

PIOTR KONDZIELNIK<sup>1</sup>, ŁUKASZ GIŁOWSKI<sup>1</sup>, RAFAŁ WIENCH<sup>2</sup>, IWONA PŁOCICA<sup>2</sup>,  
KRZYSZTOF STROJEK<sup>3</sup>, TADEUSZ FAUSTYN KRZEMIŃSKI<sup>1</sup>

## Ocena skuteczności leczenia niechirurgicznego skojarzonego z zastosowaniem małych dawek doksycykliny u pacjentów z przewlekłym zapaleniem przyzębia oraz cukrzycą typu 2 – randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą

### Effect of Non-Surgical Therapy and Adjunctive Subantimicrobial Dose Doxycycline in Patients with Chronic Periodontitis and Type 2 Diabetes Mellitus – Randomized, Double-Blind Study

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Farmakologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Stomatologii Zachowawczej z Endodoncją w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny

<sup>3</sup> Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny

#### Streszczenie

**Wprowadzenie.** Badania epidemiologiczne wykazały, że cukrzyca jest jednym z czynników ryzyka wystąpienia zapalenia przyzębia. U pacjentów z zapaleniem przyzębia, ale nieobciążonych chorobami ogólnoustrojowymi, małe dawki doksycykliny (SDD – 20 mg; co 12 h), stosowane jako terapia uzupełniająca skaling i wygładzenie powierzchni korzeni – SRP, prowadzą do poprawy wskaźników klinicznych przyzębia.

**Cel pracy.** Ocena wpływu zastosowania małych dawek doksycykliny, jako uzupełnienie leczenia niechirurgicznego – SRP, w terapii przewlekłego zapalenia przyzębia u pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2.

**Materiał i metody.** Do badania zakwalifikowano 38 pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 oraz przewlekłym zapaleniem przyzębia. Zostali oni losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup. Po przeprowadzeniu skalingu i wygładzenia powierzchni korzeni – SRP, grupa badana (SRP + SDD) otrzymywała przez 3 miesiące doksycylinę w dawce 20 mg co 12 godzin, a grupa kontrolna (SRP + placebo) placebo 2 razy dziennie przez ten sam okres. Ocena skuteczności klinicznej leczenia obejmowała pomiar położenia przyczepu łącznotkankowego (CAL), głębokości kieszonek przyzębnych (PD), krwawienia przy zgłębnikowaniu (BOP) oraz aproksymalnego wskaźnika płytki (API) w badaniu wyjściowym oraz po 3 miesiącach terapii.

**Wyniki.** W obu grupach po 3 miesiącach terapii uzupełniającej SDD wyraźnie poprawiły się CAL, PD oraz BOP, ale znamienna statystycznie różnica między grupami ( $p < 0,05$ ) wystąpiła tylko w przypadku zmniejszenia głębokości kieszonek dla powierzchni z wyjściowym  $PD \geq 4$  mm.

**Wnioski.** SRP w połączeniu z zastosowaniem doksycykliny w dawce 20 mg 2 razy dziennie, pozwala na osiągnięcie lepszych wyników leczenia zapalenia przyzębia u pacjentów obciążonych cukrzycą typu 2 w porównaniu z samym tylko SRP (*Dent. Med. Probl.* 2009, 46, 4, 411–416).

**Słowa kluczowe:** zapalenie przyzębia, cukrzyca, niechirurgiczne leczenie periodontologiczne, doksycyklina.

#### Abstract

**Background.** Epidemiological studies have shown diabetes to be a risk factor for periodontitis. Subantimicrobial dose doxycycline (SDD 20 mg bid), when prescribed as an adjunct to scaling and root planning (SRP), significantly improved clinical parameters in treatment of patients with chronic periodontitis and no risk factors for periodontitis.

**Objectives.** The aim of this study was to evaluate the role of SDD as an adjunct to scaling and root planning (SRP), in treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis (CP).

