. U osób z długo trwającą cukrzycą stwierdzono jednocześnie hipermineralizację szkliwa zębów. Prawdopodobnie jest to związane z morfologicznymi i czynnościowymi zmianami w obrębie naczyń w przebiegu cukrzycy [158].

Wyniki badań oceniających związek chorób przyzębia z cukrzycą typu 1 nie są jednoznaczne. Niektórzy autorzy twierdzą, iż nie ma związku pomiędzy cukrzycą typu 1 a chorobą przyzębia. Nie zaobserwowali oni bardziej nasilonych zmian makroskopowych w przyzębiu u chorujących na cukrzycę typu 1 w porównaniu z osobami zdrowymi [47, 196]. Jednak większość autorów podaje, iż istnieje korelacja pomiędzy tymi dwoma stanami a zmiany w przyzębiu dotyczą głównie pacjentów ze źle kontrolowaną glikemią i dużym stopniem zaawansowania cukrzycy. Także zapalenie dziąseł jest częściej obserwowane i bardziej nasilone u pacjentów z cukrzycą typu 1. Stopień nasilenia zmian w przyzębiu jest powiązany z czasem trwania cukrzycy. Z tego względu u dzieci obserwuje się głównie zapalenie dziąseł, a u osób starszych wzrasta częstość choroby przyzębia [105, 162]. Wpływ mogą mieć także warunki środowiskowe, uwarunkowania genetyczne i czynniki pochodzące od gospodarza. Generalnie u chorych na cukrzycę insulinozależną obserwuje się większą liczbę kieszonek przyzębnych o głębokości > 3 mm oraz większą utratę kości wyrostka zębodołowego niż u osób zdrowych. Obecnie uważa się, że między cukrzycą a zapaleniem przyzębia istnieje związek dwukierunkowy. Ostatnie badania pokazują, że choroba przyzębia może wpływać na metaboliczną kontrolę cukrzycy u diabetyków, choć związek ten w cukrzycy typu 1 jest kontrowersyjny [110].

Zmianom w przyzębiu sprzyja zmniejszona odpowiedź systemu odpornościowego gospodarza związana z obniżoną funkcjonalnością neutrofili. U pacjentów z cukrzycą i zaawansowaną chorobą przyzębia, a także u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy typu 1 wykazano osłabioną chemotaksję neutrofili w okolicy szczeliny dziąsłowej spowodowaną zmiennym stężeniem chemokin [56, 148]. Pojawiają się zmiany środowiska komórkowego, dochodzi do tworzenia zaawansowanych produktów glikacji (AGE, ang. *advanced glycation end-products*) i uwalniania w nadmiarze cytokin, m.in. czynnika martwicy nowotworu (TNF-α, ang. *tumor necrosis factor*). Następuje zwiększona utrata fibroblastów i osteoblastów, co wpływa na ograniczenie odnowy tkanek uszkodzonych. Utrudniony proces gojenia się wszelkich ran spowodowany jest także zachwianiem syntezy, dojrzewania i homeostazy kolagenu [117, 150]. Choroba przyzębia jest również wynikiem zmiany flory bakteryjnej. W płytce poddziąsłowej pacjentów z cukrzycą typu 1 zidentyfikowano kolonie bakterii *Porphyromonas gingivalis, Actinobacillus actinomycetemcomitans* i *Prevotella intermedia* odpowiedzialne za młodzieńcze zapalenie przyzębia [195].

U chorych na cukrzycę typu 1 odnotowano zwiększoną skłonność do różnego rodzaju zakażeń. Stwierdzono trzykrotnie częstsze występowanie stanów zapalnych w jamie ustnej. Są to głównie zmiany nieżytowe i grzybicze. Równie często zaobserwowano zapalenie kątów ust, leukoplakię, liszaj płaski, zmiany na języku w postaci przerostu brodawek nitkowatych czy język geograficzny. Nasilają się one wraz z czasem trwania choroby. Przyczyną chorób błony śluzowej jest zgrubienie warstwy śródbłonka naczyń włosowatych, które powoduje utrudnienie dopływu tlenu, brak usuwania produktów przemiany materii, a także wędrówki leukocytów [108].

1.3 STAN ZDROWIA JAMY USTNEJ U PACJENTEK CIĘŻARNYCH Z CUKRZYCĄ CIĄŻOWĄ I CUKRZYCĄ TYPU 1

U dotychczas zdrowych kobiet może w trakcie ciąży dojść do zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Ryzyko to zwiększa wzrost stężeń hormonów o działaniu antagonistycznym w stosunku do insuliny, takich jak laktogen łożyskowy, estrogeny, progesteron i prolaktyna. Prowadzi to do insulinooporności, wzrostu zapotrzebowania na insulinę i zwiększenia dostępności glukozy dla rozwijającego się płodu. Hiperglikemię rozpoznaną po raz pierwszy w okresie ciąży definiuje się w zależności od stopnia jej nasilenia jako:

- cukrzycę w ciąży, gdy spełnione są ogólne kryteria rozpoznania cukrzycy

  Kryteria rozpoznania cukrzycy w ciąży (wg WHO 2013):

  - 2-krotnie glikemia na czczo ≥ 7,0 mmol/l (126 mg/dl),
  - glikemia w 2 godzinie po doustnym teście obciążenia 75 g glukozy ≥ 11,1 mmol/l (200 mg/dl),
  - glikemia przygodna ≥ 11,1 mmol/l (200 mg/dl) i towarzyszące objawy hiperglikemii;

- cukrzycę ciążową, gdy spełnione jest ≥ 1 z jej kryteriów

  Kryteria rozpoznania cukrzycy ciążowej (wg WHO 2013) na podstawie doustnego testu obciążenia 75 g glukozy:

  - glikemia na czczo 5,1–6,9 mmol/l (92–125 mg/dl),
  - glikemia w 1 godzinie po teście ≥ 10 mmol/l (180 mg/dl),
  - glikemia w 2 godzinie po teście 8,5–11,0 mmol/l (153–199 mg/dl) [193].

Cukrzyca ciążowa występuje u 3–6% ciężarnych kobiet. Zwykle rozpoczyna się w piątym lub szóstym miesiącu ciąży i ustępuje wkrótce po porodzie. U ok. 30% kobiet powtarza się w kolejnej ciąży, a u 50–70% kobiet może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem zachorowania po ok. 10 latach na cukrzycę typu 2 [59].

Cukrzyca ciążowa ma wpływ na przebieg ciąży i jest związana z ryzykiem wielu powikłań. Glukoza przenika przez barierę łożyskową, a hiperglikemia u matki powoduje zwiększenie stężenia glukozy we krwi płodu, pobudzenie i przerost płodowych wysp Langerhansa oraz nadprodukcję insuliny. Hormon ten działa anabolicznie, co powoduje przyspieszenie wzrostu płodu i jego makrosomię. Masa urodzeniowa noworodka często przekracza 4 kg. Z drugiej strony taki stan prowadzi do niedojrzałości płodu. Jest to częstą przyczyną powikłań położniczych, takich jak konieczność wykonania cięcia cesarskiego, urazy okołoporodowe, wielowodzie, niska ocena noworodka w skali Apgar. Z powodu dużego niedoboru insuliny i hiperglikemii u matki może dojść do kwasicy u płodu i obumarcia wewnątrzmacicznego. Może to także być przyczyną wystąpienia wad wrodzonych, głównie cewy nerwowej i serca [192].

Zwiększone ryzyko powikłań obserwuje się także w jamie ustnej. Jest to związane z powikłaniem ciąży chorobą metaboliczną, której obecność nie pozostaje bez wpływu na stan dziąseł i przyzębia. Przypuszcza się, iż związek ten jest dwukierunkowy, ale różni autorzy nie do końca są zgodni co do istnienia powiązania między cukrzycą ciążową a chorobą przyzębia. Część badań pokazuje, że zapalenie przyzębia zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy ciążowej [2, 44]. Zapalenie i proces infekcyjny, który występuje w chorobie przyzębia, może odgrywać rolę w patogenezie cukrzycy ciążowej. Chorobie przyzębia towarzyszy zwiększenie poziomów mediatorów zapalnych. Wysoki poziom białka C-reaktywnego (CRP, ang. *C reactive protein*), czynnika martwicy nowotworu TNF-α oraz interleukiny-6 (IL-6, ang. *interleukin-6*) może wpływać na metabolizm węglowodanów i w konsekwencji spowodować nietolerancję glukozy. Sugeruje to związek pomiędzy zapaleniem przyzębia a cukrzycą ciążową [57]. Jednak przeglądy piśmiennictwa i niektóre badania nie wykazują mocnego związku pomiędzy tymi dwoma jednostkami [88, 89]. Możliwa jest też odwrotna zależność. Badania pokazują, iż cukrzyca ciążowa i utrzymująca się hiperglikemia prowadzą do nasilonej odpowiedzi immunologicznej i zapalnej, aktywując patogeny, które powodują szybkie uszkodzenie przyzębia [96].

Nie zaobserwowano nasilenia choroby próchnicowej u pacjentek ciężarnych z cukrzycą ciążową w stosunku do pacjentek ciężarnych zdrowych, aczkolwiek niewiele jest publikacji podejmujących ten temat [120].

Cukrzyca typu 1 jest chorobą systemową, która w połączeniu ze zmianami hormonalnymi zachodzącymi podczas ciąży może powodować nasilenie reakcji zapalnych. Ciężarne pacjentki z cukrzycą są bardziej podatne na infekcje bakteryjne, a to może zaburzać i utrudniać kontrolę glikemii. Wiele doniesień wskazuje, iż zapalenie dziąseł i przyzębia jest bardziej rozwinięte u pacjentek ciężarnych z cukrzycą typu 1 w porównaniu z ciężarnymi zdrowymi. Według niektórych autorów zapalenie dziąseł występowało u ponad 95% zbadanych pacjentek [8]. Uważa się, że złożone interakcje pomiędzy czynnikami takimi jak predyspozycje genetyczne, akumulacja końcowych produktów zaawansowanej glikacji w tkankach przyzębia, zmiany w odpowiedzi immunologicznej gospodarza, metabolizmie kolagenu, składzie płynu kieszonki dziąsłowej i mikroflory mogą zwiększać częstość występowania i nasilenie choroby przyzębia u pacjentów z cukrzycą [184]. Kiedy cukrzyca jest powikłana chorobą przyzębia, ma to poważne skutki dla ciężarnych pacjentek, które nie wiedzą o stanie zdrowia swojej jamy ustnej i nie leczą stanów zapalnych.

Porównanie wszystkich procesów związanych z patologią jamy ustnej u pacjentek z cukrzycą ciążową, cukrzycą typu 1 i zdrowymi ciężarnymi jest słabo zbadane. Niektórzy autorzy podają, iż nasilenie zapalenia dziąseł i przyzębia jest porównywalne u ciężarnych z tymi dwoma rodzajami cukrzycy [93, 173].

Liczne badania epidemiologiczne wskazują na powiązanie złego stanu zdrowia jamy ustnej z chorobami ogólnymi, takimi jak choroby sercowo-naczyniowe, cukrzyca, reumatoidalne zapalenie stawów, osteoporoza, choroby krwi, zaburzenia hormonalne, niedobory pokarmowe [13, 104, 128]. Choroby jamy ustnej, a zwłaszcza choroby przyzębia stanowią poważny problem u pacjentów z obniżoną odpornością lub z innymi ciężkimi, przewlekłymi stanami chorobowymi. Do takich chorób niewątpliwie należy cukrzyca, której częstość występowania na świecie dynamicznie wzrasta. Podobnie zapalne choroby przyzębia są szeroko rozprzestrzenione w świecie i są jedną z najczęściej występujących chorób przewlekłych u ludzi [193]. Ciąża jest stanem, który, jak podają badania, zwiększa ryzyko wystąpienia lub nasilenia zmian w obrębie jamy ustnej. W ciąży powikłanej cukrzycą efekt ten może być spotęgowany [120]. Przeprowadzenie badań pozwalających określić obecność i stopień nasilenia patologicznych zmian u kobiet, które zarówno są w ciąży, jak i chorują na różne typy cukrzycy, może mieć istotne znaczenie kliniczne.

Zmiany występujące w obrębie dziąseł u kobiet ciężarnych pojawiają się często już w pierwszym trymestrze, stopniowo się rozwijają i osiągają największe nasilenie w ostatnich miesiącach ciąży. Podobnie u pacjentek ciężarnych z cukrzycą zauważono największe nasilenie zmian w trzecim trymestrze ciąży [12]. Dlatego też w poniższej pracy do badania zostały włączone pacjentki będące w trzecim trymestrze ciąży.

1.4 ROLA ŚLINY W DIAGNOSTYCE CHORÓB JAMY USTNEJ

Do diagnostyki i monitorowania wielu chorób można wykorzystywać badania dodatkowe. Jednym z nich jest oznaczanie mediatorów zapalnych w różnych płynach ustrojowych. W jamie ustnej można zastosować tę procedurę m. in. do badania choroby przyzębia. Niektóre kliniczne wskaźniki, używane do rozpoznawania i kontroli chorób przyzębia, mają ograniczone zastosowanie, gdyż odnoszą się zwykle do historii choroby, a nie do jej aktywności. W praktyce klinicznej można się także spotkać z trudnymi przypadkami, które wymagają głębszej i dokładniejszej diagnostyki. Metody oceny różnych parametrów w płynach ustrojowych mogą ułatwić codzienną pracę personelu medycznego i są w związku z tym przedmiotem badań. Aby ocenić stan zdrowia jamy ustnej za pomocą badań dodatkowych, należy pobrać od pacjenta ślinę, płyn z kieszonki dziąsłowej lub zastosować tradycyjną metodę z użyciem osocza krwi.

Ślina jest materiałem łatwym do uzyskania w sposób nieinwazyjny i bezbolesny. Skład śliny pozwala dodatkowo na ocenę zarówno ogólnego stanu zdrowia, jak i stanu zdrowia jamy ustnej [124]. W ślinie, w odniesieniu do chorób jamy ustnej i przyzębia, były oznaczane m.in. proteiny pochodzące od gospodarza, markery fenotypowe, komórki gospodarza, hormony, bakterie, produkty bakteryjne, jony i związki lotne. Oceniano czynniki znajdujące się w neutrofilach, wolne rodniki i znaczenie stresu oksydacyjnego, czynnik aktywujący płytki (PAF, ang. *platelet-activating factor*), czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*), neopterynę, immunoglobuliny [46].

1.5 METALOPROTEINAZA-9 I JEJ ROLA W CHOROBACH PRZYZĘBIA

Zapalenie dziąseł (*gingivitis*) to odwracalna reakcja zapalna tkanek dziąsła w odpowiedzi na działanie patogennych bakterii zawartych w płytce naddziąsłowej (biofilmie). W etiologii zapalenia dziąseł i przyzębia kluczową rolę odgrywa fakt, iż biofilm jest wspólnotą bakterii i reaguje na zmiany środowiska jako zespół. Bakterie obecne w biofilmie w prawidłowych warunkach pozostają w stanie równowagi, nie wywołując choroby, jednak zachwianie tej równowagi może prowadzić do rozwinięcia się procesu zapalnego. Płytka naddziąsłowa u osób ze zdrowym przyzębiem składa się z kilku lub kilkunastu warstw komórek ziarniaków Gram-dodatnich (*Streptococcus mutans, S. mitis, S. sanguis, S. oralis, Rothia dentocariosa*) oraz Gram-dodatnich pałeczek (*Actinomyces viscosus, A. israelii, A. gerencseriae, Corynebacterium spp*.) i nielicznych ziarniaków Gram-ujemnych (*Veillonella parvula, Neisseria spp*.). W klinicznie jawnym zapaleniu dziąseł płytka naddziąsłowa ma bardziej złożoną budowę, a liczba warstw komórek jest większa. Bakterie są zlokalizowane w zależności od ich metabolizmu i tolerancji tlenu. W większej liczbie występują ziarniaki Gram-ujemne oraz pałeczki, w tym także beztlenowe (*Fusobacterium nucleatum, Campylobacter gracilis, Tannerella forsythia, Capnocytophaga spp.*), a występowanie poszczególnych gatunków bakterii zależy od lokalnych warunków środowiskowych [227].

Gdy dziąsła znajdują się w stanie zapalnym, zmienia się ich barwa, kształt, spoistość oraz pojawia się obrzęk i krwawienie w trakcie mycia zębów oraz jedzenia posiłków. Czasem także może pojawić się *fetor ex ore*. W przebiegu procesu zapalnego może dojść do odsłonięcia szyjek zębowych (recesji dziąsła), co powoduje ból w kontakcie z zimnymi, ciepłymi, słodkimi i kwaśnymi pokarmami [99].

Przy coraz większym zaawansowaniu stanu zapalnego może dojść do nieodwracalnej postaci choroby, jaką jest zapalenie przyzębia (*periodontitis*). Utrata przyczepu łącznotkankowego i tkanki kostnej dookoła zębów prowadzi do utworzenia kieszonek patologicznych. Może to powodować odsłonięcie korzeni, a także przemieszczenie, rozchwianie, a nawet utratę zębów. Zapalenie przyzębia uważa się obecnie za chorobę wieloczynnikową, która rozwija się wskutek szeregu interakcji pomiędzy poszczególnymi czynnikami zależnymi od gospodarza a czynnikami środowiskowymi [55]. Przekształcenie zapalenia dziąseł w zapalenie przyzębia uzależnione jest m.in. od wrażliwości organizmu

gospodarza oraz obecności bakterii patogennych i bakterii ochronnych. Bakterie mogą chronić gospodarza poprzez bierne zasiedlanie niszy ekologicznej, hamując w ten sposób kolonizację bakterii chorobotwórczych. Mogą także hamować adhezję, namnażanie się i wytwarzanie czynników zjadliwości przez bakterie patogenne. Biofilm u pacjentów z chorobą przyzębia ma złożoną i wielowarstwową budowę. Dominują w nim bakterie z gatunków *Tannerella forsythia, Treponema denticola, Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia* i *Campylobacter rectus.* Występują tam także beztlenowe bakterie Gram-ujemne, jak *Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Fusobacterium nucleatum, Eikenella corrodens* oraz Gram-dodatnie ziarniaki beztlenowe *Micromonas micros* i *Streptococcus intermedius* [23]. Mimo iż zapalenie przyzębia jest inicjowane i podtrzymywane przez płytkę bakteryjną, to czynniki gospodarza determinują patogenezę dalszego rozwoju i szybkość postępu choroby [83]. Istotną rolę podczas przebudowy tkanki i zewnątrzkomórkowej degradacji macierzy w zapaleniu odgrywają enzymy, w tym metaloproteinazy.

Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP, ang. *matrix metalloproteinases*) to endopeptydazy zależne od jonów cynku. Mają zdolność do degradacji białek budujących błony podstawne oraz macierz zewnątrzkomórkową, co umożliwia przebudowę tkanek oraz przemieszczanie się komórek. Dotyczy to zarówno procesów fizjologicznych, stanów zapalnych, jak i chorób nowotworowych. Wśród licznych podrodzin metaloproteinaz wyodrębnia się podrodzinę żelatynaz o najbardziej skomplikowanej budowie, do których należy m.in. żelatynaza B – metaloproteinaza 9 (MMP-9, ang. *matrix metalloproteinase-9*). Jest to enzym proteolityczny, który ma zdolność regulacji aktywności czynników wzrostu, cytokin oraz chemokin, dzięki czemu umożliwia przemieszczanie się leukocytów i reguluje przebieg procesów immunologicznych [102].

W przypadku zapalenia przyzębia występuje zwiększony przepływ krwi i przepuszczalność naczyń krwionośnych w dziąśle. Dochodzi do napływu granulocytów obojętnochłonnych (neutrofili), monocytów i makrofagów z krwi obwodowej do tkanki łącznej przyzębia. Bakterie, oprócz bezpośredniego niszczącego działania na tkanki, powodują uwalnianie biologicznych mediatorów z komórek gospodarza, do których należy m.in. MMP-9 uwalniana z ziarnistości neutrofili. Choć to granulocyty obojętnochłonne są głównym źródłem MMP-9, jest ona uwalniana także przez monocyty, makrofagi, limfocyty i mastocyty. Po uwolnieniu i aktywacji uczestniczy w procesach przebudowy składników macierzy zewnątrzkomórkowej i powoduje degradację kolagenu, elastyny, glikoprotein

i proteoglikanów macierzy w tkankach przyzębia, co umożliwia migrację wydzielających ją komórek [103, 115, 212]. Niektórzy autorzy podają, iż w późniejszych etapach zapalenia MMP-9 uczestniczy w apoptozie wydzielających ją komórek [43, 224]. Rozszczepienie cząsteczek kolagenu umożliwia jego denaturację, dalszy rozkład i fagocytozę. Wysokie stężenie MMP-9 w tkankach przyzębia zaburza równowagę pomiędzy wytwarzaniem a degradacją kolagenu. Prowadzi to do utraty przyczepu łącznotkankowego, słabszej budowy tkanek przyzębia oraz ich opóźnionego gojenia [193]. W badaniach Tjaderhane i wsp. wykazano także, iż aktywność MMP-9 jest decydująca dla rozpadu kolagenu zębiny w zmianach próchnicowych [198].

Dane z piśmiennictwa podają, iż u osób z przewlekłymi postaciami chorób przyzębia obserwuje się podwyższony poziom MMP-9 w ślinie w porównaniu z grupą kontrolną [81, 205]. Zaobserwowano także podwyższony poziom MMP-9 w osoczu, ślinie oraz moczu u pacjentów z cukrzycą typu 1 [37, 38]. Według niektórych badań poziom MMP-9 w ślinie kobiet ciężarnych praktycznie nie zmieniał się w okresie ciąży i po porodzie [72].

Dotychczas nie porównano stężenia MMP-9 w ślinie u pacjentek ciężarnych będących w trzecim trymestrze ciąży z różnymi rodzajami cukrzycy.

1.6 STRES OKSYDACYJNY I ANTYOKSYDANTY

W organizmie osób zdrowych panuje stan równowagi pomiędzy procesami oksydacyjnymi i redukcyjnymi. Przy przewadze procesów utleniających dochodzi do niekontrolowanego wzrostu reaktywnych form tlenu wskutek ich nadprodukcji lub niewydolności mechanizmów obronnych ustroju. Sytuacja taka jest określana mianem stresu oksydacyjnego. Powoduje to uszkodzenie wielu struktur biologicznych i zaburzenie procesów zachodzących w organizmie. Na stres oksydacyjny bardzo wrażliwe są lipidy, których utlenianie może prowadzić do degradacji błony komórkowej. Z kolei działanie stresu oksydacyjnego na białka powoduje, iż zmieniają się ich właściwości biochemiczne. Stres oksydacyjny towarzyszy stanom zapalnym i wpływa na ich rozwój, a także pełni główną rolę w patogenezie wielu stanów chorobowych. Procesom oksydacyjnym zapobiegają m.in. antyoksydanty oraz enzymy przeciwdziałające procesom utleniającym, które należą do mechanizmów obronnych organizmu.

Ślina jest płynem ogólnoustrojowym o właściwościach antyoksydacyjnych. Zapewnia dzięki temu ochronę zębów oraz śluzówki jamy ustnej przed stresem oksydacyjnym. Głównymi składnikami śliny zaangażowanymi w obronę przed reaktywnymi formami tlenu są niskocząsteczkowe antyoksydanty, do których należą m.in. kwas askorbinowy oraz moczowy, albuminy i system ślinowej peroksydazy. W ślinie występują także dysmutaza ponadtlenkowa, katalaza, reduktaza i peroksydaza glutationowa [30, 100].

Dysmutaza ponadtlenkowa (SOD, ang. *superoxide dismutase*) jest jednym z podstawowych enzymów antyoksydacyjnych oraz pierwszym wyizolowanym i opisanym metaloenzymem. Mnogość izoform SOD pozwala twierdzić, iż enzym ten występuje niemal w każdym żywym organizmie. U człowieka w ślinie występuje zewnątrzkomórkowa dysmutaza ponadtlenkowa (SOD-3, EC-SOD, ang. *extracellular superoxide dismutase*) [22, 58].

SOD-3 to białko charakteryzujące się wysoką odpornością na działanie podwyższonej temperatury, trudno ulega proteolizie oraz działaniu środków denaturujących białko, zachowuje też stabilność w szerokim zakresie pH. Wykazuje niską odporność na działanie enzymów proteolitycznych, zaś jego aktywność jest hamowana przez azydki, ditiokarb, cyjanki, nadtlenek wodoru [82].

SOD-3 katalizuje reakcję dysmutacji rodnika ponadtlenkowego do nadtlenku wodoru. Jest najważniejszym enzymem antyoksydacyjnym, unieczynniającym anionorodnik ponadtlenkowy w przestrzeni pozakomórkowej. W ten sposób enzym zapobiega powstawaniu innych reaktywnych form tlenu i ich pochodnych. Nie tylko chroni komórki przed bezpośrednimi uszkodzeniami oksydacyjnymi, ale także przed uszkodzeniami indukowanymi przez pochodne rodników tlenowych. Zapewnia to prawidłowe funkcjonowanie procesów regulowanych przez tlenek azotu, związanych głównie z przepływem krwi przez naczynia krwionośne [152, 182]. Oprócz katalizowania reakcji dysmutacji, SOD-3 wykazuje aktywność enzymatyczną także w przypadku innych substratów. Wykazano jej katalityczną aktywność w usuwaniu tlenu singletowego oraz udowodniono, że może utleniać wiele substratów, takich jak azotyny, DMPO, tyrozyna, ABTS. Opisano też jego udział w aktywowanej nadtlenkiem wodoru reakcji przekształcania jonu wodorowęglanowego do anionorodnika węglanowego [20].

W obronie przed reaktywnymi formami tlenu bierze także udział układ przeciwutleniający, związany z glutationem, powodujący redukcję nadtlenku wodoru kosztem dinukleotydu nitynoamidoadeninowego (NADPH, ang. *nicotinamide adenine dinucleotide*). W skład tego układu wchodzą peroksydaza i reduktaza glutationowa [160, 176].

Peroksydaza glutationowa (GPX, ang. *glutathione peroxidase*) uczestniczy w pierwszej i drugiej linii obrony przed wolnymi rodnikami. Chroni komórki przed powstającymi w procesie biochemicznym nadtlenkami. Peroksydaza glutationu jest metaloenzymem i bierze udział w redukcji nadtlenku wodoru z jednoczesnym przekształceniem zredukowanego glutationu w jego formę utlenioną. Enzym ten ma zdolność redukcji nadtlenków nieorganicznych i nadtlenków organicznych z wytworzeniem jako produkt pośredni kwasu selenowego.

Reduktaza glutationowa (GR, ang. *glutathione reductase*) uczestniczy w drugiej linii obrony przed wolnymi rodnikami. Enzym ten jest flawoproteiną, która jako czynniki redukujące wykorzystuje NADPH. Funkcje pełnione przez ten enzym to m.in. utrzymywanie prawidłowego stężenia glutationu w komórce dzięki zdolności do przekształcania utlenionego glutationu w formę zredukowaną. Reduktaza glutationowa uczestniczy w przemianach detoksyfikujących tlen [122].

Możliwe jest oznaczanie aktywności poszczególnych antyoksydantów, lecz użyteczną metodą jest także oszacowanie całkowitej zdolności antyoksydacyjnej substancji drobnocząsteczkowych. Służy ono do badania zdolności antyoksydacyjnych próbek biologicznych i przedstawia zdolność do niszczenia reaktywnych form tlenu. Współdziałanie między różnymi antyoksydantami skutkuje często lepszą ochroną niż można by sądzić na podstawie własności antyoksydacjnych poszczególnych związków. Całkowitą zdolność antyoksydacyjną substancji drobnocząsteczkowych można oznaczać różnymi metodami. Jedną z nich jest opisana w dalszej części pracy metoda FRAP (ang. *ferric reducing ability of plasma)* [24].

Istnieją doniesienia o wzroście całkowitej zdolności antyoksydacyjnej śliny u pacjentek ciężarnych z cukrzycą ciążową i przedciążową będących w pierwszym trymestrze ciąży w porównaniu z ciężarnymi zdrowymi [190]. Z kolei w badaniu surowicy u pacjentek ciężarnych z cukrzycą ciążową i typu 1 będących w trzecim trymestrze ciąży odnotowano spadek aktywności dysmutazy ponadtlenkowej i peroksydazy glutationu w porównaniu z grupą kontrolną [159].

Wyniki dotychczasowych badań oceniających zmiany w aktywności antyoksydantów w ślinie u pacjentek ciężarnych zdrowych i ciężarnych z różnymi typami cukrzycy nie są jednoznaczne. Obszar ten nie został dokładnie zbadany, dlatego też celowe wydaje się przeprowadzenie badań, które pomogą dostarczyć nowe dane.

