

Białko C-reaktywne u chorych na cukrzycę typu 2 ze stomatopatią protetyczną*

C-reactive protein in patients with type 2 diabetes and denture stomatitis

**Barbara Dorocka-Bobkowska¹, Magdalena Łukaszewska-Kuska¹,
Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz², Bogna Wierusz-Wysocka²**

¹ Z Katedry i Kliniki Protetyki
Kierownik: prof. dr hab. W. Hędzielek

² Z Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. B. Wierusz-Wysocka

HASŁA INDEKSOWE:

białko C-reaktywne, cukrzyca typu 2, stomatopatie protetyczne, *Candida*

KEY WORDS:

C-reactive protein, type 2 diabetes, denture stomatitis, *Candida*

Streszczenie

Wstęp. Białko C-reaktywne (CRP – C-reactive protein) należy do pozytywnych białek ostrej fazy i jest jednym z najczulszych biomarkerów reakcji zapalnej. Celem badań była ocena stężenia białka CRP w surowicy krwi u chorych na cukrzycę typu 2 ze stomatopatią protetyczną powikłaną infekcją grzybiczą oraz ocena zależności pomiędzy stężeniem CRP a odsetkiem hemoglobiny glikowanej (HbA1c).

Materiał i metody. Badaniami objęto grupę 110 chorych (63 kobiety i 47 mężczyzn), średnia wieku $63,2 \pm 10,5$ na cukrzycę typu 2 z objawami stomatopatii protetycznej powikłanej infekcją grzybiczą, oraz 20 chorych (12 kobiet i 8 mężczyzn), średnia wieku $65,8 \pm 12,9$ z cukrzycą typu 2 ze zdrową błoną śluzową jamy ustnej. Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych osób, dobranych pod względem wieku do grup badanych. Badanie mikrobiologiczne przeprowadzono metodą posiewu i hodowli, identyfikację drobnoustrojów przeprowadzono z użyciem testu ID 32C (bioMerieux SA, Marcy-l'Etoile, France) oraz testu filamentacji. Krew do badań pobierano z żyły zgięcia łokciowego. Stężenie CRP oceniano w surowicy krwi metodą immunoelektroforezy rakietkowej według Laurella. Poziom HbA1c oznaczano me-

Summary

Introduction. C-reactive protein (CRP) is an acute-phase protein found in the blood. The CRP level rises in response to inflammation.

Aim of the study. To assess the concentration of C-reactive protein in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and *Candida*-associated denture stomatitis, as well as to investigate the relationship between CRP concentrations and glycated haemoglobin (HbA1c) levels.

Material and methods. The study involved 110 T2DM patients (63 women and 47 men) with *Candida*-associated denture stomatitis, and 20 patients (12 women and 8 men) with T2DM and healthy oral mucosa. Serum CRP concentrations were determined by rocket immunoelectrophoresis according to Laurell. Glycemic control was evaluated by measuring HbA1c levels using high-performance liquid chromatography together with the Variant Hemoglobin A1c Program (Bio-Rad Laboratories, Hercules CA, USA)

Results. The mean duration of diabetes was 10.6 ± 5.1 years, and mean HbA1c levels in T2DM subjects were $8.6 \pm 1.93\%$. Patients with T2DM had significantly elevated mean levels of CRP in comparison to patients with normal glucose metabolism (6.12 ± 2.86 vs. 2.57

* Praca prezentowana na XXVIII Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Sekcji Protetyki PTS, Rawa Mazowiecka, Polska, 14-16 października 2010.

totą chromatografią cieczowej (Bio-Rad Laboratories, Hercules CA, USA).

Wyniki. U chorych na cukrzycę średni czas trwania klinicznie jawnej cukrzycy wynosił $10,6 \pm 5,1$ lat, a średni poziom HbA1c wynosił $8,6 \pm 1,9\%$. Stwierdzono znamienne wyższe stężenie CRP w surowicy krwi chorych na cukrzycę typu 2 w porównaniu z grupą osób zdrowych (odpowiednio: $6,12 \pm 2,86$ vs $2,57 \pm 0,96$ mg/l, $p < 0,05$). W grupie chorych na cukrzycę najwyższe wartości tego parametru uzyskano u chorych z typem II stomatopatii, ($8,39 \pm 2,70$ mg/l). Stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem CRP a glikemią na czczo ($r_s = 0,517$, $p < 0,001$) oraz wartościami HbA1c ($r_s = 0,572$, $p < 0,001$).

