

Wydział Lekarski
Oddział Stomatologiczny

Monika Walis

**Ocena wybranych parametrów śliny, stanu jamy ustnej
oraz stomatologicznych potrzeb leczniczych
u pacjentów z nadwagą i otyłością**

Rozprawa doktorska

Zakład Patologii Jamy Ustnej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Promotor:

dr hab. n. med. prof. UM Sebastian Kłosek

Łódź 2020

Streszczenie w języku polskim

Nadwaga i otyłość stanowią problem społeczny. Liczba osób dotkniętych tą chorobą ciągle rośnie. Dotychczasowe badania wskazują na możliwość występowania pozytywnej korelacji między nadwagą i otyłością, a stanem jamy ustnej.

Stopień otyłości można określić na podstawie kilku wskaźników antropometrycznych. Należą do nich: wskaźnik masy ciała (body mass index – BMI), obwód talii (waist circumference – WC), wskaźnik talia-biodra (waist-hip ratio – WHR) oraz wskaźnik talia-wzrost (waist-height ratio – WHtR). Najpopularniejszy jest wskaźnik BMI, będący stosunkiem masy ciała do kwadratu wzrostu badanego, przedstawiany wzorem kg/m^2 . Nadwagę rozpoznajemy, kiedy wskaźnik BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, natomiast, gdy jest $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ mamy do czynienia z otyłością. Wskaźnik WC jest przydatny do oceny zawartości tłuszczu trzewnego. Okazał się istotnym wskaźnikiem oceny śmiertelności z powodu chorób takich jak cukrzyca, czy miażdżyca tętnic wieńcowych. Wskaźniki WHR i WHtR są wskaźnikami uwzględniającymi rozmieszczenie tkanki tłuszczowej, dzięki czemu możliwe jest odróżnienie otyłości androidalnej od gynoidalnej. Wskaźnikowi WHR jest ilorazem obwodu talii do obwodu bioder, natomiast wskaźnik WHtR stanowi stosunek obwodu talii do wzrostu.

Tkanka tłuszczowa, zbudowana z adipocytów, jest aktywnym metabolicznie „narządem”. Wydziela wiele bioaktywnych substancji, w tym cytokiny prozapalne jak czynnik martwicy nowotworów (TNF- α) i interleukinę-6 (IL-6), z których oba są inicjatorami produkcji białek prozapalnych, w tym białka ostrej fazy CRP. Jest ono produkowane głównie w wątrobie oraz tkance tłuszczowej i jego poziom może być skorelowany z nadwagą i otyłością. Produkowane w komórkach tłuszczowych substancje – adipokiny mogą negatywnie wpływać na odpowiedź immunologiczną gospodarza, stanowiąc czynnik ryzyka występowania innych chorób, w tym chorób przyzębia. Zarówno poziom białka CRP jak i adipocytokin, może być mierzalny w ślinie.

Sekrecyjne białko sCD14, jest ko-receptorem do wychwytywania lipopolisacharydu (LPS). Jest białkiem do tej pory bardzo rzadko badanym. Istnieją przypuszczenia, że jest ono mediatorem w zapaleniu przyzębia.

Sekrecyjna immunoglobulina A (sIgA) odgrywa istotną rolę w odpowiedzi immunologicznej organizmu poprzez neutralizację wirusów i hamowanie wzrostu drobnoustrojów. Istnieją badania świadczące o wzroście sIgA w przebiegu zapalenia przyzębia.

W pracy podjęto próbę analizy korelacji między nadwagą i otyłością a stanem jamy ustnej na podstawie oceny wskaźników określających stan przyzębia i uzębienia, wskaźników otyłości oraz wybranych parametrów śliny. Spróbowano określić rolę wybranych markerów mierzalnych w ślinie w diagnostyce stomatologicznej u pacjentów z nadwagą i otyłością. Za cel postawiono sobie także opracowanie algorytmu interdyscyplinarnego postępowania diagnostyczno – leczniczego u pacjentów z nadwagą i otyłością.