2 CELE PRACY

1. Ocena i porównanie stanu zdrowia jamy ustnej ciężarnych z cukrzycą ciążową, cukrzycą typu 1 oraz grupą kontrolną ciężarnych bez cukrzycy.
2. Ocena poziomu metaloproteinazy-9 w ślinie niestymulowanej oraz porównanie tego poziomu w badanych grupach kobiet cukrzycą ciążową, cukrzycą typu 1 i grupą kontrolną ciężarnych bez cukrzycy.
3. Ocena poziomu wybranych antyoksydantów w ślinie niestymulowanej oraz porównanie tego poziomu w badanych grupach kobiet z cukrzycą ciążową, cukrzycą typu 1 i grupą kontrolną ciężarnych bez cukrzycy.
4. Określenie zależności pomiędzy stanem zdrowia jamy ustnej, poziomem metaloproteinazy-9 oraz poziomem wybranych antyoksydantów w ślinie w badanych grupach kobiet z cukrzycą ciążową, cukrzycą typu 1 i grupą kontrolną ciężarnych bez cukrzycy.

3 MATERIAŁ I METODY

Projekt badania uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego nr KBET/270/B/2013 z dnia 28 listopada 2013 r. i był realizowany w Katedrze Periodontologii i Klinicznej Patologii Jamy Ustnej IS UJCM.

3.1 MATERIAŁ

Badanie objęło łącznie 104 kobiety ciężarne. Wyodrębniono następujące grupy:

- 35 kolejnych pacjentek z cukrzycą ciążową
- 30 kolejnych pacjentek z cukrzycą typu 1
- 39 kolejnych pacjentek ciężarnych niechorujących na cukrzycę, które stanowiły grupę kontrolną

Pacjentki z cukrzycą były rekrutowane do badania w Poradni Chorób Metabolicznych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Pacjentki z grupy kontrolnej były rekrutowane w Poradni Chorób Metabolicznych oraz na Oddziale Klinicznym Położnictwa i Perinatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

Pacjentki z cukrzycą spełniły następujące kryteria włączenia do badania:

- wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu
- wiek > 18 lat
- trzeci trymestr ciąży
- zdiagnozowana zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego cukrzyca ciążowa lub cukrzyca typu 1

Pacjentki z grupy kontrolnej spełniły następujące kryteria włączenia do badania:

- wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu
- wiek > 18 lat
- trzeci trymestr ciąży

Dla wszystkich grup założono następujące kryteria wyłączenia z badania:

- brak świadomej zgody
- inne niż wymienione w kryteriach włączenia dla grup badanych typy cukrzycy
- choroby metaboliczne mające wpływ na gospodarkę węglowodanową
- pierwotne i wtórne zaburzenia odporności, czynny proces zapalny
- zażywanie leków wpływających na skład biochemiczny śliny

3.2 METODY BADANIA

U wszystkich pacjentek wykonano badanie kliniczne podmiotowe i przedmiotowe. Następnie pobrano dwie próbki śliny niestymulowanej w ilości 1 ml każda, które zostały poddane analizom laboratoryjnym.

Dane zostały umieszczone w autorskim kwestionariuszu (załącznik nr 1).

3.2.1 BADANIE PODMIOTOWE

Badanie podmiotowe obejmowało dane pacjentek oraz składało się z wywiadu ogólnego (występujące choroby ogólne, przyjmowane leki, przebieg cukrzycy, aktualny poziom glikemii, wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy) i stomatologicznego (występujące dolegliwości ze strony jamy ustnej, częstość wizyt u stomatologa).

3.2.2 BADANIE STOMATOLOGICZNE PRZEDMIOTOWE

Badanie jamy ustnej przeprowadzono w warunkach poradni w Poradni Chorób Metabolicznych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie oraz w warunkach szpitalnych na Oddziale Klinicznym Położnictwa i Perinatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Badanie przeprowadzono w oświetleniu sztucznym, zachowując zasady aseptyki za pomocą sterylnych pakietów instrumentów stomatologicznych. W skład pakietu wchodziło lusterko stomatologiczne, zgłębnik stomatologiczny oraz sonda periodontologiczna WHO.

W badaniu oceniano chorobę próchnicową, obecność ubytków niepróchnicowego pochodzenia, stan dziąseł, przyzębia, błony śluzowej oraz higienę jamy ustnej.

3.2.2.1 OCENA CHOROBY PRÓCHNICOWEJ

Ocenę choroby próchnicowej oparto na następujących wskaźnikach:

Wskaźnik PUW – wskaźnik intensywności procesu próchnicowego, który określa jednocześnie zapadalność na próchnicę. Polega na ocenie następujących składowych:

- P – zęby z jednym lub kilkoma ubytkami próchnicy pierwotnej i/lub wtórnej na powierzchni żującej lub gładkiej zęba (dno ubytku badane zgłębnikiem jest bardziej miękkie niż tkanki zęba, miazga może być żywa lub martwa). Kwalifikuje się tu także zęby z czasowym opatrunkiem i/lub opatrunkami.
- U – zęby utracone lub usunięte z powodu próchnicy.
- W – zęby posiadające jedno lub więcej wypełnień, ale bez próchnicy wtórnej.

Wskaźnik PUW stanowi sumę poszczególnych składowych:

PUW = P + U + W

Może on być obliczany dla jednej lub więcej osób dotkniętych próchnicą.

W przypadku obliczania intensywności próchnicy dla grupy osób dzieli się wartość wskaźnika PUW przez liczbę badanych osób z próchnicą wg wzoru:

$$Intensywność\ próchnicy = \frac{PUW}{x}$$

x – liczba osób z wartościami PUW > 0.

Frekwencja próchnicy (częstość próchnicy) – odsetek osób dotkniętych próchnicą, czyli z liczbą PUW > 0, obliczany wg wzoru [86]:

$$Frekwencja\ próchnicy = \frac{liczba\ osób\ z\ PUW > 0}{liczba\ osób\ badanych}\ x\ 100$$

Wskaźnik SiC (*Significant Caries Index*, istotny wskaźnik próchnicy wg Bratthalla) – wartość średniej liczby PUW obliczona dla 1/3 osób z najwyższymi wartościami liczby PUW w badanej grupie [29, 140].

Wskaźnik leczenia uzębienia – jest to stosunek liczby zębów wypełnionych (W) do sumy zębów wypełnionych i zębów z próchnicą czynną (P) wyrażony wg wzoru [151]:

$$Wskaźnik\ leczenia\ uzębienia = \frac{W}{P+W}$$

3.2.2.2 UBYTKI NIEPRÓCHNICOWEGO POCHODZENIA

Badając ubytki niepróchnicowego pochodzenia, oceniano obecność zmian o typie:

- abfrakcji – ubytki powstające na skutek zginania korony zęba pod wpływem obciążeń zgryzowych działających ekscentrycznie do długiej osi zęba,
- abrazji – ubytki powstające pod wpływem ścierania zębów przez twarde przedmioty i/lub materiały ścierne,
- atrycji – starcie twardych tkanek zębów pod wpływem ich wzajemnego kontaktu,
- erozji – przewlekła i powolnie postępująca utrata twardych tkanek zęba w wyniku procesów chemicznych bez udziału bakterii [19, 80].

3.2.2.3 OCENA STANU DZIĄSEŁ, PRZYZĘBIA I BŁONY ŚLUZOWEJ

Do oceny stanu dziąseł i przyzębia zastosowano następujące wskaźniki:

Wskaźnik zapalenia dziąseł (*Gingival Index* – *GI*) wg Löe i Silnessa – stan dziąseł oceniano, dokonując pomiarów na powierzchni przedsionkowej, językowej, mezjalnej oraz dystalnej sześciu wybranych zębów (16, 12, 24 oraz 36, 32, 44). W przypadku braku któregoś z wybranych zębów oceniano stan dziąseł przy zębie kolejnym [219]. Oceny dokonywano według stopni przedstawionych w tabeli 1 [218]:

Tabela 1. Podział stanu zapalnego dziąseł na trzy stopnie według wskaźnika GI

Stopień	Charakterystyka
0	Normalne dziąsło, nieobecny stan zapalny, brak przebarwień, brak krwawienia
1	Nieznaczne nasilenie stanu zapalnego, ograniczone przebarwienie, nieznaczna zmiana powierzchni, brak krwawienia
2	Przeciętne nasilenie stanu zapalnego, zaczerwienienia i obrzęku, krwawienie podczas sondowania i w następstwie ucisku
3	Znaczne nasilenie stanu zapalnego, intensywne zaczerwienienie i obrzęk, tendencja do samoistnego krwawienia, ewentualne owrzodzenia

Następnie policzono średnią wartość wskaźnika dla każdej pacjentki.
Wartość wskaźnika GI powyżej 0 świadczy o obecności zapalenia dziąseł (*gingivitis*). Im wskaźnik wyższy, tym większe nasilenie stanu zapalnego.

Zmodyfikowany wskaźnik krwawienia z kieszonki dziąsłowej (*modified Sulcus Bleeding Index – mSBI*) określa obecność lub brak krwawienia zlokalizowanego w przestrzeni międzyzębowej oraz z brodawki dziąsłowej. Badanie przeprowadzono w I i III kwadrancie od strony przedsionkowej, a w II i IV kwadrancie od strony jamy ustnej właściwej. Wartość tego wskaźnika podana została w procentach jako odsetek miejsc krwawiących u każdej pacjentki. Wartość wskaźnika powyżej 10% świadczy o obecności stanu zapalnego dziąseł. Im jego wartość wyższa, tym stan zapalny bardziej nasilony [137, 188, 228].

Zapalenie dziąseł u ciężarnych podzielono także wg kryteriów zaproponowanych przez Stawińskiego [27] na:

- krwawienie dziąseł (*gingivitis gravidarum simplex*) – bardzo częste, zwykle pod wpływem bodźca drażniącego, związane ze zmianami naczyniowymi spowodowanymi progesteronem;
- rumieniowe zapalenie dziąseł (*gingivitis gravidarum diffusa haemorrhagica*) – obecność zapalnego rąbka na wolnym brzegu dziąsła; podczas drugiego trymestru ciąży może ono ewoluować w brzeżne zapalenie dziąseł;

- miejscowy brodawkowaty przerost dziąseł (*gingivitis hypertrophica localisata*) – przerost jednej lub większej liczby brodawek dziąsłowych w przednim odcinku łuku zębowego. Brodawka jest obrzęknięta, przekrwiona, krwawiąca, a proces może się rozszerzyć i objąć szyjkę zęba;

- rozlany brodawkowaty przerost dziąseł (*gingivitis hypertrophica generalisata*) – przerost brodawek dziąsłowych obejmujący również odcinki boczne. Przy dużym zaawansowaniu może dojść nawet do przysłonięcia koron zębów [28, 109];

- guz ciążowy (*epulis gravidarum*) – wzmożona odpowiedź zapalna na czynniki drażniące, takie jak kamień nazębny, wadliwe uzupełnienia protetyczne, szorstkie brzegi wypełnień. Histologicznie charakteryzuje się proliferacją śródbłonka, bogatym utkaniem naczyń włosowatych, wzrostem ilości fibroblastów oraz naciekiem komórek zapalnych charakterystycznych zarówno dla ostrej, jak i przewlekłej fazy zapalenia. Klinicznie jest to bezbolesne wygórowanie uszypułowane lub nieuszypułowane, umiejscowione na brzegu dziąsła lub brodawce międzyzębowej. Czasem może występować również na języku [25].

Pomiar głębokości kieszonek przyzębnych (*Probing Pocket Depth – PPD*) – pomiar dokonywany między brzegiem dziąsła a dnem kieszonki przy użyciu sondy periodontologicznej prowadzonej równolegle do długiej osi zęba w ciągłym kontakcie z zębem. Badania dokonano w 6 punktach przy każdym zębie. Pomiary te stanowiły podstawę do obliczenia średnich głębokości kieszonek przyzębnych u poszczególnych pacjentek [52, 228].

Pomiar położenia przyczepu łącznotkankowego (*Clinical Attachment Level – CAL*) – na jego podstawie określana jest utrata tkanek przyzębia. Pomiaru utraty przyczepu łącznotkankowego dokonano sondą periodontologiczną od dna kieszonki do połączenia szkliwno-cementowego w 6 punktach przy każdym zębie. Następnie obliczono średni CAL u poszczególnych pacjentek [53, 199, 228].

Na podstawie pomiaru głębokości kieszonek przyzębnych i położenia przyczepu łącznotkankowego oceniano obecność lub brak oraz stopień nasilenia zapalenia przyzębia.

O obecności zapalenia przyzębia świadczy stwierdzenie podczas zgłębnikowania kieszonki przyzębnej jednego lub więcej miejsc krwawiących, ubytki kostne na zdjęciu rtg, zwiększona głębokość kieszonek lub utrata położenia klinicznego przyczepu. Tabela 2 przedstawia parametry określające stopień zaawansowania zapalenia przyzębia od lekkiego poprzez umiarkowane do ciężkiego.

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne stopnia ciężkości zapalenia przyzębia [1]

Zapalenie przyzębia	Lekkie	Umiarkowane	Ciężkie
Głębokość kieszonek	> 3 i < 5 mm	≥ 5 i < 7 mm	≥ 7 mm
Krwawienie przy zgłębnikowaniu	Tak	Tak	Tak
Utrata kości na zdjęciu rtg	Do 15% długości korzenia lub ≥ 2 i ≤ 3 mm	16–30% lub > 3 i ≤ 5 mm	>30% lub >5mm
Utrata położenia klinicznego przyczepu	1–2 mm	3–4 mm	≥ 5 mm

U pacjentek z recesjami dziąseł lub po przebytym leczeniu periodontologicznym w fazie leczenia podtrzymującego może występować utrata klinicznego położenia przyczepu. Jednak jeśli kieszonki nie przekraczały 3 mm i nie stwierdzono oznak stanu zapalnego, były one klasyfikowane jako zdrowe ze zredukowanym przyzębiem. Jeśli u pacjentek takich występował stan zapalny, ale kieszonki nie przekraczały 3 mm, to stan ten diagnozowany był jako zapalenie dziąseł przy zredukowanym przyzębiu. Jeśli kieszonki przekraczały 3 mm, występowała utrata klinicznego położenia przyczepu oraz stan zapalny, wówczas diagnozowano zapalenie przyzębia lekkie, umiarkowane lub ciężkie – w zależności od wartości parametrów. Jeśli można było jednoznacznie opisać lokalizację zmian i/lub zmiany dotyczyły do 30% zębów, diagnozowano postać zlokalizowaną zapalenia przyzębia. Jeśli nie można było jednoznacznie opisać lokalizacji zmian i/lub zmiany dotyczyły powyżej 30% zębów, diagnozowano postać uogólnioną zapalenia przyzębia.

Ze względu na ochronę radiologiczną pacjentek ciężarnych nie zaleca się wykonywania w ciąży zdjęć rtg. Wykonywanie badań rentgenodiagnostycznych u kobiet w ciąży jest ograniczone do niezbędnych przypadków, jeżeli nie mogą być one wykonane po

porodzie [107]. Rozpoznania zapalenia przyzębia dokonano u pacjentek na podstawie pomiarów klinicznych.

Badano także stan zdrowia błony śluzowej warg, dziąseł, policzków, trójkąta zatrzonowcowego, języka, dna jamy ustnej, podniebienia pod kątem występowania zmian patologicznych.

3.2.2.4 OCENA STANU HIGIENY JAMY USTNEJ

Ocenę stanu higieny jamy ustnej oparto na **wskaźniku płytki powierzchni stycznych (*Aproximal Plaque Index – API*)** według Langego. Ocenia on występowanie płytki bakteryjnej w przestrzeniach międzyzębowych, gdzie tworzy się ona szczególnie szybko, zgodnie z zasadą „wszystko albo nic" [101, 218]. W I i III kwadrancie badanie przeprowadzono od strony jamy ustnej właściwej, a w II i IV kwadrancie od strony przedsionkowej. Wartość wskaźnika oblicza się według wzoru:

$$API = \frac{suma\ przestrzeni\ międzyzębowych\ z\ płytką}{suma\ wszystkich\ ocenianych\ przestrzeni\ międzyzębowych}\ x100$$

Interpretacja wielkości wskaźnika:

- API < 25% – optymalna higiena jamy ustnej,
- API 25–39% – w miarę dobra higiena jamy ustnej,
- API 40–69% – dostateczna (przeciętna) higiena jamy ustnej,
- API 70–100% – niedostateczna higiena jamy ustnej.

3.2.3 BADANIE ŚLINY NIESTYMULOWANEJ

Pobieranie materiału

Podczas badania pacjentek pobierano 2 próbki śliny spoczynkowej niestymulowanej w ilości 1 ml każda.

Badanie przeprowadzano 2 godziny po ostatnim posiłku w godzinach przedpołudniowych. Pacjentki proszono o zajęcie pozycji siedzącej z łokciami

spoczywającymi na kolanach i głową lekko opuszczoną pomiędzy ramionami. Gromadząca się w jamie ustnej ślina swobodnie wypływała do kalibrowanej menzurki [15, 214].

Badania laboratoryjne śliny

Bezpośrednio po pobraniu próbki śliny były transportowane do Zakładu Diagnostyki Katedry Biochemii Klinicznej w Krakowie i przechowywane w zamrażarce w temperaturze -80°C do czasu oznaczenia.

W ślinie analizowano poziomy:

- metaloproteinazy-9 (MMP-9),
- zewnątrzkomórkowej dysmutazy ponadtlenkowej (SOD-3, CuZn SOD),
- całkowitej zdolności antyoksydacyjnej substancji drobnocząsteczkowych (FRAP),
- peroksydazy glutationu (GPX),
- reduktazy glutationu (GR).

Oznaczanie poziomu metaloproteinazy-9 (MMP-9)

Oznaczenie wykonano metodą ELISA (test Quantikine, Human MMP-9 firmy R&D Systems).

W pierwszym etapie dołki mikropłytki zostały opłaszczone przeciwciałami monoklonalnymi anty-MMP-9. Następnie badane próbki śliny nanoszono do dołków mikropłytki. Po odpłukaniu niezwiązanych białek do dołków dodawano przeciwciała poliklonalne anty-MMP-9. Po odpłukaniu niezwiązanych przeciwciał wskaźnikowych przeprowadzano reakcję enzymatyczną. Intensywność zabarwienia powstającą w wyniku utleniania chromogenu, wprost proporcjonalną do stężenia MMP-9, oceniano przez pomiar absorbancji przy długości fali 450 nm. Ostateczny wynik wyrażony został w µg/ml.

Minimalne stężenie MMP-9 potrzebne do analizy to 0,000156 µg/ml [206].

Oznaczanie aktywności zewnątrzkomórkowej dysmutazy ponadtlenkowej (SOD-3, CuZnSOD)

Oznaczenie wykonano przy użyciu metody Mistra i Fridovich. Jest ona oparta na wykorzystaniu zjawiska hamowania przez enzym reakcji samoutleniania adrenaliny do adrenochromu w środowisku zasadowym. Pomiar wykonuje się przy długości fali 480 nm. Jednostkę aktywności SOD-3 definiuje się jako ilość enzymu powodującą 50% hamowania reakcji autooksydacji adrenaliny. Ostateczny wynik wyrażony został w postaci U/ml.

$$Adrenalina \longrightarrow \downarrow Adrenochrom \quad (różowy)$$

$$Adrenalina \xrightarrow{SOD} \downarrow Adrenochrom \quad (różowy)$$

Oznaczenia wykonano na mikroczytniku Biotek Elx 808.

Minimalna objętość próbki śliny potrzebna do analizy to 200 µl.

W przypadku oznaczania dysmutazy ponadtlenkowej ślina wymaga obróbki wstępnej. W tym celu ślinę w ilości 150 µl należy zwirować jeden raz w 10 000 obr./min przez 5 min w 4°C. Następnie należy dodać 50 µl etanolu, 25 µl chloroformu i wytrząsać przez 60 s. Na koniec zwirować przez 5 min w 10 000 obr./min [21, 131].

Oznaczenia całkowitej zdolności antyoksydacyjnej substancji drobnocząsteczkowych (FRAP – *ferric reducing ability of plasma*)

Do oznaczenia zastosowano metodę Benzie i Straina opartą na ocenie zdolności redukowania jonów Fe3+ występujących w postaci kompleksu z tripirydylo-triazyną (Fe3+-TPTZ) przez antyoksydanty niskocząsteczkowe zawarte w badanym materiale biologicznym. Powstający kompleks Fe2+-TPTZ charakteryzuje się intensywnie niebieską barwą i wykazuje maksimum absorpcji przy długości fali λ = 593 nm. Zdolność antyoksydacyjną próbki określa się przez porównanie zmian absorbancji ΔA z wartością ΔA roztworu wzorcowego Fe2+. Ostateczny wynik wyrażany jest w postaci mmol/l.

$$Fe^{3+}\text{-}TPTZ \xrightarrow[antyoksydanty]{pH=3,6} Fe^{3+}\text{-}TPTZ \quad (niebieski)$$

Oznaczenie jest przystosowane do mikroczytnika Biotech Elx 808.

Minimalna objętość próbki śliny potrzebna do analizy to 50 µl. Przed analizą ślinę należy zwirować w 10 000 obr./min przez 5 min w 4°C [24].

Oznaczanie aktywności peroksydazy glutationu (GPX)

Do oznaczenia zastosowano metodę pośrednią opisaną przez Paglia i Valentine [153].

Peroksydaza glutationowa (GPX) jest katalizatorem utleniania glutationu (GSH). W obecności reduktazy glutationowej i NADPH utleniony glutation (GSSG) ulega natychmiastowej konwersji do zredukowanej formy z towarzyszącym temu utlenieniem NADPH do NADP+. Mierzone jest zmniejszenie pochłaniania światła przy długości fali wynoszącej 340 nm. W reakcji z kolejną cząsteczką GSH odtwarzany jest enzym w formie zredukowanej, a glutation tworzy dimer GS-S. Reakcja redukcji utlenionego glutationu (GSSG) jest katalizowana przez reduktazę glutationową w obecności NADPH, który ulega utlenieniu i przemianie w NADP. Wielkością mierzoną pozostaje spadek absorbancji dla NADP mierzony przy długości fali λ = 340. Ostateczny wynik wyrażany jest w postaci U/ml.

$$2GSH + H_2O_2 \xrightarrow{GPx} GSSG + H_2O \xrightarrow[NADPH \rightarrow NADP]{GR} 2GSH$$

Oznaczenia wykonano na czytniku Biotech Elx 808.

Minimalna objętość próbki śliny potrzebna do analizy to 200 µl. Przed analizą, aby uniknąć interferencji w ślinie, należy przeprowadzić strącenie białek, używając 10-procentowego kwasu trichlorooctowego TCA (30 µl TCA + 120 µl próbki – rozcieńczenie 1:4), a następnie ślinę należy zwirować w 10 000 obr./min przez 5 min w 4°C [153, 175].

Oznaczenie aktywności reduktazy glutationu (GR)

Zastosowana została zmodyfikowana metoda Goldberga [62].

Aktywność reduktazy glutationowej oznaczona została w oparciu o katalizowaną przez reduktazę glutationową reakcję redukcji utlenionego glutationu (GSSG) w obecności NADPH, który ulega utlenieniu i przemianie w NADP.

$$NADPH + H^+ + GSSG \xrightarrow{GR} NADP^+ + 2GSH$$

Metoda została zmodyfikowana przez dodanie DNTB [5,5′-dithiobis(2-nitrobenzoic acid)], dlatego wielkością mierzoną jest wzrost absorbancji dla DNTB mierzony przy długości fali λ = 412. Ostateczny wynik wyrażany jest w postaci U/l.

$$GSH + DNTB \longrightarrow GS\text{-}TNB + TNB$$

TNB = 5-thio(2-nitrobenzoic acid) – żółty kolor

Oznaczenie jest przystosowane do mikroczytnika Biotech Elx 808.

Minimalna objętość próbki śliny potrzebna do analizy to 75 µl. Przed analizą ślinę należy zwirować w 10 000 obr./min przez 5 min w 4°C [62, 126].

4 ANALIZA STATYSTYCZNA

Analizy statystyczne wykonano za pomocą pakietu statystycznego Statistica PL [StatSoft, Inc. 2010. STATISTICA (data analysis software system), version 9.1. www.statsoft.com] oraz MedCalc wersja 8.1.1.0. Zmienne ciągłe przedstawiono w postaci mediany i rozstępu międzykwartylowego. Zmienne kategoryczne w postaci liczb i procentów.

Parametry porównywano pomiędzy pacjentkami z cukrzycą ciążową, cukrzycą typu 1 i grupą kontrolną pacjentek ciężarnych niechorujących na cukrzycę. Przy porównywaniu zmiennych ciągłych stosowano test Kruskala-Wallisa. Dla zmiennych dychotomicznych stosowano test $\chi 2$.

Korelację oceniano, używając testu Spearmana i wyrażano za pomocą współczynnika korelacji r. W celu określenia niezależnych predyktorów występowania zapalenia przyzębia, zapalenia dziąseł i próchnicy zastosowano modele regresji logistycznej. Najkorzystniejszą diagnostycznie wartość progową badanych testów wyznaczano na podstawie wykresu zależności czułości od wartości (100-swoistość), tzn. krzywej ROC (ang. *receiver operating characteristic*). Do oceny zdolności rozdzielczej testu wyliczano pole pod krzywą ROC – AUC (ang. *area under curve*). We wszystkich analizach za istotne statystycznie przyjęto różnice, dla których prawdopodobieństwo testowe, tzw. wartość p (*probability*), było mniejsze od przyjętego poziomu istotności $\alpha = 0{,}05$. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono kolorem czerwonym.

5 WYNIKI

5.1 CHARAKTERYSTYKA GRUPY

Badanie objęło 104 ciężarne pacjentki, w tym 35 kolejnych pacjentek z cukrzycą ciążową (GDM), 30 kolejnych pacjentek z cukrzycą typu 1 (T1DM) oraz 39 kolejnych pacjentek ciężarnych niechorujących na cukrzycę (grupa kontrolna). Ciężarne w poszczególnych grupach były w podobnym w wieku, odpowiednio: 32,0 (29,0–34,0), 31,0 (28,0–33,0) oraz 30,0 (26,0–33,0) lat (p = 0,39). Najmłodsza ciężarna z GDM miała 21, a najstarsza 40 lat, w grupie z T1DM – najmłodsza 22 lata, a najstarsza 40 lat, natomiast w grupie kontrolnej odpowiednio 21 i 40 lat.

Badane grupy nie różniły się pod względem wzrostu (p = 0,12), masy ciała przed ciążą (p = 0,49), wskaźnika masy ciała (BMI, ang. *Body Mass Index*) przed ciążą (p = 0,17), masy ciała w ciąży (p = 0,9). Wśród badanych pacjentek najliczniejszą grupę stanowiły pierwiastki (n = 42; 40,4%), następnie pacjentki będące w drugiej (n = 40; 38,5%) oraz w trzeciej i kolejnych (n = 22; 21,3%) ciążach. Ciąża bliźniacza występowała u 5 kobiet. Liczba przebytych ciąż w poszczególnych grupach była na podobnym poziomie (p = 0,99). U większości pacjentek nie występowały poronienia (n = 83; 79,8%), a u pozostałych ciężarnych w wywiadzie występowały 1 lub 2 epizody poronień. U żadnej pacjentki nie odnotowano większej liczby poronień niż 3. Częstość występowania poronień była na podobnym poziomie w poszczególnych grupach (p = 0,81).

Pacjentki nie różniły się pod względem występowania GDM w poprzedniej ciąży (p = 0,19). Dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy dotyczył 50 (48,2%) ciężarnych i był podobny we wszystkich grupach (p = 0,53). Obejmował cukrzycę typu 1 – 7 pacjentek (6,7%), cukrzycę typu 2 – 41 (39,5%), cukrzycę typu 1 i 2 – 2 pacjentki (1,9%). U 23 ciężarnych wywiad ten dotyczył krewnych pierwszego stopnia, u 24 krewnych drugiego stopnia, a w pozostałych przypadkach byli to krewni trzeciego stopnia.

Przeciętny poziom glikemii na czczo u badanych ciężarnych wynosił 4,82 (4,32–5,39) mmol/l i był najwyższy u pacjentek z T1DM, niższy u pacjentek z GDM i najniższy u pacjentek z grupy kontrolnej odpowiednio: 6,22 (5,16–7,55) vs 4,77 (4,5–5,16) vs 4,34

(4,14–4,82); p < 0,0001. Wszystkie pacjentki z T1DM miały oznaczony poziom hemoglobiny glikowanej i wynosił on przeciętnie 5,75% (5,1%–6,1%).

