

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και περιοδοντίτιδα Μύθος ή πραγματικότητα;

Η χρόνια περιοδοντίτιδα και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) χαρακτηρίζονται από ουδετεροφιλική φλεγμονή, όπου χαρακτηριστικά συνυπάρχει και απώλεια συνδετικού ιστού στη θέση της βλάβης. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν την ύπαρξη στενής σχέσης των δύο νοσημάτων, αλλά η υπόσταση αυτής της σχέσης παραμένει ασαφής. Η διευκρίνιση της παθοφυσιολογικής συσχέτισης ίσως βοηθήσει τις προσπάθειες για καλύτερη θεραπεία και πρόγνωση. Ορισμένα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν συσχέτιση των δύο νοσημάτων, αν και αρκετά από αυτά έχουν μικρή αξιοπιστία. Οι παθολογοανατομικές βλάβες της ΧΑΠ και της χρόνιας περιοδοντίτιδας χαρακτηρίζονται από ουδετεροφιλική φλεγμονή, η οποία είναι επακόλουθο δραστηριοποίησης των CD8 λεμφοκυττάρων καθώς και των μακροφάγων, που οδηγεί, λόγω της συσσώρευσης των ουδετεροφίλων, σε διαταραχές της σχέσης πρωτεϊνών και αντιπρωτεϊνών. Τα πιο πάνω δεδομένα δίνουν αφορμή για να υποθέσουμε ότι η καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση του ενός νοσήματος ενδεχομένως οδηγεί στην καλύτερη πορεία και του άλλου. Απαιτείται όμως περισσότερη έρευνα για να καθοριστεί επακριβώς ο τρόπος και ο βαθμός συσχέτισης των νοσημάτων, αλλά και η βέλτιστη θεραπεία και η πρόγνωση.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η περιοδοντίτιδα είναι χρόνια φλεγμονώδης νόσος του στόματος, η οποία αφορά στις δομές που στηρίζουν το δόντι. Περίπου ο μέσος ενήλικος πληθυσμός εμφανίζει αύξηση του εύρους της ουλοδοντικής σχισμής, με αποτέλεσμα απώλεια της καλής επαφής μεταξύ δοντιών και ούλων.¹ Περίπου το 11% των ενηλίκων εμφανίζει κλινική περιοδοντίτιδα.² Η οδοντική πλάκα, όταν σχηματιστεί, ευνοεί την ανάπτυξη αναερόβιων μικροβίων τα οποία προκαλούν συσσώρευση και δραστηριοποίηση των ουδετεροφίλων, που εκφράζεται με την έκκριση συγκεκριμένων ενδιάμεσων διαβιβαστών,^{3,4} αλλά και ενζύμων τα οποία δρουν επί των συνδετικών ιστών της περιοχής και την καταστρέφουν. Η μη θεραπευμένη περιοδοντίτιδα οδηγεί τελικά σε απώλεια στήριξης των δοντιών, αλλά και σε ατροφία της φατνιακής απόφυσης, διεργασίες που οδηγούν σε απώλεια του δοντιού.⁵

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) προκαλεί νόσο σε 200 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως και είναι συχνότατη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας.⁶ Η νόσος χαρακτηρίζεται από απόφραξη των αεραγωγών που δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη. Συνυπάρχουν αλλοιώσεις

χρόνιας βρογχίτιδας και πνευμονικού εμφυσήματος, αλλά και συμμετοχή των μικρών αεραγωγών. Η συνύπαρξη των πιο πάνω αλλοιώσεων ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή, αλλά η βαρύτητα κάθε συνιστώσας είναι διαφορετική στον κάθε πάσχοντα. Οι βλάβες που εμφανίζονται στη ΧΑΠ και την περιοδοντίτιδα προέρχονται από κινητοποίηση ανοσοβιολογικών μηχανισμών, στις οποίες πρωταγωνιστούν T-λεμφοκύτταρα αλλά και εκτελεστικά κύτταρα, όπως είναι τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα.

2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

Η ΧΑΠ, όπως και η χρόνια περιοδοντίτιδα, χαρακτηρίζεται από χρόνια ουδετεροφιλική φλεγμονή, η οποία προέρχεται κατά κύριο λόγο από τη δράση των ενζύμων που απελευθερώνονται από τα κοκκία των ουδετεροφίλων.⁷ Είναι γνωστό ότι η ανάπτυξη της ΧΑΠ εξαρτάται αφ' ενός μεν από την έκθεση σε περιβαλλοντικούς βλαπτικούς παράγοντες, όπως είναι το κάπνισμα, και αφ' ετέρου από την «ευαισθησία» του ατόμου στην επίδραση των βλαπτικών παραγόντων. Πράγματι, μόνο 5–20% των ατόμων που καπνίζουν θα αναπτύξουν ΧΑΠ. Επί πλέον, άλλοι ασθενείς

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2015, 32(5):576–582
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2015, 32(5):576–582

Α. Σπυροπούλου,
Δ. Λυκούρας,
Μ. Λυκούρας,
Κ.Β. Σπυρόπουλος

Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο
Πατρών, Ρίο Πάτρας

Chronic obstructive pulmonary
disease and periodontitis:
Fact or fiction?