**Material and Methods.** A total of 38 patients with chronic periodontitis (CP) and type 2 diabetes mellitus were included in the study. Subjects were randomly assigned to two groups. After scaling and root planning (SRP), the SRP + SDD group received SDD, 20 mg bid during 3 months, whereas the SRP + placebo group received placebo bid for the same period of time. Efficacy parameters included the per-patient mean changes in clinical attachment level (CAL), probing depth (PD), bleeding on probing (BOP) and approximal plaque index (API) from baseline to 90 days.

**Results.** CAL, PD and BOP improved significantly in both groups after 3 months therapy. SRP + SDD group demonstrated greatest clinical improvements following treatment but statistically significant difference between the two groups ( $p < 0.05$ ) was observed only in probing depth improvements in tooth sites with initial  $PD \geq 4$  mm.

**Conclusions.** The administration of SDD 20 mg bid enhances therapeutic outcomes compared with SRP alone in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis (**Dent. Med. Probl.** 2009, 46, 4, 411–416).

**Key words:** periodontitis, diabetes mellitus, nonsurgical periodontal therapy, doxycycline.

Wzrost stężenia w tkance przyzębia cytokin prozapalnych (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) w przebiegu periodontopatii, powoduje m.in. nadmierne wydzielanie przez komórki nacieku zapalnego, a w szczególności granulocyty obojętnochłonne (*polymorphonuclear leukocyte* – PMN), enzymów takich jak metaloproteinazy (*metalloproteinases* – MMPs), w tym głównie MMP-8. W wyniku działania metaloproteinaz dochodzi do rozkładu białek macierzy zewnątrzkomórkowej, m.in. kolagenu [1]. Klinicznie objawia się to utratą przyczepu łącznotkankowego oraz kości wyrostka zębołowego, co z kolei prowadzi do powstania kieszonek przyzębnych. Podczas leczenia zapalenia przyzębia, niezależnie od eliminacji bakterii, można zapobiegać uszkodzeniu towarzyszącemu przez m.in. zmniejszenie aktywności enzymów wywołujących utratę tkanek.

Golub et al. [2] wykazali zdolność tetracyklin do hamowania aktywności metaloproteinaz macierzy (MMPs) w obrębie tkanek przyzębia. Cecha ta jest niezależna od aktywności przeciwbakteryjnej, a obniżenie aktywności MMPs następuje głównie przez bezpośrednie hamowanie aktywnych postaci MMPs dzięki zdolności do wiązania jonów  $Ca^{++}$  i  $Zn^{++}$  przez cząsteczkę tetracykliny [3]. Wśród tetracyklin najskuteczniejszym lekiem okazała się doksycyklina. Kolejne badania zmierzające do określenia dawki skutecznie hamującej MMPs, a jednocześnie niepowodującej działania przeciwbakteryjnego i powstawania efektów ubocznych doprowadziły do stworzenia SDD (*subantimicrobial dose doxycycline*). W 1998 r. FDA (*Food and Drug Administration*) zatwierdziła w USA Periostat<sup>®</sup>, czyli doksycylinę w dawce 20 mg co 12 godzin przez okres minimum trzech miesięcy, jako terapię uzupełniającą skaling i wygładzenie powierzchni korzeni (*scaling and root planing* – SRP) u pacjentów z przewlekłym zapaleniem przyzębia. Szczegółową analizę dotychczasowych badań nad takim zastosowaniem doksycykliny i innych tetracyklin autorzy przedstawili we wcześniejszej publikacji [4].

Cukrzyca obok palenia tytoniu, osteoporozy i stresu jest uznawana za jeden z czynników ryzyka zapalenia przyzębia [5]. W wielu badaniach wykazano większą częstotliwość występowania oraz większe nasilenie zapaleń dziąseł oraz przyzębia zarówno u dzieci, jak i u dorosłych z cukrzycą typu 1 i 2 [6–9]. U osób chorujących na cukrzycę wykazano również większe ryzyko utraty przyczepu łącznotkankowego oraz kości wyrostka zębołowego [8, 10–13].