Wywiad chorobowy obejmował: niedoczynność tarczycy (w tym chorobę Hashimoto), niedoczynność tarczycy w ciąży, nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze w ciąży, cholestazę ciężarnych, migrenę. Niedoczynność tarczycy występowała częściej u pacjentek z T1DM w porównaniu z pacjentkami z GDM i z grupy kontrolnej kolejno: [11 (36,7%) vs 4 (11,4%), p = 0,02; 11 (36,7%) vs 6 (15,4%), p = 0,04]. Podobnie choroba Hashimoto występowała częściej u pacjentek z T1DM w porównaniu z pacjentkami z GDM i z grupy kontrolnej kolejno: [10 (33,3%) vs 1 (2,9%), p = 0,001; 10 (33,3%) vs 0 (0,0%), p=0,0001]. Wszystkie ciężarne pacjentki w chwili badania pozostawały w eutyreozie.

Nadciśnienie tętnicze przed ciążą zostało zdiagnozowane u 3 (2,9%) pacjentek, nadciśnienie tętnicze rozpoznane w ciąży u 7 (6,7%) pacjentek, cholestaza ciężarnych u 3 (2,9%) pacjentek a migrena u 1 (1%) pacjentki. Nie było różnic pomiędzy grupami w częstości występowania tych chorób.

W grupie z GDM 21 (60%) pacjentek było leczonych dietą według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [161], a pozostałe pacjentki (n = 14, 40%) były leczone insuliną podawaną podskórnie. Wszystkie pacjentki z T1DM przyjmowały insulinę.

Farmakoterapia chorób towarzyszących obejmowała: lewotyroksynę, którą przyjmowały wszystkie ciężarne z niedoczynnością tarczycy, metyldopę, którą przyjmowały wszystkie pacjentki z nadciśnieniem tętniczym, oraz kwas ursodeoksycholowy przyjmowany przez wszystkie pacjentki z cholestazą ciężarnych.

Szczegółową charakterystykę grupy przedstawia tabela 3.

Tabela 3. Charakterystyka grupy w chwili włączenia do badania

Zmienna	Łącznie	Grupa kontrolna	GDM	T1DM	p
Liczba [n]	104	39	35	30	
Dane antropometryczne					
Wiek [lata]	31,0 (28,0–33,0)	30,0 (26,0–33,0)	32,0 (29,0–34,0)	31,0 (28,0–33,0)	0,39
Wzrost [cm]	165,0 (161,0–170,0)	165,0 (162,0–169,0)	164,0 (160,0–168,0)	167,5 (163,0–170,0)	0,12
Masa ciała przed ciążą [kg]	63,0 (56,5–69,0)	62,0 (57,0–65,0)	65,0 (56,0–74,0)	61,5 (54,5–73,0)	0,49
BMI przed ciążą [kg/m^2]	22,7 (21,6–25,2)	22,8 (21,8–23,6)	23,8 (21,6–27,5)	22,2 (20,8–25,9)	0,17
Masa ciała w ciąży [kg]	73,6 (68,0–82,2)	73,6 (69,6–80,5)	74,5 (65,5–85,5)	73,5 (68,0–85,8)	0,90
Badanie podmiotowe					
Ciąża bliźniacza n (%)	5 (4,8)	3 (7,7)	1 (2,9)	1 (3,3)	0,33
Pierwiastki n (%)	42 (40,4)	16 (41,0)	14 (40,0)	12 (40,0)	0,99
Poronienie w wywiadzie n (%)	21 (20,2)	9 (23,1)	7 (20,0)	5 (16,7)	0,81
Cukrzyca ciążowa w wywiadzie n (%)	8 (7,7)	2 (5,1)	5 (14,3)	1 (3,3)	0,19
Dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy n (%)	50 (48,2)	16 (41,0)	18 (51,4)	16 (53,3)	0,53

Niedoczynność tarczycy n (%)	21 (20,2)	6 (15,4)	4 (11,4)	11 (36,7)* †	0,03
Choroba Hashimoto n (%)	11 (10,6)	0 (0)	1 (2,9)	10 (33,3)* †	0,0001
Niedoczynność tarczycy rozpoznana w ciąży n (%)	6 (5,8)	0 (0)	2 (5,7)	4 (13,3)	0,06
Nadciśnienie tętnicze n (%)	3 (2,9)	1 (2,6)	2 (5,7)	0 (0)	0,39
Nadciśnienie tętnicze rozpoznane w ciąży n (%)	7 (6,7)	3 (7,7)	3 (8,6)	1 (3,3)	0,67
Cholestaza ciężarnych n (%)	3 (2,9)	3 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0,09
Migrena n (%)	1 (1)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	0,37
Badania laboratoryjne					
Glikemia na czczo [mmol/l]	4,82 (4,32–5,39)	4,34 (4,14–4,82)	4,77 (4,5–5,16)*†	6,22 (5,16–7,55)*	< 0,0001

* p < 0,05 w porównaniu z grupą kontrolną (wartości podano w tekście)

†p < 0,05 pomiędzy grupami kobiet z cukrzycą typu 1 a cukrzycą ciążową (wartości podano w tekście)

Skróty użyte w tabeli (w kolejności alfabetycznej): BMI – wskaźnik masy ciała, GDM – cukrzyca ciążowa, p – prawdopodobieństwo testowe, T1DM – cukrzyca typu 1.

Kolorem czerwonym oznaczono wyniki istotne statystycznie

5.2 WYWIAD STOMATOLOGICZNY

Najczęściej zgłaszaną przez pacjentki dolegliwością ze strony jamy ustnej w czasie ciąży było zwiększone krwawienie z dziąseł, zarówno samoistne, jak i sprowokowane. Występowało ono z równą częstością w badanych grupach (p = 0,31) i dotyczyło łącznie 50 pacjentek (48,1%), w tym 19 (54,3%) z GDM, 16 (53,3%) z T1DM oraz 15 (38,5%) z grupy kontrolnej. Innymi występującymi dolegliwościami były nadwrażliwość zębów i/lub dziąseł, które dotyczyły łącznie 14 (13,5%) pacjentek, oraz nieprzyjemny zapach z ust, który zgłaszały 2 (1,9%) ciężarne. Częstość występowania zgłaszanych dolegliwości była na podobnym poziomie we wszystkich grupach. Wyniki przestawia tabela 4.

Tabela 4. Dane z wywiadu stomatologicznego

Zmienna	Łącznie	Grupa kontrolna	GDM	T1DM	p
Zwiększone krwawienie z dziąseł n (%)	50 (48,1)	15 (38,5)	19 (54,3)	16 (53,3)	0,31
Nadwrażliwość zębów i/lub dziąseł n (%)	14 (13,5)	6 (15,4)	3 (8,6)	5 (16,7)	0,58
Nieprzyjemny zapach z ust n (%)	2 (1,9)	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (3,3)	0,58

Skróty użyte w tabeli (w kolejności alfabetycznej): GDM – cukrzyca ciążowa, p – prawdopodobieństwo testowe, T1DM– cukrzyca typu 1.

Pacjentki pytano także o częstość wizyt u stomatologa przed ciążą. We wszystkich grupach najwięcej ciężarnych zgłaszało, iż przychodzą na wizyty regularnie, częściej niż raz w roku. W grupie z GDM były 23 (65,71%) takie pacjentki, w grupie z T1DM – 13 (43,33%), a w grupie kontrolnej 21 (53,85%) takich pacjentek. Także duża część ciężarnych przychodziła na wizyty raz w roku. Częstość wizyt w gabinecie stomatologicznym była podobna we wszystkich grupach (p = 0,44) i została szczegółowo przedstawiona w tabeli 5.

Tabela 5. Częstość wizyt u stomatologa przed ciążą

Częstość	Łącznie	Grupa kontrolna	GDM	T1DM	p
Częściej niż raz w roku n (%)	57 (54,81)	21 (53,85)	23 (65,71)	13 (43,33)	0,44
Raz w roku n (%)	28 (26,92)	12 (30,77)	5 (14,29)	11 (36,66)	
Raz na 2 lata n (%)	9 (8,65)	2 (5,13)	4 (11,43)	3 (10,0)	
Rzadziej niż raz na 2 lata n (%)	10(9,61)	4 (10,26)	3 (8,57)	3 (9,99)	

Skróty użyte w tabeli (w kolejności alfabetycznej): GDM – cukrzyca ciążowa, p – prawdopodobieństwo testowe, T1DM – cukrzyca typu 1.

5.3 OCENA CHOROBY PRÓCHNICOWEJ

Oceniając chorobę próchnicową, zaobserwowano, iż czynny proces próchnicowy występował u 75 (72,12%) badanych pacjentek, a 29 (27,88%) z nich było wolnych od próchnicy. W grupie kontrolnej ubytki próchnicowe zaobserwowano u 28 (71,79%), w grupie z GDM u 27 (77,14%), a w grupie z T1DM u 20 (66,66%) pacjentek. Zęby usunięte z powodu próchnicy odnotowano u dokładnie połowy ciężarnych – 52 (50%). W grupie kontrolnej było takich pacjentek 18 (46,15%), w grupie z GDM 19 (54,29%), a w grupie z T1DM – 15 (50%). Obecność wypełnień zaobserwowano u 100 (96,15%) ciężarnych, a więc tylko 4 (3,85%) pacjentki nie były nigdy leczone zachowawczo z powodu próchnicy. W grupie kontrolnej wypełnienia miało 38 ciężarnych (97,44%), w grupie z GDM 34 (97,14%), a w grupie z T1DM – 28 kobiet (93,33%). Występowanie choroby próchnicowej, obecność zębów usuniętych z powodu próchnicy bądź obecność lub brak wypełnień były na podobnym poziomie w badanych grupach.

Podobna była także przeciętna liczba zębów z próchnicą P ($p = 0,11$), usuniętych z powodu próchnicy U ($p = 0,78$) i wypełnionych z powodu próchnicy W ($p = 0,06$) pomiędzy grupami. Minimalna wartość liczby P w badanej populacji pacjentek wynosiła 0, a maksymalna 16, liczby U odpowiednio 0 i 14, a liczby W – 0 i 20. Przeciętne wartości tych liczb w badanych grupach przedstawia tabela 6.

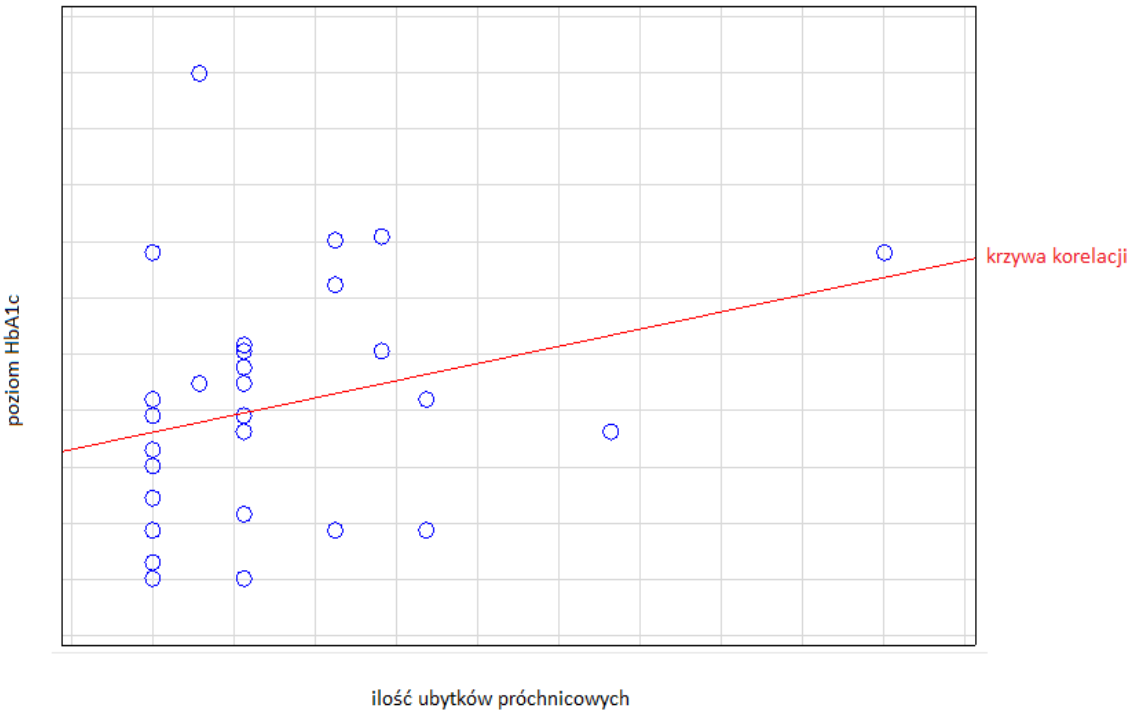
Frekwencja próchnicy w badanej populacji pacjentek wynosiła 100%, co wskazuje na to, iż wszystkie przebadane ciężarne były w przeszłości lub obecnie dotknięte chorobą próchnicową. Średni wynik PUW wśród badanych (intensywność próchnicy) wynosił 15,1 (SD = 5,02) i wahał się od 4 do 30. Dla grupy kontrolnej średnie PUW wynosiło 14,8 (SD = 4,09), dla grupy z GDM 14,1 (SD = 4,84), a dla grupy z T1DM było równe 16,7 (SD = 6,0). Przeciętna liczba PUW była równa 15 (11,5–18), co oznacza, że połowa badanych miała PUW wyższy, a połowa niższy niż 15, zaś typowy wynik wskaźnika PUW w badanej populacji mieścił się pomiędzy 11,5 a 18. Przeciętna liczba PUW w grupach badanych dla pacjentek z GDM wynosiła 14 (10–19), dla pacjentek z T1DM wynosiła 17 (12–22), a dla grupy kontrolnej 16 (12–18). Analiza wskaźnika nie wykazała różnic pomiędzy grupami (p = 0,1).

Wskaźnik SiC – wartość średniej liczby PUW dla 1/3 osób z najwyższymi wartościami liczby PUW – dla wszystkich przebadanych osób wynosił 17. W grupie kontrolnej wynosił 17, w grupie pacjentek z GDM wynosił 16, z T1DM – 18. Wskaźnik leczenia próchnicy wynosił przeciętnie 0,86 (0,57–1). Nieco niższe wartości tego wskaźnika odnotowano w grupie pacjentek z GDM, ale były to różnice niewielkie i nieistotne statystycznie. Wartości wskaźników w poszczególnych badanych grupach przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Ocena choroby próchnicowej w badanej populacji pacjentek ciężarnych

Zmienna	Łącznie	Grupa kontrolna	GDM	T1DM	p
P	2 (0–5)	2 (0–5)	3 (1–6)	2 (0–4)	0,11
U	0,5 (0–2,5)	0 (0–2)	1 (0–3)	0,5 (0–3)	0,78
W	11,5 (7–14)	12 (7–15)	8 (6–12)	12,5 (7–16)	0,06
PUW	15 (11,5–18)	16 (12–18)	14 (10–19)	17 (12–22)	0,1
Intensywność próchnicy	15,1	14,8	14,1	16,7	0,1
Wskaźnik leczenia próchnicy	0,86 (0,57–1)	0,88 (0,58–1)	0,75 (0,46–0,93)	0,87 (0,71–1)	0,64

Skróty użyte w tabeli (w kolejności alfabetycznej): GDM – cukrzyca ciążowa, P – liczba zębów z próchnicą, p – prawdopodobieństwo testowe, PUW – wskaźnik intensywności procesu próchnicowego, U – liczba zębów usuniętych z powodu próchnicy, W – liczba zębów wypełnionych z powodu próchnicy, T1DM – cukrzyca typu1.



Ryc 1. Korelacja pomiędzy liczbą ubytków próchnicowych P (oś odciętych) a poziomem HbA1c (oś rzędnych) u pacjentek z T1DM

Badając występowanie choroby próchnicowej w poszczególnych grupach pacjentek, stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stopniem zaawansowania choroby próchnicowej mierzonej za pomocą liczby P a poziomem stężenia hemoglobiny glikowanej HbA1c (r = 0,41, p = 0,02). Z uwagi na to, iż oznaczenie HbA1c było dostępne dla pacjentek z T1DM, korelację tę stwierdzono tylko w tej grupie. U ciężarnych niechorujących na cukrzycę nie wykonuje się oznaczenia hemoglobiny glikowanej. Brak także dowodów na użyteczność HbA1c jako narzędzia monitorowania kontroli metabolicznej w GDM [161]. Wykres korelacji przedstawia rycina 1. W przypadku liczb U, W oraz liczby PUW nie wykazano takiej korelacji.

5.4 OCENA UBYTKÓW NIEPRÓCHNICOWEGO POCHODZENIA

Obecność ubytków niepróchnicowego pochodzenia odnotowano u 34 przebadanych pacjentek (32,7%). Liczbę ubytków w poszczególnych grupach przedstawia tabela 7. Najwięcej ubytków niepróchnicowego pochodzenia zaobserwowano w grupie pacjentek z cukrzycą ciążową, jednak nie było różnic pomiędzy grupami (p = 0,18).

Tabela 7. Liczba ubytków niepróchnicowego pochodzenia w poszczególnych grupach

Zmienna	Grupa kontrolna	GDM	T1DM	p
Ubytki niepróchnicowego pochodzenia n (%)	9 (23,1)	16 (45,7)	9 (30)	0,18

Skróty użyte w tabeli (w kolejności alfabetycznej): GDM – cukrzyca ciążowa, p – prawdopodobieństwo testowe, T1DM – cukrzyca typu 1.

We wszystkich grupach najliczniej występowały ubytki o typie abrazji. Łącznie odnotowano je u 16 (15,4%) ciężarnych. W grupie z GDM zaobserwowano je u 6 (17,1%), w grupie z T1DM u 5 (16,7%) oraz podobnie w grupie kontrolnej u 5 (12,8%) pacjentek (p = 0,85). U jednej ciężarnej z GDM i u jednej pacjentki z grupy kontrolnej zaobserwowano ubytki zarówno o typie atrycji, jak i abrazji (p = 0,66). U żadnej pacjentki nie zaobserwowano ubytków o typie erozji. Szczegółowy opis częstości występowania ubytków niepróchnicowego pochodzenia przedstawia tabela 8.

Tabela 8. Różne typy ubytków niepróchnicowego pochodzenia w poszczególnych grupach

Zmienna	Łącznie	Grupa kontrolna	GDM	T1DM	p
Abfrakcja n (%)	7 (6,7)	1 (2,6)	4 (11,4)	2 (6,7)	0,32
Abrazja n (%)	16 (15,4)	5 (12,8)	6 (17,1)	5 (16,7)	0,85
Atrycja n (%)	9 (8,7)	2 (5,1)	4 (11,4)	3 (10,0)	0,6
Atrycja i abrazja n (%)	2 (1,9)	1 (2,6)	1 (2,9)	0 (0,0)	0,66
Erozja n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1

Skróty użyte w tabeli (w kolejności alfabetycznej): GDM – cukrzyca ciążowa, p – prawdopodobieństwo testowe, T1DM – cukrzyca typu 1.

5.5 OCENA STANU DZIĄSEŁ I PRZYZĘBIA

Tabela 9 przedstawia przeciętne wartości wybranych parametrów stanu dziąseł i przyzębia w badanej populacji pacjentek oraz badanych grupach. Połowa kobiet miała wskaźnik GI niższy, a połowa wyższy niż 1,05, zaś jego wynik w badanej populacji mieścił się pomiędzy 0,77 a 1,22, osiągając minimum i maksimum na poziomie 0,3 i 2,3. Połowa ciężarnych miała wskaźnik mSBI niższy, a połowa wyższy niż 45%, zaś typowy wynik wskaźnika wahał się pomiędzy 33 a 65%. Jego minimum i maksimum wynosiło odpowiednio 10 i 100%. Mediany wskaźników PPD i CAL wynosiły odpowiednio 2,1 (2,0–2,3) mm i 2,2 (2,0–2,5) mm. Typowy wynik wskaźnika API mieścił się pomiędzy 38 a 79%, a jego minimum i maksimum dla badanej populacji pacjentek było równe odpowiednio 10 i 100%.

Tabela 9. Wybrane wskaźniki stanu dziąseł i przyzębia w poszczególnych grupach

Wskaźnik	Łącznie	Grupa kontrolna	GDM	T1DM	p
GI	1,05 (0,77–1,22)	0,8 (0,53–0,97)	1,1 (0,9–1,25)*	1,22 (0,86–1,86)*	< 0,0001
mSBI (%)	45 (33–65)	36 (19–50)	50 (35–60)*	60 (35–87)*	0,03
PPD (mm)	2,1 (2,0–2,3)	2,0 (1,8–2,1)	2,1 (2,0–2,3)*†	2,3 (2,1–2,8)*	0,0002
CAL (mm)	2,2 (2,0–2,5)	2,1 (1,8–2,3)	2,2 (2,0–2,4)*†	2,5 (2,2–2,9)*	0,01
API (%)	50 (38–79)	46 (31–64)	50 (39–66)	69 (44–97)*	0,03

*p < 0,05 w stosunku do grupy kontrolnej (wartości podano w tekście)

†p < 0,05 pomiędzy grupą kobiet z cukrzycą ciążową a cukrzycą typu 1 (wartości podano w tekście)

Skróty użyte w tabeli (w kolejności alfabetycznej): API – wskaźnik płytki powierzchni stycznych, CAL – pomiar położenia przyczepu łącznotkankowego, GDM – cukrzyca ciążowa, GI – wskaźnik zapalenia dziąseł, mSBI – zmodyfikowany wskaźnik krwawienia z kieszonki dziąsłowej, p – prawdopodobieństwo testowe, PPD – pomiar głębokości kieszonek przyzębnych, T1DM – cukrzyca typu 1.

Kolorem czerwonym oznaczono wyniki istotne statystycznie.

U ciężarnych z GDM obserwowano wyższe wartości wskaźników GI ($p < 0,0001$), mSBI ($p = 0,01$), PPD ($p = 0,01$), CAL ($p = 0,003$) w porównaniu z grupą kontrolną. U ciężarnych z T1DM obserwowano wyższe wartości wskaźników GI ($p < 0,0001$), mSBI ($p < 0,0001$), PPD ($p < 0,0001$), CAL ($p < 0,0001$), API ($p = 0,001$) w porównaniu z grupą

kontrolną. U ciężarnych z T1DM obserwowano wyższe wartości wskaźników PPD (p = 0,006) i CAL (p = 0,001) w porównaniu z pacjentkami ciężarnymi z GDM.

Pacjentki zostały zbadane pod kątem występowania zapalenia dziąseł i zapalenia przyzębia. Częstość ich występowania i rodzaj zapalenia przedstawia tabela 10. Ciężarne, u których zaobserwowano zapalenie przyzębia, nie były już uwzględniane w tabeli pod kątem obecności zapalenia dziąseł. U wszystkich pacjentek z zapaleniem przyzębia występowało także zapalenie dziąseł, jednak zapalenie przyzębia jest bardziej zaawansowaną jednostką chorobową.

Zapalenie przyzębia obserwowano u 22 (21,2%) badanych a jego występowanie było na podobnym poziomie we wszystkich grupach (p = 0,06). Zapalenie przyzębia ciężkie zlokalizowane i umiarkowane uogólnione obserwowano jedynie u pacjentek z T1DM. Obejmowało ono pojedyncze przypadki – 3,33%. Największy odsetek stanowiło umiarkowane zlokalizowane zapalenie przyzębia – 13,46% i obserwowano je łącznie u 14 pacjentek.

Zapalenie dziąseł występowało u badanych pacjentek ponad dwa razy częściej – 49,04% niż zapalenie dziąseł przy zredukowanym przyzębiu – 23,08%. Wartości były na podobnym poziomie we wszystkich grupach.

Zdrowe dziąsła i przyzębie obserwowano najczęściej u ciężarnych z grupy kontrolnej (p = 0,02). W grupie kontrolnej było 6 (15,38%) takich pacjentek, w grupie z T1DM była 1 (3,33%) taka pacjentka, a w grupie z GDM nie było żadnej takiej pacjentki.

Dalsze analizy wykazały, iż w grupie badanej z GDM u pacjentek z zapaleniem przyzębia zaobserwowano wyższe wartości wskaźnika BMI przed ciążą w stosunku do pacjentek bez zapalenia przyzębia i był to wynik na granicy istotności statystycznej (27,0[21,8–34,2] vs 23,3[21,6–25,8], p = 0,05). W pozostałych grupach nie zaobserwowano takiej zależności.

Tabela 10. Zapalenie dziąseł i przyzębia u badanych pacjentek

Zmienna	Łącznie	Grupa kontrolna	GDM	T1DM	p
Zapalenie przyzębia					
Występowanie zapalenia przyzębia n (%)	22 (21,15)	4 (10,26)	8 (22,86)	10 (33,34)	0,06
Lekkie zlokalizowane n (%)	6 (5,77)	2 (5,13)	3 (8,57)	1 (3,33)	0,65
Umiarkowane zlokalizowane n (%)	14 (13,46)	2 (5,13)	5 (14,29)	7 (23,33)	0,09
Ciężkie zlokalizowane n (%)	1 (0,96)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,33)	0,29
Umiarkowane uogólnione n (%)	1 (0,96)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,33)	0,29
Zapalenie dziąseł					
Występowanie wszystkich typów zapalenia dziąseł n (%)	75 (72,12)	29 (74,36)	27 (77,15)	19 (63,33)	0,43
Zapalenie dziąseł n (%)	51 (49,04)	18 (46,15)	18 (51,43)	15 (50,0)	0,46
Zapalenie dziąseł przy zredukowanym przyzębiu n (%)	24 (23,08)	11 (28,21)	9 (25,72)	4 (13,33)	0,46
Zdrowe dziąsła i przyzębie					
Zdrowe dziąsła i przyzębie n (%)	7 (6,7)	6 (15,38)	0 (0,0)	1 (3,33)	0,02

Skróty użyte w tabeli (w kolejności alfabetycznej): GDM – cukrzyca ciążowa, p – prawdopodobieństwo testowe, T1DM – cukrzyca typu 1.

Kolorem czerwonym oznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 11 przedstawia częstość występowania zapalenia dziąseł u kobiet ciężarnych według podziału zaproponowanego przez Stawińskiego. Zostały tutaj uwzględnione wszystkie pacjentki, także te, u których obserwowano zapalenie przyzębia. Częstość występowania poszczególnych rodzajów zapaleń była podobna we wszystkich grupach. Zaobserwowano jednak, iż krwawienie występowało u dwa razy większej liczby pacjentek z grupy kontrolnej - 12 (30,77%) w porównaniu z pozostałymi grupami i było obecne u 12 ciężarnych. W grupie z GDM i z T1DM obserwowano je u 6 pacjentek, co stanowiło odpowiednio 17,14% i 20%. Najczęściej obserwowaną zmianą we wszystkich grupach był brodawkowaty przerost dziąseł i dotyczył on 54 (51,92%) ciężarnych. W grupie kontrolnej nie zaobserwowano rozlanego przerostu dziąseł. U żadnej pacjentki nie zaobserwowano zmian o typie guza ciążowego.

Tabela 11. Zapalenie dziąseł u kobiet ciężarnych – podział wg Stawińskiego

Zmienna	Łącznie	Grupa kontrolna	GDM	T1DM	p
Brak zapalenia dziąseł n (%)	7 (6,73)	6 (15,38)	0 (0,0)	1 (3,33)	0,02
Krwawienie n (%)	24 (23,08)	12 (30,77)	6 (17,14)	6 (20,0)	0,34
Rumieniowe zapalenie dziąseł n (%)	9 (8,65)	3 (7,69)	3 (8,57)	3 (10,0)	0,11
Brodawkowaty przerost dziąseł n (%)	54 (51,92)	18 (46,15)	21 (60,0)	15 (50,0)	0,1
Rozlany przerost dziąseł n (%)	3 (2,88)	0 (0,0)	2 (5,71)	1 (3,33)	0,34
Guz ciążowy n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1

Skróty użyte w tabeli (w kolejności alfabetycznej): GDM – cukrzyca ciążowa, p – prawdopodobieństwo testowe, T1DM – cukrzyca typu 1.

Kolorem czerwonym oznaczono wyniki istotne statystycznie.

5.6 OCENA ZMIAN NA BŁONIE ŚLUZOWEJ

Podczas badania u największej liczby pacjentek we wszystkich grupach zaobserwowano bliznowate zgrubienia na błonie śluzowej policzków na wysokości powierzchni zwarcia zębów bocznych – tzw. *linea alba*. Występowała ona u 3 (7,7%) pacjentek z grupy kontrolnej, 6 (17,14%) pacjentek z GDM i 4 (13,33%) pacjentek z T1DM. Obserwowano także obecność zmian o typie teleangiektazji, języka geograficznego, choroby Delbanco i choroby Fordyce'a. Częstość występowania zmian była podobna w badanych grupach i została przedstawiona w tabeli 12.