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Εμφύσημα
Μακροφάγα
Ουδετερόφιλα
Περιοδοντίτιδα
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Υποβλήθηκε 10.2.2015
Εγκρίθηκε 13.3.2015

θα αναπτύξουν ήπια νόσο, άλλοι μέσης βαρύτητας και άλλοι σοβαρή νόσο.⁹ Ωστόσο, στο σύνολο των ασθενών με ΧΑΠ το 80–90% οφείλεται στον καπνό του τσιγάρου.⁸ Επίσης, ευθύνονται η ρύπανση της ατμόσφαιρας και η επαγγελματική έκθεση. Η συχνότητα όμως ανάπτυξης ΧΑΠ λόγω αυτών των ερεθιστικών παραγόντων κυμαίνεται σε ποσοστό 10–15%.

Από την άλλη πλευρά, φαίνεται ότι και στην περίπτωση της περιοδοντίτιδας υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων, η οποία τελικά μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη της νόσου.⁵ Φαίνεται ότι στη ΧΑΠ και στην περιοδοντίτιδα οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που ενεργοποιούνται τελικά προκαλούν συσσώρευση και ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων. Και στις δύο περιπτώσεις, οι παράγοντες που εκκρίνονται από τα κοκκία των ουδετεροφίλων προκαλούν βλάβες του συνδετικού ιστού.⁹

Πιστεύεται ότι στη ΧΑΠ υπάρχει μια κατάσταση χρόνιας συστηματικής φλεγμονής, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), ιντερλευκίνης-8 (IL-8) και TNF-α (tumor necrosis factor α), τα επίπεδα των οποίων καθορίζουν τη βαρύτητα της νόσου, που συμβαδίζει με το βαθμό μυϊκής ατροφίας και δυσλειτουργίας. Οι ίδιες κυτταροκίνες σχετίζονται με την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου και σακχαρώδους διαβήτη, η συνύπαρξη των οποίων επιδεινώνει την πρόγνωση.^{10–15} Η νοσηρότητα και η θνητότητα εξαρτώνται επίσης από κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες, όπως αυτοί εκφράζονται από τα επίπεδα μόρφωσης και μηνιαίου μισθού.^{16–18}

Στην περίπτωση της περιοδοντίτιδας υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ φλεγμονωδών διεργασιών, οι οποίες εκτυλίσσονται χρονίως ως απάντηση της επίδρασης κυρίως αναερόβιων μικροβίων. Έτσι, παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η CRP και ο TNF-α. Όπως και στη ΧΑΠ, έτσι και στην περιοδοντίτιδα υπάρχει αυξημένη επίπτωση εμφραγμάτων μυοκαρδίου, οστεοπόρωσης, σακχαρώδους διαβήτη, καθώς και ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ως αποτέλεσμα της χρόνιας φλεγμονώδους διεργασίας.^{20–22}

Το παρόν άρθρο προσπαθεί να αναλύσει τις ομοιότητες των παθοφυσιολογικών διεργασιών που εξελίσσονται στη ΧΑΠ και τη χρόνια περιοδοντίτιδα και να διερευνήσει την πιθανότητα κοινών παθογενετικών μηχανισμών.

3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΤΙΔΑΣ

Τόσο στη ΧΑΠ όσο και στην περιοδοντίτιδα το κάπνισμα αποτελεί σημαντικό προδιαθεσιακό παράγοντα. Το 80% των

ασθενών με ΧΑΠ είναι καπνιστές. Η ΧΑΠ συνδέεται επίσης με την ηλικία, την επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας και το φύλο. Αρχικά πιστευόταν ότι η επίπτωση ήταν μεγαλύτερη στους άνδρες. Υπάρχουν όμως πιο πρόσφατα δεδομένα, σύμφωνα με τα οποία οι γυναίκες εμφανίζουν την ίδια ή και μεγαλύτερη ευαισθησία στο κάπνισμα.^{23,24}

Στις ΗΠΑ, περισσότερες γυναίκες πεθαίνουν από ΧΑΠ.²⁵ Η εργασία σε περιβάλλον με αιωρούμενη σκόνη αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου δύο ή και τρεις φορές. Όταν συνυπάρχει και κάπνισμα, τότε ο κίνδυνος εξαπλασιάζεται.^{21,22} Η έκθεση σε εισπνοή αερίων από την καύση βιομάζας αυξάνει τον κίνδυνο σε βαθμό ανάλογο με εκείνον του καπνίσματος τσιγάρου. Δεν έχουν αναγνωριστεί μικρόβια ως υπεύθυνα για την εμφάνιση της ΧΑΠ. Αντίθετα, αρκετά Gram(+) βακτήρια αλλά και ιοί ευθύνονται για τις παροξύνσεις της νόσου και την επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας, που αποτελεί επακόλουθο των παροξύνσεων.^{20,21}