Wnioski. W stomatopatii protetycznej powikłanej infekcją grzybiczą u chorych na cukrzycę typu 2 wzrasta stężenie CRP w surowicy krwi oraz występuje dodatnia korelacja między stężeniem CRP a odsetkiem HbA1c. Białko C-reaktywne może być nieswoistym wykładnikiem toczącej się reakcji zapalnej u chorych na cukrzycę typu 2.

$\pm 0,96$ mg/l, $p < 0,05$). The highest levels were observed in diabetics with type II denture stomatitis (8.39 ± 2.70 mg/l). A positive correlation was found between the concentrations CRP, and fasting plasma glucose levels ($r_s = 0.517$, $p < 0.001$) and HbA1c levels ($r_s = 0.572$, $p < 0.001$).

Conclusions. CRP serum concentrations were elevated in type 2 diabetic patients with Candida-associated denture stomatitis and a positive correlation between CRP concentrations and HbA1c levels was observed in this cohort. C-reactive protein concentrations can be used as a non-specific indicator of the on-going inflammation in patients with type 2 diabetes.

Wstęp

Cukrzyca typu 2 jest najczęstszym typem cukrzycy, stanowi 90% wszystkich przypadków zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Szacuje się, że w Polsce na cukrzycę typu 2 choruje około 2 milionów osób. Światowa Organizacja Zdrowia przewiduje, że do roku 2025 liczba chorych na cukrzycę wzrośnie do 5,4%, a w populacji osób między 65 a 74 rokiem życia nawet do 25% (1, 2, 3). Stomatopatie protetyczne powikłane infekcją grzybiczą należą do przewlekłych powikłań cukrzycy typu 2, stwierdzanych u około 58% pacjentów, użytkowników protez całkowitych (4, 5).

W ostatnich latach coraz większe znaczenie w rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy przypisuje się procesowi zapalnemu, w trakcie którego dochodzi do uruchomienia zespołu mechanizmów obronnych, określanych jako odpowiedź ostrej fazy (6, 7). Synteza białek ostrej fazy zachodzi głównie w wątrobie, choć ekspresję ich genów stwierdzono też w innych narządach i tkankach (fagocyty krwi obwodowej, nerki, grasica, mózg, płuca) (8,9). Rola białek ostrej fazy polega na ograniczaniu procesów destrukcyjnych oraz stymulowaniu procesów odtwórczych i naprawczych w celu przywrócenia

homeostazy ustroju (9, 10). Są one grupą niejednorodną pod względem funkcji biologicznych i charakteru zmian stężeń w przebiegu reakcji ostrej fazy. Szczególną pozycję wśród białek ostrej fazy zajmuje białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*), które jest czułym i powtarzalnym markerem stanu zapalnego (11, 12). Syntetyzowane jest głównie w wątrobie w odpowiedzi na działanie cytokin prozapalnych, interleukiny-1 β (IL-1 β , *interleukin-1 β*), czynnika martwicy guza TNF α (*tumour necrosis factor*) i interleukiny-6 (IL-6, *interleukin-6*) (13, 14, 15). Stężenie CRP w przebiegu zapalenia lub procesu martwiczego szybko wzrasta, co pozwala na wykorzystanie go jako markera procesów zapalnych. Krótki okres półtrwania CRP, wynoszący średnio 6 godzin, sprawia, że stężenie zależy głównie od jego syntezy i szybko maleje po ustaniu czynnika sprawczego (13,16). Nieznacznie podwyższone wartości CRP, oznaczane bardzo czułą metodą (hs CRP, *high-sensitivity CRP*), wskazują na toczący się w ścianie naczyniowej proces zapalny (11, 16).

Największe zmiany stężenia CRP we krwi występują w zakażeniach bakteriami Gram-ujemnymi prowadzącymi do sepsy, zakażenia wywołane bakteriami Gram-dodatnimi oraz grzybami chorobotwórczymi powodują mniejszy wzrost CRP (17,

18). Podwyższenie poziomu CRP wykazano w zaawansowanych postaciach zapalenia przyzębia, co potwierdzono prowadząc badania doświadczalne na zwierzętach. Podanie dożylnie bakterii *Porphyromonas gingivalis* znacząco nasila zmiany zapalne w naczyniach jak również powoduje podwyższenie poziomu CRP oraz IL-6 w surowicy krwi (18, 19, 20, 21, 22).

Wobec powyższych faktów interesująca wydaje się ocena stężenia CRP w grupie chorych na stomatopatie protetyczną powikłaną infekcją grzybiczą.