Tabela 12. Częstość występowania zmian na błonie śluzowej jamy ustnej w badanej populacji i poszczególnych grupach pacjentek

Zmienna	Łącznie	Grupa kontrolna	GDM	T1DM	p
Linea alba **n (%)**	13 (12,5)	3 (7,7)	6 (17,14)	4 (13,33)	0,67
Teleangiektazje n (%)	6 (5,77)	2 (5,13)	2 (5,71)	2 (6,66)	0,91
Język geograficzny n (%)	4 (3,85)	2 (5,13)	1 (2,86)	1 (3,33)	0,94
Choroba Delbanco n (%)	2 (1,92)	0 (0,0)	2 (5,71)	0 (0,0)	0,58
Choroba Fordyce'a n (%)	1 (0,96)	1 (2,56)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,87

Skróty użyte w tabeli (w kolejności alfabetycznej): GDM – cukrzyca ciążowa, p – prawdopodobieństwo testowe, T1DM – cukrzyca typu 1

5.7 POZIOM METALOPROTEINAZY-9 W ŚLINIE NIESTYMULOWANEJ

Przeciętna wartość stężenia MMP-9 dla badanej populacji pacjentek wynosiła 1,12 (0,58–2,15) µg/ml. W grupie ciężarnych z T1DM było ono wyższe w porównaniu z grupą kontrolną (p = 0,001) i pozostawało na podobnym poziomie u pacjentek z GDM. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 13 oraz zobrazowano graficznie na rycinie 2.

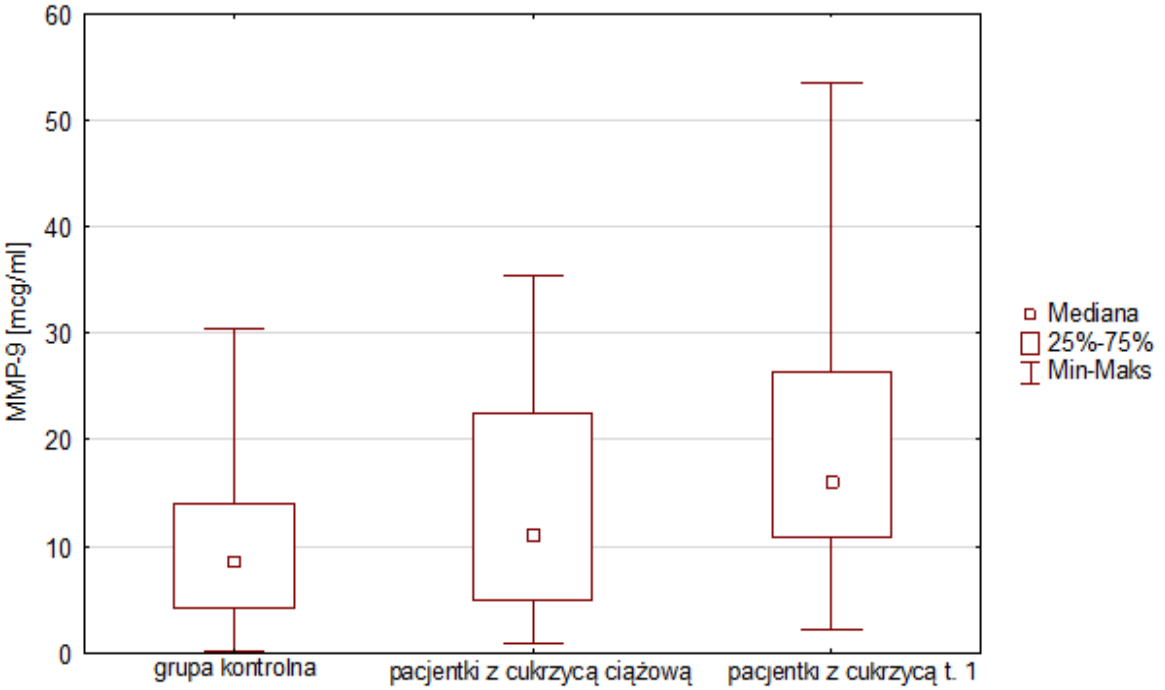
Tabela 13. Stężenie MMP-9 w badanej populacji i poszczególnych grupach

Zmienna	Łącznie	Grupa kontrolna	GDM	T1DM	p
MMP-9 [µg/ml]	1,12 (0,58–2,15)	0,85 (0,42–1,40)	1,10 (0,50–2,25)	1,60 (1,08–2,62)*	0,02

*p < 0,05 w stosunku do grupy kontrolnej (wartość podana w tekście)

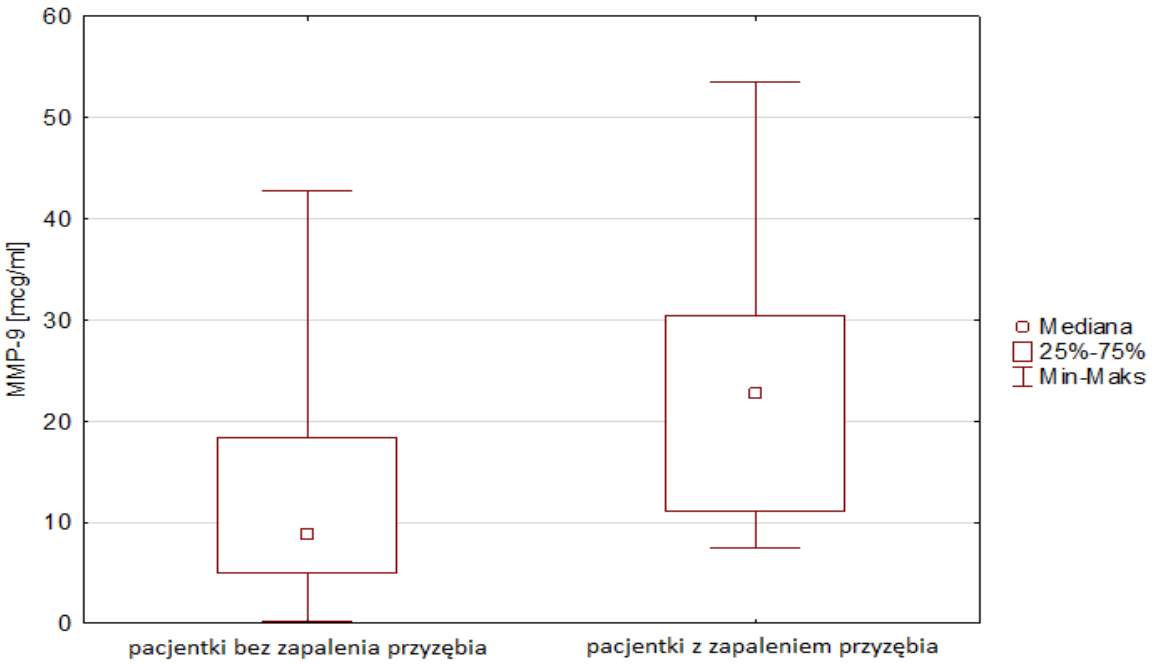
Skróty użyte w tabeli (w kolejności alfabetycznej): GDM – cukrzyca ciążowa, MMP-9- metaloproteinaza-9, p – prawdopodobieństwo testowe, T1DM – cukrzyca typu 1.

Kolorem czerwonym oznaczono wyniki istotne statystycznie.



Ryc 2. Wykresy ramka-wąsy przedstawiające mediany oraz przedział kwartylowy stężeń MMP-9 w analizowanych grupach

Dalsze analizy wykazały, iż pacjentki z zapaleniem przyzębia miały wyższy poziom MMP-9 niż pacjentki bez zapalenia przyzębia (2,29[1,1–3,04] vs 0,88[0,50–1,84] µg/ml; p = 0,0001), co zostało zobrazowane na rycinie 3.



Ryc 3. Wykresy ramka-wąsy przedstawiające mediany oraz przedział kwartylowy stężeń MMP-9 u pacjentek ze stwierdzonym zapaleniem przyzębia oraz bez niego

5.8 POZIOM WYBRANYCH ANTYOKSYDANTÓW W ŚLINIE NIESTYMULOWANEJ

U wszystkich pacjentek oznaczono całkowitą zdolność antyoksydacyjną substancji drobnocząsteczkowych (FRAP) oraz aktywność zewnątrzkomórkowej dysmutazy ponadtlenkowej, peroksydazy glutationu i reduktazy glutationu.

W badanych grupach wyżej wymienione parametry były na podobnym poziomie. Szczegółowe stężenia oznaczonych w ślinie antyoksydantów przedstawia tabela 14.

Tabela 14. Poziom wybranych antyoksydantów w ślinie w badanych grupach

Zmienna	Łącznie	Grupa kontrolna	GDM	T1DM	p
FRAP [mmol/l]	0,42 (0,32–0,53)	0,41 (0,33–0,55)	0,42 (0,3–0,51)	0,43 (0,28–0,56)	0,97
Reduktaza glutationu [U/l]	9,85 (5,4–14,2)	11,5 (5,7–16,4)	10,3 (6,2–15,8)	7,9 (4,7–10,7)	0,22
Peroksydaza glutationu [U/ml]	29,25 (14,5–71,35)	37,2 (15,1–67)	25,8 (11,7–71,0)	27,1 (19,1–96,3)	0,78
Dysmutaza ponadtlenkowa [U/ml]	12,8 (10,65–15,7)	14,1 (10,9–17,7)	12,5 (9,5–14,2)	12,55 (10,6–15,3)	0,38

Skróty użyte w tabeli (w kolejności alfabetycznej): FRAP – całkowita zdolność antyoksydacyjna substancji drobnocząsteczkowych, GDM – cukrzyca ciążowa, p – prawdopodobieństwo testowe, T1DM – cukrzyca typu 1.

5.9 ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY STANEM ZDROWIA JAMY USTNEJ, POZIOMEM METALOPROTEINAZY-9 I WYBRANYCH ANTYOKSYDANTÓW

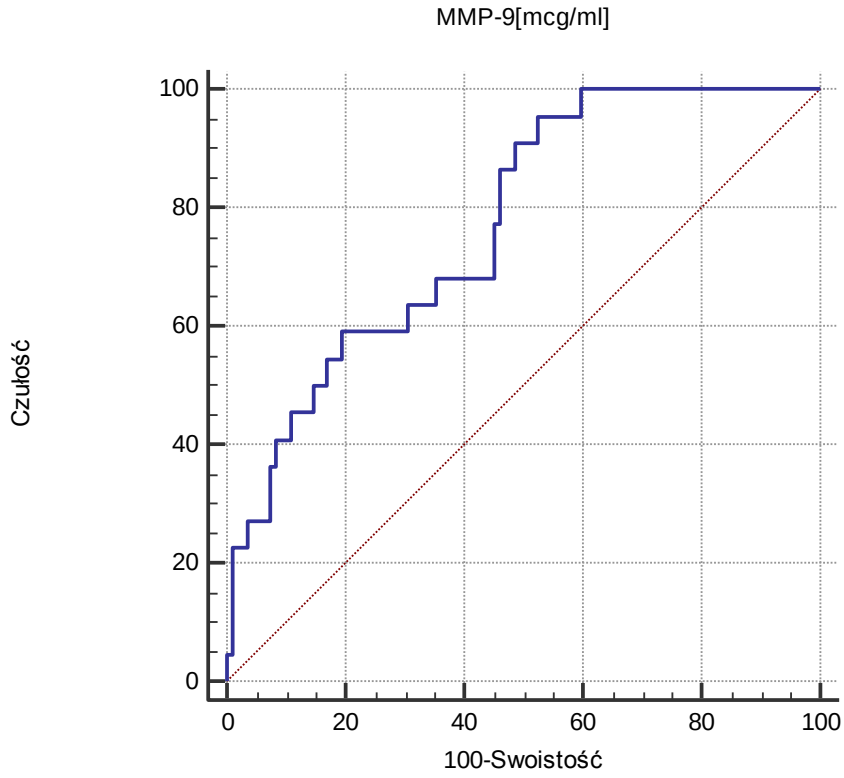
Badając zależności pomiędzy MMP-9, całkowitą zdolnością antyoksydacyjną substancji drobnocząsteczkowych (FRAP) i poszczególnymi antyoksydantami, zaobserwowano dodatnią korelację pomiędzy MMP-9 i FRAP u ciężarnych z GDM ($r = 0,35$, $p = 0,04$). Pomiędzy pozostałymi parametrami nie zaobserwowano istotnych zależności.

W celu oceny czynników determinujących występowanie zapalenia przyzębia, zapalenia dziąseł oraz ubytków próchnicowych wykorzystano modele regresji logistycznej (krokowej). Ustalenie determinant uwzględniło takie zmienne, jak stan higieny jamy ustnej (mierzony za pomocą wskaźnika API), MMP-9, poziom wybranych antyoksydantów w ślinie (FRAP, dysmutazy, peroksydazy, reduktazy), występowanie cukrzycy, niedoczynności tarczycy oraz wiek pacjentki. W modelu regresji w kolejnych krokach uwzględniono zmienne, dla których $p < 0,2$. Zmienne z $p \geq 0,2$ nie zostały włączone do modelu. Za istotne determinanty uznano te, dla których $p < 0,05$.

ZAPALENIE PRZYZĘBIA

W modelu regresji logistycznej ($p < 0,0001$) determinantami zapalenia przyzębia były stężenie MMP-9 (OR = 2,92; 95% PU: 1,56–5,46; p = 0,0008) oraz API (OR = 1,05; 95% PU: 1,03–1,08; p = 0,0001). Każdy wzrost stężenia MMP-9 o 1µg/ml zwiększa możliwość

wystąpienia zapalenia przyzębia o 192% niezależnie od higieny jamy ustnej (wzrost API o 1% zwiększa tę szansę niezależnie o 5%). Model tłumaczy prawie połowę zmienności wystąpienia zapalenia przyzębia (R^2 = 0,46). W celu sprawdzenia użyteczności oznaczenia MMP-9 jako markera występowania zapalenia przyzębia przeprowadzono analizę ROC, stwierdzając, że MMP-9 w sposób istotny (pole powierzchni pod krzywą ROC = 0,77; 95% PU: 0,68–0,85, p < 0,0001) pozwala na przewidywanie zapalenia przyzębia. Najwyższą czułość i swoistość uzyskano dla punktu odcięcia 0,84 µg/ml (wg indeksu J Youdena), które wyniosły odpowiednio 95,5% oraz 47,6%. Graficzne przedstawienie krzywej ROC znajduje się na rycinie 4.



Ryc 4. **Krzywa ROC przedstawiająca stężenie MMP-9 jako predyktora zapalenia przyzębia**

ZAPALENIE DZIĄSEŁ

Występowanie ciężkiego zapalenia dziąseł definiowano jako mSBI > 50%. W modelu regresji logistycznej ($p < 0,0001$) determinantami występowania ciężkiego zapalenia dziąseł było stężenie MMP-9 (OR = 1,93; 95% PU: 1,12–3,32; $p = 0,02$) oraz API (OR = 1,07; 95% PU: 1,05–1,10; $p < 0,0001$). Każdy wzrost stężenia MMP-9 o 1μg/ml zwiększa szansę na wystąpienie zapalenia przyzębia o 93% niezależnie od higieny jamy ustnej (wzrost API o 1% zwiększa tę szansę niezależnie o 7%). Model regresji w 55% definiuje zmienność zmiennej zależnej ($R^2 = 0,55$). W analizie ROC stężenie MMP-9 nie było użytecznym markerem do przewidywania ciężkiego zapalenia dziąseł w badanej grupie ($p = 0,06$).

PRÓCHNICA

W modelu regresji logistycznej ($p < 0,0001$) determinantami występowania próchnicy były API (OR = 1,03; 95% PU: 1,01–1,06; $p = 0,002$) oraz całkowita zdolność antyoksydacyjna substancji drobnocząsteczkowych - FRAP (OR = 33,2; 95%PU: 1,74–637,0; $p = 0,02$). Każdy wzrost całkowitej zdolności antyoksydacyjnej substancji drobnocząsteczkowych - FRAP o 1mmol/l zwiększa szansę na wystąpienie próchnicy 33-krotnie, niezależnie od higieny jamy ustnej (wzrost API o 1% zwiększa tę szansę niezależnie o 3%). Model regresji w 17% definiuje zmienność zmiennej zależnej ($R^2 = 0,17$). W analizie ROC stężenie FRAP nie było użytecznym markerem do przewidywania próchnicy w badanej grupie ($p = 0,17$).

6 DYSKUSJA

6.1 CHARAKTERYSTYKA GRUPY

W przeprowadzonych badaniach pacjentki w poszczególnych grupach różniły się poziomem glikemii, co było związane z obecnością lub brakiem i rodzajem cukrzycy.

Grupy różniły się także pod względem częstości występowania niedoczynności tarczycy oraz choroby Hashimoto. Niedoczynność tarczycy występowała częściej u pacjentek z cukrzycą typu 1 niż u pacjentek z cukrzycą ciążową; podobnie choroba Hashimoto. Niedoczynność tarczycy występowała także częściej u pacjentek z cukrzycą typu 1 niż w grupie kontrolnej; podobnie choroba Hashimoto. Jest to zgodne z obserwacjami klinicznymi i badaniami epidemiologicznymi, które wskazują na wyraźny związek między występowaniem cukrzycy typu 1 i innych chorób z autoagresji, w tym najczęściej choroby Hashimoto. Jest to choroba towarzysząca cukrzycy typu 1, gdyż u niektórych chorych zaburzenia immunologiczne nie ograniczają się do komórek β wysp trzustkowych. Jej występowanie u tych chorych jest szacowane na 15–30% i występuje ona częściej u kobiet niż u mężczyzn [18, 65, 208].

Grupy nie różniły się od siebie pod względem pozostałych parametrów.

6.2 DANE Z WYWIADU STOMATOLOGICZNEGO

Dolegliwości ze strony jamy ustnej

Dolegliwości ze strony jamy ustnej, jakie zgłaszały w przeprowadzonym badaniu ciężarne, to zwiększone krwawienie z dziąseł, nadwrażliwość zębów i/lub dziąseł oraz nieprzyjemny zapach z ust. Nie było różnic pomiędzy grupami w częstości zgłaszanych dolegliwości.

We wszystkich grupach najczęściej występowało zwiększone krwawienie z dziąseł, zarówno samoistne, jak i sprowokowane. Dotyczyło ono prawie połowy pacjentek. Jest to zgodne z danymi pochodzącymi z piśmiennictwa, które podają, iż brak równowagi pomiędzy działaniem płytki bakteryjnej a reakcjami obronnymi organizmu u ciężarnych może

prowadzić do wystąpienia ciążowego zapalenia dziąseł. Jednym z jego objawów jest krwawienie pojawiające się przy szczotkowaniu zębów, podczas jedzenia czy badania stomatologicznego, a czasem nawet występujące samoistnie. Zapalenie przebiega analogicznie do zmian w gospodarce hormonalnej. Początkowo indukuje je wzrastający poziom ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej, a następnie stan zapalny podtrzymują wysokie stężenia estrogenów i progesteronu, które powodują m.in. wystąpienie zmian naczyniowych. Najbardziej intensywne objawy zapalenia odnotowuje się w trzecim trymestrze ciąży [17, 27, 66, 78].

Drugą co do częstości dolegliwością zgłaszaną przez ciężarne pacjentki była nadwrażliwość zębów i/lub dziąseł. Była ona związana m.in. z zapaleniem dziąseł, które zaobserwowano u prawie 94% badanych kobiet. Jak podają dane z piśmiennictwa, zaczerwienie, rozrost i obrzęk brodawek dziąsłowych towarzyszący zapaleniu jest przyczyną nadwrażliwości lub nawet bólu zębów i dziąseł [78].

Najrzadziej zgłaszanym objawem był nieprzyjemny zapach z ust. Może on być spowodowany obecnością nasilonych zmian zapalnych, a także często występującego w trzecim trymestrze ciąży refluksu żołądkowo-przełykowego [91, 109].

Częstość wizyt u stomatologa

W przeprowadzonym badaniu nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w częstości wizyt u stomatologa przed ciążą. Ponad połowa ciężarnych deklarowała, iż przychodzi na wizyty regularnie, częściej niż raz w roku. We wszystkich grupach był to największy odsetek pacjentek. Także duża część kobiet przychodziła na wizyty raz w roku. Pacjentki deklarowały, iż odkąd są w ciąży, częstość wizyt zwiększyła się. Może to być związane ze wzrastającą świadomością pacjentek o konieczności dbania o własne zdrowie w tak szczególnym okresie, jakim jest ciąża, a także stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, które zaleca odbycie w ciąży konsultacji stomatologicznej, oraz zaleceniami Polskiego Oddziału Sojuszu dla Przyszłości Wolnej od Próchnicy odnośnie do odbycia w ciąży co najmniej dwóch konsultacji stomatologicznych [169, 226].

6.3 STAN ZDROWIA TWARDYCH TKANEK ZĘBÓW

Choroba próchnicowa

W przeprowadzonym badaniu pacjentki w badanych grupach cechowały się podobnym stanem zdrowia twardych tkanek zębów. Dotyczyło to wartości wskaźnika PUW i składowych tego wskaźnika, a także wskaźnika leczenia próchnicy. Frekwencja próchnicy w badanej populacji pacjentek wynosiła 100%. Także López-Pérez i wsp. badając pacjentki ciężarne z cukrzycą typu 2, cukrzycą ciążową oraz ciężarne bez cukrzycy, wykazali, iż miały one podobną częstość występowania próchnicy i wynosiła ona 100% [120].

W badanym materiale średnie PUW wynosiło 15,1, co świadczy o wysokim natężeniu choroby próchnicowej wśród badanych pacjentek. Dla grupy kontrolnej wynosiło ono 14,8 (SD = 4,09), dla grupy z cukrzycą ciążową 14,1 (SD = 4,84), a dla grupy z cukrzycą typu 1 było równe 16,7 (SD = 6,0). Najwyższe wartości odnotowano u pacjentek z cukrzycą typu 1, ale różnica nie była istotna. Podobne wyniki uzyskali w swoich badaniach Ciężka i wsp. badając pacjentki ciężarne zdrowe, u których średnie PUW wynosiło 13,8 i ciężarne z cukrzycą przedciążową, u których wynosiło ono 15,8 [48]. Z kolei Surdacka i wsp. w swoich badaniach wykazali, iż pacjentki ciężarne z cukrzycą przedciążową mają wyższy wskaźnik PUW niż pacjentki ciężarne niechorujące na cukrzycę [190]. Albrecht i wsp., monitorując stan zdrowia 132 pacjentek ciężarnych z cukrzycą, wykazali, iż wartości wskaźnika PUW u tych pacjentek zwiększały się w okresie ciąży w stosunku do pacjentek ciężarnych niechorujących na cukrzycę. Następował wzrost liczby zębów z próchnicą oraz wypełnionych, a zmniejszała się liczba zębów usuniętych z powodu próchnicy [8].

W przeprowadzonym badaniu w grupie pacjentek z cukrzycą typu 1 częstość występowania ubytków próchnicowych była większa u pacjentek z wyższymi wartościami HbA1c ($r = 0,41$, $p = 0,02$). Część autorów podaje, iż istnieje zależność pomiędzy występowaniem próchnicy a stopniem wyrównania cukrzycy u pacjentów z cukrzycą typu 1. U pacjentów z wyższymi stężeniami HbA1c zaobserwowano bardziej intensywną próchnicę zębów [31, 108]. Carneiro i wsp. w swoich badaniach zaobserwowali wyższy odsetek pacjentów z cukrzycą insulinozależną, których zęby były wolne od próchnicy w grupach z niższymi wartościami HbA1c, a także wzrost częstości próchnicy u pacjentów z wyższymi

wartościami HbA1c. Dotyczyło to zarówno dzieci, jak i dorosłych [35]. Podobne rezultaty w badaniach u dzieci z cukrzycą typu 1 odnotowali także inni autorzy [180, 181, 204].

Ubytki niepróchnicowego pochodzenia

W badanej populacji pacjentek wykazano obecność ubytków o typie abfrakcji, abrazji i atrycji. Ubytki te odnotowano u 34 przebadanych ciężarnych, co stanowiło 32,7% wszystkich pacjentek. Nie było jednak statystycznie istotnych różnic w badanych grupach. We wszystkich grupach najliczniej występowały ubytki o typie abrazji. Łącznie odnotowano je u 16 pacjentek (15,4%).

W piśmiennictwie brak danych na temat częstości występowania ubytków niepróchnicowego pochodzenia u kobiet ciężarnych z cukrzycą. Ich występowanie w populacji ogólnej waha się od 5 do 85% i rośnie z wiekiem badanych pacjentów. Im starsza badana populacja, tym większa częstość występowania ubytków, więcej ubytków przypadających na jednego pacjenta i większy rozmiar ubytków [114, 220]. Ubytki abrazyjne, które w przeprowadzonym badaniu występowały najliczniej, powstają w mechanizmie ścierania przez twarde przedmioty i są związane z nieprawidłową techniką szczotkowania, co może być przyczyną częstego ich występowania [39].

W przeprowadzonym badaniu nie wykazano obecności ubytków erozyjnych u żadnej pacjentki. Evans i Briggs w swoim badaniu opisują przypadek ciężarnej pacjentki z obecnością ubytków erozyjnych na powierzchniach podniebiennych górnych siekaczy. Jama ustna w czasie ciąży jest narażona na działanie kwasu żołądkowego, a dzieje się tak z powodu często występujących w pierwszym trymestrze nudności i wymiotów oraz pojawiającego się w późniejszym okresie ciąży refluksu żołądkowo-przełykowego spowodowanego rozluźnieniem zwieracza przełyku oraz naciskiem powiększającej się macicy. Dodatkowo zmienia się skład i ilość śliny, co powoduje zmniejszenie jej zdolności buforowych. Może to przyczyniać się do powstawania ubytków erozyjnych [91, 109].

6.4 STAN ZDROWIA DZIĄSEŁ I PRZYZĘBIA

Ciąża jest udokumentowanym stanem zwiększającym ryzyko zapalenia dziąseł. W przeprowadzonym badaniu 84,62% pacjentek z grupy kontrolnej chorowało na różne postaci zapalenia dziąseł. Częstość występowania zapalenia dziąseł u ciężarnych jest oceniana na 30 do 100% [125]. Badania innych autorów wykazały, że częstość zapalenia dziąseł u kobiet ciężarnych wynosiła 89% w Ghanie, 86,2% w Tajlandii i 47% w Brazylii [146, 167, 216]. Różni się więc ona w zależności od badanej populacji, a także od zastosowanej w poszczególnych badaniach definicji zapalenia dziąseł [216].

Badania nad stanem zdrowia przyzębia kobiet ciężarnych są prowadzone od 1960 r. i obecnie uważa się, iż ciążowe zapalenie dziąseł zaliczane jest do chorób dziąseł związanych z płytką nazębną, modyfikowanych przez czynniki ogólne, w tym najbardziej przez zmiany w poziomie hormonów płciowych podczas ciąży [207]. Wielu autorów podaje, iż wartości wskaźnika GI i PPD były wyższe u kobiet ciężarnych niż u kobiet niebędących w ciąży, i to nawet pomimo podobnych wartości płytki nazębnej. Wartość tych wskaźników zwiększała się z czasem trwania ciąży, osiągając maksimum w ósmym miesiącu [194, 197]. Także w innym małym badaniu przeprowadzonym na 19 pacjentkach wykazano, że wskaźnik krwawienia przy zgłębnikowaniu zmniejszył się z 41,2% podczas ciąży do 26,6% w dwunastym tygodniu po rozwiązaniu bez wprowadzania żadnej leczniczej terapii [26].

W przeprowadzonym badaniu zdrowe dziąsła i przyzębie obserwowano najczęściej w grupie kontrolnej i występowały one u 15,38% pacjentek ($p = 0,02$). W grupie tej była też najczęściej obserwowana najłagodniejsza postać zapalenia dziąseł, której pierwszym objawem jest krwawienie podczas badania jeszcze bez wizualnych cech zapalenia. W grupie kontrolnej nie zaobserwowano żadnej pacjentki z rozlanym przerostem dziąseł, który jest już związany z zaawansowanym zapaleniem. Wszystkie te dane świadczą o najlepszym stanie zdrowia dziąseł u kobiet ciężarnych niechorujących na cukrzycę w porównaniu z ciężarnymi z cukrzycą ciążową i typu 1. Rumieniowe zapalenie dziąseł występowało z podobną częstością we wszystkich grupach. Podobnie brodawkowaty przerost dziąseł, który we wszystkich grupach występował najczęściej. U żadnej pacjentki nie zaobserwowano tak zaawansowanych rozrostowych zmian zapalnych jak guz ciążowy. Według danych z piśmiennictwa rozwija się on u ok. 5% kobiet ciężarnych [27].