Το κάπνισμα αποτελεί επίσης παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη περιοδοντίτιδας,²⁸ ενώ η βαρύτητα της νόσου εξαρτάται από τη βαρύτητα του καπνίσματος. Όπως και στη ΧΑΠ, φαίνεται ότι περισσότερο ευαίσθητοι είναι οι άνδρες και οι ηλικιωμένοι.²⁹ Άλλοι προδιαθεσιακοί παράγοντες περιλαμβάνουν το σακχαρώδη διαβήτη και τις κακές κοινωνικοοικονομικές συνθήκες. Από το 1990 υπήρξε ενδιαφέρον για την πιθανή σχέση μεταξύ ΧΑΠ και περιοδοντίτιδας. Επίσης, υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της κακής στοματικής υγιεινής και της ΧΑΠ.³⁰

Σε μια μελέτη που εξέτασε βετεράνους στρατιωτικούς, οι εξεταζόμενοι χαρακτηρίστηκαν ως ασθενείς με ΧΑΠ όταν ο βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV₁) ήταν <70%. Η ύπαρξη περιοδοντίτιδας τεκμηριώθηκε από ακτινολογικά στοιχεία, όπως η απώλεια της φατνιακής κοιλότητας. Παρατηρήθηκε ότι όταν υπήρχε απώλεια κατά 20% της φατνιακής κοιλότητας, τότε ο κίνδυνος για ανάπτυξη ΧΑΠ αυξανόταν κατά 60%. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η μείωση της FEV₁ δεν σχετίζεται μόνο με την ύπαρξη της ΧΑΠ αλλά και με άλλα νοσήματα του αναπνευστικού, αποφρακτικά και περιοριστικά.³¹

Άλλες αξιολογικές μελέτες οι οποίες συσχετίζουν τη βαρύτητα της ΧΑΠ με την ύπαρξη περιοδοντίτιδας χρησιμοποιούν περισσότερο περιεκτικούς ορισμούς για την ύπαρξη της ΧΑΠ.^{32–36} Σε μια μελέτη που αφορούσε σε 600 άτομα με ΧΑΠ δείχθηκε ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης ΧΑΠ σχετιζόταν άμεσα με την ποιότητα της υγιεινής του στόματος.³⁷ Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς που έπασχαν από ΧΑΠ εμφάνιζαν δείκτη οδοντικής πλάκας υψηλότερο, αλλά και μη επαρκή στήριξη του δοντιού από τους πέριξ ιστούς. Επί πλέον, οι ίδιοι ασθενείς δεν είχαν ικανοποιητική συμπεριφορά ως

προς τη στοματική υγιεινή, όπως αυτή εκφράζεται από τη συχνότητα βουρτσίσματος των δοντιών, τη χρησιμοποίηση οδοντικών νημάτων και τη συχνότητα επισκέψεων στον οδοντίατρο.³⁸ Σε άλλη μελέτη βρέθηκε ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ βαρύτητας της ΧΑΠ και κακής υγιεινής γενικά. Η συγκεκριμένη παρατήρηση θέτει το δίλημμα και ως προς την πιθανότητα η κακή υγιεινή του στόματος και η δυσμενής πορεία της ΧΑΠ να αποτελούν συνέπεια ενός μη υγιεινού τρόπου ζωής και κακών κοινωνικοοικονομικών συνθηκών.³⁹

Είναι γνωστό ότι η παθογένεια της ΧΑΠ σχετίζεται άμεσα με την παθολογική σχέση πρωτεασών/αντιπρωτεασών. Με την εν λόγω υπόθεση έχει συσχετιστεί και η περιοδοντίτιδα. Σε σχετικές μελέτες έχει δείχθει ότι σε ασθενείς που πάσχουν από ήπια ΧΑΠ και εμφανίζουν επί πλέον περιοδοντίτιδα τα επίπεδα της μεταλλοπρωτεϊνάσης 8 (MMP-8) είναι αυξημένα στο σίελο αλλά και τον ορό. Η MMP-8 αποτελεί προϊόν έκκρισης των ουδετεροφίλων. Ωστόσο, τα επίπεδα της MMP-8 στο σίελο δεν εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική διαφορά σε ασθενείς με ήπια ΧΑΠ που δεν είχαν περιοδοντίτιδα σε σχέση με αυτούς που δεν έπασχαν από ΧΑΠ. Πρέπει να σημειωθεί εδώ ότι η φύση της σχέσης ΧΑΠ και περιοδοντίτιδας δεν έχει σαφώς προσδιοριστεί, επειδή οι ασθενείς που χαρακτηρίζονται ως πάσχοντες από ΧΑΠ δεν καθορίζονται βάσει παθολογοανατομικών δεδομένων, αλλά μόνο με βάση συγκεκριμένες σπιρομετρικές τιμές ή με τα στοιχεία που προκύπτουν από τη συμπλήρωση ορισμένων ερωτηματολογίων. Υπάρχουν επίσης μελέτες που διαπιστώνουν ότι η συσχέτιση της ΧΑΠ και της περιοδοντίτιδας είναι πτωχή.³⁹

Πα' όλα αυτά, αρκετές μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι η περιοδοντίτιδα αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΧΑΠ μέσω μηχανισμών διαφορετικών από τους κοινά γνωστούς. Η πλήρης διευκρίνιση των εν λόγω μηχανισμών απαιτεί μακροχρόνια και εμπειριστατωμένη έρευνα.