Badaniem objęte zostały 143 pełnoletnie osoby, w wieku od 20 do 87 lat. Byli to pacjenci, którzy w latach 2016-2018 zgłosili się do Zakładu Patologii Jamy Ustnej oraz Zakładu Periodontologii i Chorób Błony Śluzowej Jamy Ustnej CSK UM w Łodzi celem leczenia ogólnostomatologicznego oraz pacjenci Kliniki Diabetologii i Chorób Przemiany Materii CSK UM w Łodzi.

Uczestnicy zostali podzieleni na 2 główne grupy – badaną, którą stanowiły 83 osoby z nadwagą i otyłością oraz grupę kontrolną, reprezentowaną przez 60 osób o normalnej wadze. Wskaźnikiem decydującym o rozpoznaniu nadwagi i otyłości był wskaźnik masy ciała BMI, gdzie za nadwagę przyjęte zostały wartości 25,0-29,9 kg/m², a za otyłość wartości przekraczające 30,0 kg/m². W grupie kontrolnej znaleźli się pacjenci, których poziom wskaźnika BMI nie przekraczał 24,9 kg/m². Pacjenci z rozpoznaną nadwagą byli analizowani razem z pacjentami otyłymi, jako jedna grupa. W podziale uwzględniono także cukrzycę typu II, jako czynnik różnicujący. W ten sposób otrzymano cztery grupy pacjentów: I – bez otyłości i bez cukrzycy, II – bez otyłości z cukrzycą, III – z otyłością bez cukrzycy oraz IV – z otyłością i cukrzycą.

Wśród zakwalifikowanych zostało przeprowadzone badanie podmiotowe i przedmiotowe. Dla potrzeb badań opracowano oryginalną Kartę Badania. Ponadto pacjenci odpowiedzieli na pytania dotyczącą jakości życia pacjentów z obniżoną ilością wydzielanej śliny – test Foxa oraz wypełnili ankietę będącą narzędziem do oceny poziomu stresu: Skalę Odczuwanego Stresu PSS-10 (perceived stress scale).

Po uzupełnieniu wszystkich kwestionariuszy pacjenci poddawani byli badaniu przedmiotowemu. W pierwszej kolejności, w świetle lampy unitu stomatologicznego, oceniano błonę śluzową jamy ustnej. W kolejnym etapie pacjenci byli ważeni i mierzeni, dzięki czemu obliczone zostały wskaźniki otyłości: BMI, WC, WHtR oraz WHR. Następnie, przy pomocy zgłębnika i lusterka stomatologicznego oraz sondy periodontologicznej, przystępowano do oceny wskaźników periodontologicznych: głębokości kieszonek

przyzębnych (pocket depth – PD), klinicznej utraty przyczepu łącznotkankowego (clinical attachment level – CAL), krwawienia podczas sondowania kieszonek przyzębnych (bleeding on probing – BoP); wskaźników higieny jamy ustnej: wskaźnik płytki przestrzeni międzyzębowych (approximal plaque index – API), uproszczony wskaźnik higieny jamy ustnej (oral hygiene index – OHI-S) oraz wskaźnika próchnicy – PUW.

W celu oceny występowania suchości jamy ustnej badaniu poddana została ilość wydzielanej przez pacjentów śliny poprzez pomiar objętości śliny stymulowanej żuciem kostki parafinowej przez 5 minut.

Ponadto od każdego pacjenta pobrano do probówki 1 ml śliny, w celu przeprowadzenia badań immunoenzymatycznych ELISA dla oceny stężenia biomarkerów takich jak CRP, sIgA oraz sCD14. Probówki z materiałem przechowywano w temperaturze – 70°C. Diagnostykę laboratoryjną przeprowadzono w Zakładzie Mikrobiologii i Laboratoryjnej Immunologii Medycznej UM w Łodzi.