W przeprowadzonym badaniu wskaźnik GI u pacjentek ciężarnych z cukrzycą ciążową przyjmował przeciętną wartość 1,1 (0,9–1,25), a u pacjentek z grupy kontrolnej 0,8 (0,53–0,97), $p < 0,0001$. Z kolei wartość przeciętna wskaźnika mSBI wynosiła w grupie pacjentek z cukrzycą ciążową 50% (35–60%), a w grupie kontrolnej 36% (19–50%), $p = 0,01$. Takie wartości wskaźników świadczą o występowaniu bardziej nasilonego zapalenia dziąseł u kobiet ciężarnych z cukrzycą ciążową w stosunku do grupy kontrolnej. W grupie badanej przeważało zapalenie umiarkowane, a w grupie kontrolnej łagodne zapalenie dziąseł. Pacjentki z cukrzycą ciążową miały nieco wyższe wartości wskaźnika płytki nazębnej API – 50% (39–66%) w porównaniu z grupą kontrolną – 46% (31–64%), ale nie były to różnice istotne statystycznie. Zapalenie dziąseł było więc bardziej nasilone u pacjentek z cukrzycą ciążową pomimo podobnego poziomu higieny. U pacjentek tych obserwowano także głębsze kieszonki przyzębne i większą utratę przyczepu w porównaniu z grupą kontrolną: PPD – 2,1 (2,0–2,3) vs 2,0 (1,8–2,1), $p = 0,01$ i CAL – 2,2 (2,0–2,4) vs 2,1 (1,8–2,3), $p = 0,003$. Wyniki te wskazują, że zapalenie dziąseł i destrukcja tkanek przyzębia były bardziej zaawansowane u pacjentek z cukrzycą ciążową w porównaniu z ciężarnymi niechorującymi na cukrzycę.

Równocześnie pomimo różnic w wartościach tych wskaźników w przeprowadzonym badaniu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie obecności zapalenia przyzębia. Trzeba jednak zauważyć, iż w grupie pacjentek z cukrzycą ciążową zapalenie przyzębia występowało dwa razy częściej (22,86%) w porównaniu z grupą kontrolną (10,26%).

Większość doniesień z piśmiennictwa wskazuje na związek zapalenia dziąseł i zaostrzenia choroby przyzębia w cukrzycy ciążowej. Mittas i wsp. w swoich badaniach wykazali, że pacjentki z cukrzycą ciążową w trzecim trymestrze ciąży miały bardziej nasilone zapalenie dziąseł i większą obecność płytki nazębnej niż pacjentki ciężarne bez cukrzycy. Stwierdził także, że to właśnie płytka nazębna jest głównym czynnikiem wywołującym zapalenie u tych kobiet [132]. Gumus i wsp. przedstawili w swoim badaniu, iż pacjentki z cukrzycą ciążową miały wyższe wartości wskaźników krwawienia przy zgłębnikowaniu, głębokości kieszonek i płytki nazębnej [70]. Podobne rezultaty, badając te same parametry, osiągnął Chokwiriyachit i wsp. [44]. Także Novak i wsp., analizując dane ponad 4000 pacjentek, potwierdzili hipotezę, że kobiety z cukrzycą ciążową w czasie ciąży mają większe ryzyko rozwinięcia bardziej zaawansowanej choroby przyzębia niż kobiety w ciąży

niechorujące na cukrzycę [144]. Z kolei Esteves i wsp., badając krwawienie przy zgłębnikowaniu, PPD, CAL stwierdzili, że nie ma związku pomiędzy chorobą przyzębia a cukrzycą ciążową [57].

Nie ma jednoznacznego dowodu na to, że cukrzyca ciążowa wywołuje zapalenie przyzębia. Cukrzyca ciążowa nie wyklucza możliwości wystąpienia nierozpoznanej nieprawidłowej tolerancji glukozy lub cukrzycy już przed ciążą [127]. Taki stan może być odpowiedzialny za wyższe wartości wskaźników PPD i CAL w grupie pacjentek z cukrzycą ciążową w porównaniu z grupą kontrolną. Cukrzyca ciążowa reprezentuje wczesny stan nieprawidłowej tolerancji glukozy, który pojawia się zwykle w zaawansowanej ciąży, trwa krótko i zazwyczaj normuje się po porodzie. Dlatego też hiperglikemia w cukrzycy ciążowej może być zbyt łagodna i zbyt krótka, aby wywołać tak znaczny efekt utraty tkanek, jak ma to miejsce w zapaleniu przyzębia. Brak statystycznie istotnych różnic w wartościach wskaźnika API w przeprowadzonym badaniu u pacjentek z cukrzycą ciążową w porównaniu z grupą kontrolną wskazuje na możliwość istnienia innych niż poziom higieny czynników odpowiedzialnych za istnienie zapalenia dziąseł i przyzębia u ciężarnych z cukrzycą ciążową [223].

W przeprowadzonym badaniu wskaźnik GI u pacjentek ciężarnych z cukrzycą typu 1 wynosił przeciętnie 1,22 (0,86–1,86) i był wyższy niż u pacjentek z grupy kontrolnej 0,8 (0,53–0,97), $p < 0,0001$. Podobnie wskaźnik mSBI, który wynosił odpowiednio 60% (35–87%) vs 36% (19–50%), $p < 0,0001$. Wartości takie świadczą o przewadze umiarkowanego i ciężkiego zapalenia dziąseł u pacjentek z cukrzycą typu 1. Pacjentki te miały także wyższe wartości wskaźnika płytki API w porównaniu z grupą kontrolną: 69% (44–97%) vs 46% (31–64%), $p = 0,001$. U pacjentek tych obserwowano głębsze kieszonki przyzębne i większą utratę przyczepu w porównaniu z grupą kontrolną: PPD 2,3 (2,1–2,8) vs 2,0 (1,8–2,1), $p < 0,0001$ i CAL – 2,5 (2,2–2,9) vs 2,1 (1,8–2,3), $p < 0,0001$. Zaobserwowano także wyższe wartości w stosunku do grupy pacjentek z cukrzycą ciążową odnośnie do wskaźników PPD i CAL: 2,3 (2,1–2,8) vs 2,1 (2,0–2,3), $p = 0,006$ i 2,5 (2,2–2,9) vs 2,2 (2,0–2,4), $p = 0,001$.

W badanym materiale nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do obecności zapalenia przyzębia. Jednak w grupie pacjentek z cukrzycą typu 1 zapalenie przyzębia występowało dwa razy częściej (33,34%)

w porównaniu z grupą pacjentek ciężarnych z cukrzycą ciążową (22,86%) i trzy razy częściej w porównaniu z grupą kontrolną (10,26%).

Ciąża zwiększa ryzyko zapalenia dziąseł, a obecność cukrzycy w ciąży jeszcze bardziej wpływa na system odpornościowy matki, stając się czynnikiem modyfikującym rozwój choroby przyzębia [212]. Większość badań wskazuje na nasilenie choroby dziąseł i przyzębia u pacjentek z cukrzycą typu 1 w porównaniu z grupą kontrolną ciężarnych niechorujących na cukrzycę.

Ciężka i wsp. w swoich badaniach otrzymali wyższe wartości wskaźnika GI u pacjentek z cukrzycą przedciążową w porównaniu z grupą kontrolną ciężarnych zdrowych (1,42 vs 1,07, $p < 0,05$) oraz podobnie wyższe wartości wskaźnika API (71,03 vs 45,41, $p < 0,05$). Nie było natomiast różnic w wartości wskaźników SBI i PPD [48]. Guthmiller i wsp. wykazali, że u pacjentek będących w drugim i trzecim trymestrze ciąży wartości wskaźników płytki PI (1,48 +/- 0,69), zapalenia dziąseł GI (1,77 +/- 0,44), głębokości kieszonek PD (2,95 +/- 0,69 mm), utraty przyczepu CAL (2,60 +/- 1,54 mm) były statystycznie istotnie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną ciężarnych niechorujących na cukrzycę: PI (0,63 +/- 0,38), GI (0,93 +/- 0,48), PD (2,44 +/- 0,32 mm), $p < 0,024$, CAL (0,68 +/- 0,65 mm), $p < 0,001$ [74]. Podobne wyniki otrzymał w swoich badaniach Ruiz, wykazując, iż zapalenie dziąseł i przyzębia było bardziej nasilone u pacjentek z cukrzycą typu 1 w porównaniu z grupą kontrolną ciężarnych niechorujących na cukrzycę. Świadczyły o tym wyższe wartości wskaźników GI, PPD i CAL. Wykazał on także, iż zapalenie dziąseł i przyzębia miało podobne nasilenie u kobiet z cukrzycą ciążową i cukrzycą typu 1 [173].

W przeprowadzonym badaniu zaobserwowano, iż stan zdrowia przyzębia wyrażony wskaźnikami PPD i CAL był gorszy u pacjentek z cukrzycą typu 1 w porównaniu z pacjentkami z cukrzycą ciążową. Zapalenie przyzębia występowało u nich także dwa razy częściej, choć nie były to wyniki istotne statystycznie. Różnice te występowały pomimo tego, iż pacjentki statystycznie nie różniły się poziomem higieny pomiędzy grupami. Może to wskazywać na istnienie dodatkowych czynników, które poza higieną są odpowiedzialne za zapalenie dziąseł i przyzębia.

W badanym materiale w grupie z cukrzycą ciążową u pacjentek z zapaleniem przyzębia zaobserwowano wyższe wartości wskaźnika BMI przed ciążą w stosunku do

pacjentek bez zapalenia przyzębia (28,0 ± 7,1 vs 24,2 ± 3,9; p = 0,05). Był to wynik na granicy istotności statystycznej. Wyniki te częściowo są zgodne z danymi prezentowanymi przez innych autorów. Chapper i wsp. badali wpływ nadwagi i otyłości występującej przed ciążą na stan zdrowia przyzębia u pacjentek ciężarnych z cukrzycą ciążową. U pacjentek otyłych zaobserwowali oni statystycznie częstszą obecność krwawienia przy zgłębnikowaniu oraz większą kliniczną utratę przyczepu (CAL) w porównaniu z pacjentkami, u których wartości wskaźnika BMI przed ciążą znajdowały się w granicach normy [41]. Ruiz i wsp. wykazali, iż u pacjentek z cukrzycą ciążową i wyższymi wartościami wskaźnika BMI przed ciążą obserwowano bardziej nasilone zapalenie przyzębia, głębsze kieszonki dziąsłowe i większą kliniczną utratę przyczepu niż w grupie pacjentek ciężarnych z cukrzycą typu 1 i ciężarnych zdrowych [173]. Xie i wsp. wykazali natomiast, iż istnieje związek pomiędzy otyłością przed ciążą i zapaleniem przyzębia (definiowanym jako obecność przynajmniej przy jednym zębie co najmniej jednego punktu pomiarowego o głębokości kieszonki i klinicznej utraty przyczepu ≥ 4 mm) u kobiet ciężarnych. Nie wykazali oni różnic w tym związku pomiędzy kobietami z cukrzycą ciążową i ciężarnymi zdrowymi [222]. Z kolei Vogt i wsp., badając ciężarne kobiety, nie wykazali związku pomiędzy otyłością przed ciążą (definiowaną jako BMI > 29 kg/m^2) i chorobą przyzębia (definiowaną jako obecność czterech lub więcej zębów z przynajmniej jednym punktem pomiarowym o głębokości kieszonki i kliniczną utratą przyczepu 4 mm i obecnością krwawienia przy zgłębnikowaniu) [216]. Dane z piśmiennictwa nie są jednoznaczne. Z pewnością badania ostatnich lat wykazały, że otyłość jest potencjalnym czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby przyzębia [40, 221, 135, 191]. Kontrola przyzębia i ewentualne leczenie powinno być brane pod uwagę w tworzeniu przyszłych zaleceń dotyczących opieki nad pacjentkami ciężarnymi otyłymi ze szczególnym monitorowaniem stanu zdrowia pacjentek z cukrzycą ciążową.

6.5 ZMIANY NA BŁONIE ŚLUZOWEJ

W badanym materiale częstość występowania zmian na błonie śluzowej jamy ustnej była podobna we wszystkich grupach. Najliczniej występowała zmiana związana z nawykowym nagryzaniem błony śluzowej policzków – *linea alba*. Jest to bliznowate zgrubienie na błonie śluzowej policzków na wysokości powierzchni zwarcia zębów bocznych. Występowała ona u ponad 17% pacjentek z cukrzycą ciążową, ponad 13% z cukrzycą typu 1 i ok. 8% ciężarnych z grupy kontrolnej. Dane z piśmiennictwa podają, iż jest to częsta

choroba błony śluzowej jamy ustnej podczas ciąży. Można to przypisać przyrostowi wagi, stresowi i niepokojowi podczas ciąży [50]. Dodatkowo cukrzyca jest chorobą, która powoduje utrudnione gojenie się wszelkich ran i większą podatność błon śluzowych na czynniki drażniące [108].

W przeprowadzonym badaniu drugą co do częstości występowania zmianą we wszystkich grupach były teleangiektazje. Jest to objaw, który polega na poszerzeniu znajdujących się tuż pod skórą lub błoną śluzową drobnych naczyń krwionośnych. Ciąża jest jednym z kluczowych czynników przyczyniających się do ich powstawania. W tym okresie stężenia żeńskich hormonów płciowych, zwłaszcza progesteronu, są znamiennie wyższe, co bezpośrednio wpływa na osłabienie ścian naczyń. Ponadto równoczesny wzrost objętości krwi krążącej sprzyja ich rozszerzeniu. Powstałe w okresie ciąży teleangiektazje mogą spontanicznie, całkowicie lub częściowo, ulec zanikowi w ciągu kilku miesięcy po porodzie [50, 94].

W przeprowadzonym badaniu w każdej grupie zaobserwowano także zmiany na języku o typie języka geograficznego. Jest to stan o wieloczynnikowej etiologii, toteż związek pomiędzy nim a ciążą jest niejasny. Liczne dane z piśmiennictwa wskazują na zwiększoną częstość występowania tych zmian zarówno w ciąży, jak i w przypadku cukrzycy [108, 164, 171].

U dwóch pacjentek z cukrzycą ciążową zaobserwowano zmiany o typie choroby Delbanco, a u jednej pacjentki z grupy kontrolnej o typie choroby Fordycea. Są to gruczoły łojowe przemieszczone do błony śluzowej warg (choroba Fordycea) lub policzków (choroba Delbanco). Występują w postaci drobnych, bladożółtych grudek. Są to wady rozwojowe nie wymagające leczenia [66].

6.6 POZIOM METALOPROTEINAZY-9 (MMP-9) U PACJENTEK CIĘŻARNYCH

Przeciętna wartość stężenia MMP-9 dla badanej populacji pacjentek wynosiła 1,12 (0,58–2,15) µg/ml. W poszczególnych grupach była równa odpowiednio: w grupie kontrolnej -0,85 (0,42–1,40) µg/ml, w grupie pacjentek z cukrzycą ciążową – 1,10 (0,50–2,25) µg/ml, a w grupie pacjentek z cukrzycą typu 1 – 1,60 (1,08–2,62) µg/ml.

Stężenie MMP-9 w grupie pacjentek z cukrzycą typu 1 było wyższe w porównaniu z grupą kontrolną (p = 0,001).

Stężenie MMP-9 w ślinie u dorosłych osób zdrowych waha się w granicach od 0,1 do 0,54 μg/ml [165].

Dotychczas nie przeprowadzono badań porównujących stężenie MMP-9 w ślinie niestymulowanej u pacjentek z cukrzycą ciążową, typu 1 i ciężarnymi bez cukrzycy w trzecim trymestrze ciąży.

Niektóre badania wskazują na to, że poziom MMP-9 w ślinie stymulowanej u pacjentek ciężarnych praktycznie nie zmieniał się w okresie ciąży, ale był niższy niż u pacjentek niecięższarnych z grupy kontrolnej [72].

Według większości autorów zaobserwowano podwyższony poziom MMP-9 w osoczu, ślinie oraz moczu u pacjentów z cukrzycą typu 1. W badaniu śliny wykazano, iż wśród oznaczanych metaloproteinaz najwyższy był poziom MMP-2 i MMP-9 [37, 38]. Stężenie MMP-9 w ślinie niestymulowanej było szczególnie wysokie u pacjentów ze źle kontrolowaną glikemią [106].

U pacjentek z cukrzycą ciążową i zapaleniem dziąseł zaobserwowano wyższe stężenie MMP-9 w osoczu w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych kobiet ciężarnych z zapaleniem dziąseł. Zaobserwowano także podwyższone stężenia MMP-9 w płynie z kieszonek dziąsłowych u pacjentek z cukrzycą ciążową i zapaleniem dziąseł w porównaniu z kobietami z cukrzycą ciążową i zdrowymi dziąsłami i przyzębiem [7].

Stojanovic i wsp. badali stężenie w osoczu MMP-2 i MMP-9 u pacjentek z cukrzycą ciążową i u ciężarnych zdrowych. Wykazali oni, że stężenie MMP-9 w osoczu u tych pacjentek było na podobnym poziomie, tak więc stężenia MMP w surowicy nie odzwierciedlają stanu zapalnego w cukrzycy ciążowej [187].

Wyniki badań mówiące o związku cukrzycy typu 1 i ciążowej z poziomem MMP-9 w osoczu i ślinie pacjentek ciężarnych nie są jednoznaczne. Dokładne mechanizmy nie zostały zbadane, ale przyjmuje się, że związek cukrzycy z aktywnością MMP-9 łączy się ze zmianami naczyniowymi. Ewentualny mechanizm wyjaśniono przez nieprawidłową

przebudowę macierzy zewnątrzkomórkowej, która skutkuje strukturalnymi zmianami w budowie naczyń u pacjentów z cukrzycą. Także towarzyszące hiperglikemii nagromadzenie zaawansowanych produktów glikacji prowadzi do odkładania się macierzy zewnątrzkomórkowej w ścianach naczyń, co przyczynia się do powikłań naczyniowych związanych z cukrzycą [7, 112, 143].

6.7 POZIOM WYBRANYCH ANTYOKSYDANTÓW U PACJENTEK CIĘŻARNYCH

Stres oksydacyjny może odgrywać rolę w chorobach przyzębia. Mechanizmy rozwoju chorób przyzębia nie są wystarczająco dobrze poznane. Zaburzenie to jest wieloczynnikowe i związane m.in. z wytwarzaniem reaktywnych form tlenu przez aktywowane fagocyty w bruździe dziąsłowej, które mają zdolność do inicjowania niszczenia tkanki łącznej. Reaktywne formy tlenu są wytwarzane w mitochondriach w procesie metabolizmu tlenowego, jak również w mechanizmie odpowiedzi komórkowej na ksenobiotyki, cytokiny oraz inwazję bakteryjną. Stres oksydacyjny pojawia się, gdy zachwiana zostaje równowaga pomiędzy wolnymi rodnikami tlenowymi i utleniaczami a antyoksydantami i zdolnością komórek do skutecznego zwalczania wolnych rodników tlenowych [9, 95].

Według niektórych autorów zdolności antyoksydacyjne śliny mogą stanowić pierwszą linię obrony także przed chorobą próchnicową [136].

Właściwości antyoksydacyjne śliny są związane z ochroną zębów i błony śluzowej przed stresem oksydacyjnym. Zarówno ciąża, jak i cukrzyca mogą obniżać zdolności antyoksydacyjne śliny i płynu z kieszonek dziąsłowych [33, 34].

W przeprowadzonym badaniu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w poziomie wybranych antyoksydantów.

Dotychczas nie przeprowadzono badań porównujących poziom przedstawionych niżej antyoksydantów w ślinie niestymulowanej u pacjentek z cukrzycą ciążową, typu 1 i ciężarnymi bez cukrzycy w trzecim trymestrze ciąży.

W przeprowadzonym badaniu całkowita zdolność antyoksydacyjna (FRAP) była na podobnym poziomie we wszystkich grupach, a jej wartość przeciętna wynosiła 0,42

(0,32–0,53) mmol/l. Wartości FRAP otrzymane w badaniach przez innych autorów u osób zdrowych z grup kontrolnych wahały się od 0,61 mmol/l [189] do 0,25 mmol/l [202]. Kamodyová i wsp. w swoich badaniach pobierali ślinę niestymulowaną od 19 zdrowych ochotników trzy razy w ciągu dnia i wykazali oni, iż poziom FRAP zmieniał się znacznie w ciągu dnia, osiągając najniższe stężenie rano, a największe po południu. Może to być konsekwencją wahań w ilości substancji drobnocząsteczkowych, które są mierzone w tej metodzie [90].

Glutation jest uważany za jeden z najważniejszych antyoksydantów biorących udział w procesach zapalnych. Według niektórych doniesień pacjenci z chorobą przyzębia mają obniżony poziom zredukowanego glutationu w surowicy i płynie z kieszonek dziąsłowych, a leczenie periodontologiczne przywraca zaburzoną równowagę [16]. W przeprowadzonych badaniach poziom reduktazy glutationu wynosił przeciętnie 9,85 (5,4–14,2) U/l. Podobne wartości uzyskiwali w badaniach inni autorzy, jak np. Sobaniec i wsp. – 9,72 U/l [183]. W badanym materiale poziom ten był niższy u pacjentów z cukrzycą typu 1 i wynosił 7,9 (4,7–10,7) U/l w porównaniu z grupą kontrolną 11,5 (5,7–16,4) U/l, choć nie były to różnice istotne statystycznie. Podobne wyniki uzyskali Gümüş i wsp., badając pacjentów z zapaleniem przyzębia i cukrzycą typu 1 i porównując je z ogólnie zdrowymi pacjentami z zapaleniem przyzębia [69].

W przeprowadzonym badaniu poziom peroksydazy glutationu wynosił przeciętnie 29,25 (14,5–71,35) U/ml i był najwyższy w grupie kontrolnej, choć różnice nie były istotne statystycznie. Gümüş i wsp. w swoich badaniach wykazali, że poziom peroksydazy glutationu był niższy u pacjentów z zapaleniem przyzębia i cukrzycą typu 1 w porównaniu z grupą kontrolną ogólnie zdrowych pacjentów z zapaleniem przyzębia [69]. Peuchant i wsp. w badaniu surowicy u pacjentek ciężarnych z cukrzycą ciążową i typu 1 będących w trzecim trymestrze ciąży odnotowali spadek aktywności peroksydazy glutationu w obu grupach badanych w porównaniu z grupą kontrolną ciężarnych niechorujących na cukrzycę [159].

W badanym materiale poziom dysmutazy ponadtlenkowej wynosił przeciętnie 12,8 (10,65–15,7) U/ml i był najwyższy w grupie kontrolnej. Były to wyższe wartości niż te uzyskiwane dla zdrowych pacjentów z grup kontrolnych w innych badaniach, w których wynosiły średnio 4,73 U/ml [87]. Peuchant i wsp. w badaniu surowicy u pacjentek ciężarnych z cukrzycą typu 1 będących w trzecim trymestrze ciąży odnotowali spadek aktywności

dysmutazy ponadtlenkowej w porównaniu z grupą kontrolną pacjentek ciężarnych niechorujących na cukrzycę [159]. Z kolei w badaniach śliny u pacjentek ciężarnych z cukrzycą ciążową i przedciążową będących w pierwszym trymestrze ciąży odnotowano prawie dwukrotny wzrost całkowitej zdolności antyoksydacyjnej śliny w porównaniu z ciężarnymi zdrowymi. Efekt ten był związany z trzykrotnym wzrostem katalazy i obniżeniem poziomu dysmutazy ponadtlenkowej [190].

6.8 METALOPROTEINAZA-9 I STRES OKSYDACYJNY

W przeprowadzonym badaniu u pacjentek ciężarnych z cukrzycą ciążową przy wzroście stężenia MMP-9 zaobserwowano wzrost wartości całkowitej zdolności antyoksydacyjnej substancji drobnocząsteczkowych FRAP ($r = 0,35$, $p = 0,04$).

Dotychczas nie zbadano związku pomiędzy stężeniem MMP-9 a aktywnością antyoksydantów w ślinie. Wiadomo, że aktywacja metaloproteinaz w środowisku zewnątrzpochodnym następuje poprzez proteazy serynowe, niskie pH, wysoką temperaturę otoczenia, obecność tlenku azotu, specyficzne czynniki chemiczne, tj. jony metali, detergenty, a także wolne rodniki tlenowe. Reaktywne formy tlenu wytwarzane przez leukocyty wielojądrzaste, monocyty i makrofagi mogą modyfikować białka i regulować enzymy, m.in. aktywować i dezaktywować metaloproteinazy w tkankach dziąsła, płynie dziąsłowym i ślinie podczas zapalenia przyzębia. Podczas procesów patologicznych ekspresja i aktywność metaloproteinaz może być regulowana przez stres oksydacyjny [49].

6.9 MODELE REGRESJI LOGISTYCZNEJ

W przeprowadzonym badaniu ocena stężenia MMP-9 okazała się szczególnie użyteczna w przewidywaniu zapalenia przyzębia (był to zarówno istotny marker w regresji logistycznej, jak i użyteczne narzędzie w analizie ROC) oraz zapalenia dziąseł (potwierdzona w modelu regresji logistycznej). Całkowita zdolność antyoksydacyjna substancji drobnocząsteczkowych (FRAP) w modelu regresji była determinantą występowania próchnicy. Ponadto należy zwrócić uwagę, że szczególnie silnym czynnikiem związanym z występowaniem zapalenia przyzębia, zapalenia dziąseł oraz próchnicy był stan higieny jamy ustnej. Był on istotny w każdym z trzech modeli regresji.

Zapalenie przyzębia

Mechanizmy rozwoju chorób przyzębia nie są do końca poznane. Zapalenie przyzębia uważa się obecnie za chorobę wieloczynnikową, która rozwija się wskutek szeregu interakcji pomiędzy poszczególnymi czynnikami zależnymi od gospodarza a czynnikami środowiskowymi [55]. Zapalenie przyzębia jest to reakcja zapalna w odpowiedzi na działanie patogennych bakterii zawartych w płytce nazębnej [227]. Mimo iż zapalenie przyzębia jest inicjowane i podtrzymywane przez płytkę bakteryjną, to czynniki gospodarza determinują patogenezę dalszego rozwoju i szybkość postępu choroby. W większości niszczące procesy kości i tkanki łącznej występują po rozpoczęciu procesów immunologicznych i zapalnych w tych tkankach [83]. Istotną rolę podczas przebudowy tkanki i zewnątrzkomórkowej degradacji macierzy w zapaleniu odgrywają enzymy, w tym metaloproteinazy.

Znaczące dowody z piśmiennictwa sugerują, że metaloproteinazy wchodzą w skład jednego z ważniejszych szlaków niszczenia tkanek w zapaleniu przyzębia [113]. Podwyższone poziomy metaloproteinaz MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9 były wykryte w płynie kieszonek dziąsłowych, tkance dziąsła i ślinie u pacjentów z zapaleniem przyzębia [6, 71, 139]. Jest to choroba, w której utrata przyczepu łącznotkankowego i tkanki kostnej dookoła zęba prowadzi do utworzenia kieszonek patologicznych. Cechą charakterystyczną tych zapaleń jest zwiększony przepływ krwi w dziąśle i zwiększona przepuszczalność naczyń krwionośnych. Dochodzi wówczas do napływu granulocytów obojętnochłonnych (neutrofili), monocytów i makrofagów z krwi obwodowej do tkanki łącznej przyzębia. Bakterie oprócz tego, że działają bezpośrednio niszcząco na tkanki, powodują także uwalnianie biologicznych mediatorów z komórek gospodarza. Do takich mediatorów należy m.in. MMP-9. Jest to enzym proteolityczny należący do endopeptydaz uwalniany z ziarnistości neutrofili. Po uwolnieniu i aktywacji uczestniczy w procesach przebudowy składników macierzy zewnątrzkomórkowej i powoduje degradację kolagenu w tkankach przyzębia [115, 212].

Tradycyjne pomiary kliniczne, które są użyteczne do diagnostyki periodontologicznej, takie jak badanie głębokości kieszonek przyzębnych, klinicznej utraty przyczepu czy krwawienia przy zgłębnikowaniu mają zwykle ograniczone zastosowanie, ponieważ odnoszą się do historii choroby, a nie zawsze do jej obecnej aktywności. Dlatego też różnorodne

markery, które możemy oznaczać w ślinie czy płynie kieszonek dziąsłowych, stanowią obiecujące narzędzie do badania chorób jamy ustnej [10].