SRP daje wymierne rezultaty w postaci poprawy parametrów klinicznych, przez zmniejszenie głębokości kieszonek przyzębnych, zmniejszenie utraty przyczepu łącznotkankowego oraz obniżenie wskaźników krwawienia dziąseł [14]. SRP może być przeprowadzone metodą kwadrantową w odstępach dwutygodniowych (*quadrant scaling and root planing* – Q-SRP) lub w ciągu 24 godzin w obrębie całej jamy ustnej z zastosowaniem miejscowych antyseptyków (*full-mouth disinfection* – FMD) lub bez nich (*full-mouth scaling* – FMS). Wprowadzenie takiego postępowania ma na celu wykluczenie możliwości zasiedlenia powierzchni już oczyszczonych korzeni przez patogenną obecność w kieszonkach jeszcze nieoczyszczonych oraz bytujące w innych rezerwarach, takich jak migdałki czy powierzchnia języka [15, 16].

Do tej pory w badaniach oceniających skuteczność zastosowania SDD, jako uzupełnienia leczenia niechirurgicznego przewlekłego zapalenia przyzębia, pacjenci chorzy na cukrzycę byli wykluczani z badania. Ponieważ w dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono prac oceniających terapię SDD u pacjentów z cukrzycą, autorzy zdecydowali się na podjęcie takiego projektu badania.

Celem pracy było porównanie wpływu terapii łączonej (SRP + małe dawki doksycykliny) oraz samego SRP na wskaźniki kliniczne przyzębia u pacjentów z przewlekłym zapaleniem przyzębia oraz cukrzycą typu 2.

## Material i metody

Do badania zakwalifikowano 38 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy badanej lub kontrolnej. Kryteria włączenia do badania to:

- cukrzyca typu 2 zdiagnozowana co najmniej 6 miesięcy wcześniej,
- wiek 35–70 lat,
- przewlekłe zapalenie przyzębia zdiagnozowane podczas wywiadu, badania klinicznego i radiologicznego.

Kwalifikację przeprowadzono opierając się na kryteriach zaproponowanych podczas Międzynarodowych Warsztatów Periodontologicznych (International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions. Oak Brook, Illinois, 1999) [17].

Z badania zostali wyłączeni:

- pacjenci obciążeni chorobami ogólnoustrojowymi mogącymi modyfikować obraz kliniczny przyzębia (choroby z autoagresji, choroby z pierwotnym lub wtórnym upośledzeniem układu immunologicznego, osteoporoza),
- pacjenci poddani antybiotykoterapii lub immunoterapii w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania,
- pacjenci długotrwale stosujący niesteroidowe leki przeciwzapalne,
- kobiety ciężarne i karmiące piersią,
- osoby palące tytoń,
- pacjenci stosujący leki mogące wywołać interakcje z doksycykliną (leki przeciwzakrzepowe – pochodne kumaryny, doustne środki antykoncepcyjne).

Grupę badaną stanowiło 19 pacjentów w wieku 38–68 lat (średni – 57,7) w tym 12 kobiet i 7 mężczyzn (średnie stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) – 7%, średni czas trwania cukrzycy – 6 lat 7 miesięcy, BMI – 31,1). Do grupy kontrolnej zakwalifikowano również 19 osób w wieku 36–68 lat (średni – 55,3) w tym 9 kobiet i 10 mężczyzn (średnie stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) – 7,1%, średni czas trwania cukrzycy – 9 lat 4 miesiące, BMI – 29,7). Protokół badawczy, zgodny z Konwencją Helsińską został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach [NN-6501-5/I/07], a wszyscy pacjenci zapoznani się z treścią informacji dla badanego i wyrazili świadomą zgodę na udział w eksperymencie.

U wszystkich badanych podczas pierwszej wizyty oznaczono standardowe wskaźniki oceny stanu zdrowia przyzębia:

- głębokość kieszonek przyzębnych – PD (*probing pocket depth*) w milimetrach za pomocą cechowanej sondy periodontologicznej (pomiarów dokonano dla 4 powierzchni każdego z zębów),

- położenie przyczepu łącznotkankowego – CAL (*clinical attachment level*) w milimetrach za pomocą cechowanej sondy periodontologicznej (pomiarów dokonano dla 4 powierzchni każdego z zębów),

- kwawienie podczas sondowania (*bleeding on probing*) wg Ainamo i Bay [18],

- wskaźnik płytki powierzchni stycznych API (*Approximal Plaque Index*) wg Lange [19].