Celem badania była ocena stężenia białka CRP w surowicy krwi u chorych na cukrzycę typu 2 z objawami stomatopatii protetycznej powikłanej infekcją grzybiczą (SPIG) oraz ocena zależności pomiędzy stężeniem CRP a wartością hemoglobiny glikowanej (HbA1c, *glycated hemoglobin*), glikemią na czczo oraz typem SPIG.

Material i metody

Badaniami objęto grupę 110 chorych (63 kobiety i 47 mężczyzn), średnia wieku $63,2 \pm 10,5$ lat, hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu z powodu cukrzycy typu 2. U chorych, użytkowników protez całkowitych stwierdzono objawy SPIG powikłanej infekcją grzybiczą. Do badań nie kwalifikowano chorych z niedokrwistością, niewydolnością nerek, zaburzeniami czynności wątroby, zaburzeniami czynności gruczołu tarczowego oraz tych, którzy w ciągu sześciu miesięcy przed wykonywanym badaniem stosowali leki z grupy antybiotyków, sterydów lub leków immunosupresyjnych. Wśród badanych nie było również chorych z grupy tzw. wysokiego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Zbadano również grupę 20 chorych na cukrzycę typu 2 (12 kobiet i 8 mężczyzn), średnia wieku $65,8 \pm 12,9$ lat, u których nie stwierdzono zmian zapalnych w obrębie błony śluzowej jamy ustnej. Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych ochotników (11 kobiet i 9 mężczyzn), średnia wieku $59,2 \pm 9,9$ lat. Wszystkie osoby biorące udział w badaniu zostały poinformowane o jego celu i wyraziły na nie zgodę. Projekt badawczy otrzymał akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Przeprowadzono badanie kliniczne jamy ustnej,

oceniając stan kliniczny błony śluzowej, stwierdzając nasilenie zmian chorobowych według klasyfikacji Newtona (23).

Badanie mikrobiologiczne wykonano metodą posiewu i hodowli. Wymaz pobierany z błony śluzowej jamy ustnej objętej procesem zapalnym, który pobierano przed spożyciem pierwszego dziennego posiłku. Wymaz posiewano na podłoże Sabourauda z dodatkiem gentamycyny i chloramfenikolu (bio-Merieux SA, Marcy-l'Etoile, France). Identyfikację wyizolowanych szczepów grzybów przeprowadzono przy użyciu asymilacyjnego testu ID 32C (bio-Merieux SA) oraz testu filamentacji.

Białko C-reaktywne oceniano w surowicy za pomocą wysoce czułej metody immunoturbidymetrycznej firmy Olympus, z użyciem przeciwciał opłaszczonych na lateksie skierowanych przeciwko ludzkiemu CRP. Czułość testu wynosiła 0,05 mg/l. U chorych oznaczano również HbA1c, stosując metodę wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC, *high-performance liquid chromatography*) (Bio-Rad Laboratories, Hercules CA, USA).

Obliczenia statystyczne wykonano przy pomocy programu komputerowego Statistica firmy Statsoft. Normalność rozkładu oceniono za pomocą testu Shapiro-Wilka. Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono testem *t*-Studenta, współzależność cech oceniono za pomocą współczynnika korelacji Spearmana (r_s). Wyniki przedstawiono jako wartości średnie \pm odchylenie standardowe (SD). Za znamienne statystycznie przyjęto wartości $p < 0,05$.

Wyniki

W grupie chorych na cukrzycę typu 2 średni czas trwania jawnej klinicznie cukrzycy wynosił $10,6 \pm 5,1$ lat. Średnia wartość HbA1c u tych chorych wynosiła $8,6 \pm 1,9\%$. Charakterystykę kliniczną badanych chorych przedstawiono w tabeli I.

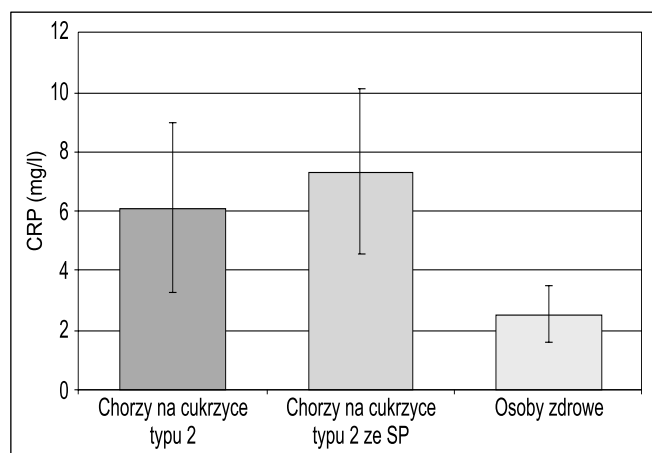
Izolowano łącznie 120 szczepów grzybów rodzaju *Candida* następujących gatunków: *Candida albicans* ($n=73$; 60,8%), *Candida glabrata* ($n=23$; 19,2%), *Candida tropicalis* ($n=10$; 8,3%), *Candida parapsilosis* ($n=9$; 7,5%) oraz *Candida dubliniensis* ($n=5$; 4,2%).

Stwierdzono znamienne wyższe stężenie CRP w

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna grupy badanej (chorzy na cukrzycę typu 2 ze SPIG) oraz grupy kontrolnej A (chorzy na cukrzycę typu 2) i B (osoby zdrowe)

	Grupa badana	Grupa kontrolna A	Grupa kontrolna B
Liczba badanych	110	20	20
Wiek (lata \pm SD)	63,2 \pm 10,5	65,8 \pm 12,9	59,2 \pm 9,9
Płeć (kobiety/mężczyźni)	63/47	12/8	11/9
Czas trwania cukrzycy (lata)	10,6 \pm 5,1	9,6 \pm 4,6	–
HbA1c (%)	8,6 \pm 1,9	8,1 \pm 2,1	3,9 \pm 0,4
Glikemia na czczo (mmol/l)	8,76 \pm 1,49	8,21 \pm 2,1	4,8 \pm 0,9
CRP (mg/l)	7,31 \pm 2,79	6,12 \pm 2,86	2,57 \pm 0,96
Typ I SPIG	4,42 \pm 1,07	-	-
Typ II SPIG	8,39 \pm 2,70	-	-
Typ III SPIG	4,93 \pm 1,15	-	-
Czas użytkowania protez (lata)	5,3 \pm 2,4	7,1 \pm 3,1	5,9 \pm 2,1
Użytkowanie protez w nocy (tak)	62	13	11

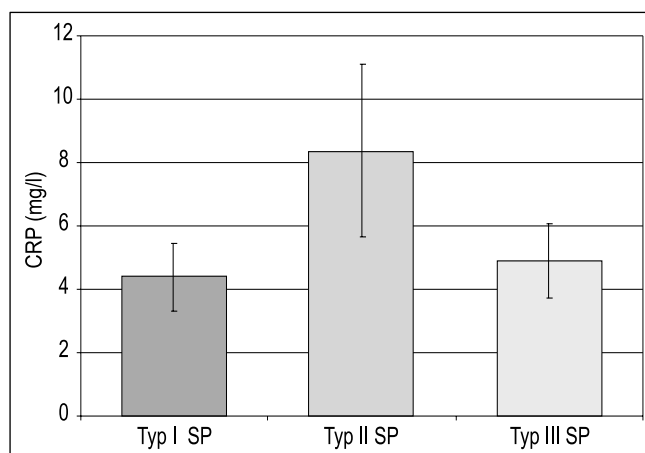
Dane są przedstawione jako wartości średnie \pm odchylenie standardowe (SD).



Ryc. 1. Stężenie CRP w surowicy krwi u chorych na cukrzycę typu 2 ze SPIG i w grupach kontrolnych – chorych na cukrzycę typu 2 oraz osób zdrowych, wartości średnie \pm SD, ($p < 0,05$).

surowicy chorych na cukrzycę typu 2 w porównaniu z grupą osób zdrowych (odpowiednio: 6,12 \pm 2,86 vs 2,57 \pm 0,96 mg/l, $p < 0,05$). Stężenie CRP u chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą SPIG wynosiło 7,31 \pm 2,79 mg/l, (ryc. 1).

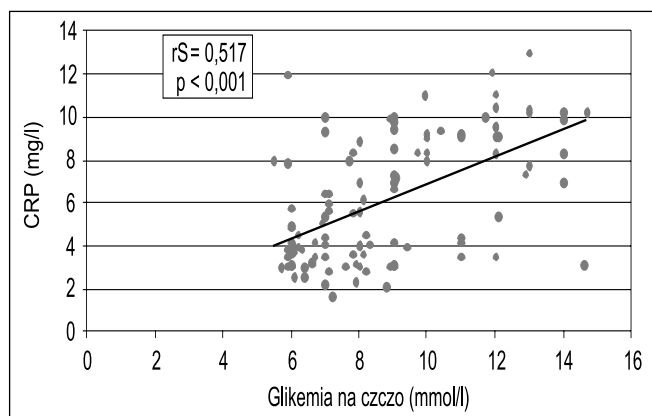
Wśród chorych z objawami SPIG najwyższe wartości stężenia CRP występowały w typie II, średnia wartość wynosiła 8,39 \pm 2,70 mg/l, u chorych z ty-



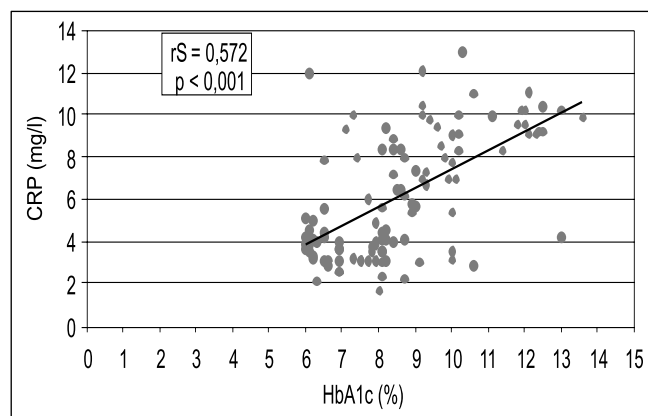
Ryc. 2. Stężenie CRP w surowicy krwi u chorych na cukrzycę typu 2 z różnym typem SPIG, wartości średnie \pm SD, ($p < 0,05$).

pem III oraz I średnia wartość stężenia CRP wynosiła odpowiednio 4,93 \pm 1,15 mg/l oraz 4,42 \pm 1,07 mg/l (ryc. 2).

Stwierdzono istotną dodatnią korelację pomiędzy stężeniem w surowicy CRP a glikemią na czczo ($r_s = 0,517$, $p < 0,001$), (ryc. 3) oraz między stężeniem CRP a odsetkiem HbA1c ($r_s = 0,572$, $p < 0,001$), (ryc. 4).



Ryc. 3. Zależność między stężeniem CRP w surowicy krwi a glikemią na czczo ($r=0,517$, $p<0,001$).



Ryc. 4. Zależność między stężeniem CRP w surowicy krwi a odsetkiem HbA1c ($r=0,572$, $p<0,001$).

Dyskusja

W przeprowadzonych badaniach u chorych na cukrzycę typu 2 obserwowano wzrost stężenia w surowicy CRP, co zgodne jest z doniesieniami innych autorów (12, 24, 25, 26). Najwyższe wartości CRP obserwowano u chorych z długim wywiadem choroby i obecnością przewlekłych powikłań schorzenia (25, 26, 27). W grupie chorych na cukrzycę typu 1 było to jedyne białko ostrej fazy, którego stężenie w surowicy wzrastało, nie obserwowano wzrostu stężenia innych białek ostrej fazy, takich jak kwaśna $\alpha 1$ glikoproteina, i $\alpha 1$ antychymotrypsyna, ceruloplazmina i $\alpha 2$ makroglobulina (25). Klipatrick i wsp. (28) wykazali, że czynnikiem determinującym podwyższenie stężenia CRP u chorych na cukrzycę jest wiek, płeć żeńska, wskaźnik masy ciała oraz wartość HbA1c. Wiadomo dotychczas, że hiperglikemia indukuje szereg procesów biochemicznych, prowadzących do uszkodzenia śródbłonka, aktywacji komórek zapalnych, uwolnienia aktywnych rodników tlenowych, proteaz i cytokin (7, 15, 25). Efektem działania cytokin jest między innymi produkcja białek ostrej fazy.

Miarą wyrównania cukrzycy w aspekcie długoterminowym jest oznaczanie stężenia hemoglobiny glikowanej. Liczne badania wskazują na istotną zależność pomiędzy parametrami wyrównania metabolicznego cukrzycy a rozwojem przewlekłych powikłań o charakterze mikroangiopatii i makroangiopatii (16, 25, 27). Nasze badania wskazują na istotną dodatnią korelację między stężeniem CRP

a wartościami HbA1c w grupie chorych na cukrzycę typu 2, co potwierdzają wcześniejsze badania innych autorów (6, 26). Stwierdzono również dodatnią korelację między stężeniem CRP a glikemią na czczo. W warunkach hiperglikemii dochodzi do nasilenia nieenzymatycznej glikozylacji (glikacji) białek, zarówno błonowych jak i wydzielniczych, stąd odsetek HbA1c oraz glikozylacja innych protein w błonach podstawnych komórek w przebiegu cukrzycy jest również podwyższony (29, 30). W konsekwencji prowadzi to do powstania końcowych produktów glikozylacji białek (AGEs, *advanced glycation end products*) (15, 24). W regulacji syntezy jak i glikozylacji tych białek uczestniczą cytokiny, a ich wzajemne relacje określa się mianem sieci cytokinowej. Udowodniony został wpływ IL-6, transformującego czynnika wzrostu β i TNF α na syntezę i glikozylację CRP oraz innych białek ostrej fazy (7, 15, 22, 24).

W pracy wykazano podwyższenie poziomu CRP u chorych ze SPIG. Wartości CRP kształtowały się odmiennie w grupach pacjentów z różnym typem stomatopatii, najwyższe wartości obserwowano dla typu II schorzenia. Wykazano, że u chorych ze stomatopatią dochodzi do podwyższenia poziomu innego markera ostrej fazy, α -1 antyantytrypsyny (AAT), najwyższy poziom AAT obserwowano również w surowicy krwi chorych z typem II SPIG (31). Wcześniejsze badania autorów wykazały, iż typ II stomatopatii występuje najczęściej u chorych na cukrzycę typu 2 (5). Wykazano również, że poziom HbA1c u chorych z typem II SPIG jest istot-

nie wyższy w porównaniu z typem I i III (4). Typ II stomatopatii charakteryzuje się rozlanym rumieniem zapalnym, który obejmuje błonę śluzową całego podłoża protetycznego. Często występuje w formie zapalenia o charakterze ostrym, dominującym objawem podmiotowym jest pieczenie błony śluzowej jamy ustnej (4, 5). Przewlekłe powikłania cukrzycy dotyczą wszystkich tkanek i narządów, w tym również naczyń błony śluzowej podłoża protetycznego, co czyni ją bardziej podatną na działanie urazowego czynnika mechanicznego ze strony protezy, prowadząc do krwawień i przyczyniając się do utrudnienia w gojeniu powstałych uszkodzeń (4, 5, 21). Opisano, iż w naczyniach skóry i błon śluzowych w przebiegu cukrzycy można stwierdzić zmiany polegające na odkładaniu się w błonie podstawnej substancji glikoproteinowych oraz na rozplemie śródbłonek określanych jako *microangiopathia diabetorum* (15).

Stomatopatia protetyczna jest procesem zapalnym błony śluzowej podłoża protetycznego o różnym nasileniu i złożonej etiologii z dominującym udziałem urazu mechanicznego ze strony protezy oraz infekcji grzybiczej (32, 33, 34, 35). We wcześniejszych badaniach autorzy stwierdzili współistnienie infekcji grzybiczej we wszystkich przypadkach SP w grupie 110 chorych na cukrzycę typu 2 (4, 5). Czynniki etiologicznymi infekcji grzybiczej w przebiegu SPIG są najczęściej grzyby rodzaju *Candida*, głównie gatunku *C. albicans*. W ostatnich latach obserwuje się wzrost zakażeń spowodowanych innymi gatunkami grzybów, szczególnie często stwierdza się infekcje wywołane gatunkami *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* a u chorych na cukrzycę *C. dubliniensis* (4, 36, 37, 38).

Badania ostatnich lat dowiodły, iż komórki *Candida albicans* posiadają unikalną strukturę, która w warunkach hiperglikemicznych wzmacnia zjadliwość tych szczepów. Wykazano bowiem, że na powierzchni komórki *Candida albicans* znajdują się antygeny białkowe podobne do receptorów C₃ dopełniacza, znajdujących się na fagocytach ssaków (10). W środowisku hiperglikemicznym dochodzi do 4-6 krotnego wzrostu ekspresji tych białek (10). Opisane powyżej zaburzenia mechanizmów odporności miejscowej oraz odpowiedzi immunologicznej, zwłaszcza typu komórkowego tłumaczyć mogą skłonność chorych na cukrzycę do

infekcji grzybiczych, w tym również SPIG.

Uzyskane wyniki potwierdzają wcześniejsze sugestie o ścisłym związku pomiędzy hiperglikemią, procesem zapalnym, a rozwojem naczyniowych powikłań cukrzycy. Czynnikiem ograniczającym wartość kliniczną badań może być retrospektywny charakter obserwacji. Dalsze badania, zwłaszcza o charakterze prospektywnym pozwolą określić przydatność CRP jako markera reakcji zapalnej SPIG u chorych na cukrzycę typu 2.

Wnioski

1. W stomatopatii protetycznej powikłanej infekcją grzybiczą u chorych na cukrzycę typu 2 wzrasta stężenie CRP w surowicy krwi oraz występuje dodatnia korelacja między stężeniem CRP a odsetkiem HbA_{1c}.

2. Białko C-reaktywne może być nieswoistym wykładnikiem toczącej się reakcji zapalnej u chorych na cukrzycę typu 2.

Piśmiennictwo

1. Moore P. A., Zgibor J. C., Dasanayake A. P.: Diabetes: a growing epidemic of all ages, J. Am. Dent. Assoc., 2005, 134, 11-15.
2. Shaw J. E., Sicree R. A., Zimmet P. Z.: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diab. Res. Clin. Pract., 2010, 87, 4-14.
3. Wierusz-Wysocka B.: Diabetes problems in elderly patients. Pol. Arch. Med. Wewn., 2001, 105, 295-298.
4. Dorocka-Bobkowska B., Zozulińska-Ziółkiewicz D., Wierusz-Wysocka B., Hędzulek W., Szumala-Kąkol A., Budtz-Jørgensen E.: Candida-associated denture stomatitis in type 2 diabetes mellitus. Diab. Res. Clin. Pract., 2010, 90, 3, 81-86.
5. Dorocka-Bobkowska B., Budtz-Jørgensen E., Włoch S.: Non-insulin-dependent diabetes mellitus as risk factor for denture stomatitis. J. Oral Pathol. Med., 1996, 25, 411-415.
6. Fukuhara M., Matsumura K., Wakisaka M., Takata Y., Sonoki K., Fujisawa K., Ansai T., Akifusa S., Fujii K., Iida M., Takehara T.: Hyperglycemia promotes microinflammation as evaluated by C-reactive protein in the very elderly. Intern. Med., 2007, 46, 5, 207-212.

7. Zozulińska D., Wierusz-Wysocka B.: Rola zapalenia w patogenezie przewlekłych powikłań cukrzycy. *Diabet. Pol.*, 2004, 11, 4, 264-267.
8. Pisarczyk-Wiza D., Zozulińska D., Majchrzak A., Sobieska M., Wiktorowicz K., Wierusz-Wysocka B.: Ocena wybranych białek ostrej fazy u otyłych chorych na cukrzycę typu 2. *Diab. Dośw. Klin.*, 2002, 2, 6, 455-460.
9. Pradhan A. D., Manson J. E., Rifai N., Buring J. E., Ridker P. M.: C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001, 18, 286, 3, 327-334.
10. Leigh J. E., Steele C., Wormlev F., Fidel P. L.: Salivary cytokine profiles in the immunocompetent individual with *Candida*-associated denture stomatitis. *Oral Microbiol. Immunol.*, 2002, 17, 5, 311-314.
11. Lund Håheim L., Nafstad P., Olsen I., Schwarze P., Rønningen K. S.: C-reactive protein variations for different chronic somatic disorders. *Scand J Public Health*. 2009, 37, 6, 640-646.
12. Skowroński M., Zozulińska D., Wierusz-Wysocka M.: Ocena stężenia białka C-reaktywnego u chorych na cukrzycę ze współistniejącym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. *Diab. Dośw. Klin.*, 2005, 5, 1, 65-70.
13. Szalai A. J., Agrawal A., Greenhough T. J., Volanakis J. E.: C-reactive protein: structural biology, gene expression, and host defense function. *Immunol. Res.*, 1997, 16, 2, 127-136.
14. Pietruski J. K., Pietruska M. D., Jabłońska E., Sacha P., Zaremba M., Stokowska W.: Interleukin 6, tumor necrosis factor alpha and their soluble receptors in the blood serum patients with denture stomatitis and fungal infection. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2000, 48, 2, 101-105.
15. Janket S. J., Jones J. A., Meurman J. H., Baird A. E., Van Dyke T. E.: Oral infection, hyperglycemia, and endothelial dysfunction. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 2008, 105, 2, 173-179.
16. Pilaciński S., Pelczar A., Uruski P., Dudziak J., Sporna A., Kosikowski P., Zozulińska D., Wierusz-Wysocka B.: Wybrane markery reakcji zapalnej a przewlekłe powikłania choroby u pacjentów z cukrzycą typu 1. *Now. Lek.*, 2005, 74, 6, 667-671.
17. Bland C. M., Thomas S.: Micafungin plus Fuconazole in an infected knee with retained hardware due to *Candida albicans*. *Annals Pharm.*, 2009, 43, 2, 528-531.
18. Górska R.: Związek zapaleń przyzębia z chorobami ogólnoustrojowymi. *Dent. Med. Probl.*, 2009, 46, 4, 379-383.
19. Noack B., Genco R. J., Trevisan M., Grossi S., Zambon J. J., De Nardin E.: Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J. Periodontol.*, 2001, 72, 9, 1221-1227.
20. Salzberg T. N., Overstreet B. T., Rogers J. D., Califano J. V., Best A. M., Schenkein H. A.: C-reactive protein levels in patients with aggressive periodontitis. *J. Periodontol.*, 2006, 77, 6, 933-939.
21. Banach J.: Mechanizmy wpływu cukrzycy na choroby przyzębia i gojenie się ran – przegląd piśmiennictwa. *Czas. Stomatol.*, 2009, 62, 7, 578-587.
22. Naruszewicz M. A.: Patogenetyczne mechanizmy wpływu chorób przyzębia na progresję miażdżycy. *Czas. Stomatol.*, 2009, 62, 7, 549-553.
23. Newton A. V.: Denture sore mouth, A possible aetiology. *Br. Dent. J.*, 1962, 7, 357-360.
24. Tan K. C., Chow W. C., Tan S.: Association between acute-phase reactants and advanced glycation end products in type 2 diabetes. *Diab. Care* 2004, 27, 223-228.
25. Zozulińska D.: Rola procesu zapalnego ze szczególnym uwzględnieniem granulocytów obojętnochłonnych w rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy. Praca habilitacyjna. Poznań 2001.
26. King D. E., Mainous A. G. 3rd, Buchanan T. A., Pearson W. S. S.: C-reactive protein and glycemic control in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003, 26, 5, 1535-1539.
27. Writing Team For The Diabetes Control And Complications Trial/Epidemiology Of Diabetes Interventions And Complications Research Group: Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002, 287, 2563-2569.
28. Klipatrck E. S., Keevil B. G., Jagger C., Spooner S., Small M.: Determination of raised C-reactive protein concentration in type 1 diabetes. *J. Med.*, 2000, 93, 231-236.
29. Wu T., Dorn J. P., Donahue R. P., Sempos C. T., Trevisan M.: Associations of serum C-reactive protein with fasting insulin, glucose, and glycosylated hemoglobin: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am. J.*

- Epidemiol., 2002, 1, 155, 1, 65-71.
30. Zozulińska D., Wierusz-Wysocka B.: Hyperglycaemia and inflammation are culprits of late complications. Arch. Med. Sci., 2005, 1, 115-118.
31. Mierzwińska-Nastalska E., Jaworska M., Demkow U.: Concentration of α 1-antitrypsin in serum of blood in dependence on the level of intensity of denture stomatitis. Centr. Eur. J. Immunol., 2006, 31, 1, 11-14.
32. Majewski S., Loster B. W., Wiśniewska G.: Procedura diagnostyczna i terapeutyczna w przypadku stomatopatii protetycznych – na podstawie obserwacji własnych i długoczasowych obserwacji klinicznych. Implantoprot. 2003, 3, 27-34.
33. Mierzwińska-Nastalska E.: Zakażenia grzybicze błony śluzowej jamy ustnej u użytkowników uzupełnień protetycznych – badania kliniczne i immunologiczne. Praca habilitacyjna. Warszawa 1999.
34. Spiechowicz E., Rusiniak-Kubik K., Skopińska-Różewska E., Sokolnicka I., Zabuska-Jabłońska K., Brajczewska-Fischer W., Rolski D., Ciechowicz B., Gil M., Renner R. P.: Immunological status of patients with denture stomatitis and yeast infection after treatment of maxillofacial tumors. Arch. Immunol. Ther. Exp., 1994, 42, 4, 263-267.
35. Spiechowicz E., Renner R., Ling X., Santarpia R., Pollock J.: Badania nad dimorfizmem *C. albicans* na powierzchniach protezy i błony śluzowej u pacjentów ze stomatopatią protetyczną. Protet. Stomat., 1994, 64, 65-69.
36. Gasparoto T. H., Dionisio T. J., de Oliveira C. E., Porto V. C., Gelani V., Santos C. V., Lara V. S.: Isolation of *Candida dubliniensis* from denture wearers. J. Med. Microbiol., 2009, 58, 959-962.
37. Dorocka-Bobkowska B., Konopka K.: Susceptibility of *Candida* isolates from denture-related stomatitis to antifungal agents *in vitro*. Intern. J. Prosthodont., 2007, 20, 504-506.
38. Majewski S., Loster B. W., Macura A. B., Wiśniewska G., Śliwowski Z., Mazurkiewicz-Janik M., Konturek S. J.: Application of a diagnostic therapeutic procedure using implant-supported dental prosthesis as a preventive therapy for candidiasis of upper gastrointestinal tract in complete denture users. J. Physiol. Pharmacol., 2008, 59, 5, 39-46.

Zaakceptowano do druku: 2.XII.2010 r.

Adres autorów: 60-812 Poznań, ul. Bukowska 70.

© Zarząd Główny PTS 2011.