Zaskakujące jest to, iż w zaproponowanym modelu regresji logistycznej żaden z antyoksydantów nie wpływał na pojawienie się zapalenia przyzębia. Część doniesień z piśmiennictwa wskazuje, iż stres oksydacyjny może odgrywać rolę w chorobach przyzębia. Zaburzenie to jest wieloczynnikowe i związane m.in. z wytwarzaniem reaktywnych form tlenu przez aktywowane fagocyty w bruździe dziąsłowej, które mają zdolność do inicjowania niszczenia tkanki łącznej. Procesom oksydacyjnym zapobiegają antyoksydanty, a ślina jest płynem ogólnoustrojowym, który posiada właściwości antyoksydacyjne [30, 95]. Dane z piśmiennictwa dotyczące aktywności antyoksydantów w ślinie są jednak często sprzeczne ze sobą.

Według badań Miricescu i wsp. całkowita zdolność antyoksydacyjna śliny i aktywność peroksydazy glutationu były zmniejszone u pacjentów z zapaleniem przyzębia w porównaniu z grupą kontrolną bez zapalenia przyzębia [130]. Z kolei Guentsch i wsp. zaobserwowali w ślinie u pacjentów z zapaleniem przyzębia wyższą aktywność peroksydazy glutationu w porównaniu z grupą kontrolną [73].

W badaniu Tsai i wsp. odnotowano niższe stężenie reduktazy glutationu i brak różnic w aktywności peroksydazy glutationu u pacjentów z zapaleniem przyzębia w stosunku do grupy kontrolnej [201]. Podobnie Trivedi i wsp. wykazali, że aktywność reduktazy glutationu i dysmutazy ponadtlenkowej w ślinie u pacjentów z zapaleniem przyzębia była obniżona w stosunku do grupy kontrolnej bez zapalenia przyzębia [200]. Istnieją także badania, według których aktywność reduktazy glutationu była zwiększona u pacjentów z zapaleniem przyzębia w porównaniu z grupą kontrolną [213].

Według Karim i wsp. u pacjentów z łagodnym i średnio zaawansowanym zapaleniem przyzębia występuje podwyższona aktywność dysmutazy ponadtlenkowej w porównaniu z pacjentami z ciężkim zapaleniem przyzębia [92]. Wei i wsp. w swoich badaniach wykazali, że aktywność dysmutazy ponadtlenkowej była wyższa u pacjentów z zapaleniem przyzębia w porównaniu z grupą kontrolną ze zdrowym przyzębiem. Po leczeniu periodontologicznym aktywność SOD wyraźnie się zmniejszyła [217].

Według badań Shirzaiy i wsp. całkowita zdolność antyoksydacyjna śliny u pacjentów z chorobą przyzębia była obniżona w aktywnej fazie choroby i wyższa po przeprowadzonym leczeniu periodontologicznym [178].

Po leczeniu zapalenia przyzębia obserwowano także wzrost aktywności peroksydazy glutationu, a obniżenie aktywności dysmutazy ponadtlenkowej [145].

Do tej pory nie ma jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, jaki dokładnie wpływ mają antyoksydanty na pojawienie się i rozwój zapalenia przyzębia.

Niedoczynność tarczycy została włączona do modelu regresji ze względu na różnice występujące między grupami w częstości występowania tej jednostki chorobowej. Jest to choroba towarzysząca cukrzycy typu 1. W przeprowadzonym badaniu wykazano, że niedoczynność tarczycy nie wpływa na wystąpienie choroby przyzębia. Jest to zgodne z wynikami badań innych autorów. Nesse i wsp., badając związek choroby przyzębia z chorobami ogólnymi, przeanalizowali dane 1276 pacjentów i nie wykazali związku pomiędzy niedoczynnością tarczycy a chorobą przyzębia [138]. Także Patil i wsp. wskazują na słaby związek pomiędzy chorobą Hashimoto a zapaleniem przyzębia, choć podkreślają, że temat wymaga dokładniejszych badań [155].

W przeprowadzonym badaniu wiek nie wpłynął na wystąpienie choroby przyzębia u pacjentek. Jest to udokumentowany czynnik ryzyka chorób przyzębia [170, 219], jednak wszystkie przebadane pacjentki były młode i w podobnym wieku, który wynosił przeciętnie 31 (28,0–33,0) lat.

W zaproponowanym modelu na wystąpienie choroby przyzębia nie wpłynęła także obecność cukrzycy. Jak już wcześniej wspomniano, nie ma jednoznacznego dowodu na to, że cukrzyca ciążowa wywołuje zapalenie przyzębia. Cukrzyca ciążowa jest wczesnym stanem nieprawidłowej tolerancji glukozy, który pojawia się zwykle w zaawansowanej ciąży i zazwyczaj normuje się po porodzie. W związku z tym hiperglikemia trwa na tyle krótko i jest często na tyle łagodna, że może nie wywołać tak znacznego efektu utraty tkanek, jak ma to miejsce w zapaleniu przyzębia [223].

Także wyniki badań oceniających związek chorób przyzębia z cukrzycą typu 1 nie są jednoznaczne. Niektórzy autorzy twierdzą, iż nie ma związku pomiędzy cukrzycą typu 1

a chorobą przyzębia. Nie zaobserwowali oni bardziej nasilonych zmian makroskopowych w przyzębiu u chorujących na cukrzycę typu 1 w porównaniu z osobami zdrowymi [47, 196]. Jednak większość autorów podaje, iż istnieje korelacja pomiędzy tymi dwoma stanami, a zmiany w przyzębiu dotyczą głównie pacjentów ze źle kontrolowaną glikemią i dużym stopniem zaawansowania cukrzycy. Tak więc stopień nasilenia zmian w przyzębiu jest powiązany z czasem trwania cukrzycy. Z tego względu u osób starszych wzrasta częstość choroby przyzębia [105, 162]. Wszystkie przebadane pacjentki były osobami młodymi o przeciętnym wieku 31 (28,0–33,0) lat.

W modelu regresji nie uwzględniono poziomu HbA1c, ponieważ dane były dostępne tylko dla 30 pacjentek z cukrzycą typu 1, co ograniczałoby możliwość przeprowadzenia analizy. Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego dotyczących postępowania z chorymi na cukrzycę ciążową brak dowodów na użyteczność HbA1c jako narzędzia monitorowania kontroli metabolicznej w cukrzycy ciążowej [161].

Zapalenie dziąseł

W modelu regresji logistycznej obecność zapalenia dziąseł w sposób istotny objaśniały zmienne takie jak MMP-9 i API. Rathnayake i wsp. wykazali w swoich badaniach, że poziom MMP-9 w ślinie koreluje z obecnością zapalenia dziąseł [168]. Morelli i wsp. zaobserwowali, iż w ślinie u pacjentów z bardziej nasilonym zapaleniem dziąseł występował również wyższy poziom MMP-9 w porównaniu z pacjentami o mniej nasilonych zmianach. Wskazuje to na fakt, iż wraz z nasileniem procesu zapalnego w tkankach dziąsła, a następnie tkankach przyzębia dochodzi stopniowo do uwalniania biologicznych mediatorów, takich jak MMP-9, z komórek gospodarza [134]. Podobne wyniki uzyskali w swoich badaniach Kinney i wsp. [98].

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że poziom higieny jamy ustnej, wyrażony wielkością wskaźnika API, wpływa na wystąpienie zapalenia dziąseł. Nie jest to zaskakujące, gdyż wiele badań epidemiologicznych wykazało, że występuje bezpośrednia korelacja pomiędzy ciężkością zapalenia dziąseł a ilością płytki nazębnej [116, 163].

Według badań Almerich-Silla i wsp. parametry związane ze stresem oksydacyjnym, takie jak całkowita zdolność antyoksydacyjna, peroksydaza glutationu i dysmutaza

ponadtlenkowa, osiągały statystycznie wyższe wartości u pacjentów z zapaleniem przyzębia niż w grupie pacjentów z zapaleniem dziąseł i zdrowym przyzębiem. Jednak można było także zauważyć trend związany z wyższymi wartościami tych parametrów i pogarszającym się stanem przyzębia, gdyż wartości były wyższe już u pacjentów z zapaleniem dziąseł w porównaniu z osobami zdrowymi [9]. Także Karim i wsp. odnotowali w ślinie wzrost aktywności dysmutazy ponadtlenkowej u pacjentów z zapaleniem dziąseł [92]. Z kolei Sculley i wsp. nie odnotowali w swoich badaniach różnic w całkowitej zdolności antyoksydacyjnej pomiędzy pacjentami z zapaleniem dziąseł a osobami zdrowymi [177].

Obecność cukrzycy także nie wpłynęła w przeprowadzonym badaniu na wystąpienie zapalenia dziąseł. Większość doniesień z piśmiennictwa wskazuje na związek zapalenia dziąseł i zaostrzenia choroby przyzębia w cukrzycy ciążowej [44, 70, 132]. Wyniki badań oceniających związek chorób dziąseł i przyzębia z cukrzycą typu 1 nie są jednoznaczne. Jednak większość autorów podaje, iż istnieje korelacja pomiędzy tymi dwoma stanami i zapalenie dziąseł jest częściej obserwowane i bardziej nasilone u pacjentów z cukrzycą typu 1. Stopień nasilenia zmian w przyzębiu jest powiązany z czasem trwania cukrzycy. Z tego względu u dzieci obserwuje się głównie zapalenie dziąseł, a u osób starszych wzrasta częstość choroby przyzębia. Wpływ mogą mieć także warunki środowiskowe, uwarunkowania genetyczne i czynniki pochodzące od gospodarza [105, 162].

Analiza wykazała, iż zapalenie dziąseł nie jest zależne od wieku. Zgadza się to z wynikami innych badań, które donoszą, iż *gingivitis* dotyka wielu osób, niezależnie od wieku. U części z nich wynika z braku higieny, a więc jest efektem tworzenia się płytki nazębnej. U innych spowodowane jest niektórymi stanami fizjologicznymi, schorzeniami ogólnoustrojowymi lub przyjmowaniem określonych leków. Zapalenie rozwija się także po mechanicznych uszkodzeniach dziąseł [219].

Choroba próchnicowa

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że zmienną, od której zależy wystąpienie ubytków próchnicowych, jest całkowita zdolność antyoksydacyjna substancji drobnocząsteczkowych (FRAP).

Podobne wyniki uzyskali inni autorzy. Hegde i wsp. w swoich badaniach wykazali, że u osób dorosłych wraz ze wzrostem całkowitej zdolności antyoksydacyjnej w ślinie

i w osoczu wzrastała liczba PUW. Ten sam autor także w innych badaniach wykazał wzrost całkowitej zdolności antyoksydacyjnej u pacjentów z obecnością ubytków próchnicowych w stosunku do grupy kontrolnej wolnej od próchnicy [76, 77]. Uberos i wsp. w swoich badaniach wykazali, że u pacjentów z próchnicą całkowita zdolność antyoksydacyjna w ślinie była 2,89 razy większa niż u pacjentów bez próchnicy [204]. Także w badaniach u dzieci i młodzieży uzyskano podobne rezultaty [4, 123, 179]. Autorzy stosowali różne metody do oznaczania całkowitej zdolności antyoksydacyjnej, przy czym Silva i Mahjoub zastosowali metodę FRAP, która została wykorzystana także w obecnych badaniach. Bez względu na zastosowaną metodę rezultaty były podobne we wszystkich badaniach. Stres oksydacyjny może inicjować i uczestniczyć w progresji wielu chorób zapalnych i zakaźnych, takich jak m.in. próchnica zębów. Ślina może stanowić pierwszą linię obrony przed jego szkodliwym działaniem w chorobach jamy ustnej. Wzrost całkowitej zdolności antyoksydacyjnej w ślinie u osób z próchnicą może świadczyć o mechanizmie kompensacyjnym przeciwko wolnym rodnikom [123].

W przeprowadzonym badaniu aktywność pozostałych antyoksydantów nie wpływała na pojawienie się próchnicy. Według niektórych autorów aktywność dysmutazy ponadtlenkowej była zwiększona u pacjentów z próchnicą w porównaniu z grupą kontrolną bez próchnicy [75, 179]. Zaproponowany model regresji wieloczynnikowej nie potwierdził jednak tych doniesień.

W przeprowadzonym badaniu na obecność ubytków próchnicowych wpływała także higiena jamy ustnej. Nie jest to zaskakujący wynik, gdyż obecność płytki nazębnej jest udokumentowanym czynnikiem uczestniczącym w rozwoju próchnicy. Próchnica zębów jest to bakteryjna choroba zakaźna tkanek twardych zęba, objawiająca się demineralizacją substancji nieorganicznych i następnie proteolizą substancji organicznych z powodu działania kwasów wytworzonych przez bakterie w płytce nazębnej w wyniku metabolizmu cukrów pochodzenia zewnątrz- i wewnątrzustrojowego [86].

Niektórzy autorzy podają, iż aktywność MMP-9 jest decydująca dla rozpadu kolagenu zębiny w zmianach próchnicowych [198]. Ubytki próchnicowe wypełnia ślina zawierająca m.in. metaloproteinazy. W powstawaniu takich ubytków w procesie rozpadu macierzy organicznej zębiny, która składa się z kolagenu i białek niekolagenowych, oprócz enzymów bakteryjnych, uczestniczą także metaloproteinazy. Latentne formy metaloproteinaz obecne

w ognisku próchnicowym mogą być aktywowane przez proteinazy bakteryjne oraz obniżone pH. W przebiegu próchnicy dochodzi do nagłego zakwaszenia środowiska, a następnie aktywacji metaloproteinaz. Nie działają one w kwaśnym pH, jednak po jego neutralizacji, na skutek działania systemu buforowego śliny, dochodzi do wzrostu ich aktywności [42, 185]. W obrębie zdrowej zębiny również zidentyfikowano kilka typów metaloproteinaz, w tym MMP−9. Uważa się, że biorą one udział we wczesnej fazie formowania się tkanki i degradują substancje organiczne w procesach patologicznych [36]. W przeprowadzonym badaniu nie wykazano jednak związku pomiędzy obecnością próchnicy a stężeniem MMP-9.

Nie wykazano także wpływu cukrzycy na obecność próchnicy. Według danych z piśmiennictwa nie zaobserwowano nasilenia choroby próchnicowej u pacjentek ciężarnych z cukrzycą ciążową w stosunku do pacjentek ciężarnych zdrowych [120]. Według części doniesień dotyczących cukrzycy typu 1 duże stężenie glukozy w ślinie i wydzielinie kieszonek dziąsłowych, a także zmniejszone wydzielanie śliny, obniżenie pH i wzrost gęstości oraz częste posiłki u chorych przyczyniają się do rozwoju próchnicy zębów [142]. Inne doniesienia podają, iż restrykcje żywieniowe z wykluczeniem prostych węglowodanów powodują mniejszą częstość występowania próchnicy u tych pacjentów [121]. Intensywność próchnicy jest także zależna od poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c). U pacjentów z wyższymi stężeniami HbA1c zaobserwowano większą częstość występowania próchnicy. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z długotrwale podwyższonymi wartościami tego parametru, czyli ze źle kontrolowaną cukrzycą. Z jednej strony można obserwować w kolejnych latach zmniejszenie liczby powstawania nowych ubytków próchnicowych, po zdiagnozowaniu choroby przy odpowiedniej kontroli metabolicznej, ale długi czas trwania choroby może przyczyniać się do wzrostu intensywności próchnicy [31]. W modelu regresji nie uwzględniono poziomu HbA1c, ponieważ dane były dostępne tylko dla 30 pacjentek z cukrzycą typu 1, co ograniczałoby możliwość przeprowadzenia analizy.

Wszystkie przebadane pacjentki były w podobnym wieku, tak więc nie jest zaskakujące, iż wiek nie wpłynął na obecność próchnicy.

Niedoczynność tarczycy także nie wpłynęła na pojawienie się próchnicy w badanej populacji. Doniesienia z literatury nie są jednoznaczne. Venkatesh i wsp. wykazali, iż u dzieci z niedoczynnością tarczycy obserwowano co prawda nieco wyższe wartości wskaźnika PUW, ale różnice te nie były istotne statystycznie [210]. Niektóre badania przeprowadzone na

usuniętych zębach u pacjentów z niedoczynnością tarczycy pokazują, iż istnieją w nich zmiany strukturalne w obrębie szkliwa, zębiny i cementu, zarówno zdrowych, jak i objętych procesem próchnicowym [157].

7 WNIOSKI

1. Stan zdrowia twardych tkanek zębów u badanych pacjentek był niezadowalający i był podobny w badanych grupach.
2. U pacjentek ciężarnych z cukrzycą ciążową obserwowano gorszy stan zdrowia dziąseł, głębsze kieszonki przyzębne i większą utratę przyczepu łącznotkankowego niż u pacjentek w grupie kontrolnej.
3. U pacjentek ciężarnych z cukrzycą typu 1 obserwowano gorszy stan zdrowia dziąseł, głębsze kieszonki przyzębne, większą utratę przyczepu łącznotkankowego i gorszy poziom higieny w porównaniu z grupą kontrolną.
4. Zdrowe dziąsła i przyzębie obserwowano najczęściej w grupie kontrolnej.
5. Stężenie metaloproteinazy-9 w ślinie było powyżej wartości referencyjnych we wszystkich grupach.
6. Stężenie metaloproteinazy-9 w ślinie było na podobnym poziomie w grupie pacjentek z cukrzycą ciążową w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast w grupie pacjentek z cukrzycą typu 1 było wyższe w porównaniu z grupą kontrolną
7. Poziom antyoksydantów w ślinie był podobny w badanych grupach
8. We wszystkich badanych grupach pacjentki z zapaleniem przyzębia miały wyższy poziom metaloproteinazy-9 niż pacjentki bez zapalenia przyzębia.
9. Niezależnymi determinantami występowania zapalenia przyzębia były higiena jamy ustnej i stężenie metaloproteinazy-9.
10. Stężenie metaloproteinazy-9 może być dobrym predyktorem zapalenia przyzębia.

8 STRESZCZENIE

WSTĘP

Zarówno ciąża, jak i cukrzyca zwiększają ryzyko rozwoju stanów patologicznych w jamie ustnej. Zmiany te mogą dotyczyć twardych tkanek zębów, dziąseł, przyzębia oraz błony śluzowej. Ślina pełni funkcję ochronną i nawilżającą a choroby ogólnoustrojowe i miejscowe mogą wpływać na jej skład. W związku z tym może być ona wykorzystywana jako materiał w diagnostyce i monitorowaniu chorób jamy ustnej i ogólnosystemowych. Parametrami, które można w niej oznaczyć, są m.in. mediatory zapalne, do których należy metaloproteinaza-9. Dotychczas nie porównano stężenia metaloproteinazy-9 w ślinie u pacjentek ciężarnych będących w trzeci trymestrze ciąży z różnymi rodzajami cukrzycy. Ślina ma także właściwości antyoksydacyjne, które mają za zadanie przeciwdziałać stresowi oksydacyjnemu towarzyszącemu stanom zapalnym w jamie ustnej. Jednymi z ważniejszych antyoksydantów są dysmutaza ponadtlenkowa, reduktaza glutationu i peroksydaza glutationu. Ich rola w ślinie u pacjentek ciężarnych nie jest dokładnie poznana.

CELE PRACY

1. Ocena i porównanie stanu zdrowia jamy ustnej ciężarnych z cukrzycą ciążową, cukrzycą typu 1 oraz grupą kontrolną ciężarnych bez cukrzycy.
2. Ocena poziomu metaloproteinazy-9 w ślinie niestymulowanej oraz porównanie w badanych grupach kobiet z cukrzycą ciążową, cukrzycą typu 1 i grupą kontrolną ciężarnych bez cukrzycy.
3. Ocena poziomu wybranych antyoksydantów w ślinie niestymulowanej oraz porównanie w badanych grupach kobiet z cukrzycą ciążową, cukrzycą typu 1 i grupą kontrolną ciężarnych bez cukrzycy.
4. Określenie zależności pomiędzy stanem zdrowia jamy ustnej, poziomem metaloproteinazy-9 oraz poziomem wybranych antyoksydantów w ślinie w badanych grupach kobiet z cukrzycą ciążową, cukrzycą typu 1 i grupą kontrolną ciężarnych bez cukrzycy.

MATERIAŁ I METODY

Do badania kwalifikowały się ciężarne pacjentki z cukrzycą ciążową, cukrzycą typu 1

i niechorujące na cukrzycę. Pacjentki były rekrutowane w Poradni Chorób Metabolicznych oraz na Oddziale Klinicznym Położnictwa i Perinatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

U wszystkich pacjentek przeprowadzono badanie podmiotowe, przedmiotowe oraz pobrano ślinę niestymulowaną. Badanie podmiotowe obejmowało dane pacjentek oraz składało się z wywiadu ogólnego i stomatologicznego. W badaniu przedmiotowym oceniano chorobę próchnicową, obecność ubytków niepróchnicowego pochodzenia, stan błony śluzowej oraz higienę jamy ustnej za pomocą wskaźnika płytki powierzchni stycznych (API). Oceniano także stan dziąseł i przyzębia za pomocą wskaźników takich jak: wskaźnik zapalenia dziąseł (GI), zmodyfikowany wskaźnik krwawienia z kieszonki dziąsłowej (mSBI), pomiar głębokości kieszonek przyzębnych (PPD), pomiar położenia przyczepu łącznotkankowego (CAL) Analizy laboratoryjne śliny objęły ocenę stężenia metaloproteinazy-9, całkowitą zdolność antyoksydacyjną substancji drobnocząsteczkowych (FRAP), aktywność zewnątrzkomórkowej dysmutazy ponadtlenkowej, reduktazy glutationu i peroksydazy glutationu.

WYNIKI

Do badania włączono 104 kobiety ciężarne w wieku 21–40 lat: 35 kolejnych pacjentek z cukrzycą ciążową, 30 kolejnych pacjentek z cukrzycą typu 1 i 39 kolejnych pacjentek niechorujących na cukrzycę. Grupy nie różniły się pod względem wieku, masy ciała przed ciążą, wskaźnika masy ciała przed ciążą, masy ciała w ciąży, liczby ciąż, liczby poronień, obecności bądź braku cukrzycy ciążowej w poprzedniej ciąży, dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku cukrzycy. Poziom glikemii na czczo (mmol/l) był najwyższy u pacjentek z cukrzycą typu 1, niższy u pacjentek z cukrzycą ciążową i najniższy u pacjentek z grupy kontrolnej odpowiednio: 6,22 (5,16–7,55) vs 4,77 (4,5–5,16) vs 4,34 (4,14–4,82); $p < 0,0001$. Niedoczynność tarczycy występowała częściej u pacjentek z cukrzycą typu 1 w porównaniu z pacjentkami z cukrzycą ciążową i z grupy kontrolnej kolejno: [11 (36,7%) vs 4 (11,4%), $p = 0,02$; 11 (36,7%) vs 6 (15,4%), $p = 0,04$]. Podobnie choroba Hashimoto występowała częściej u pacjentek z cukrzycą typu 1 w porównaniu z pacjentkami z cukrzycą ciążową i z grupy kontrolnej kolejno: [10 (33,3%) vs 1 (2,9%), $p = 0,001$; 10 (33,3%) vs 0 (0,0%), $p=0,0001$]. Nie było różnic pomiędzy grupami w częstości występowania innych chorób.

Pacjentki z cukrzycą nie różniły się pod względem dolegliwości ze strony jamy ustnej i częstości wizyt w gabinecie stomatologicznym. Stan zdrowia twardych tkanek zębów był podobny w badanych grupach. Frekwencja próchnicy wynosiła 100%. stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy Stopień zaawansowania choroby próchnicowej korelował liniowo z poziomem stężenia hemoglobiny glikowanej HbA1c u pacjentek z cukrzycą typu 1 (R = 0,41, p = 0,02). U ciężarnych z cukrzycą ciążową obserwowano wyższe wartości wskaźników GI [1,1 (0,9-1,25) vs 0,8(0,53-0,97); (p < 0,0001)], mSBI [50 (35-60) vs 36 (19-50); (p = 0,01)], PPD [2,1 (2,0-2,3) vs 2,0 (1,8-2,1); (p = 0,01)], CAL [2,2 (2,0-2,4) vs 2,1 (1,8-2,3); (p = 0,003)] w porównaniu z grupą kontrolną. U ciężarnych z cukrzycą typu 1 obserwowano wyższe wartości wskaźników GI [1,22 (0,86-1,86) vs 0,8(0,53-0,97); (p < 0,0001)], mSBI [60 (35-87) vs 36 (19-50); (p <0,0001)], PPD [2,3 (2,1-2,8) vs 2,0 (1,8-2,1); (p < 0,0001)], CAL [2,5 (2,2-2,9) vs 2,1 (1,8-2,3); (p<0,0001)], API [69 (44-97) vs 46 (31-64); (p = 0,001)] w odniesieniu do grupy kontrolnej. U ciężarnych z cukrzycą typu 1 obserwowano wyższe wartości wskaźników PPD [2,3 (2,1-2,8) vs 2,1 (2,0-2,3); (p = 0,006)] i CAL [2,5 (2,2-2,9) vs 2,2 (2,0-2,4); (p = 0,001)] w porównaniu z pacjentkami z cukrzycą ciążową. Zdrowe dziąsła i przyzębie obserwowano najczęściej u ciężarnych bez cukrzycy (p = 0,02). Częstość występowania zmian na błonie śluzowej była podobna we wszystkich grupach. Stężenie metaloproteinazy-9 (MMP-9) w ślinie było wyższe w grupie ciężarnych z cukrzycą typu 1 niż w grupie kontrolnej [1,60 (1,08–2,62) vs 0,85(0,42–1,40) µg/ml; p = 0,001] i pozostawało na podobnym poziomie u pacjentek z cukrzycą ciążową w porównaniu do grupy kontrolnej. Pacjentki z zapaleniem przyzębia miały wyższe stężenie MMP-9 w ślinie niż pacjentki bez zapalenia przyzębia [2,29(1,1–3,04) vs 0,88(0,50–1,84] µg/ml; p = 0,0001). Poziom antyoksydantów w ślinie był podobny w badanych grupach. MMP-9 i FRAP korelowały linowo u ciężarnych z cukrzycą ciążową (R = 0,35, p = 0,04). Determinantami zapalenia przyzębia było stężenie MMP-9 (OR = 2,92; 95% PU: 1,56–5,46; p = 0,0008) oraz API (OR = 1,05; 95% PU: 1,03–1,08; p = 0,0001). Stężenie MMP-9 było także użytecznym dyskryminatorem obecności zapalenia przyzębia (ROC AUC = 0,77; 95% PU: 0,68–0,85, p < 0,0001) Najwyższą czułość: 95,5% i swoistość: 47,6% uzyskano dla punktu odcięcia 0,84 µg/ml, Determinantami występowania próchnicy były API (OR = 1,03; 95% PU: 1,01–1,06; p = 0,002) oraz stężenie FRAP (OR = 33,2; 95% PU: 1,74–637,0; p = 0,02), a determinantami występowania ciężkiego zapalenia dziąseł były stężenie MMP-9 (OR = 1,93; 95% PU: 1,12–3,32; p = 0,02) oraz API (OR = 1,07; 95% PU: 1,05–1,10; p =< 0,00011).

WNIOSKI

1. Stan zdrowia twardych tkanek zębów u badanych pacjentek był niezadowalający i podobny w badanych grupach
2. U pacjentek ciężarnych z cukrzycą ciążową obserwowano gorszy stan zdrowia dziąseł, głębsze kieszonki przyzębne i większą utratę przyczepu łącznotkankowego niż u pacjentek w grupie kontrolnej.
3. U pacjentek ciężarnych z cukrzycą typu 1 obserwowano gorszy stan zdrowia dziąseł, głębsze kieszonki przyzębne, większą utratę przyczepu łącznotkankowego i gorszy poziom higieny w porównaniu z grupą kontrolną.
4. Zdrowe dziąsła i przyzębie obserwowano najczęściej w grupie kontrolnej.
5. Stężenie metaloproteinazy-9 w ślinie było powyżej wartości referencyjnych we wszystkich grupach.
6. Stężenie metaloproteinazy-9 w ślinie było na podobnym poziomie w grupie pacjentek z cukrzycą ciążową w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast w grupie pacjentek z cukrzycą typu 1 było wyższe w porównaniu z grupą kontrolną
7. Poziom antyoksydantów w ślinie był podobny w badanych grupach.
8. We wszystkich badanych grupach pacjentki z zapaleniem przyzębia miały wyższy poziom metaloproteinazy-9 niż pacjentki bez zapalenia przyzębia.
9. Niezależnymi determinantami występowania zapalenia przyzębia były higiena jamy ustnej i stężenie metaloproteinazy-9.
10. Stężenie metaloproteinazy-9 może być dobrym predyktorem zapalenia przyzębia.