Następnie przeprowadzono wstępną, niechirurgiczną fazę leczenia zapalenia przyzębia, czyli skaling i wygładzenie powierzchni korzeni. Zabieg ten został wykonany w ciągu 24 godzin w trybie FMS, bez stosowania miejscowej dezynfekcji przyzębia [15]. Podczas pierwszej wizyty przeprowadzono również instruktaż higieny jamy ustnej oraz rozmowę mającą na celu umotywowanie pacjenta do dalszego leczenia.

Od dnia przeprowadzenia SRP pacjenci w grupie badanej otrzymywali doksycyklinę w dawce 20 mg co 12 godzin przez okres 3 miesięcy, a w grupie kontrolnej wyglądające identycznie kapsułki placebo. Lek został przygotowany specjalnie na potrzeby badań przez farmaceutę zgodnie z wytycznymi *Good Manufacturing Practice*. Jego wytworzenie przebiegało ze ścisłym zachowaniem warunków jałowych obowiązujących przy produkcji preparatów z antybiotykiem. Dla jednego pacjenta przygotowano 180 kapsułek zawierających 20 mg doksycykliny. W tym celu w moździerzu umieszczono zawartość 36 kapsułek chlorowodorku doksycykliny po 100 mg każda, a następnie dodano substancję nieczynną – laktozę dla osiągnięcia łącznej masy 21,6 g. Po dokładnym zmieszaniu proszku, umieszczano po 120 mg uzyskanej substancji w 180 kapsułkach skrobiowych. Przygotowanie kapsułek przeprowadzono w aptece posiadającej lożę laminarną z wymuszonym obiegiem powietrza. Odważanie substancji przeprowadzono z użyciem wagi proszkowej (AD 50 Axis) o dokładności odczytu 1 mg. Kapsułki z placebo zawierały wyłącznie laktozę w ilości 120 mg.

Po upływie 3 miesięcy w obu grupach zostały ponownie oznaczone podane wcześniej wskaźniki stanu zdrowia przyzębia.

U pacjentów z umiejscowioną postacią zapalenia przyzębia uśrednione wartości PD i CAL ze wszystkich zębów mogłyby nie dać rzeczywistego obrazu zaawansowania choroby, dlatego do celów analizy statystycznej parametry te oznaczano dla wszystkich powierzchni oraz dodatkowo dla powierzchni z wyjściowym PD  $\geq 4$  mm.

Zgodność rozkładu uzyskanych wyników badań z rozkładem normalnym sprawdzono testem Kołmogorowa-Smirnowa z poprawką Lillieforsa. Hipotezę o jednorodności wariancji weryfikowano testem Levene'a. Wartości przedstawiono jako

średnie arytmetyczne i odchylenie standardowe (MEAN  $\pm$  SD). W analizie statystycznej istotności wewnątrzgrupowych zmian parametrów klinicznych między dwoma okresami (przed i po leczeniu) użyto testu t-Studenta dla prób zależnych przy rozkładzie normalnym i testu kolejności par Wilcoxon na przy rozkładzie innym niż normalny. Do oceny różnic parametrów między grupami wykorzystano test t-Studenta dla prób niezależnych przy rozkładzie normalnym i test Manna-Whitneya (U) przy rozkładzie innym niż normalny. Przyjęto poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ . Obliczenia wykonano z użyciem programu Statistica.

## Wyniki

W wyniku leczenia w grupie kontrolnej znamienne obniżeniu uległy wszystkie poza API parametry stanu klinicznego przyzębia. W grupie badanej uzyskano po trzech miesiącach znamienne statystycznie zmniejszenie wszystkich oznaczanych wskaźników klinicznych. Podczas porównywania obu grup w badaniu wyjściowym znamieną różnicą wystąpiła wyłącznie w przypadku BOP (tabela 1). Po okresie 3 miesięcy wszystkie wskaźniki uległy większemu obniżeniu w grupie badanej, choć znamienność statystyczna została osiągnięta tylko w przypadku zmniejszenia głębokości kieszonek z wyjściowym PD  $\geq 4$  (tabela 1).

## Dyskusja

W badaniu własnym w obu grupach zastosowano FMS (*full-mouth scaling*). Uzyskane w grupie kontrolnej znamienne statystycznie zmniejszenie wszystkich, poza API, wskaźników stanu klinicznego przyzębia świadczy o skuteczności takiego postępowania. Niepokojąca jest duża wartość wskaźnika higieny po 3 miesiącach od badania wstępnego. Niewątpliwie optymalne byłoby przeprowadzenie badania wszystkich parametrów klinicznych (szczególnie API) w krótszych odstępach czasu, a nie wyłącznie po 3 miesiącach. Po przeprowadzeniu na pierwszej wizycie instruktażu higieny jej wskaźnik prawdopodobnie wahał się u większości pacjentów na poziomie wymaganym dla prawidłowego leczenia, przez okres 3 miesięcy jednak systematycznie spadał, co sugeruje, że wybór jednoseansowej metody (FMS) w tak szczególnej grupie pacjentów może nie zapewnić stabilności wyniku leczenia. Wyniki parametrów klinicznych uzyskane w naszym badaniu są bardzo podobne do wcześniej opisywanych. Średnie zmniejszenie głębokości kieszonek przyzębnych opisywana przez Cooba [14] to 1,29 mm wobec 1,26 w badaniu własnym, a zmniejszenie utraty przyczepu wynosiła odpowiednio 0,55 mm i 0,85 mm. Uzyskane wyniki potwierdzają również skuteczność niechirurgicznej terapii przyzębia u osób chorujących na cukrzycę, choć brak grupy pacjen-

**Tabela 1.** Porównanie średnich wartości parametrów stanu klinicznego między grupami w badaniu wyjściowym i po 3 miesiącach

**Table 1.** Comparison of mean values of clinical parameters in baseline and in control examination (after 3 months)

Oceniany parametr periodontologiczny (Assesed periodontological parameter)	Badanie wyjściowe (Baseline examination)		Badanie po 3 miesiącach (Examination after 3 months)	
	Grupa kontrolna (Placebo group)	Grupa badana (SRP + SDD group)	Grupa kontrolna (Placebo group)	Grupa badana (SRP + SDD group)
CAL a	4,59 $\pm$ 1,33	4,47 $\pm$ 1,63	4,06 $\pm$ 1,28	3,81 $\pm$ 1,52
CAL b	5,86 $\pm$ 1,15	5,50 $\pm$ 1,33	5,01 $\pm$ 1,35	4,31 $\pm$ 1,44
PD a	2,94 $\pm$ 0,73	3,09 $\pm$ 0,82	2,43 $\pm$ 0,63	2,17 $\pm$ 0,45
PD b	4,66 $\pm$ 0,63	4,51 $\pm$ 0,59	3,40 $\pm$ 0,63	2,89 $\pm$ 0,53*
API	71,78 $\pm$ 30,19	81,54 $\pm$ 27,03	58,03 $\pm$ 31,39	53,39 $\pm$ 38,97
BOP	27,25 $\pm$ 18,47	47,44 $\pm$ 24,13*	15,86 $\pm$ 10,58	19,67 $\pm$ 15,53

CAL a – położenie przyczepu łącznotkankowego liczone dla wszystkich powierzchni (w mm).

CAL b – położenie przyczepu łącznotkankowego liczone dla powierzchni z początkowym PD  $\geq 4$  mm.

PD a – głębokość kieszonek przyzębnych liczona dla wszystkich powierzchni (w mm).

PD b – głębokość kieszonek przyzębnych liczona dla powierzchni z początkowym PD  $\geq 4$  mm.

API – wskaźnik płytki powierzchni stycznych wg Lange (w %).

BOP – krwawienie podczas sondowania wg Ainamo i Bay (w %).

\*  $p < 0,05$ ; test t Studenta dla prób niezależnych.

(CAL a – Clinical attachment level for all tooth sites (in mm).

CAL b – Clinical attachment level for tooth sites with baseline PD  $\geq 4$  mm.

PD a – Probing pocket depth for all tooth sites (in mm).

PD b – Probing pocket depth for tooth sites with baseline PD  $\geq 4$  mm.

API – Approximal Plaque index according to Lange (in %).

BOP – Bleeding on probing according to Ainamo and Bay (in %).

\*  $p < 0,05$ ; unpaired t Student test.)

tów bez cukrzycy uniemożliwia ocenę wpływu tej choroby na skuteczność terapii. Należy jednak zaznaczyć, że większość autorów nie stwierdza różnicy w skuteczności skalingu, w tym przeprowadzanego metodą FMS, u ogólnie zdrowych i chorujących na cukrzycę [20, 21].

Celem badań własnych była ocena wpływu na skuteczność SRP dodatkowego zastosowania doksycykliny. We wcześniejszych badaniach nad skutecznością zastosowania małych dawek doksycykliny w leczeniu zapalenia przyzębia cukrzyca zwykle była kryterium wyłączenia z badań. Dwa podstawowe kryteria oceny skuteczności terapii to niemal zawsze pomiar głębokości kieszonek przyzębnych (PD) oraz utraty przyczepu łącznotkankowego (CAL). We wcześniejszych badaniach z zastosowaniem podobnego protokołu (SRP + doksycyklina 20 mg co 12 godzin przez minimum 3 miesiące) otrzymywano zmniejszenie parametrów zapalenia przyzębia [22–26]. Mimo że w pracach tych nie wszystkie wyniki były znamienne statystycznie, kluczowe znaczenie, pozwalające na wyciągnięcie wniosków, miała ocena wskaźników klinicznych w miejscach ze stwierdzoną utratą kości wyrostka zębodołowego. Podobnie jak większość autorów, porównując wyniki leczenia między grupami tylko zmniejszenie wskaźnika głębokości kieszonek przyzębnych (PD w badaniu wyjściowym > 4 mm) było znamienne statystycznie większe w grupie, w której oprócz standardowej terapii podano doksycyklinę [22, 24–26]. Warto zwrócić uwagę na fakt, że w badaniu Preshaw et al. [26] po 3 miesiącach terapii znamienne statystycznie była różnica w zmniejszeniu PD w kieszonekach o wyjściowej głębokości 4–6 mm, po 9 miesiącach od badania wstępnego natomiast znamienne statystycznie były różnice między grupami dla PD i CAL w tych samych kieszonekach. W pierwszym w Polsce badaniu skuteczności tera-

pii łączonej SRP z doksycykliną kieszonki przyzębne o wyjściowej wartości > 6 mm w grupie badanej bardziej spłyły się niż w kontrolnej. Podobnie znamienne różnicę zaobserwowano dla wskaźnika CAL [27].

Niewielu autorów opisuje wpływ SRP oraz SDD na występowanie krwawienia przy zgłębnikowaniu (BOP). W dostępnym piśmiennictwie wskaźnik ten zmniejszał się po terapii z doksycykliną, najczęściej większej niż po standardowej terapii, ale nie odnotowano różnic znamienych statystycznie między grupami [27, 28].

W przypadku badań własnych, uzyskano w grupie otrzymującej SDD większą poprawę wszystkich ocenianych wskaźników klinicznych. Różnica względem grupy placebo okazała się znamienne w przypadku zmniejszenia głębokości kieszonek dla powierzchni z wyjściowym PD  $\geq$  4 mm. Wynik ten jest bardzo zbliżony do uzyskanych przez innych autorów dla pacjentów bez cukrzycy. Wydaje się zatem, że stosowanie niechirurgicznego leczenia przyzębia i dodatkowo małych dawek doksycykliny może przynosić wymierne korzyści osobom chorującym na zapalenie przyzębia i cukrzycę. Niewątpliwie konieczne jest potwierdzenie pozytywnych wyników klinicznych bardziej obiektywnymi badaniami biochemicznymi. W opisywanym projekcie pacjenci otrzymywali antybiotyk tylko przez trzy miesiące. Obiecujące wyniki uzyskane przez innych autorów [25, 22, 29], którzy podawali doksycyklinę pacjentom przez dłuższy czas, są podstawą do próby podjęcia takiego leczenia zapalenia przyzębia u pacjentów chorych na cukrzycę przez 6, 9, a może nawet 24 miesiące. Potwierdzenie korzystnych wyników w badaniach długoterminowych dałoby podstawy do ewentualnego rozpoczęcia procedury rejestracji w Polsce doksycykliny w takiej dawce i takich wskazaniach.

## Piśmiennictwo

- [1] BIRKEDAL-HANSEN H.: Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J. Periodontol.* 1993, 64, 474–484.
- [2] GOLUB L.M., LEE H.M., LEHRER G., NEMIROFF A., MCNAMARA T.F., KAPLAN R., RAMAMURTHY N.S.: Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes. Preliminary observations and a proposed new mechanism of action. *J. Periodontol. Res.* 1983, 18, 516–526.
- [3] GOLUB L.M., LEE H.M., RYAN M.E., GIANNIBILE W.V., PAYNE J., SORSA T.: Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. *Adv. Dent. Res.* 1998, 12, 12–26.
- [4] KONDZIELNIK P., GIŁOWSKI Ł., WIENCH R., PŁOCICA I., KRZEMIŃSKI T.F.: Zastosowanie niskich dawek doksycykliny w leczeniu przewlekłego zapalenia przyzębia. *Dent. Med. Probl.* 2009, 46, 4, 470–476.
- [5] GENCO R.J.: Current view of risk factors for periodontal diseases. *J. Periodontol.* 1996, 67, 1041–1049.
- [6] DE POMMEREAU V., DARGENT-PARÉ C., ROBERT J.J., BRION M.: Periodontal status in insulin-dependent diabetic adolescents. *J. Clin. Periodontol.* 1992, 19, 628–632.
- [7] KARJALAINEN K.M., KNUUTTILA M.L.: The onset of diabetes and poor metabolic control increases gingival bleeding in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Periodontol.* 1996, 23, 1060–1067.
- [8] CUTLER C.W., MACHEN R.L., JOTWANI R., IACOPINO A.M.: Heightened gingival inflammation and attachment loss in type 2 diabetics with hyperlipidemia. *J. Periodontol.* 1999, 70, 1313–1321.
- [9] SALVI G.E., KANDYLAKI M., TROENDLE A., PERSSON G.R., LANG N.P.: Experimental gingivitis in type 1 diabetics: a controlled clinical and microbiological study. *J. Clin. Periodontol.* 2005, 32, 310–316.

- [10] TERVONEN T., KNUUTTILA M.: Relation of diabetes control to periodontal pocketing and alveolar bone level. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1986, 61, 346–349.
- [11] TERVONEN T., KARIJALAINEN K., KNUUTTILA M., HUUMONEN S.: Alveolar bone loss in type 1 diabetic subjects. *J. Clin. Periodontol.* 2000, 27, 567–571.
- [12] CAMPUS G., SALEM A., UZZAU S., BALDONI E., TONOLO G.: Diabetes and periodontal disease: a case-control study. *J. Periodontol.* 2005, 76, 418–425.
- [13] TAYLOR G.W., BURT B.A., BECKER M.P., GENCO R.J., SHLOSSMAN M., KNOWLER W.C., PETTITT D.J.: Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *J. Periodontol.* 1998, 69, 76–83.
- [14] COBB C.M.: Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *J. Clin. Periodontol.* 2002, 29 Suppl 2, 6–16.
- [15] QUIRYNEN M., BOLLEN C.M., VANDEKERCKHOVE B.N., DEKEYSER C., PAPAIOANNOU W., EYSSEN H.: Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. *J. Dent. Res.* 1995, 74, 1459–1467.
- [16] KOSHY G., CORBERT E.F., ISHIKAWA I.: A full-mouth disinfection approach to nonsurgical periodontal therapy – prevention of reinfection from bacterial reservoirs. *Periodontology* 2000, 2004, 36, 166–173.
- [17] ARMITAGE G.C.: Development of classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann. Periodontol.* 1999, 4, 1–6.
- [18] AINAMO J., BAY I.: Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int. Dent. J.* 1975, 25, 229–235.
- [19] LANGE D.E., PLAGMANN H.C., EENBOOM A., PROMESBERGER A.: Klinische Bewertungsverfahren zur Objektivierung der Mundhygiene. *Dtsch. Zahnärztl. Z.* 1977, 32, 44–47.
- [20] DA CRUZ G.A., DE TOLEDO S., SALLUM E.A., SALLUM A.W., AMBROSANO G.M., DE CÁSSIA ORLANDI SARDI J., DA CRUZ S.E., GONÇALVES R.B.: Clinical and laboratory evaluations of non-surgical periodontal treatment in subjects with diabetes mellitus. *J. Periodontol.* 2008, 79, 1150–1157.
- [21] NAVARRO-SANCHEZ A.B., FARIA-ALMEIDA R., BASCONES-MARTINEZ A.: Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 2007, 34, 835–843.
- [22] LEE J.Y., LEE Y.M., SHIN S.Y., SEOL Y.J., KU Y., RHYU I.C., CHUNG C.P., HAN S.B.: Effect of subantimicrobial dose doxycycline as an effective adjunct to scaling and root planing. *J. Periodontol.* 2004, 75, 1500–1508.
- [23] EMINGIL G., ATILLA G., SORSA T., LUOTO H., KIRILMAZ L., BAYLAS H.: The effect of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in chronic periodontitis. *J. Periodontol.* 2004, 75, 106–116.
- [24] CATON J.G., CIANCIO S.G., BLIEDEN T.M., BRADSHAW M., CROUT R.J., HEFTI A.F., MASSARO J.M., POLSON A.M., THOMAS J., WALKER C.: Treatment with subantimicrobial dose doxycycline improves the efficacy of scaling and root planing in patients with adult periodontitis. *J. Periodontol.* 2000, 71, 521–532.
- [25] CATON J.G., CIANCIO S.G., BLIEDEN T.M., BRADSHAW M., CROUT R.J., HEFTI A.F., MASSARO J.M., POLSON A.M., THOMAS J., WALKER C.: Subantimicrobial dose doxycycline as an adjunct to scaling and root planing: post-treatment effects. *J. Clin. Periodontol.* 2001, 28, 782–789.
- [26] PRESHAW P.M., HEFTI A.F., NOVAK M.J., MICHALOWICZ B.S., PIHLSTROM B.L., SCHOOR R., TRUMMEL C.L., DEAN J., VAN DYKE T.E., WALKER C.B., BRADSHAW M.H.: Subantimicrobial dose doxycycline enhances the efficacy of scaling and root planing in chronic periodontitis: a multicenter trial. *J. Periodontol.* 2004, 75, 1068–1076.
- [27] NĘDZI-GÓRA M., GÓRSKA R.: Wpływ leczenia periostatem na obraz kliniczny w przewlekłym zapaleniu przyzębia. *Nowa Stomatologia* 2003, 8, 2, 89–92.
- [28] CHOI D.-H., MOON I.-S., CHOI B.-K., PAIK J.-W., KIM Y.-S., CHOI S.-H., KIM C.-K.: Effects of sub-antimicrobial dose doxycycline therapy on crevicular fluid MMP-8, and gingival tissue MMP-9, TIMP-1 and IL-6 levels in chronic periodontitis. *J. Periodont. Res.* 2004, 39, 20–26.
- [29] REINHARDT R.A., STONER J.A., GOLUB L.M., WOLFF M.S., LEE H.M., MEINBERG T.A., LYNCH J.C., RYAN M.E., SORSA T., PAYNE J.B.: Efficacy of sub-antimicrobial dose doxycycline in post-menopausal women: clinical outcomes. *J. Clin. Periodontol.* 2007, 34, 768–775. Erratum in: *J. Clin. Periodontol.* 2007, 34, 1097.

### Adres do korespondencji:

Tadeusz F. Krzemiński  
Katedra i Zakład Farmakologii  
ul. Jordana 19  
41-808 Zabrze Rokitnica  
tel.: +48 32 272 46 57  
e-mail: tadkrzem@ka.onet.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 13.07.2009 r.

Po recenzji: 28.08.2009 r.

Zaakceptowano do druku: 15.09.2009 r.

Received: 13.07.2009

Revised: 28.08.2009

Accepted: 15.09.2009