4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΤΙΔΑΣ

Τα μακροφάγα και τα άλλα ανοσοδραστικά κύτταρα που παράγουν πρωτεϊνάσες της κυστεΐνης και μεταλλοπρωτεϊνάσες καταστρέφουν τη θεμέλιο ουσία, αλλά και τις κολλαγόνες και ελαστικές ίνες του συνδετικού ιστού, οδηγώντας στην ανάπτυξη εμφυσήματος.⁴⁰ Επί πλέον, εκκρίνουν και τις ιντερλευκίνες IL-4 και IL-3, οι οποίες προκαλούν οίδημα και αυξάνουν την παραγωγή βλέννης, με τελικό αποτέλεσμα την υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών.⁴¹ Οι πιο πάνω βλάβες αφορούν στο αναπνευστικό βοτρυδίο ή στο αναπνευστικό λοβίδιο δεύτερης τάξης, το οποίο βρίσκεται μετά το τελικό βρογχόλιο. Αποτελείται

από 3–5 γενεές αναπνευστικών βρογχολίων, τα οποία εμφανίζουν κυψελίδες στα τοιχώματά τους.^{42,43} Οι παραπάνω δομές, επειδή περιέχουν κυψελίδες, συμμετέχουν στην ανταλλαγή των αναπνευστικών αερίων, γι' αυτό και η καταστροφή τους οδηγεί σε άλλοτε άλλου βαθμού αναπνευστική ανεπάρκεια. Εδώ θα πρέπει να αναφερθεί ότι, εκτός από την έλλειψη της α₁-αντιθρυψίνης, και άλλοι γενετικοί παράγοντες συμμετέχουν στην παθογένεια της νόσου.^{44,45} Εκτός λοιπόν από τις μεταλλοπρωτεϊνάσες, τις ιντερλευκίνες και τις κυστεΐνικές πρωτεϊνάσες, στην παθογένεια της ΧΑΠ συμμετέχει και η έκκριση ελαστασών, καθώς και ο πρώιμος κυτταρικός θάνατος, που οδηγούν στην καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος.⁴⁵ Τα δενδριτικά κύτταρα, με την αντιγονοπαρουσίαση που επιτελούν, συνδέουν την «έμφυτη» με την «επίκτητη» ανοσία, επειδή ενεργοποιούν ανοσοκύτταρα και των δύο τύπων ανοσίας. Μηχανισμοί αυτοανοσίας έχει αποδειχθεί ότι κινητοποιούνται τόσο στη ΧΑΠ όσο και στην περιοδοντίτιδα.^{44,45} Το κάπνισμα αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινητοποίησης των εν λόγω μηχανισμών.⁴⁶

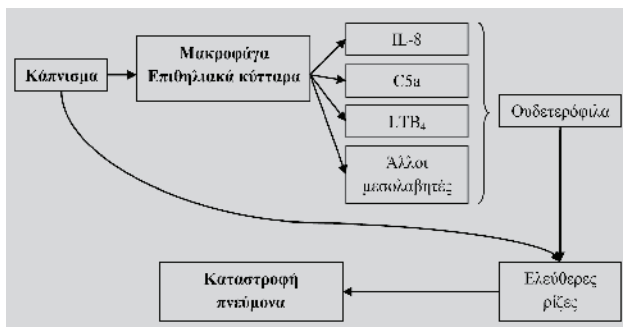
Ως απάντηση στο κάπνισμα, τα ουδετερόφιλα συσσωρεύονται ταχέως στον πνεύμονα, επειδή διεγείρονται τα μακροφάγα και τα επιθηλιακά κύτταρα του πνεύμονα, τα οποία με τη σειρά τους εκκρίνουν παράγοντες προσέλκυσης των ουδετεροφίλων, όπως IL-8, C5a και LTB₄. Η διέγερση αυτή των ουδετεροφίλων προκαλεί οξειδωτική βλάβη του πνεύμονα λόγω των ριζών οξυγόνου που παράγονται από τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα. Επίσης, η οξειδωτική βλάβη του πνεύμονα επιδεινώνεται και από την απ' ευθείας δράση των ριζών οξυγόνου που παράγονται κατά την καύση του τσιγάρου.⁴⁷ Οι ρίζες οξυγόνου διαδραματίζουν ρόλο στον πρώιμο κυτταρικό θάνατο, αλλά δρουν και επί των επιθηλιακών και των μεσεγχυματικών κυττάρων.⁴⁸ Λόγω καταστροφής της θεμελίου ουσίας του συνδετικού ιστού διασπώνται οι πρωτεΐνες που αποτελούν βασικό δομικό συστατικό του. Ορισμένα από τα συγκεκριμένα πολυπεπτίδια, όπως η λαμινίνη και η ινοσυνεστίνη, έχουν χημειοτακτική επίδραση και προσελκύουν ουδετερόφιλα, διαδραματίζοντας έτσι ρόλο στην αλληλουχία των γεγονότων που εκτυλίσσονται κατά την καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος λόγω του καπνίσματος. Τα ουδετερόφιλα περιέχουν αποθηκευμένες πρωτεϊνάσες στα κοκκία τους, που απελευθερώνονται και καταστρέφουν και αυτές το παρέγχυμα. Κυρίως απελευθερώνονται μεταλλοπρωτεϊνάση-9 (MMP-9) αλλά και πρωτεϊνάσες σερίνης, οι οποίες καταστρέφουν την ελαστίνη, που αποτελεί χαρακτηριστικό συστατικό των ελαστικών ινών, οι οποίες καθορίζουν και τις ελαστικές ιδιότητες του πνευμονικού παρεγχύματος. Η καταστροφή των ελαστικών ινών προκαλεί αύξηση της διατασιμότητας και μείωση της ελαστικότητας,

που αποτελούν χαρακτηριστικές διαταραχές του πνευμονικού εμφυσήματος.⁴⁸ Τα τμήματα της ελαστικής δρουν χημειοτακτικά για τα μακροφάγα.^{49,50} Τα συσσωρευμένα με αυτόν τον τρόπο μακροφάγα εκκρίνουν με τη σειρά τους μεταλλοπρωτεϊνάσες και συμμετέχουν στην καταστροφή του πνεύμονα. Τα μακροφάγα εκκρίνουν χημειοκίνες, οι οποίες συντηρούν τη χρόνια φλεγμονή που χαρακτηρίζει τη ΧΑΠ (εικ. 1).

Εκτός όμως από τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα, υπάρχουν και αυξημένα επίπεδα CD4 και CD8 στα βρογχίδια και τις κυψελίδες των ασθενών που πάσχουν από ΧΑΠ.⁵¹ Επίσης, τα επιθηλιακά κύτταρα καπνιστών πασχόντων από ΧΑΠ (και όχι των μη πασχόντων) αυξάνουν την έκφραση του παράγοντα CXCR4, που αποτελεί δομικό στοιχείο του παράγοντα του T-κυττάρου, CXCR3.⁵² Αν και ο ακριβής ρόλος των T-κυττάρων δεν είναι γνωστός, φαίνεται ότι παράγουν μεταλλοπρωτεϊνάσες, που ασκούν τις γνωστές επιδράσεις επί του πνευμονικού παρεγχύματος.^{53,54} Τα κυτταροτοξικά T-κύτταρα είναι επίσης πιθανόν να επηρεάζουν τα επιθηλιακά κύτταρα, οδηγώντας τα σε πρώιμο κυτταρικό θάνατο. Όπως μερικά έχει αναφερθεί, και άλλα κύτταρα, όπως τα δενδριτικά κύτταρα αλλά και τα ηωσινόφιλα και τα ιστιοκύτταρα, έχουν παρατηρηθεί σε αυξημένους αριθμούς στη ΧΑΠ. Ο ακριβής τους ρόλος όμως είναι ακόμη αδιευκρίνιστος.⁵⁴ Το κάπνισμα, όπως ήδη αναλύθηκε, προκαλεί την έναρξη φλεγμονώδους αντίδρασης. Ωστόσο, και άλλοι παράγοντες δρουν έτσι ώστε να διατηρείται η εν λόγω αντίδραση πολλά χρόνια μετά από τη διακοπή του καπνίσματος. Πραγματικά, σε ιστολογικά παρασκευάσματα πνευμόνων που προήλθαν από πνευμονεκτομή παρατηρούνται κύτταρα φλεγμονής, όπως μακροφάγα, T-κύτταρα, ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα, ακόμη και 9 έτη μετά από τη διακοπή του καπνίσματος.⁵⁵ Ο μηχανισμός διατήρησης της φλεγμονής δεν είναι γνωστός με ακρίβεια. Φαίνεται όμως ότι η μη καλή κινητικότητα των κροσσών των επιθηλιακών κυττάρων του αναπνευστικού βλεννογόνου προδιαθέτει σε αποικισμό

των αεραγωγών με μικρόβια, ο οποίος με τη σειρά του προδιαθέτει σε ιογενείς λοιμώξεις, κυρίως από αδενοϊούς, που κινητοποιούν προφλεγμονώδεις διεργασίες.^{56,57} Παρά την ύπαρξη αμφιλεγόμενων μηχανισμών, σε μερικές περιπτώσεις, είναι γεγονός ότι στη ΧΑΠ πολλά φλεγμονώδη κύτταρα λαμβάνουν μέρος και αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, με αποτέλεσμα να παρατείνεται η φλεγμονή ακόμη και όταν οι αρχικοί εκλυτικοί παράγοντες έχουν εκλείψει.

Οι παραπάνω παθογενετικοί μηχανισμοί δεν έχουν μέχρι τώρα επιβεβαιωθεί στην περιοδοντίτιδα. Έχει όμως δειχθεί ότι τα ουδετερόφιλα είναι τα κύτταρα που επικρατούν σε περιπτώσεις ουλίτιδας.⁵⁸ Ο ρόλος των ουδετεροφίλων, σε μεγάλο βαθμό, έχει διερευνηθεί σχετικά με τη συμμετοχή τους στην παθογένεια της χρόνιας περιοδοντίτιδας,⁵⁹ όπως και στη ΧΑΠ. Δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη αν τα ουδετερόφιλα έχουν τα ίδια ακριβώς χαρακτηριστικά στην περιοδοντίτιδα και στη ΧΑΠ. Περισσότερη έρευνα απαιτείται σε αυτό το πεδίο. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι και στη ΧΑΠ και στην περιοδοντίτιδα τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα εκκρίνουν πολλούς ενδιάμεσους διαβιβαστές, όπως οι πρωτεϊνάσες και οι ρίζες οξειδωτικού, οι οποίοι εμπλέκονται στην ιστική βλάβη και στη χρόνια φλεγμονή, που αποτελούν χαρακτηριστικά ευρήματα και στα δύο νοσήματα. Επίσης, παράγονται αυξημένες ποσότητες οξειδωτικών ριζών όταν τα κύτταρα ασθενών διεγείρονται εξωγενώς από το παθογόνο μικρόβιο *Fusobacterium nucleatum*, το οποίο αναπτύσσεται στην περιοδοντίτιδα.⁶⁰ Τέλος, πρέπει να επισημανθεί ότι βλαπτική επίδραση προκαλείται όταν διαταράσσονται τα τοπικά επίπεδα των αντιοξειδωτικών παραγόντων στο μεσοκυττάριο υγρό των ούλων, δεδομένου ότι τα επίπεδα της γλουταθειόνης είναι χαμηλότερα σε ασθενείς με περιοδοντίτιδα σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου. Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθεί ότι αν η υπόθεση της «διάχυσης» της φλεγμονής σε ολόκληρο τον οργανισμό είναι σωστή, τότε η θεραπεία της μιας νόσου (περιοδοντίτιδας) θα πρέπει να βελτιώνει και την άλλη (ΧΑΠ) και αντιστρόφως.⁶¹



Εικόνα 1. Διαδικασία καταστροφής του πνεύμονα λόγω της συντηρούμενης φλεγμονώδους διεργασίας που αρχίζει με τον καπνό του τσιγάρου.

Έχει ήδη αναφερθεί ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ κακής υγιεινής του στόματος και συχνότητας υποτροπών της ΧΑΠ.⁶²⁻⁶⁴ Σε μια πρόσφατη μελέτη συμμετείχαν 40 ασθενείς με ΧΑΠ και συνυπάρχουσα περιοδοντίτιδα. Οι μισοί έλαβαν την πρόβλεπτη θεραπεία για την περιοδοντίτιδα, ενώ οι υπόλοιποι δεν έλαβαν κάποια θεραπεία. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 12 μήνες και διαπιστώθηκε ότι η πρώτη ομάδα παρουσίασε μικρότερη συχνότητα υποτροπών ΧΑΠ. Αν και αυτό είναι ένα σημαντικό εύρημα, η μελέτη είχε μερικά προβλήματα μεθοδολογίας, όπως το γεγονός ότι η επιλογή των ασθενών δεν ήταν τυχαίοποιημένη και το μέγεθος του δείγματος ήταν μικρό. Παρ' όλα αυτά, τα ευρήματα της εν λόγω μελέτης θα πρέπει να ληφθούν υπ'

όψη και να διενεργηθεί πιο εκτεταμένη έρευνα, έτσι ώστε να διευκρινιστούν, όσο είναι δυνατόν, τα δεδομένα τέτοιου είδους παρατηρήσεων.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στο άρθρο αυτό περιγράφονται οι ομοιότητες που υπάρχουν όσον αφορά στην επιδημιολογία και στους

παθογενετικούς μηχανισμούς της ΧΑΠ και της περιοδοντίτιδας και τονίζεται η βελτίωση της πορείας του ενός όταν αντιμετωπίζεται το άλλο νόσημα. Βέβαια, όπως συνήθως συμβαίνει στην έρευνα, μεγαλύτερη προσπάθεια απαιτείται προκειμένου να διευκρινιστούν ορισμένα προβλήματα μεθοδολογίας των προηγούμενων ερευνητικών προσπαθειών, αλλά και να καταστρωθούν νέα ερευνητικά πρωτόκολλα που θα παράσχουν νέες γνώσεις.

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease and periodontitis: Fact or fiction?

A. SPIROPOULOU, D. LYKOURAS, M. LYKOURAS, K. SPIROPOULOS

Department of Pulmonary Medicine, University Hospital of Patras, Rio, Patras, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2015, 32(5):576–582

Chronic periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are both characterized by neutrophilic inflammation and connective tissue damage. Although current data suffice to support a connection between the two diseases, their common mechanisms are yet to be elucidated. Study of the pathophysiology of the connection between periodontitis and COPD may lead to the development of new treatment and improved prognosis. Epidemiological data may also show a connection between the two conditions. The neutrophilic inflammation in COPD and periodontitis is orchestrated by CD8 lymphocytes and macrophages, leading to the aggregation of neutrophils and affecting the balance of proteases and antiproteases. The management of COPD and periodontitis may have common aspects. Finally, further research is needed to elucidate the co-morbidity of the two conditions with a view to improving the therapeutic management and prognosis.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), CD8, Emphysema, Macrophages, Neutrophils, Periodontitis

Βιβλιογραφία

- MORRIS AJ, STEELE J, WHITE DA. The oral cleanliness and periodontal health of UK adults in 1998. *Br Dent J* 2001, 191:186–192
- VOST T, FLAXMAN AD, NAGHAVI M, LOZANO R, MICHAUD C, EZZATI M ET AL. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012, 380:2163–2196
- KINANE DF, PRESHAW PM, LOOS BG; WORKING GROUP 2 OF SEVENTH EUROPEAN WORKSHOP ON PERIODONTOLOGY. Host-response: Understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions – consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2011, 38(Suppl 11):44–48
- LISTGARTEN MA. Pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol* 1986, 13:418–430
- LAINÉ ML, CRIELAARD W, LOOS BG. Genetic susceptibility to periodontitis. *Periodontol 2000* 2012, 58:37–68
- LOPEZ AD, MATHERS CD, EZZATI M, JAMISON DT, MURRAY CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. *Lancet* 2011, 367:1747–1757
- STOCKLEY RA. Neutrophils and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2002, 121(Suppl 5):151S–155S
- SAETTA M. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160:S17–S20
- MANNINO DM, HOMA DM, AKINBAMI LJ, FORD ES, REDD SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. *MMWR Surveill Summ* 2002, 51:1–16
- FABBRI LM, RABE KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007, 370:797–799
- BARNES PJ, CELLI BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009, 33:1165–1185
- FRANCIOSI LG, PAGE CP, CELLI BR, CAZZOLA M, WALKER MJ, DANHOF M ET AL. Markers of exacerbation severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2006, 7:74
- NUSSBAUMER-OCHSNER Y, RABE KF. Systemic manifestations of COPD. *Chest* 2011, 139:165–173
- FEARY JR, RODRIGUES LC, SMITH CJ, HUBBARD RB, GIBSON JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: A comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010, 65:956–962

15. VAN DER MOLEN T. Co-morbidities of COPD in primary care: Frequency, relation to COPD, and treatment consequences. *Prim Care Respir J* 2010, 19:326–334
16. SHERRILL DL, LEBOWITZ MD, BURROWS B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990, 11:375–387
17. US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. The health consequences of smoking: Chronic obstructive lung disease. A report of the Surgeon General. DHHS, Public Health Service, Office on Smoking and Health, Rockville (MD), Publication no (PHS) 84–50205, 1984
18. HIGGINS MW, THOM T. Incidence, prevalence, and mortality: Intra- and intercountry differences. In: Hensley MJ, Saunders NA (eds) *Clinical epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease*. Marcel Dekker, New York, 1990:23–43
19. KUO LC, POISON AM, KANG T. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: A review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Public Health* 2008, 122:417–433
20. LEE HJ, GARCIA RI, JANKET SJ, JONES JA, MASCARENHAS AK, SCOTT TE ET AL. The association between cumulative periodontal disease and stroke history in older adults. *J Periodontol* 2006, 77:1744–1754
21. WACTAWSKI-WENDE J. Periodontal diseases and osteoporosis: Association and mechanisms. *Ann Periodontol* 2001, 6:197–208
22. PRESHAW PM, ALBA AL, HERRERA D, JEPSEN S, KONSTANTINIDIS A, MAKRIKAKIS K ET AL. Periodontitis and diabetes: A two-way relationship. *Diabetologia* 2012, 55:21–31
23. BUIST AS, McBURNIE MA, VOLLMER WM, GILLESPIE S, BURNEY P, MANNINO DM ET AL. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): A population-based prevalence study. *Lancet* 2007, 370:741–750
24. CONNETT JE, MURRAY RP, BUIST AS, WISE RA, BAILEY WC, LINDGREN PG ET AL. Changes in smoking status affect women more than men: Results of the Lung Health Study. *Am J Epidemiol* 2003, 157:973–979
25. MANNINO DM. COPD: Epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest* 2002, 121(Suppl 5):121S–126S
26. FROST F, TOLLESTRUP K, STARZYK P. History of smoking from the Washington State death certificate. *Am J Prev Med* 1994, 10:335–339
27. MELBOSTAD E, EDUARD W, MAGNUS P. Chronic bronchitis in farmers. *Scand J Work Environ Health* 1997, 23:271–280
28. BURT BA, ISMAIL AI, MORRISON EC, BELTRAN ED. Risk factors for tooth loss over a 28-year period. *J Dent Res* 1990, 69:1126–1130
29. PIHLSTROM BL. Periodontal risk assessment, diagnosis and treatment planning. *Periodontol 2000* 2001, 25:37–58
30. SCANNAPIECO FA, PAPANDONATOS GD, DUNFORD RG. Associations between oral conditions and respiratory disease in a national sample survey population. *Ann Periodontol* 1998, 3:251–256
31. NATIONAL CLINICAL GUIDELINE CENTRE. *Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care*. National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions, NICE guidelines (CG 101), London, 2010
32. DEO V, BHONGADE M, ANSARI S, CHAVAN RS. Periodontitis as a potential risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: A retrospective study. *Indian J Dent Res* 2009, 20:466–470
33. LEUCKFELD I, OBREGON-WHITTLE MV, LUND MB, GEIRAN O, BJØRTUFT Ø, OLSEN I. Severe chronic obstructive pulmonary disease: Association with marginal bone loss in periodontitis. *Respir Med* 2008, 102:488–494
34. PRASANNA SJ. Causal relationship between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease. *J Indian Soc Periodontol* 2011, 15:359–365
35. SI Y, FAN H, SONG Y, ZHOU X, ZHANG J, WANG Z. Association between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease in a Chinese population. *J Periodontol* 2012, 83:1288–1296
36. PETER KP, MUTE BR, DOIPHODE SS, BARDAPURKAR SJ, BORKAR MS, RAJE DV. Association between periodontal disease and chronic obstructive pulmonary disease: A reality or just a dogma? *J Periodontol* 2013, 84:1717–1723
37. ZHOU X, WANG Z, SONG Y, ZHANG J, WANG C. Periodontal health and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2011, 105:67–73
38. WANG Z, ZHOU X, ZHANG J, ZHANG L, SONG Y, HU FB ET AL. Periodontal health, oral health behaviours, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Periodontol* 2009, 36:750–755
39. LIU Z, ZHANG W, ZHANG J, ZHOU X, ZHANG L, SONG Y ET AL. Oral hygiene, periodontal health and chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Clin Periodontol* 2012, 39:45–52
40. YILDIRIM E, KORMI I, BAŞOĞLU ÖK, GÜRGÜN A, KAVAL B, SORSA T ET AL. Periodontal health and serum, saliva matrix metalloproteinases in patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *J Periodontol Res* 2013, 48:269–275
41. SHAPIRO SD. The macrophage in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160:S29–S32
42. BYERS DE, HOLTZMAN MJ. Alternatively activated macrophages and airway disease. *Chest* 2011, 140:768–774
43. KHERADMAND F, SHAN M, XU C, CORRY DB. Autoimmunity in chronic obstructive pulmonary disease: Clinical and experimental evidence. *Expert Rev Clin Immunol* 2012, 8:285–292
44. ALI J, PRAMOD K, TAHIR MA, ANSARI SH. Autoimmune responses in periodontal diseases. *Autoimmun Rev* 2011, 10:426–431
45. NUSSBAUM G, SHAPIRA L. How has neutrophil research improved our understanding of periodontal pathogenesis? *J Clin Periodontol* 2011, 38(Suppl 11):49–59
46. RYDER MI. Comparison of neutrophil functions in aggressive and chronic periodontitis. *Periodontol 2000* 2010, 53:124–137
47. KRINSKY NI. Mechanism of action of biological antioxidants. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992, 200:248–254
48. THURLBECK W. Pathology of chronic airflow obstruction. In: Cherniack NS (ed) *Chronic obstructive pulmonary diseases*. WB Saunders, Philadelphia, 1991:3–20
49. SILVERMAN EK, CHAPMAN HA, DREAZEN JM, WEISS ST, ROSNER B,

- CAMPBELL EJ ET AL. Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease: Risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157:1770–1778
50. LUISETTI M, PIGNATTI PF. The search for susceptibility genes of COPD. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995, 50:28–32
51. McNEEW. Oxidants/antioxidants and chronic obstructive pulmonary disease: Pathogenesis to therapy. *Novartis Found Symp* 2001, 234:169–185
52. RENNARD SI. Repair. In: Calverley PMA, MacNee W, Pride NB, Rennard SI (eds) *Chronic obstructive pulmonary disease*. Arnold, London, 2003:139–150
53. SENIOR RM, GRIFFIN GL, MEACHAM RP. Chemotactic activity of elastin-derived peptides. *J Clin Invest* 1980, 66:859–862
54. HUNNINGHAKE GW, GADEK JE, LAWLEY TJ, CRYSTAL RG. Mechanisms of neutrophil accumulation in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1981, 68:259–269
55. SAETTA M, DI STEFANO A, TURATO G, FACCHINI FM, CORBINO L, MAPP CE ET AL. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157:822–826
56. MALIK N, GREENFIELD BW, WAHL AF, KIENER PA. Activation of human monocytes through CD40 includes matrix metalloproteinases. *J Immunol* 1996, 156:3952–3960
57. WU L, FAN J, MATSUMOTO SI, WATANABE T. Induction and regulation of matrix metalloproteinase-12 by cytokines and CD40 signaling in monocyte/macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2000, 269:808–815
58. RETAMALES I, ELLIOTT WM, MESHI B, COXSON HO, PARE PD, SCIURBA FC ET AL. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164:469–473
59. HOGG JC. Role of latent viral infections in chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164:S71–S75
60. MESHI B, VITALIS TZ, IONESCU D, ELLIOTT WM, LIU C, WANG XD ET AL. Emphysematous lung destruction by cigarette smoke. The effects of latent adenoviral infection on the lung inflammatory response. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002, 26:52–57
61. MATTHEWS JB, WRIGHT HJ, ROBERTS A, COOPER PR, CHAPPLE IL. Hyperactivity and reactivity of peripheral blood neutrophils in chronic periodontitis. *Clin Exp Immunol* 2007, 147:255–264
62. ARNSON Y, SHOENFELD Y, AMITAL H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun* 2010, 34:J258–J265
63. NUSSBAUM G, SHAPIRA L. How has neutrophil research improved our understanding of periodontal pathogenesis? *J Clin Periodontol* 2011, 38(Suppl 11):49–59
64. KUCUKCOSKUN M, BASER U, OZTEKIN G, KIYAN E, YALCIN F. Initial periodontal treatment for prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Periodontol* 2012, 84:863–870

Corresponding author:

K. Spiropoulos, University Hospital of Patras, GR-265 00 Rio, Patras, Greece
e-mail: spircos@upatras.gr