9 SUMMARY

INTRODUCTION

Pregnancy, as well as diabetes increase the risk of pathological conditions development in the oral cavity. These changes may affect hard tissues of teeth, gums, periodontium and mucous membrane. The role of saliva is protecting and moisturizing the oral cavity. Its composition might be affected by local and general diseases. Therefore, it can be used as a diagnostic material in monitoring oral and systemic diseases. The potential identifiable factors are i.a. inflammation mediators such as metalloproteinase-9. The level of metalloproteinase-9 in saliva has not been compared in pregnant women in the third trimester of pregnancy with various types of diabetes. Saliva also shows antioxidant features, providing protection against oxidative stress that accompanies inflammation in the oral cavity. One of the most important antioxidants are: superoxide dismutase, glutathione reductase and glutathione peroxidase. Their role in saliva in pregnant patients is not well known.

AIM OF THE STUDY

The aims of the study were:

1. to evaluate and compare the oral health status of pregnant women with gestational diabetes mellitus, type 1 diabetes and a control group of pregnant women without diabetes,
2. to evaluate of the level of metalloproteinase-9 in non-stimulated saliva and to make comparison in the studied groups of women with gestational diabetes mellitus, type 1 diabetes and a control group of pregnant women without diabetes,
3. to evaluate the level of chosen antioxidants in non-stimulated saliva and to make comparison in the studied groups of women with gestational diabetes mellitus, type 1 diabetes and a control group of pregnant women without diabetes.
4. to determine the relationship between oral health status, the level of metalloproteinase-9 and the levels of selected saline antioxidants in the examined groups of women with gestational diabetes mellitus, type 1 diabetes and a control group of pregnant women without diabetes.

MATHERIALS AND METHODS

Pregnant women with gestational diabetes mellitus, type 1 diabetes and without diabetes were eligible for the study. The patients were recruited at the Metabolic Diseases Clinic and on the Obstetrics and Perinatology Clinical Department of the University Hospital in Cracow.

Medical history was taken, physical examination was conducted and non-stimulated saliva was collected in all patients. The medical history included the data of patients and consisted of general and dental anamnesis. The physical examination included dental caries, the presence of noncarious cervical lesions, the condition of oral mucosa and dental hygiene assessed with Aproximal Plaque Index (API). The gums and periodontium condition were assessed with Gingival Index (GI), modified Sulcus Bleeding Index (mSBI), Probing Pocket Depth (PPD) and Clinical Attachment Level (CAL). In the study of saliva, metalloproteinase-9 concentration, total antioxidant capacity (FRAP), extracellular superoxide dismutase, glutathione reductase and glutathione peroxidase activity were measured.

RESULTS

The study included 104 pregnant women: 35 consecutive patients with gestational diabetes mellitus, 30 consecutive patients with type 1 diabetes and 39 consecutive patients without diabetes. The groups did not differ in terms of age, body weight before pregnancy, body mass index before pregnancy, body weight during pregnancy, number of pregnancies, number of miscarriages and they all had negative history of gestational diabetes mellitus in the previous pregnancy or history of diabetes in family. Fasting plasma glucose level (mmol/l), was the highest in the group of patients with type 1 diabetes, lower in patients with gestational diabetes mellitus and the lowest in the control group: 6,22 (5,16–7,55) vs 4,77 (4,5–5,16) vs 4,34 (4,14–4,82); $p < 0.0001$]. Hypothyroidism was more frequent in patients with type 1 diabetes than in patients with gestational diabetes mellitus and the control group [11 (36.7%) vs 4 (11.4%), $p = 0.02$, 11 (36.7%) vs 6 (15.4%), $p = 0.04$] respectively. Hashimoto's thyroiditis was more frequent in patients with type 1 diabetes than in patients with gestational diabetes mellitus and the control group [10 (33.3%) vs 1 (2.9%), $p = 0.001$, 10 (33.3%) vs 0 (0.0%), $p=0.0001$] respectively. There were no differences between groups in the frequency of other diseases.

The patients with diabetes did not differ in terms of symptoms in the oral cavity and frequency of visits to the dental office. Condition of hard dental tissues was similar in the examined groups. Frequency of caries was 100%. The advancement of the caries disease linearly correlated with the concentration of glycated hemoglobin HbA1c in patients with type 1 diabetes (R=0.41, p=0.02). In pregnant with gestational diabetes mellitus higher GI [1.1 (0.9-1.25) vs 0.8(0.53-0.97), (p < 0.0001)], mSBI [50% (35%-60%) vs 36% (19%-50%); (p = 0.01)], PPD [2.1 (2.0-2.3) vs 2.0 (1.8-2.1); (p = 0.01)], CAL [2.2 (2.0-2.4) vs 2.1 (1.8-2.3), (p = 0.003)] values were observed as compared to controls. In pregnant with type 1 diabetes, higher GI [1.22 (0.86-1.86) vs 0.8(0.53-0.97); (p < 0.0001)], mSBI [60% (35%-87%) vs 36% (19%-50%), (p <0.0001)], PPD [2.3 (2.1-2.8) vs 2.0 (1.8-2.1), (p < 0.0001)], CAL [2.5 (2.2-2.9) vs 2.1 (1.8-2.3), (p<0.0001)], API [69% (44%-97%) vs 46% (31%-64%), (p = 0.001)] values were observed than in controls. In pregnant women with type 1 diabetes, higher PPD [2.3 (2.1-2.8) vs 2.1 (2.0-2.3), (p = 0.006)] and CAL [2.5 (2.2-2.9) vs 2.2 (2.0-2.4), (p = 0.001)] values were observed as compared to pregnant with gestational diabetes mellitus. Proper condition of gums and teeth was most frequent in controls (p=0.02). The groups had similar frequency of mucosal lesions. Metalloproteinase-9 concentration (MMP-9) in the saliva was higher in pregnant with type 1 diabetes than in controls [1.60 (1.08-2.62) vs 0.85(0.42-1.40) μg/ml, p=0,001] and did not differ in patients with gestational diabetes mellitus as compared to controls. Patients with periodontitis had a higher concentration of MMP-9 in saliva than patients without periodontitis [2.29(1.1- 3.04) vs 0.88(0.50-1.84] μg/ml, p=0.0001). Level of antioxidants in saliva was comparable in study groups. MMP-9 and FRAP linearly correlated in pregnant with gestational diabetes mellitus (R=0.35, p=0.04). The determinants of periodontitis were the concentration of MMP-9 (OR = 2.92, 95%PU: 1.56-5.46, p=0.0008) and API (OR = 1.05, 95% PU: 1.03-1.08, p=0.0001). The MMP-9 concentration was also found as a useful discriminator of periodontitis presence (ROC AUC= 0.77, 95% PU: 0.68-0.85, p<0.0001). The optimal cut-off point was 0,84 μg/ml which is corresponded by a sensitivity of 95,5% and a specificity of 47,6%. The determinants of caries occurrence were API (OR = 1.03, 95% PU: 1.01-1.06, p=0.002) and FRAP concentration (OR = 33.2, 95%PU: 1.74-637.0, p=0.02) and the determinants of occurrence severe gingivitis were the concentration of MMP-9 (OR = 1.93, 95%PU: 1.12-3.32, p=0.02) and API (OR = 1.07, 95% PU: 1.05-1.10, p=<0.00011).

CONCLUSIONS

1. The condition of hard tissues in the examined patients was unsatisfactory and was similar in the study groups.
2. In pregnant with gestational diabetes mellitus, worse gingivae condition, deeper periodontal pockets and greater attachment level loss were observed than in controls.
3. In pregnant with type 1 diabetes, worse gingivae condition, deeper periodontal pockets, greater attachment level loss and worse hygiene were observed as compared to controls.
4. Proper condition of gingivae and teeth was most frequent in controls
5. Concentration of metalloproteinase-9 in saliva was above reference values in all groups.
6. Concentration of metalloproteinase-9 in saliva was at a similar level in the group with gestational diabetes mellitus than in controls and in the group with type 1 diabetes it was higher as compared to controls.
7. Level of antioxidants in saliva was comparable in study groups.
8. In all the study groups, patients with periodontitis had a higher concentration of metalloproteinase-9 in saliva than patients without periodontitis.
9. Independent determinants of periodontal disease were oral hygiene and metalloproteinase-9 concentration.
10. Metalloproteinase-9 concentration may be a good predictor of periodontitis.

PIŚMIENNICTWO

1. AAP Board of Trustees: American Academy of Periodontology test force report on the update to 1999 classification of periodontal diseases and condition. J Periodontol 2015; 86: 835–38.
2. Abariga SA, Whitcomb BW. Periodontitis and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. BMC Pregnancy Childbirth 2016; 16(1): 344.
3. Adriaens LM, Alessandri R, Sporri S, Lang NP, Persson GR. Does pregnancy have an impact on the subgingival microbiota? J Periodontol 2009; 80(1): 72-81.
4. Ahmadi-Motamayel F, Goodarzi MT, Hendi SS, Kasraei S, Moghimbeigi A.
5. Total antioxidant capacity of saliva and dental caries. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2013; 18(4): e553-6.
6. Ajmera DH, Singh P, Zhu Y, Li W, Song J. A meta-analysis of MMP-9 promoter -1562 C/T polymorphism on susceptibility of chronic periodontitis. Springerplus 2016; 26(5): 526.
7. Akcali A, Gümüş P, Özçaka Ö, Öztürk- Ceyhan B, Tervahartiala T, Husu H, Heikkinen HM, Sorsa T, Buduneli N. Proteolytic Mediators in Gestational Diabetes and Gingivitis. J Periodontol 2016; 20: 1-14.
8. Albrecht M, Bánóczy J, Baranyi E, Tamás G Jr, Szalay J, Egyed J, Simon G, Ember G. Studies of dental and oral changes of pregnant diabetic women. Acta Diabetol Lat 1987; 24(1): 1-7.
9. Almerich-Silla JM, Montiel-Company JM, Pastor S, Serrano F, Puig-Silla M, Dasí F. Oxidative Stress Parameters in Saliva and Its Association with Periodontal Disease and Types of Bacteria. Dis Markers 2015; 2015: 653537. doi: 10.1155/2015/653537. Epub 2015 Oct 1.
10. AlMoharib HS, AlMubarak A, AlRowis R, Geevarghese A, Preethanath RS, Anil SJ. Oral fluid based biomarkers in periodontal disease: part 1. Saliva. J Int Oral Health 2014; 6(4): 95–103.
11. Andrades KMR, Ávila LFC, Miguel LCM, Odebrecht MLR, Rosa EAR. Influence of glycemic control on the experience of caries and periodontal disease in type 1 diabetic patients. Arq Odontol 2009; 45(3): 147-53.

12. Anwar N, Zaman N, Nimmi N, Chowdhury TA, Khan MH. Factors Associated with Periodontal Disease in Pregnant Diabetic Women. Mymensingh Med J 2016; 25(2): 289-95.
13. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol, 1999; 4: 1–6.
14. Arrieta-Blanco JJ, Bartolomé-Villar B, Jiménez-Martinez E, Saavedra-Valejo P, Arrieta-Blanco FJ. Bucco-dental problems in patients with diabetes mellitus (I): index of plaque and dental caries. Med Oral 2003; 8(2): 97-109.
15. Axelsson. Diagnosis and Risk Prediction of Dental Caries, vol 2. Quintessence Publishing Co, Inc. Karlstad, Sweeden 2000.
16. Bains VK, Bains R. The antioxidant master glutathione and periodontal health. Dent Res J 2015; 12(5): 389-405.
17. Barak S, Oettinger-Barak O, Oettinger M, Machtei EE, Peled M, Ohel G. Common oral manifestations during pregnancy: a review. Obstet Gynecol Surv 2003; 58(9): 624-8.
18. Barker JM. Clinical review: Type 1 diabetes-associated autoimmunity: Natural history, genetic associations, and screening. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(4): 1210-17.
19. Bartlett DW, Shah P. A critical review of non-carious cervical (wear) lesions and the role of abfraction, erosion and abrasion. J Dent Res 2006; 85(4): 306-12.
20. Bartosz G. Superoxide Dismutases and Catalase. The Handbook of Environmental Chemistry 2005; 20: 109-149.
21. Bartosz G, Druga twarz tlenu,PWN 2013, Wydanie II
22. Battistoni A, Pacello F, Folcarelli S, Ajello M, Donnarumma G, Greco R, Ammendolia MG, Touati D, Rotilio G, Valenti P. Increased expression of periplasmic Cu,Zn superoxide dismutase enhances survival of Escherichia coli invasive strains within nonphagocytic cells. Infect Immun 2000; 68(1): 30-37.
23. Behl Y, Siqueira M, Ortiz J, Li J, Desta T, Faibish D, Graves D T: Activation of the acquired immune response reduces coupled bone formation in response to a periodontal pathogen. J Immunol 2008, 181: 8711-8718.
24. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. Anal Biochem 1996; 239(1): 70-6.

25. Bhattacharya S, Bhattacharyya SK, Patua B. Lingual pyogenic granuloma gravidarum. Rev Obstet Gynecol 2013; 6(2): 46-47.
26. Bieri RA, Adriaens L, Spörri S, Lang NP, Persson GR. Gingival fluid cytokine expression and subgingival bacterial counts during pregnancy and postpartum: a case series. Clin Oral Investig 2013; 17(1): 19–28.
27. Bilińska M, Sokalski J. Ciążowe zapalenie dziąseł ze szczególnym uwzględnieniem guzów ciążowych. Ginekol Pol 2016; 87: 310-13.
28. Borakowska-Siennicka M. Stan przyzębia i higieny jamy ustnej u kobiet ciężarnych. Nowa Stomat 2002; 4: 199-203.
29. Bratthall D. Introducing the significant Caries Index together with a proposal for a new global oral health goal for 12-year-olds. Int Dent J 2000; 50(6): 378-84.
30. Buczko P, Zalewska A, Szarmach I. Saliva and oxidative stress in oral cavity and in some systemic disorders. Journal of Physiol and Pharmacol 2015; 66(1): 3-9.
31. Burchardt D. Postępowanie stomatologiczne u dzieci z cukrzycą insulinozależną. Poz Stomat 1997; 117–23.
32. Busato IMS, Ignácio AS, Brancher JA, Moyses ST, Azevedo-Alanis LR. Impact of clinical status and salivary conditions on xerostomia and oral health-related quality of life of adolescents with type 1 diabetes mellitus. Community Dent Oral Epidemiol.2012; 40(1): 62-9.
33. Canakçi CF, Canakçi V, Tatar A, Eltas A, Sezer U, Cicek Y, Oztas S. Increased salivary level of 8-hydroxydeoxyguanosine is a marker of premature oxidative mitochondrial DNA damage in gingival tissue of patients with periodontitis. Arch Immunol Ther Exp 2009; 57(3): 205-11.
34. Canakci V, Canakci CF, Yildirim A, Ingec M, Eltas A, Erturk A. Periodontal disease increases the risk of severe pre-eclampsia among pregnant women. J Clin Periodontol 2007; 34(8): 639-45.
35. Carneiro VL, Fraiz FC, Ferreira Fde M, Pintarelli TP, Oliveira AC, Boguszewski MC. The influence of glycemic control on the oral health of children and adolescents with diabetes mellitus type 1. Arch Endocrinol Metab. 2015; 59(6): 535-40.
36. Caron C, Xue J, Sun X, Simmer JP, Bartlett JD. Gelatinase A (MMP−2) in developing tooth tissues and amelogenin hydrolysis. J Dent Res 2001; 80: 1660–64.

37. Caseiro A, Ferreira R, Quintaneiro C, Pereira A, Marinheiro R, Vitorino R, Amado F. Protease profiling of different biofluids in type 1 diabetes mellitus. Clinical Biochemistry 2012; 45: 1613-19.
38. Caseiro A, Vitorino R, Barros A, Ferreira R, Calheiros-Lobo M, Carvalho D, Duartee J, Amadoa F. Salivary peptidome in type 1 diabetes mellitus. Biomed. Chromatogr. 2012; 26: 571–82.
39. Ceruti P, Menicucci G, Mariani GD, Pittoni D, Gassino G. Noncarious cervical lesions. A review. Minerva Stomatol 2006; 55(1-2): 43-57.
40. Chaffee BW, Weston SJ. Association between chronic periodontal disease and obesity: A systematic review and meta-analysis. J Periodontol 2010; 81: 1708-24.
41. Chapper A, Munch A, Schermann C, Piacentini CC, Fasolo MT . Obesity and periodontal disease in diabetic pregnant women. Braz Oral Res 2005; 19(2): 83-7.
42. Chaussain-Miller C, Fioretti F, Goldberg M, Menashi S. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in human caries. J Dent Res 2006; 85: 22–32.
43. Chintala SK, Zhang X, Austin JS, Fini ME. Deficiency in matrix metalloproteinase gelatinase B (MMP-9) protects against retinal ganglion cell death after optic nerve ligation. J Biol Chem 2002; 277(49): 47461-8.
44. Chokwiriyachit A, Dasanayake AP, Suwannarong W, Hormdee D, Sumanonta G, Prasertchareonsuk W, Wara-Aswapati N, Combellick J, Pitiphat W.
45. Periodontitis and gestational diabetes mellitus in non-smoking females. J Periodontol 2013; 84(7): 857-62.
46. Chomyszyn-Gajewska M. Ślina jako czynnik diagnostyczny w chorobach przyzębia-ocena wybranych markerów. Przegl Lek 2010; 67(3): 213-16.
47. Christgau M, Palitzsch KD, Schmalz GK, Reiner UF, Renzel S. Healing response to non−surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological and immunologic results. J Clin Periodontol 1998; 25: 112–24.
48. Ciężka E, Wender-Ożegowska E, Surdacka A. Kliniczna ocena stanu jamy ustnej kobiet w ciąży powikłanej cukrzycą. Czas Stomatol 2008; 61(8): 554-63.
49. Collin HL, Sorsa T, Meurman JH, Niskanen L, Salo T, RoÈnkaÈ H, Konttinen YT, Koivisto A-M, Uusitupa M: Salivary matrix metalloproteinase (MMP-8) levels and gelatinase (MMP-9) activities in patients with type 2 diabetes mellitus. J Periodont Res 2000; 35: 259-65.

50. Díaz-Guzmán LM, Castellanos-Suárez JL. Lesions of the oral mucosa and periodontal disease behavior in pregnant patients. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2004; 9(5): 430-7.
51. Dörtbudak O, Eberhardt R, Ulm M, Persson GR. Periodontitis, a marker of risk in pregnancy for preterm birth. J Clin Periodontol 2005; 32: 45-52.
52. Eickholz P. Clinical Periodontal Diagnosis: Probing Pocket Depth, Vertical Attachment Level and Bleeding on Probing. Quintessenz Journals Perio 2004; 1(1): 75-80.
53. Eke PI, Thornton-Evans GO, Wei L, Borgnakke WS, Dye BA. Accuracy of NHANES periodontal examination protocols. J Dent Res 2010; 89: 1208–13.
54. Eley BM, Soory M, Manson JD. Periodontologia. Elsevier. Wrocław 2011.
55. Endo A, Watanabe T, Ogata N, Nozava T, Aikawa C, Arakawa S, Maruyama F, Izumi Y, Nakagawa I. Comparative genome analysis and identification of competitive and cooperative interactions in a polymicrobial disease. ISME J 2015; 9(3): 629-42.
56. Engebretson SP, Vossughi F, Hey-Hadavi J, Emingil G, Grbic JT. The influence of diabetes on gingival crevicular fluid beta-glucuronidase and interleukin-8. J Clin Periodontol 2006; 33(11): 784-90.
57. Esteves Lima RP, Miranda Cota LO, Costa FO. Association between periodontitis and gestational diabetes mellitus: a case-control study. J Periodontol 2013; 84(9): 1257-65.
58. Fridovich I. Superoxide Radical and Superoxide Dismutases. Annu Rev Biochem 1995; 64: 97-112.
59. Friedlander AH, Chaudhuri G, Altman L. A past medical history of gestational diabetes: its medical significance and its dental implications. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007; 103(2): 157-63.
60. Garecka M, Roszkowicz M. Guz ciążowy-rozpoznawanie i leczenie. Opis przypadku. Stom Wsp 2011; 2: 1.
61. Goepfert AR, Jeffcoat MK, Andrews WW, Faye - Petersen O, Cliver SP, Goldenberg RL, et al. Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. Obstet Gynecol 2004; 104: 777-83.
62. Goldberg DM, Spooner RJ. Methods of Enzymatic Analysis. Verlog Chemie, Deerfield Beach, Fl 1983; 3: 258-65.

63. Gończowski K, Gandurska-Dyga M, Górnik N, Kukurba M, Zarzecka J. Ocena stanu zdrowia jamy ustnej u kobiet ciężarnych. Analiza wybranych wskaźników. Por Stom 2005; 10: 27-32.
64. Gomes GP, Assis MA, Fonseca JS, de Souza PE, Zenobio EG, Oliveira DD, Soares RV. Genetic polymorphism of MUC7 in individuals with aggressive or chronic periodontitis. J Oral Sci 2011; 53(4): 445–49.
65. Goworek M, Madej A, Suwała S, Szadkowska A. Występowanie chorób autoimmunologicznych u osób z cukrzycą typu 1 oraz u ich krewnych. Diabetol Klin 2013; 2(1): 9-13.
66. Górska R. Diagnostyka i leczenie chorób błony śluzowej jamy ustnej. Med Tour Press International. Warszawa 2011.
67. Górska R. Raport grupy roboczej Amerykańskiej Akademii Periodontologicznej o aktualizacji klasyfikacji chorób przyzębia. Dent Med. Probl 2015; 52(4): 462-65.
68. Górska R, Konopka T. Periodontologia współczesna. Med Tour Press International. Otwock 2013.
69. Gümüş P, Buduneli N, Cetinkalp S, Hawkins SI, Renaud D, Kinane DF, Scott DA. Salivary antioxidants in patients with type 1 or 2 diabetes and inflammatory periodontal disease: a case-control study. J Periodontol 2009; 80(9): 1440-6.
70. Gümüş P, Özçaka Ö, Ceyhan-Öztürk B, Akcali A, Lappin DF, Buduneli N. Evaluation of biochemical parameters and local and systemic levels of osteoactive and B-cell stimulatory factors in gestational diabetes in the presence or absence of gingivitis. J Periodontol 2015; 86(3): 387-97.
71. Gürkan A, Emingil G, Saygan BH, Atilla G, Cinarcik S, Köse T, Berdeli A. Matrix metalloproteinase-2, -9, and -12 gene polymorphisms in generalized aggressive periodontitis. J Periodontol 2007; 78(12): 2338–47.
72. Gürsoy M, Zeidan-Chulia F, Kononen E, Moreira J, Liukkonen J, Sorsa T, Gursoy U. Pregnancy-Induced Gingivitis and OMICS in Dentistry: In Silico Modeling and in Vivo Prospective Validation of Estradiol-Modulated Inflammatory Biomarkers. Journal of Integrative Biology 2014; 18: 582-90.
73. Guentsch A, Preshaw PM, Bremer-Streck S, Klinger G, Glockmann E, Sigusch BW. Lipid peroxidation and antioxidant activity in saliva of periodontitis patients: effect of smoking and periodontal treatment. Clin Oral Investig 2008; 12(4): 345-52.

74. Guthmiller JM, Hassebroek-Johnson JR, Weenig DR, Johnson GK, Kirchner HL, Kohout FJ, Hunter SK. Periodontal disease in pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. J Periodontol 2001; 72(11): 1485-90.
75. Hegde MN, Hegde ND, Ashok A, Shetty S. Biochemical indicators of dental caries in saliva: an in vivo study. Caries Res 2014; 48(2): 170-3.
76. Hegde MN, Hegde ND, Ashok A, Shetty S. Evaluation of total antioxidant capacity of saliva and serum in caries-free and caries-active adults: an in-vivo study. Indian J Dent Res 2013; 24(2): 164-7.
77. Hegde MN, Kumari S, Hegde N, Moany A. Correlation between total antioxidant level and dental caries in adults-an in vivo study. Res J Pharm Biol Chem Sci 2011; 2: 864-70.
78. Henry F, Quatresooz P, Valverde-Lopez JC, Piérard GE. Blood vessel changes during pregnancy: a review. Am J Clin Dermatol 2006; 7(1): 65-9.
79. Hietala EL, Larmas M, Salo T. Localization of estrogen-receptor-related antigen in human odontoblasts. J Dent Res 1998; 77(6): 1384–87.
80. Hryncewicz M, Tropak K. Ubytki niepróchnicowego pochodzenia – abfrakcja, abrazja, atrycja, erozja. Przegląd piśmiennictwa. Nowa Stomatol 2014; 1: 46-52.
81. Ingman T, Tervahartiala T, Ding Y, Tschesche H, Haerian A, Kinane DF, Konttinen YT, Sorsa T. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva of periodontitis patients. J Clin Periodontol 1966; 23: 1127-32.
82. Imlay KR, Imlay JA. Cloning and analysis of sodC, encoding the copper-zinc superoxide dismutase of Escherichia coli. J Bacteriol. 1996; 178(9): 2564–71.
83. Irfan UM, Dawson DV, Bissada NF. Epidemiology of periodontal disease: a review and clinical perspectives. J Int Acad of Periodontol 2001; 3(1): 14–21.
84. Jain K, Kaur H. Prevalence of oral lesions and measurement of salivary pH in the different trimesters of pregnancy. Singapore Med J 2015; 56(1): 53-7.
85. Jańczuk Z. Praktyczna periodontologia kliniczna. Wyd. Kwintesencja. Warszawa 2004.
86. Jańczuk Z. Stomatologia zachowawcza-zarys kliniczny. Podręcznik dla studentów stomatologii. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2005.
87. Jenifer HD, Bhola S, Kalburgi V, Warad S, Kokatnur VM. The influence of cigarette smoking on blood and salivary super oxide dismutase enzy

me levels among smokers and nonsmokers-A cross sectional study. J Tradit Complement Med 2015; 5(2): 100-5.

88. Jiang H, Xiong X. Periodontitis may be Associated with Gestational Diabetes Mellitus but not Affirmatively. J Evid Based Dent Pract 2016; 16(2): 121-3.
89. Kaira M, Tangade P, Punia H, Gupta V, Sharma H, Jain A. Assessment of two-way relationship between periodontal disease and gestational diabetes mellitus: A case-control study. Indian J Dent Res 2016; 27(4): 392-96.
90. Kamodyová N, Tóthová L, Celec P. Salivary markers of oxidative stress and antioxidant status: influence of external factors. Dis Markers 2013; 34(5): 313-21.
91. Kandan PM, Menaga V, Kumar RR. Oral health in pregnancy (guidelines to gynaecologists, general physicians & oral health care providers). J Pak Med Assoc 2011; 61(10): 1009-14.
92. Karim S, Pratibha PK, Kamath S, Bhat GS, Kamath U, Dutta B, Sharma N, Archana B, Bhat KM, Guddattu V. Superoxide dismutase enzyme and thiol antioxidants in gingival crevicular fluid and saliva. Dent Res J 2012; 9(3): 266-72.
93. Kasaj A, Zafiropoulos GG, Tekyatan H, Pistorius A, Willershausen B. Periodontal disease status of pregnant women with diabetes mellitus. Coll Antropol 2008; 32(1): 115-8.
94. Kasperczak J, Ropacka-Lesiak M, Świder-Musielak J, Bręborowicz G. Analiza czynników ryzyka rozwoju niewydolności żylnej oraz pojawiania się objawów klinicznych w czasie ciąży oraz połogu w grupie ciężarnych bez oraz z objawami niewydolności żylnej kończyn dolnych. Ginekol Pol 2012; 83: 183-88.
95. Katsuragi H, Ohtake M, Kurasawa I, Saito K. Intracellular production and extracellular release of oxygen radicals by PMNs and oxidative stress on PMNs during phagocytosis of periodontopathic bacteria. Odontology 2003; 91(1): 13–8.
96. Kingman A, Albandar JM. Methodological aspects of epidemiological studies of periodontal diseases. Periodontol 2000 2002; 29: 11-30.
97. Kinnby B, Matsson L, Astedt B. Aggravation of gingival inflammatory symptoms during pregnancy associated with the concentration of plasminogen activator inhibitor type 2 (PAI-2) in gingival fluid. J Periodont Res 1996; 31, 271-77.
98. Kinney JS, Morelli T, Oh M, Braun TM, Ramseier CA, Sugai JV, Giannobile WV. Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression. J Clin Periodontol 2014; 41(2): 113-20.