Wyniki badania były następujące: zaobserwowano istotną statystycznie zależność między otyłością a wskaźnikami przyzębia jak PD oraz CAL ($p < 0,05$). Osoby otyłe stanowiły największą grupę, w której diagnozowano umiarkowaną lub zaawansowaną postać zapalenia przyzębia. Warto zaznaczyć, że cukrzyca nie wpływała na wzrost wartości PD, czy CAL.

Ponadto wśród osób otyłych obserwowano, na poziomie istotności $< 0,0001$, gorszą higienę jamy ustnej (ocenianej na podstawie OHI-S) oraz wyższe wartości wskaźnika płytki przestrzeni międzyzębowych (API). Również wskaźnik krwawienia przy sondowaniu kieszonek (BoP) był istotnie wyższy wśród pacjentów otyłych ($p < 0,0001$).

Badania wykazały, że cukrzyca także negatywnie wpływała na stan przyzębia (BoP) i higienę jamy ustnej (API oraz OHI-S), jednak wpływ ten był dla każdego wskaźnika mniejszy niż w przypadku otyłości.

Wskaźnikami najsilniej korelującym z otyłością oraz wskaźnikami periodontologicznymi i wskaźnikami higieny jamy ustnej były: wskaźnik BMI oraz WHtR ($p < 0,0001$).

Analizując poziomy stężenie markerów CRP, sIgA i sCD14, nie zaobserwowano istotnej statystycznie zależności między otyłością a sIgA. Natomiast najwyższe stężenia CRP oraz sCD14 obserwowano wśród pacjentów z otyłością i cukrzycą oraz z otyłością bez cukrzycy. Zależności te były istotne statystycznie ($p < 0,0001$). Oba markery dodatnio korelowały z wskaźnikiem API, a sCD14 dodatkowo był pozytywnie skorelowany z BoP. Zarówno CRP jak i sCD14 wykazywały tendencję do osiągania wyższych wartości wraz ze wzrostem stopnia

zaawansowania choroby przyzębia, jednak nie była ona istotna statystycznie. Wskaźnikami, które w przypadku każdego z trzech parametrów laboratoryjnych wskazywały, że średnia wartość parametru w grupie osób otyłych była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie osób bez otyłości, były wskaźniki BMI i WHtR.

Frekwencja próchnicy we wszystkich badanych grupach wynosiła 100%. Natomiast intensywność próchnicy była istotnie statystycznie wyższa w grupie osób otyłych (15,8) w stosunku do osób o wadze prawidłowej (13,6) ($p < 0,05$).

Zaobserwowano istotną statystycznie zależność między otyłością, odpowiedziami w teście Foxa oraz wydzielaniem śliny stymulowanej. Przeważająca większość osób z otyłością, skarżących się na odczucie suchości w jamie ustnej, wydzielala ślinę na poziomie bardzo niskim, lub na poziomie świadczącym o kserostomii prawdziwej.

Wystąpiła negatywna korelacja między odczuwanym stresem (PSS-10) a ilością wydzielanej śliny.

Ponadto na poziomie istotności 0,05 zaobserwowano korelację między odczuwanym stresem a otyłością. Pacjenci otyli częściej niż osoby nieotyle deklarowali odczuwanie wysokiego poziomu stresu. Jednak w tej analizie wyniki nie potwierdziły, że badana zależność istniała wyłącznie pomiędzy występowaniem otyłości a poziomem stresu i nie była determinowana przez cukrzycę.

Wnioski płynące z badania są następujące: po pierwsze, pacjenci z nadwagą i otyłością wymagają szczególnej opieki stomatologicznej. Powinna się ona opierać głównie na leczeniu zachowawczym, periodontologicznym oraz przeciwdziałaniu suchości w jamie ustnej. Istotna jest również edukacja pacjentów w zakresie dbania o higienę jamy ustnej. Po drugie, białka CRP i sCD14 wykazują pozytywną korelację ze wzrostem wagi badanych oraz pogorszeniem się higieny jamy ustnej. sCD14 koreluje z zaawansowaniem zapaleniem przyzębia wyrażonym krwawieniem przy sondowaniu kieszonek. Dla obu markerów obserwowano wyższe wartości wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania choroby przyzębia. Poziomy stężenie CRP i sCD14 wykazują istotną statystycznie korelację w przebiegu *periodontitis*. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie przydatności sIgA w diagnostyce stomatologicznej osób otyłych. Po trzecie, pacjenci z nadwagą i otyłością obarczeni są ryzykiem wystąpienia wielu chorób. Konieczna jest diagnostyka pacjentów z zaburzeniem wagi ciała w kierunku chorób sercowo–naczyniowych, chorób metabolicznych, czy neurologicznych. Nie należy zapominać

także o problemach stomatologicznych. Istotna jest współpraca między lekarzami ogólnymi i lekarzami dentydami w celu zapewnienia kompleksowej opieki tym pacjentom.

Streszczenie w języku angielskim

Overweight and obesity are recognized as growing health problems and have reached epidemic proportions globally. Research indicates that there might be a positive correlation between obesity and oral health condition.

Obesity can be determined on the basis of several anthropometric indicators like body mass index (BMI), waist circumference (WC), waist-hip ratio (WHR) and waist-height ratio (WHtR). Among these, BMI – the weight in kilograms divided by the square of the height in meters (kg/m^2) – is the most commonly used. A person with a BMI of 30 or more is generally considered obese. A person with a BMI equal to or more than 25 is considered overweight. WC measures the accumulation of fat in the abdominal region which is particularly related to an increased risk of cardiovascular disease and diabetes. Both WHR and WHtR consider body fat distribution which helps distinguish android fat distribution from gynoid fat distribution. WHR is a ratio of the circumference of the waist to that of the hips. WHtR is defined as waist circumference divided by height.

Adipose tissue buildup with adipocytes is recognized as a metabolically active organ secreting bioactive substances, including proinflammatory cytokines like tumor necrosis factor ($\text{TNF-}\alpha$) and interleukin-6 (IL-6). Both initiate pro-inflammatory protein production including acute-phase protein (CRP). CRP is synthesized mainly by the liver and fat cells in response to factors released by macrophages. Its level may be correlated with overweight and obesity. Substances produced in fat cells (adipokines) can negatively affect the host's immune response and play a role in increasing risk factors for other diseases, including periodontal disease. Both CRP and adipocytokine levels can be measured in saliva.

Cluster of differentiation 14 (CD14) acts as a co-receptor for the detection of bacterial lipopolysaccharide (LPS). Not much research has been conducted with this protein yet, but it has been suggested that secretory CD14 could be an acute-phase protein playing an important role in periodontal disease.

Secretory IgA is an antibody that plays a crucial role in the immune function of mucous membranes including neutralization of viruses, exotoxin and inhibition of microbial growth. Studies show an increase in sIgA in the course of oral health disorders.

We conducted this study to determine whether there were correlations between obesity and overall oral health and some biomarkers in saliva. Furthermore, we tried to determine the role of selected saliva measurable markers in dental diagnostics of overweight and obese patients. The third goal was to develop an algorithm for interdisciplinary diagnostic and therapeutic approach in overweight and obese patients.

The study included 143 adult individuals, aged from 20 to 87, who were patients of the Clinic of Oral Pathology and Clinic of Periodontology and Oral Mucosa Diseases of the Central Clinical Hospital of the MU of Łódź and/or the Clinic of Diabetes and Metabolic Diseases of the Central Clinical Hospital of the MU of Łódź between 2016-2018 .

Participants were divided into 2 groups: obese (83 subjects) and non-obese (60 subjects) using BMI. Type 2 diabetes mellitus was also a differentiating factor. Eventually, 4 groups were distinguished: I – non-obese non-diabetic, II – non-obese diabetic, III – obese non-diabetic, IV – obese diabetic.

Both the interview and the physical examination were performed among the selected subjects. For the purpose of this study, a special examination sheet had been designed. Moreover, the participants filled a Perceived Stress Scale questionnaire (PSS-10) and Fox's test including questions about the quality of life in patients with reduced salivation.

After the interviews, a physical examination including measurement of height, weight, waist circumference and hip circumference was conducted. BMI, WC, WHR, WHtR were calculated. Clinical attachment level (CAL) and bleeding on probing (BoP) were measured to evaluate subjects' periodontal status pocket depth (PD). Approximal plaque index (API) and simplified oral hygiene index (OHI-S) were measured to estimate the participants' oral hygiene condition. Caries was also marked with DMFT index.

To assess the occurrence of dry mouth, the amount of secreted saliva was rated by measuring the volume of saliva stimulated by chewing a paraffin block for 5 minutes.

In addition, 1 ml of saliva was collected from all the participants so that concentrations of CRP, sCD14 and sIgA could be measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

The results of the study were as follows: a statistically significant relationship between obesity and periodontal indicators such as PD and CAL ($p < 0,05$) was observed. Obese people

were the largest group with moderate or advanced periodontitis. Diabetes did not affect the increase in PD or CAL.

Moreover, among obese subjects, worse oral hygiene (assessed on the basis of OHI-S) and higher values of the interdental plaque index (API) were observed at a significant level ($p < 0,0001$). Also, the bleeding on probing index (BoP) was significantly higher among obese patients ($p < 0,0001$).

Studies have shown that diabetes also had a negative effect on periodontal disease (BoP) and oral hygiene (API and OHI-S), but to a lesser extent than obesity.

Anthropometric indices, like BMI and WHtR were significantly correlated with obesity and both periodontal and oral hygiene indices ($p < 0,0001$).

When analyzing CRP, sIgA and sCD14 levels, no statistically significant relationship between obesity and sIgA was observed. In contrast, the highest CRP and sCD14 levels were observed in obese diabetic and obese non-diabetic patients. These relationships were statistically significant ($p < 0,0001$). Both markers positively correlated with the API index, and sCD14 was additionally positively correlated with BoP. Both CRP and sCD14 showed a tendency to achieve higher values as the periodontal disease increased, but it was not statistically significant.

The biggest significant correlation between obesity and biomarkers levels was observed for BMI and WHtR.

Caries frequency in all examined groups was 100%. Caries intensity was statistically significantly higher in the group of obese people (15,8) compared to people with normal weight (13,6) ($p < 0,05$).

A statistically significant relationship was observed between obesity, Fox test responses and stimulated salivation. The majority of people with obesity, complaining about dry mouth, were secreting saliva at a very low level or at a level indicating xerostomia.

There was a negative correlation between the level of perceived stress (PSS-10) and the amount of secreted saliva.

In addition, a correlation between the level of perceived stress and obesity was observed at the significance level of 0,05. Obese subjects more often than non-obese subjects declared experiencing high levels of stress. However, in this analysis, the results did not confirm that the relationship existed only between the occurrence of obesity and perceived stress level or that it was not determined by diabetes.

The conclusions of the study were as follows: firstly, overweight and obese patients require special dental care, that should be based mainly on conservative and periodontal treatment followed by managing of dry mouth. It is also important to educate patients about proper oral hygiene. Secondly, the CRP and sCD14 show a positive correlation with overweight, obesity and the deterioration of oral hygiene. sCD14 reflects periodontal problems expressed by bleeding on probing. Both CRP and sCD14 tend to achieve higher values as the periodontal disease progresses. No statistically significant usefulness of sIgA in dental diagnostics of obese people was observed. Thirdly, overweight and obese patients are in the high risk group for many diseases. It is necessary to diagnose obese patients for cardiovascular, metabolic and neurological diseases. Medical doctors should not forget about dental problems while treating obese patients. Cooperation between general practitioners and dentists is essential to provide comprehensive care for obese patients.