99. Kłosińska A, Nowacka M, Kopeć G, Zarzecka J, Loster B, Pająk A, Podolec P. Choroby przyzębia a ryzyko chorób sercowo−naczyniowych - przegląd badań epidemiologicznych. Kardiol Pol 2010; 68(8): 973-76.
100. Kmiecik B, Skotny A, Batycka M, Wawrzaszek R, Rybak Z. Wpływ stresu oksydacyjnego na procesy regeneracji tkankowej. Polim Med 2013; 43(3): 191-97.
101. Knychalska- Karwan Z. Zbiór wskaźników stomatologicznych i niektórych testów oraz klasyfikacji. Czelej, Lublin 2006.
102. Kołaczkowska E. Metaloproteinaza-9 (MMP-9) jako szczególny przedstawiciel metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej: rola w napływie i apoptozie neutrofili w trakcie reakcji zapalnej. Post Biol Kom 2010; 2: 471-99.
103. Korpos E, Wu C, Sorokin L. Multiple roles of the extracellular matrix in inflammation. Curr Pharm Des 2009; 15(12): 1349-57.
104. Kowalski J. Wpływ czynników ryzyka na choroby przyzębia – przegląd literatury. Nowa Stomat 2008, 1: 19-23.
105. Koziołek M, Kiedrowicz M, Kiedrowicz B, Dembowska E, Syrenicz A. Objawy chorób endokrynologicznych u pacjentów leczonych stomatologicznie. Dent Med Probl 2011; 48(2): 229-35.
106. Kuehl MN, Rodriguez H, Burkhardt BR, Alman AC. Tumor Necrosis Factor-α, Matrix-Metalloproteinases 8 and 9 Levels in the Saliva Are Associated with Increased Hemoglobin A1c in Type 1 Diabetes Subjects. PLoS One 2015; 10(4): e0125320.
107. Kumar J, Samelson R. Oral health care during pregnancy recommendations for oral health professionals. N Y State Dent J 2009; 75(6): 29-33.
108. Kurnatowska A, Bieniek E. Zmiany w jamie ustnej u chorych na cukrzycę insulinozależną. Dent Med Probl 2004; 41(1): 113-18.
109. Laine MA. Effect of pregnancy on periodontal and dental health. Acta Odontol Scand 2002; 60: 257-64.
110. Lakschevitz F, Aboodi G, Tenenbaum H, Glogauer M. Diabetes and periodontal diseases: interplay and links. Curr Diabetes Rev 2011; 7(6): 433-9.
111. Lalla E, Chieng B, Lal S, Tokcker S, Greenberg D, Goland R, et al. Periodontal changes in children and adolescents with diabetes. Diabetes Care 2006; 29(2): 295-99.

112. Lee SW, Song KE, Shin DS, et al. Alterations in peripheral blood levels of TIMP-1, MMP-2, and MMP-9 in patients with type-2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2005; 69: 175-79.
113. Letra A, Silva RM, Rylands RJ, Silveira EM, de Souza AP, Wendell SK, Garlet GP, Vieira AR. MMP3 and TIMP1 variants contribute to chronic periodontitis and may be implicated in disease progression. J Clin Periodontol 2012; 39(8): 707–16.
114. Levitch LC, Bader JD, Shugars DA, Heymann HO. Noncarious cervical lesions. Journal of Dentistry 1994; 22: 195–207.
115. Li W, Zhu Y, Singh P, Ajmera DH, Song J, Ji P. Association of Common Variants in MMPs with Periodontitis Risk. Dis Markers 2016;
116. Listgarten MA. The role of dental plaque in gingivitis and periodontitis. J Clin Periodontol 1988; 15: 485–87.
117. Liu R, Bal HS, Desta T, Krothapalli N, Alvassi M, Luan Q, Graves DT. Diabetes enhances periodontal bone loss through enhanced resorption and diminished bone formation. J Dent Res 2006; 85(6): 510-4.
118. Lopatin DE, Kornman KS, Loesche WJ. Modulation of immunoreactivity to periodontal disease-associated microorganisms during pregnancy. Infect Immun 1980; 28: 713.
119. Löe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. Prevalence and severity. Acta Odontol Scand 1963; 21: 533-51.
120. López-Pérez R, Díaz-Romero RM, Barranco-Jaubert A, Borges-Yáñez A, Avila-Rosas H. Prevalence of dental caries, gingivitis and periodontal disease in pregnant diabetic women. Salud Publica Mex 1996; 38(2): 101-9.
121. Łagocka R, Ciechanowski K, Syrenicz : Problemy stomatologiczne u chorych z cukrzycą typu I. Nowa Klinika. Endokrynologia 1998; 5: 819–23.
122. Łukaszewicz-Hussain A. Rola glutationu i enzymów z nim związanych w procesach antyoksydacyjnych organizmu. Med Pracy 2003; 54(5): 473-79.
123. Mahjoub S, Ghasempour M, Gharage A, Bijani A, Masrourroudsari J. Comparison of total antioxidant capacity in saliva of children with severe early childhood caries andcaries-free children. Caries Res 2014; 48(4): 271-5.
124. Mandel ID. The diagnostic uses of saliva. J Oral Pathol Med. 1990; 19: 119.

125. Mealey BL, Moritz AJ. Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. Periodontology 2000 2003; 32: 59–81.
126. Melissinos KG, Delidov, AZ, Varsov, AG, Begietti SS, Drivas GJ. Determination of glutathione reductase activity. Nephron 1981; 28: 76-79.
127. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2007; 30(2): 251-60.
128. Migliorati C A, Madrid C: The interface between oral and systemic health: the need for more collaboration. Clin Microbiol Infect 2007; 13(4): 11-16.
129. Miralles L, Silvestre FJ, Hernandez-Mijares A, Bautista D, Llambes F, Grau D. Caries dental en diabéticos tipo 1: Influencia de factores sistémicos de la enfermedad en la instauración de la caries dental. Med Oral Patol Cir Bucal 2006; 11: E256-60.
130. Miricescu D, Totan A, Calenic B, Mocanu B, Didilescu A, Mohora M, Spinu T, Greabu M. Salivary biomarkers: relationship between oxidative stress and alveolar bone loss in chronicperiodontitis. Acta Odontol Scand 2014; 72(1): 42-7.
131. Misra HP, Greenwald RA. CRC Handbook of Methods for Oxygen Radical Research. CRC Press, Boca Raton 1985.
132. Mittas E, Erevnidou K, Koumantakis E, Papavasileiou S, Helidonis E. Gingival condition of women with gestational diabetes on a Greek island. Spec Care Dentist 2006; 26(5): 214-9.
133. Moore PA, Guggenheimer J, Etzel KR, Weyant RJ, Orchard T. Type 1 diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001; 92(3): 281-91.
134. Morelli T, Stella M, Barros SP, Marchesan JT, Moss KL, Kim SJ, Yu N, Aspiras MB, Ward M, Offenbacher S. Salivary biomarkers in a biofilm overgrowth model. J Periodontol 2014; 85(12): 1770-8.
135. Morita I, Okamoto Y, Yoshii S, et al. Five-year incidence of periodontal disease is related to body mass index. J Dent Res 2011; 90: 199-202.
136. Muchandi S, Walimbe H, Bijle MN, Nankar M, Chaturvedi S, Karekar P. Comparative evaluation and correlation of salivary total antioxidant capacity and

salivary pH in caries-free and severe early childhood caries children. J Contemp Dent Pract 2015; 16(3): 234-7.

137. Műhlemann HR, Son S. Gingival sulcus bleeding a leading symptom in initial gingivitis. Helv Odont Acta 1971; 15: 107-10.

138. Nesse W, Dijkstra PU, Abbas F, Spijkervet FK, Stijger A, Tromp JA, van Dijk JL, Vissink A. Increased prevalence of cardiovascular and autoimmune diseases in periodontitis patients: a cross-sectional study. J Periodontol 2010; 81(11): 1622-8.

139. Nędzi-Góra M, Kostrzewa-Janicka J, Górska R. Elastase and metalloproteinase-9 concentrations in saliva in patients with chronic periodontitis. Cent Eur J Immunol 2014; 39(3): 357-64.

140. Nishi M, Bratthall D, Stjernswärd J. How to calculate the Significant Caries Index (SiC Index). http://www. Whocollab.od.mah.se/index.html

141. Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ. Calcium and the risk for periodontal disease. J Periodontology 2000; 71: 1057-66.

142. Noack B, Jachman I, Roscher S. Metabolic diseases and their possible link to risk indicators of periodontitis. J Periodontol 2000; 71: 898–903.

143. Noda K, Ishida S, Inoue M, et al. Production and activation of matrix metalloproteinase-2 in proliferative diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44: 2163-70.

144. Novak KF, Taylor GW, Dawson DR, Ferguson JE 2nd, Novak MJ. Periodontitis and gestational diabetes mellitus: exploring the link in NHANES III. J Public Health Dent 2006; 66(3): 163-8.

145. Novaković N, Cakić S, Todorović T, Raicević BA, Dozić I, Petrović V, Perunović N, Gostović SS, Sretenović JK, Colak E. Antioxidative status of saliva before and after non-surgical periodontal treatment. Srp Arh Celok Lek 2013; 141(3-4): 163-8.

146. Nuamah I, Annan BDRT. Periodontal status and oral hygiene practices of pregnant and non-pregnant women. East African Medical Journal 1998; 75(12): 712–14.

147. Offenbacher S, Lieff S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CM, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. Ann Periodontol 2001; 6: 164-74.

148. Oh TJ, Eber R, Wang HL. Periodontal diseases in the child and adolescent. J Clin Periodontol 2002; 29: 400–10.

149. Ojanotko-Harri A, Laine M, Tenovuo J. Metabolism of 17b-estradiol by Oral Streptococcus mutans, Streptococcus sanguis, Bacillus cereusand Candida albicans. Oral Microbiol Immunol 1991; 6: 126.
150. Oliver RC, Trevonen T. Diabetes – a risk factor for periodontitis in adult? J Periodontol 1994: 65: 530–38.
151. Oral Health Surveys Basic Methodes. Third Editions, World Health Organization, Geneva 1986.
152. Oury TD, Day BJ, Crapo JD. Extracellular superoxide dismutase: a regulator of nitric oxide bioavailability**.**
153. Paglia D, Valentine W. Studies on quantintative and qualitative characterization of erothrocyte glutatione peroxidase. J Lab and Clin Med 1967; 70: 158-65.
154. Patcas R, Schmidlin PR, Zimmermann R, Gnoinski W. Dental care in pregnancy. Ten questions and answers. Schweiz Monatsschr Zahnmed. 2012; 122(9): 729-39.
155. Patil BS, Patil S, Gururaj TR. Probable autoimmune causal relationship between periodontitis and Hashimotos thyroidits: a systemic review. Niger J Clin Pract 2011; 14(3): 253-61.
156. Patil SR. Oral changes in pregnant and nonpregnant women: a case-control study. J Orofac Sci 2013; 5: 118-22.
157. Pavlova TV, Peshkova EK, Goncharov IIu, Kolesnikov DA, Nesterov AV. Impairments in the ultrastructure and macro- and microelement composition of hard tooth tissues incaries in patients with hypothyroidism and in those without thyroid disease. Arkh Patol 2014; 76(2): 17-21.
158. Pawlicki R, Knychalska-Karwan Z. Twarde tkanki zębów w obrazie morfologicznym i mikroanalitycznymu chorych na cukrzycę. Czas Stomat 1996; 49: 395–401.
159. Peuchant E, Brun J, Rigalleau V, Dubourg L, Thomas M, Daniel J, Leng J, Gin H. Oxidative and antioxidative status in pregnant women with either gestational or type 1 diabetes. Clin Biochem 2004; 37(4): 293-8.
160. Pietarinen-Runiti P, Lakari E, Raivio KO, Kinnula VL. Expression of antioxidant enzymes in human inflamatory cells. Am J Physiol Cell Physiol 2000; 278: 118–25.
161. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016. Diabetologia Kliniczna 2016; tom 5: Suplement A.

162. Popławska-Kita A, Siewko K, Szpak P, Król B, Telejko B, Klimiuk PA, Stokowska W, Górska M, Szelachowska M. Association between type 1 diabetes and periodontal health. Advances in Medical Sciences 2014; 59: 126-31.
163. Prasad M, Patthi B, Singla A, Gupta R, Jankiram C, Kumar JK, Vashishtha V, Malhi R. The Clinical Effectiveness of Post-Brushing Rinsing in Reducing Plaque and Gingivitis: A SystematicReview. J Clin Diagn Res 2016; 10(5): ZE01-7.
164. Pytko-Polończyk J, Szlachcic A, Chomyszyn-Gajewska M. Zmiany patologiczne na skórze i błonie śluzowej jamy ustnej w okresie ciąży – część I. Postep Derm Alergol 2003; 2: 92-6.
165. Quantikine ELISA Human MMP-9. https://resources.rndsystems.com/pdfs/datasheets/dmp900.pdf
166. Rahnama M, Hamwi R, Czupkałło Ł, Krochmalska E. Pregnancy tumor characteristic. Case study. Curr Iss Pharm Med Sci 2012; 25 (2): 143-45.
167. Rakchanok N, Amporn D, Yoshida Y, Harun-Or-Rashid M, Sakamoto J. Dental caries and gingivitis among pregnant and non-pregnant women in Chiang Mai, Thailand. Nagoya Journal of Medical Science 2010: 72(1-2): 43–50.
168. Rathnayake N, Gustafsson A, Norhammar A, Kjellström B, Klinge B, Rydén L, Tervahartiala T, Sorsa T. Salivary Matrix Metalloproteinase-8 and -9 and Myeloperoxidase in Relation to Coronary Heart and Periodontal Diseases: A Subgroup Report from the PAROKRANK Study (Periodontitis and Its Relation to Coronary Artery Disease). PLoS One 2015; 10(7): e0126370.
169. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie opieki przedporodowej w ciąży o prawidłowym przebiegu: http://www.femmed.com.pl/wpcontent/uploads/2013/02/rekomendacjaopiekaprzedporodowa.pdf
170. Renvert S, Persson GR. Treatment of periodontal disease in older adults. Periodontol 2000 2016; 72(1): 108-19.
171. Rezazadeh F, Falsafi N, Sarraf Z, Shahbazi M. Oral Mucosal Disorders in Pregnant versus Non-Pregnant Women. Dent J 2014; *2*(4): 134-141.
172. Robinson P, Almas K. Influence of pregnancy on the oral cavity. Glob Libr Women's Med 2011; 10: 38-43.

173. Ruiz DR, Romito GA, Dib SA. Periodontal disease in gestational and type 1 diabetes mellitus pregnant women. Oral Dis 2011; 17(5): 515-21.
174. Rytlewski K. Zmiany fizjologiczne w organizmie kobiety ciężarnej i ich znaczenie w praktyce lekarza ogólnego. Przegl Lek 2008; 65(4): 195-202.
175. Saggu TK, Masthan K, Dudanakar MP. Evaluation of Salivary Antioxidant Enzymes amon Smokers and Nonsmokers. World Journal of Dentistry 2012; 3(1): 18-21.
176. Salvemini F, Franze A, Iervolino A, Filosa S, Salzano S, Ursini MV. Enhanced glutathione levels and oxidoresistance mediated by increased glucose-6-phosphate dehydrogenase expression J Biol Chem 1999; 274: 2750–57.
177. Sculley DV, Langley-Evans SC. Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation. Clin Sci (Lond) 2003; 105(2): 167-72.
178. Shirzaiy M, Ansari SM, Dehghan JH, Ghaeni SH. Total anti-oxidant capacity of saliva in chronic periodontitis patients before and after periodontal treatment. J Nepal Health Res Counc 2014; 12(28): 172-6.
179. Silva PV, Troiano JA, Nakamune AC, Pessan JP, Antoniali C. Increased activity of the antioxidants systems modulate the oxidative stress in saliva of toddlers with early childhood caries. Arch Oral Biol 2016; 70: 62-6.
180. Siudikiene J, Machiulskiene V, Nyvad B, Tenovuo J, Nedzelskiene I. Dental caries and salivary status in children with type 1 diabetes mellitus, related to the metabolic control of the disease. Eur J Oral Sci 2006; 114(1): 8-14.
181. Siudikiene J, Machiulskiene V, Nyvad B, Tenovuo J, Nedzelskiene I. Dental caries increments and related factors in children with type 1 diabetes mellitus. Caries Res. 2008; 42(5): 354-62.
182. Skrzycki M, Czeczot H. Zewnątrzkomórkowa dysmutaza ponadtlenkowa (EC-SOD) – budowa, właściwości i funkcje. Postepy Hig Med Dosw 2004; 58: 301-11.
183. Sobaniec H, Sobaniec W, Sendrowski K, Sobaniec S, Pietruska M. Antioxidant activity of blood serum and saliva in patients with periodontal disease treated due to epilepsy. Advances in Medical Sciences 2007; (52): 204-6.
184. Solskolne WA, Klinger A. The relationship between periodontal disease and diabetes: an overview. Ann Periodontol 2001; 6: 91–8.
185. Sorsa T, Tjäderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. Oral Dis 2004; 10: 311–18.

186. Staffolani N, Guerra M, Pugliese M, Cardinale G, Gulino A. Hormonal receptors in gingival inflamation. Minerva Stomatol 1989; 38(8): 823-26.
187. Stojanovic N, Lewandowski K, Salata I, Bienkiewicz M, Tuck S, Prelevic G, Press M.Serum levels of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 and their inhibitors in women with glucoseintolerance in pregnancy and normal controls. Gynecol Endocrinol 2010; 26(3): 201-7.
188. Suckiel- Papiór K, Radwan-Oczko M. Metody oceny tkanek przyzębia po terapii periodontologicznej. Dent Forum 2015; 1: 75-81.
189. Suma HR, Prabhu K, Shenoy RP, Annaswamy R, Rao S, Rao A Estimation of salivary protein thiols and total antioxidant power of saliva in brain tumor patients. J Cancer Res Ther 2010; 6(3): 278-81.
190. Surdacka A, Ciężka E, Pioruńska-Stolzmann M, Wender-Ożegowska E, Korybalska K, Kawka E, Kaczmarek E, Witowski J. Relation of salivary antioxidant status and cytokine levels to clinical parameters of oral health in pregnant women with diabetes. Achives of oral biology 2011; 56: 428-36.
191. Suvan J, D'Aiuto F, Moles DR, Petrie A, Donos N. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. Obes Rev 2011; 12: e381-e404.
192. Szczeklik A. Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna. Kraków, 2015.
193. Śliz M, Olszewska-Czyż I, Kantorowicz M, Chomyszyn-Gajewska M. Zapalenie przyzębia w przebiegu cukrzycy. Przegl Lek 2013; 70(11): 958-61.
194. Taani DQ, Habashneh R, Hammad MM, Batieha A. The periodontal status of pregnant women and its relationship with socio-demographic and clinical variables. J Oral Rehabil 2003; 30(4): 440–45.
195. Takahashi K, Nishimura F, Kurihara M, Iwamoto Y, Takashiba S, Miyata T, Murayama Y. Subgingival microflora and antibody responses against periodontal bacteria of young Japanese patients with type 1 diabetes mellitus. J Int Acad Periodontol 2001; 3: 104.
196. Tervonen T, Karjalainen KM. Periodontal disease related to diabetic status. J Clin Periodontol 1997; 24: 505–10.
197. Tilakaratne A, Soory M, Ranasinghe AW, Corea SMX, Ekanayake SL, De Silva M. Periodontal disease status during pregnancy and 3 months post-partum, in a rural population of Sri-Lankan women. J Clin Periodontol 2000; 27(10): 787–92.

198. Tjäderhane L., Larjava H., Sorsa T, Uitto VJ, Larmas M, Salo T. The activation and function of host matrix metalloproteinases in dentin matrix breakdown in caries lesions. J Dent Res 1998; 77: 1622-29.

199. Tonetti MS, Claffey N. Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. J Clin Periodontol 2005; 32(6): 210–13.

200. Trivedi S, Lal N, Mahdi AA, Singh B, Pandey S. Association of salivary lipid peroxidation levels, antioxidant enzymes, and chronic periodontitis. Int J Periodontics Restorative Dent 2015; 35(2): e14-9.

201. Tsai CC, Chen HS, Chen SL, Ho YP, Ho KY, Wu YM, Hung CC. Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. J Periodontal Res 2005; 40(5): 378-84.

202. Tvarijonaviciute A, Aznar-Cayuela C, Rubio CP, Ceron JJ, López-Jornet P. Evaluation of salivary oxidate stress biomarkers, nitric oxide and C-reactive protein in patients with oral lichen planus and burning mouth syndrome. J Oral Pathol Med. 2016 Nov 8. doi: 10.1111/jop.12522. [Epub ahead of print]

203. Twetman S, Johansson I, Birkhed D, Nederfors T. Caries incidence in young type 1 diabetes mellitus patients in relation to metabolic control and caries-associated risk factors. Caries Res. 2002; 36(1): 31-5.

204. Uberos J, Alarcón JA, Peñalver MA, MolinaCarballo A, Ruiz M, González E, Castejon J, Muñoz-Hoyos A. Influence of the antioxidant content of saliva on dental caries in an at-risk community. Br Dent J 2008; 205: E5.

205. Uitto VJ, Overall CM, McCulloh C. Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid. Periodontol 2000 2003; 31: 77-104.

206. Urbaniak J, Dybaś E, Krajewska M, Weyde W, Klinger M, Woźniak M. Ocena przydatności zymografii żelatynowej do oznaczania poziomu metaloproteinazy-9 (MMP-9) w osoczu krwi. Diagn Lab 2007; 43: 657-67.

207. Usin MM, Tabares SM, Parodi RJ, Sembaj A. Periodontal conditions during the pregnancy associated with periodontal pathogens. J Investig Clin Dent 2013; 4(1): 54-9.

208. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: A clinical review. Neth J Med 2009; 67(11): 376-87.

209. Vasiliauskiene I. Oral Health Status of Pregnant Women. Stomatologija 2003; 5: 57-61.
210. Venkatesh Babu NS, Patel PB. Oral health status of children suffering from thyroid disorders. J Indian Soc Pedod Prev Dent 2016; 34(2): 139-44.
211. Verma S, Bhat KM. Diabetes mellitus – a modifier of periodontal disease expression. J Int Acad Periodontol 2004; 6: 13–20.
212. Verma RP, Hansch C. Matrix metalloproteinases (MMPs): chemical-biological functions and (Q)SARs. Bioorg Med Chem 2007; 15(6): 2223-68,
213. Villa-Correa YA, Isaza-Guzmán DM, Tobón-Arroyave SI. Influence of Periodontal Clinical Status on Salivary Levels of Glutathione Reductase. J Periodontol 2016; 87(6): 716-24.
214. Vissink A, Wolff A, Veerman ECi. Saliva collectors. In: Wong DT, editor. Salivary diagnostics. Ames: Wiley-Blackwell 2008; 37-59.
215. Vittek J, Hernandez MR, Wenk EJ, Rappaport SC, Southren AL. Specific estrogen receptors in human gingiva. J Clin Endocrinal Metab 1982; 54: 608.
216. Vogt M, Sallum AW, Cecatti JG, Morais SS. Factors associated with the prevalence of periodontal disease in low-risk pregnant women. Reprod Health 2012; 9: 3.
217. Wei D, Zhang XL, Wang YZ, Yang CX, Chen G. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. Aust Dent J 2010; 55(1): 70-8.
218. Wolf HF, Hassel TM: Indices. In: Color Atlas of Dental Hygiene. Periodontology, New York: Thieme; 2006: 68.
219. Wolf HF, Rateitschak EM, KH. Periodontologia. Czelej, Lublin 2012.
220. Wood I , Jawad Z, Paisley C, Brunton P. Non-carious cervical tooth surface loss: A literature review. J Dent 2008; 36: 759-66.
221. Wood N, Johnson RB, Streckfus CF. Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Periodontol 2003; 30: 321-27.
222. Xie Y, Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Pridjian G, Maney P, Delarosa RL, Buekens P. Prepregnancy obesity and periodontitis among pregnant females with and without gestational diabetesmellitus. J Periodontol 2014; 85(7): 890-8.

223. Xiong X, Buekens P, Vastardis S, Pridjian G. Periodontal disease and gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 2006; 195(4): 1086-9.
224. Yan C, Zhou L, Han YP. Contribution of hepatic stellate cells and matrix metalloproteinase 9 in acute liver failure. Liver Int 2008; 28(7): 959-71.
225. Yokoyama M, Hinode D, Yoshioka M, Fukui M, Tanabe S, Grenier D, Ito HO. Relationship between Campylobacter rectus and periodontal status during pregnancy. Oral Microbiol Immunol 2008; 23(1): 55-9.
226. Zalecenia w zakresie higieny jamy ustnej dla kobiet w ciąży: http://acff.pl/wp-content/uploads/2015/11/Zalecenia-w-zakresie-higieny-jamy-ustnej-dla-kobiet-w-ciazy.pdf
227. Zaremba ML. Choroby przyzębia a wzrost odpowiedzi zapalnej. Czas Stomatol 2009; 62(7): 531-48.
228. Zawada Ł, Konopka T. Nowe wskaźniki periodontologiczne. Dent Med Probl 2011; 48(2): 243-50.

WYKAZ TABEL

TABELA 1. PODZIAŁ STANU ZAPALNEGO DZIĄSEŁ NA TRZY STOPNIE WEDŁUG WSKAŹNIKA GI . 32
TABELA 2. KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE STOPNIA CIĘŻKOŚCI ZAPALENIA PRZYZĘBIA [1]..... 34
TABELA 3. CHARAKTERYSTYKA GRUPY W CHWILI WŁĄCZENIA DO BADANIA..... 43
TABELA 4. DANE Z WYWIADU STOMATOLOGICZNEGO..... 45
TABELA 5. CZĘSTOŚĆ WIZYT U STOMATOLOGA PRZED CIĄŻĄ..... 46
TABELA 6. OCENA CHOROBY PRÓCHNICOWEJ W BADANEJ POPULACJI PACJENTEK CIĘŻARNYCH47
TABELA 7. LICZBA UBYTKÓW NIEPRÓCHNICOWEGO POCHODZENIA W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH..... 49
TABELA 8. RÓŻNE TYPY UBYTKÓW NIEPRÓCHNICOWEGO POCHODZENIA W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH..... 49
TABELA 9. WYBRANE WSKAŹNIKI STANU DZIĄSEŁ I PRZYZĘBIA W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH 50
TABELA 10. ZAPALENIE DZIĄSEŁ I PRZYZĘBIA U BADANYCH PACJENTEK..... 52
TABELA 11. ZAPALENIE DZIĄSEŁ U KOBIET CIĘŻARNYCH – PODZIAŁ WG STAWIŃSKIEGO 53
TABELA 12. CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA ZMIAN NA BŁONIE ŚLUZOWEJ JAMY USTNEJ W BADANEJ POPULACJI I POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH PACJENTEK..... 54
TABELA 13. STĘŻENIE MMP-9 W BADANEJ POPULACJI I POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH 55
TABELA 14. POZIOM WYBRANYCH ANTYOKSYDANTÓW W ŚLINIE W BADANYCH GRUPACH..... 57

WYKAZ RYCIN

RYC 1. KORELACJA POMIĘDZY LICZBĄ UBYTKÓW PRÓCHNICOWYCH P (OŚ ODCIĘTYCH) A POZIOMEM HBA1C (OŚ RZĘDNYCH) U PACJENTEK Z T1DM 48
RYC 2. WYKRESY RAMKA-WĄSY PRZEDSTAWIAJĄCE MEDIANY ORAZ PRZEDZIAŁ KWARTYLOWY STĘŻEŃ MMP-9 W ANALIZOWANYCH GRUPACH 55
RYC 3. WYKRESY RAMKA-WĄSY PRZEDSTAWIAJĄCE MEDIANY ORAZ PRZEDZIAŁ KWARTYLOWY STĘŻEŃ MMP-9 U PACJENTEK ZE STWIERDZONYM ZAPALENIEM PRZYZĘBIA ORAZ BEZ NIEGO 56
RYC 4. KRZYWA ROC PRZEDSTAWIAJĄCA STĘŻENIE MMP-9 JAKO PREDYKTORA ZAPALENIA PRZYZĘBIA 58

ZAŁĄCZNIK NR 1 - AUTORSKI KWESTIONARIUSZ

Data……

Imię…….

Nazwisko…….

Pesel…….

Wiek……

Nr telefonu……

Tydzień ciąży……

Typ cukrzycy…….....

Choroby ogólne…….....

Cukrzyca w wywiadzie……..

Przyjmowane leki……..

Wyniki badań:

Wywiad stomatologiczny:

Uwagi:

Liczba PUW:

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

P: U: W:

Ubytki niepróchnicowego pochodzenia:

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

Wskaźnik dziąsłowy GI:

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

Średnia wartość GI:

Wskaźnik krwawienia ze szczeliny dziąsłowej mSBI:

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

Średnia wartość mSBI:

Głębokość kieszonek przyzębnych PPD:

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

Pomiar położenia przyczepu łącznotkankowego (CAL):

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

Wskaźnik płytki nazębnej API:

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

Suma przestrzeni międzyzębowych z płytką:

Suma wszystkich przestrzeni międzyzębowych:

Wartość wskaźnika API:

Guz ciążowy:

Wynik badania histopatologicznego:

Inne:

Analiza laboratoryjna próbek śliny niestymulowanej: