

URSZULA KACZMAREK, MONIKA MYSIK-DEBSKA

Poziom aktywności dehydrogenazy mleczanowej w ślinie jako wykładnik uszkodzenia gruczołów ślinowych u dzieci chorych na cukrzycę typu 1

Level of Lactate Dehydrogenase Activity in Saliva as Marker of Salivary Gland Injure in Children with Diabetes Mellitus Type 1

Katedra i Zakład Stomatologii Zachowawczej i Dziecięcej AM we Wrocławiu

Streszczenie

Wprowadzenie. Wzrost aktywności dehydrogenazy w ślinie chorych na cukrzycę jest przypisywany uszkodzeniu komórek gruczołów ślinowych w przebiegu choroby.

Cel pracy. Porównanie aktywności dehydrogenazy mleczanowej w ślinie u dzieci zdrowych i chorych na cukrzycę w zależności od czasu trwania i poziomu kontrolowania choroby oraz ocena przydatności określania poziomu enzymu jako wskaźnika zaawansowania zmian w gruczołach ślinowych.

Material i metody. Zbadano 131 dzieci obojga płci w wieku 8–18 lat, w tym 80 chorych (grupa A) i 51 zdrowych (grupa O). Dzieci chore podzielono na podgrupy w zależności od czasu trwania choroby (≤ 3 i > 3 lat) i stężenia glukozyowanej hemoglobiny (HbA_{1C}) we krwi ($\leq 8,5\%$ i $> 8,5\%$). W niestymulowanej ślinie mieszanej oznaczano białko całkowite (B) metodą Lowry'ego i aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) za pomocą testu Alpha Diagnostic oraz określano szybkość wydzielania śliny w ml/min (V).

Wyniki. U dzieci chorych, w porównaniu ze zdrowymi, stwierdzono statystycznie istotnie niższą szybkość wydzielania śliny ($p < 0,001$), wyższe stężenie białka ($p < 0,01$) i wyższy poziom aktywności LDH ($p < 0,001$). U dzieci chorujących do 3 lat w porównaniu z chorującymi > 3 lat wykazano ponadto znamienne niższe stężenie białka i wzrost poziomu aktywności enzymu ($p < 0,05$). Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w poziomach analizowanych wskaźników śliny między dziećmi z zawartością glukozyowanej hemoglobiny we krwi poniżej i powyżej 8,5%.

Wnioski. Otrzymane dane sugerują, że wzrost aktywności dehydrogenazy w ślinie dzieci chorych na cukrzycę może stanowić wskaźnik uszkodzenia gruczołów ślinowych w przebiegu procesu chorobowego. Podtrzymują również hipotezę, że gruczoły ślinowe mogą być dodatkowym celem ataku immunologicznego skierowanego głównie na komórki β trzustki i powodującego rozwój cukrzycy typu 1 (**Dent. Med. Probl. 2004, 41, 4, 743–749**).

Słowa kluczowe: dehydrogenaza mleczanowa, ślina mieszana, cukrzyca typu 1, dzieci.

Abstract

Background. The increase of salivary lactate dehydrogenase activity in diabetic subjects is considered indicative of cellular salivary glands injury in course of the disease.

Objectives. The comparison of lactate dehydrogenase activity in saliva in healthy and diabetic children in relation to disease duration and disease control level and evaluation of usefulness of the enzyme level measurement as marker of advanced lesions in salivary glands.

Material and Methods. 131 both sexes children aged 8–18 were examined, out of which 80 ill (group A) and 51 healthy (group O). The ill subjects were divided into subgroups in relation to disease duration (≤ 3 and > 3 years) and the level of blood glucosyl haemoglobin – (HbA_{1C} ($\leq 8.5\%$ and $> 8.5\%$)). In unstimulated mixed saliva total protein (P) by Lowry method and lactate dehydrogenase activity (LDH) using the test Alpha Diagnostic were measured and salivary flow rate ml/ml (V) as well.

Results. In diabetic children in comparison to healthy ones statistical significantly lower salivary flow rate ($p < 0.001$), higher protein concentration ($p < 0.001$) and higher level of lactate dehydrogenase activity ($p < 0.001$) were found. Moreover, in diabetic children diagnosed for less than 3 years in comparison to the ones diagnosed for longer than 3 years significant decrease in protein concentration and increase in LDH level of activity ($p < 0.05$) was found.

However, no significant differences in levels of analysed salivary parameters between children with blood glucosyl haemoglobin below and above 8.5% was noticed.

Conclusions. The obtained data suggest that the increase of lactate dehydrogenase activity in saliva can be marker of salivary glands injury occurring in course of disease process. Moreover, they may support the hypothesis that the salivary glands could be an additional target of the immunological attack mainly directed against pancreatic β cells and resulting in diabetes type 1 (**Dent. Med. Probl.** 2004, 41, 4, 743–749).

Key words: lactate dehydrogenase, mixed saliva, diabetes mellitus type 1, children.

Cukrzyca (*diabetes mellitus*) jest chorobą przewlekłą, charakteryzującą się hiperglikemią, zaburzeniami przemiany węglowodanów, tłuszczów i białek, które prowadzą do zmiany struktury i funkcji wielu narządów. Według klasyfikacji ŚOZ rozróżnia się cztery typy schorzenia [1]. Typ 1 powstaje w następstwie pierwotnego uszkodzenia komórek β wysypek Langerhansa trzustki powodującego całkowity lub częściowy niedobór insuliny. Wywołany jest czynnikami autoimmunologicznymi lub idiopatycznymi. Występuje u dzieci i młodzieży. Przyczyną cukrzycy typu 2 jest zmniejszenie wydzielania enzymu lub brak jego odpowiedniego wykorzystania. Rozwija się po 30. roku życia. Typ 3 charakteryzuje pojawieniem się nietolerancji glukozy w czasie ciąży – cukrzyca ciężarnych (*gestational diabetes*). Wywołuje ryzyko zachorowania na cukrzycę nie tylko dzieci (typ 1), ale także matek w późniejszym okresie życia (typ 2 choroby). Ostatni typ schorzenia jest uwarunkowany genetycznie, towarzyszy innym chorobom lub jest wywołany stosowaniem leków.

U chorych na cukrzycę, zwłaszcza przy nieprawidłowym kontrolowaniu przebiegu choroby, obserwuje się wiele zmian patologicznych (ogólnoustrojowych i miejscowych w jamie ustnej) wywołanych długotrwałym podwyższeniem stężenia glukozy w krwi [1–4]. Przyjmuje się, że przyczyną powikłań cukrzycowych jest hiperglikemia, która powoduje powstanie zaawansowanych glukozowanych produktów końcowych (AGEs – *advanced glycation end-products*) gromadzących się w płazmie i tkankach. Zwiększają one wrażliwość komórek endotelialnych i monocytów na bodźce indukujące wytwarzanie mediatorów zapalenia [5, 6]. W tkankach przyzębia bogatych w takie produkty występuje większa przepuszczalność naczyń, rozpad kolagenu oraz przyspieszona destrukcja zarówno tkanki łącznej, jak i kostnej [2, 5]. Z wielu prac wynika, że u chorych na cukrzycę zarówno typu 1, jak i 2 częściej występują: zachorowalność na choroby przyzębia i cięższy ich przebieg, zakażenia oportunistyczne w jamie ustnej (zwłaszcza grzybicze), zespół pieczenia jamy ustnej i kserostomia [3–5, 7–12]. Obserwowane zmiany w obrębie gruczołów ślinowych u chorych obejmują bezobjawowe powiększenie gru-

zołu przyusznego [13], infiltrację tłuszczową i przerost komórek groniastych [14] oraz nacieki limfocytarne, złożony głównie z komórek T w wargowych gruczołach ślinowych [15]. Sugeruje to, że wargowe gruczoły ślinowe, jak również prawdopodobnie duże gruczoły ślinowe mają wspólny z trzustką antygen docelowy procesu autoimmunologicznego. Wskaźnikami stopnia uszkodzenia komórkowego gruczołów ślinowych są poziomy aktywności enzymów – dehydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz transaminazy glutamino-szczawiooctowej (GOT) i transaminazy glutamino-pirogronianowej (GPT) w ślinie. Wyższe stężenia tych enzymów zaobserwowano w ślinie osób chorych [16].

Celem prac było porównanie aktywności dehydrogenazy mleczanowej w ślinie dzieci zdrowych i chorych na cukrzycę w zależności od czasu trwania i poziomu kontrolowania choroby oraz ocena przydatności określania enzymu jako wskaźnika zaawansowania zmian w gruczołach ślinowych.

Material i metody

Zbadano 131 dzieci obojga płci w wieku 8–18 lat (średnia wieku 12,3 lat), w tym 80 dzieci chorych na cukrzycę typu 1 – grupa A. Grupę kontrolną – grupa O – stanowiło 51 zdrowych dzieci odpowiednio dobranych wiekowo i pod względem płci do grupy badawczej. Dzieci chore podzielono na podgrupy w zależności od czasu trwania choroby – do 3 lat (A-1) i powyżej 3 lat (A-2) oraz w odniesieniu do wartości glukozowanej hemoglobiny we krwi (HbA_{1c}): < 8,5% (A-3) i > 8,5% (A-4). Liczebność i średni wiek badanych w poszczególnych grupach i podgrupach zestawiono w tabeli 1.

Spoczynkową ślinę mieszaną pobierano w godzinach porannych z dna jamy ustnej za pomocą plastikowej pipety, przynajmniej po upływie godziny od spożycia posiłku. Określano szybkość wydzielania śliny – V (ml/min).

W odwirowanej ślinie (18 000 g przez 15 min) oznaczano stężenie białka całkowitego – B (metodą Lowry’ego polegającą na oznaczaniu reszty tyrozyny i tryptofanu zawartego w białku za pomocą odczynnika fenolowego Folina i Ciocalteu)

Tabela 1. Liczebność i podział badanych na grupy**Table 1.** Number of examined subjects and their division into groups

Grupa kontrolna O (Group control O)		Grupa chorych A (Group A – ill)		Podgrupy (Subgroups)							
				Czas trwania choroby (Disease duration)				Stężenie glukozy w krwi (HbA _{1c}) (Level of blood glucosyl haemoglobin (HbA _{1c}))			
				≤ 3 lata (≤ 3 years)		> 3 lata (> 3 years)		< 8,5%		> 8,5%	
				A-1		A-2		A-3		A-4	
N (Number)	Wiek – lata (Age – years)	N (Number)	Wiek – lata (Age – years)	N (Number)	Wiek – lata (Age – years)	N (Number)	Wiek – lata (Age – years)	N (Number)	Wiek – lata (Age – years)	N (Number)	Wiek – lata (Age – years)
51	12,0	80	12,4	40	11,6	40	13,2	19	14,0	61	11,9

[17] i aktywność dehydrogenazy mleczanowej – LDH (testem Alpha Diagnostic opartym na metodzie Gay, McComb i Bowers, która polega na pomiarze szybkości powstawania NADH w reakcji utleniania przez enzym mleczanu do pirogronianu).

Aktywność enzymu wyrażono w jednostkach stężeniowo-objętościowych (mIU/ml), jako aktywność właściwą, tj. przeliczoną na 1 mg białka (mIU/mg B) i szybkość wypływu, czyli przeliczając aktywność enzymu w odniesieniu do indywidualnej szybkości wydzielania śliny na minutę (mIU/min). U dzieci chorych na cukrzycę określono ponadto stężenie glukozy w hemoglobinie we krwi.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej za pomocą testu t-Studenta obliczając wartości średnie, odchylenie standardowe oraz oceniając współmierności badanych wskaźników z użyciem współczynnika korelacji liniowej Pearsona.

Wyniki i omówienie

Zaobserwowano wysoce znamienne różnice w wartościach analizowanych wskaźników śliny (tab. 2). U dzieci chorych, w porównaniu ze zdrowymi, szybkość wydzielania niestymulowanej śliny mieszanej była niższa o około 57% ($p < 0,001$). Potwierdzają to wyniki uzyskane przez innych autorów [2, 12], dotyczące mniejszej szybkości wydzielania śliny u chorych na cukrzycę. Prawdopodobną przyczyną są neuropatie i angiopatie w obrębie gruczołów ślinowych oraz zmniejszenie się liczby receptorów na powierzchni komórek gruczołów [12, 18].

Stężenie białka całkowitego w grupie chorych (A) było wyższe o około 80% niż w grupie kontrolnej ($p < 0,01$). Może to być związane ze zmianami

Tabela 2. Średnie poziomy analizowanych wskaźników śliny u dzieci zdrowych i chorych na cukrzycę**Table 2.** Mean levels of analyzed salivary parameters in healthy and diabetic children

	Grupa O (Group O)	Grupa A (Group A)	Istotność różnic między grupami (Significant difference between groups)
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
V śliny (Salivary flow rate) ml/min	$0,33 \pm 0,19$	$0,19 \pm 0,10$	$p < 0,001$
Białko (Protein) mg/ml	$1,19 \pm 0,42$	$1,47 \pm 0,62$	$p < 0,01$
LDH (LDH) mIU/ml	$78,78 \pm 60,63$	$178,79 \pm 139,19$	$p < 0,001$
LDH – aktywność właściwa (LDH – specific activity) mIU/mgP	$68,42 \pm 55,38$	$136,27 \pm 113,92$	$p < 0,001$
LDH – wypływ (LDH – output) mIU/min	$23,94 \pm 20,88$	$33,02 \pm 29,50$	$p < 0,05$

spowodowanymi cukrzycą oraz obniżeniem szybkości wydzielania śliny, gdyż z opublikowanych prac [19, 20] wynika ujemna korelacja stężenia białka z szybkością wydzielania śliny. Z badań Lopez

et al. [19] i Belazi et al. [21] wynika również obniżenie szybkości wydzielania śliny i wzrost w niej zawartości białka u dzieci chorych na cukrzycę.

Niezależnie od sposobu wyrażenia aktywności dehydrogenazy mleczanowej poziom jej był znacznie wyższy w ślinie osób chorych w porównaniu ze zdrowymi (tab. 2). Przy przeliczeniu na jednostki stężeniowo-objętościowe (mIU/ml) był ponad 2-krotnie wyższy od średniej wartości grupy kontrolnej ($p < 0,001$), przy odniesieniu do zawartości białka (aktywność właściwa) około 2-krotnie ($p < 0,001$), a w objętości uzyskanej w czasie minuty (wypływ) był wyższy o 38% ($p < 0,05$). Wyższą aktywność dehydrogenazy mleczanowej wykazali Musumeci et al. [16], określając jej poziom w ślinie osób dorosłych chorych na cukrzycę typu 1 i 2. Nie stwierdzili jednak korelacji poziomów enzymu w ślinie i surowicy. Cinquini et al. [22], badając dzieci w wieku $14,2 \pm 1,4$ lat, nie wykazali istotnych różnic w poziomie aktywności enzymu w ślinie między zdrowymi i chorymi na cukrzycę.

W tabeli 3 przedstawiono średnie wartości analizowanych wskaźników śliny u dzieci chorych w zależności od czasu trwania choroby. Zauważono nieznacznie wyższą (o około 15%) szybkość wydzielania śliny u dzieci chorujących do 3 lat w porównaniu z chorującymi dłużej. Stężenie białka całkowitego w ślinie dzieci chorujących krócej (podgrupa A-1) było istotnie niższe ($p < 0,05$) niż w podgrupie A-2. Niezależnie od sposobu wyrażenia aktywności dehydrogenazy mleczanowej poziom jej był znacznie wyższy ($p < 0,05$) u dzieci chorujących krócej w odniesieniu do chorujących dłużej. Podobny związek zaobserwowali Cinquini et al. [22], stwierdzając wyższą aktywność enzymu w ślinie dzieci chorujących do 4 lat niż dłużej.

W tabeli 4 zestawiono średnie wartości rozpatrywanych wskaźników śliny u dzieci chorych w zależności od stężenia glukozyowanej hemoglobiny we krwi. Przeciętna wartość HbA_{1c} wynosiła w podgrupie A-3 7,57%, a w podgrupie A-4 – 11,27%. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic

Tabela 3. Średnie poziomy analizowanych wskaźników śliny u dzieci chorych w zależności od czasu trwania choroby

Table 3. Mean levels of analyzed salivary parameters in diabetic children in relation to disease duration

	Podgrupa A-1 (Subgroup A-1)	Podgrupa A-2 (Subgroup A-2)	Istotność różnic między podgrupami (Significant difference between subgroups)
	$x \pm SD$	$x \pm SD$	
V śliny (Salivary flow rate) ml/min	$0,21 \pm 0,10$	$0,18 \pm 0,11$	brak
Białko (Protein) mg/ml	$1,34 \pm 0,59$	$1,59 \pm 0,64$	$p < 0,05$
LDH (LDH) mIU/ml	$206,53 \pm 170,36$	$151,06 \pm 92,98$	$p < 0,05$
LDH – aktywność właściwa (LDH – specific activity) mIU/mgP	$166,42 \pm 139,75$	$106,13 \pm 69,96$	$p < 0,01$
LDH – wypływ (LDH – output) mIU/min	$40,49 \pm 36,59$	$25,54 \pm 17,57$	$p < 0,05$

Tabela 4. Średnie poziomy analizowanych wskaźników śliny u dzieci chorych na cukrzycę w zależności od stężenia glukozyowanej hemoglobiny we krwi

Table 4. Mean levels of analyzed salivary parameters in healthy and diabetic children in relation to blood glucosyl haemoglobin

	Podgrupa A-3 (Subgroup A-3)	Podgrupa A-4 (Subgroup A-4)	Istotność różnic między podgrupami (Significant difference between subgroups)
	$x \pm SD$	$x \pm SD$	
V śliny (Salivary flow rate) ml/min	$0,22 \pm 0,14$	$0,19 \pm 0,09$	ns.
Białko (Protein) mg/ml	$1,42 \pm 0,56$	$1,48 \pm 0,65$	ns.
LDH (LDH) mIU/ml	$159,66 \pm 118,32$	$184,75 \pm 145,46$	ns.
LDH – aktywność właściwa (LDH – specific activity) mIU/mgP	$123,37 \pm 88,38$	$140,29 \pm 121,47$	ns.
LDH – wypływ (LDH – output) mIU/min	$30,40 \pm 22,72$	$33,83 \pm 31,43$	ns.

między wartościami średnimi. Niemniej jednak można zauważyć w podgrupie z mniejszym stężeniem HbA_{1C} nieznacznie większą szybkość wydzielania śliny, niższe poziomy białka i aktywności enzymu. Można zatem sugerować, że większe zróżnicowanie w wartościach HbA_{1C} między wyodrębnionymi podgrupami dzieci mogłoby spowodować wystąpienie statystycznie istotnych różnic w poziomach analizowanych parametrów śliny.

W tabelach 5–7 zamieszczono wartości współczynników korelacji. W analizie uwzględniono ogólnie przyjętą skalę wartości współczynnika: $r_{xy} = 0$ (zmienne nie są skorelowane), $0 < r_{xy} < 0,1$ (korelacja nikła), $0,1 \leq r_{xy} < 0,3$ (korelacja słaba), $0,3 \leq r_{xy} < 0,5$ (korelacja umiarkowana), $0,5 \leq r_{xy} < 0,7$ (korelacja wysoka), $0,7 \leq r_{xy} < 0,9$ (korelacja bardzo wysoka) i $0,9 \leq r_{xy} < 1$ (korelacja prawie pełna). W grupie kontrolnej (grupa O) zauważono słabe korelacje ujemne szybkości wydzielania śliny ze stężeniem białka i aktywnością LDH. W grupie dzieci chorych (grupa A) natomiast zaobserwowano umiarkowaną ujemną współzmiennność szybkości wydzielania śliny ze stężeniem białka i słabą, również ujemną, między szybkością wydzielania i aktywnością enzymu, a dodatnią między aktywnością LDH a koncentracją białka i stężeniem HbA_{1C} we krwi (tab. 5). Podobne poziomy korelacji między rozpatrywanymi wskaźnikami zaobserwowano w podgrupach badanych (tab. 6 i 7).

Dehydrogenaza mleczanowa – oksydoreduktaza L-mleczan : NAD (1.1.1.27) spełnia kluczową rolę w metabolizmie komórkowym katalizując odwracalną redukcję pirogronianu do mleczanu z udziałem NADH₂ jako dawcy elektronów. Jest końcowym enzymem cyklu glikolizy beztlenowej,

Tabela 5. Wartości współczynników korelacji w grupach O i A

Table 5. Means of correlation coefficient in groups O and A

Grupa A (Group A)				
	V (Flow rate) ml/min	B (Protein) mg/ml	LDH mIU/ml	HbA _{1C}
V (Flow rate) ml/min	–	–0,35	–0,16	–0,07
B (Protein) mg/ml	–0,20	–	0,19	0,08
LDH mIU/ml	–0,21	0,26	–	0,14
Grupa O (Group O)				

Tabela 6. Wartości współczynników korelacji w podgrupach A-1 i A-2

Table 6. Means of correlation coefficient in subgroups A-1 and A-2

Podgrupa A-2 (Subgroup A-2)				
	V (Flow rate) ml/min	B (Protein) mg/ml	LDH mIU/ml	HbA _{1C}
V (Flow rate) ml/min	–	–0,26	–0,24	0,32
B (Protein) mg/ml	–0,42	–	0,11	0,26
LDH (mIU/L)	–0,18	0,35	–	0,16
HbA _{1C}	0,04	0,10	0,17	–
Podgrupa A-1 (Subgroup A-1)				

Tabela 7. Wartości współczynników korelacji w podgrupach A-3 i A-4

Table 7. Means of correlation coefficient in subgroups A-3 and A-4

Podgrupa A-4 (Subgroup A-4)				
	V (Flow rate) ml/min	B (Protein) mg/ml	LDH mIU/ml	HbA _{1C}
V (Flow rate) ml/min	–	–0,37	–0,13	0,02
B (Protein) mg/ml	–0,33	–	0,22	0,08
LDH mIU/ml	–0,27	0,07	–	0,13
HbA _{1C}	–0,13	0,04	0,12	–
Podgrupa A-3 (Subgroup A-3)				

występuje w cytoplazmie komórkowej wszystkich tkanek ludzkich [23–26]. Częsteczką enzymu jest tetrametrem utworzonym przez dwie różne podjednostki – „mięśniową” (M) i „sercową” (H). W tkankach i surowicy krwi LDH występuje w postaci 5 izoenzymów noszących kolejne numery w zależności od ich ruchliwości elektroforetycznej. Najszybciej wędruje do anody izoenzym LDH-1 utworzony przez cztery podjednostki „H”, a najwolniej LDH-5 składający się z samych pod-

jednostek „M”. Pozostałe izoenzymy są połączeniem obu podjednostek: LDH-2 – HHHM, LDH-3 – HHMM i LDH-4 – HMMH. Poszczególne tkanki wykazują swoisty schemat izoenzymu, co jest przydatne w zarówno w diagnostyce klinicznej, jak i monitorowaniu przebiegu schorzeń.

Poziom aktywności dehydrogenazy mleczanowej w ślinie jest znacznie wyższy niż w surowicy, a ponadto odmienny jest profil izoenzymów [23, 26]. Aktywność enzymu w ślinie mieszanej pochodzi jednakże z różnych źródeł, ponieważ ślina jest mieszaniną wydzielin dużych i małych gruczołów ślinowych, płynów przechodzących przez nabłonek jamy ustnej i dziąsło, materiału pochodzącego z refluksu żołądkowo-przełykowego oraz osadu komórkowego. Gruczoły przyusznicze są źródłem 8,2%, a podjęzykowo-podżuchwowe 14,7% całkowitej aktywności enzymu w ślinie mieszanej, a zatem około 75% stanowią źródła pozagruzołowe. Stymulacja wydzielania dużych gruczołów ślinowych powoduje wraz ze wzrostem objętości sekrecji znaczne obniżenie poziomu aktywności LDH (o 76%) przez rozcieńczenie, co pośrednio potwierdza pozagruzołowe pochodzenie enzymu. Odmienny jest także udział procentowy poszczególnych izoenzymów w spoczynkowej i stymulowanej ślinie mieszanej. W stymulowanej wzrasta proporcja izoenzymów LDH-5 i LDH-4. Wykazano również, że profil izoenzymów zdrowego nabłonka jamy ustnej jest bardzo podobny do profilu śliny całkowitej [26]. Można zatem przyjąć, że złuszczenie i szybkość obumierania komórek nabłonka wpływa na wzrost uwalniania z nich enzymu do śliny, co może mieć znaczenie w diagnostyce i monitorowaniu niektórych chorób błony śluzowej jamy ustnej.

Jednym z pierwszych objawów cukrzycy typu 1 jest kserostomia, będąca następstwem wzrostu dehydratacji. Obserwacje kliniczne pacjentów ujawniają powiększone gruczoły ślinowe, zwłaszcza przyusznicze [13]. Badania eksperymentalne na zwierzęcych modelach cukrzycy typu 1 wykazały nacieczenie limfocytarne w gruczołach podżuchwowych [cyt. wg 15]. Przeprowadzone przez Markopoulos i Belazi [15] badania histopatologiczne i immunohistochemiczne wargowych gruczołów ślinowych dzieci chorych na cukrzycę wskazują na ich destrukcję w przebiegu choroby. Zaobserwowano nacieczenie limfocytarne, złożone głównie z komórek T, a w niewielkim stopniu z komórek B oraz w minimalnym z makrofagów i komórek plazmatycznych. Nacieki w gruczołach ślinowych wykazywały podobieństwo do występujących w trzustce. Obserwacja ta sugeruje

wspólny lub bardzo podobny antygen docelowy procesu autoimmunologicznego występującego w tych organach, które mają wspólne pochodzenie rozwojowe.

Wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej oraz transaminaz glutaminoszczawiooctowej i glutaminopirogronianowej w ślinie przyjmuje się za wskaźnik stopnia uszkodzenia komórek gruczołów ślinowych. Niewątpliwie bardziej dokładnym pomiarem byłoby określenie poziomów aktywności tych enzymów w wydzielinie pobranej bezpośrednio z przewodów wydzielniczych dużych gruczołów ślinowych. Jednak ze względu na łatwość pobierania próbek do badań najczęściej jest stosowana ślina mieszana. Badania wskazują, że mimo iż źródłem aktywności tych enzymów w ślinie mieszanej są nie tylko gruczoły ślinowe, to ich uwalnianie z uszkodzonych komórek gruczołów ślinowych jest bardzo znaczne i znajduje odzwierciedlenie w istotnym zwiększeniu całkowitej aktywności enzymatycznej śliny [16, 22, 26].

Musumeci et al. [16] wykazali znamienne podwyższenie aktywności enzymów LDH, GOT i GPT w ślinie mieszanej osób chorych na cukrzycę typu 1 i 2. Z badań Cinquini et al. [22] wynika, że pewne uszkodzenie komórkowe w gruczołach ślinowych jest już obecne u dzieci z niedawno rozpoznaną cukrzycą na skutek zmian pośredniczących immunologicznie. Wymienieni autorzy [22] zaobserwowali ponadto ujemną korelację między poziomem aktywności tych enzymów a czasem trwania choroby. Potwierdzeniem tego są wyniki badań własnych. Wykazano bowiem znamienne ($p < 0,001$) wzrost (o 226%) aktywności LDH u dzieci chorych w odniesieniu do zdrowych (tab. 2), przy czym wyższy u dzieci chorujących do 3 lat (o 260%) w porównaniu z chorującymi dłużej niż 3 lata (o 190%) (tab. 3). Pogorszenie kontroli glikemii, tj. wzrost stężenia HbA_{1c} we krwi $> 8,5\%$ tylko w niewielkim stopniu wpływało na podwyższenie aktywności enzymu w ślinie (tab. 4).

Podsumowując uzyskane dane, można stwierdzić, iż mimo różnego pochodzenia aktywności dehydrogenazy mleczanowej w ślinie mieszanej, ze względu na zaobserwowane wysoce znamienne podwyższenie u dzieci chorych na cukrzycę, ocena jej poziomu w ślinie może być przydatnym wskaźnikiem określającym stopień zaawansowania i monitorowania uszkodzenia gruczołów ślinowych. Otrzymane wyniki potwierdzają hipotezę, że gruczoły ślinowe mogą być dodatkowym celem ataku immunologicznego skierowanego głównie na komórki β trzustki powodującego rozwój cukrzycy typu 1.

Piśmiennictwo

- [1] Report of a WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization, Geneva 1999, 8–13.
- [2] IUGHETTI L., MARINO R., BERTOLANI M. F., BERNASCONI S.: Oral health in children and adolescents with IDDM – a review. *J. Paediatr. Endocrinol. Metab.* 1999, 12, 5, Suppl. 2, 603–610.
- [3] LALLA R. V., D'AMBROSIO J.: Dental management and considerations for the patient with diabetes mellitus. *J. Am. Dent. Assoc.* 2001, 132, 10, 1525–1532.
- [4] MADEJCZYK M., BACHANEK T.: Zdrowie jamy ustnej u pacjentów chorych na cukrzycę – przegląd piśmiennictwa. *Wiad. Lek.* 2001, 556–561.
- [5] MATTHEWS D. C.: The relationship between diabetes and periodontal disease. *J. Canad. Dent. Assoc.* 2002, 68, 161–164.
- [6] OFFENBACHER S., SALVI G. E.: Induction of prostaglandin release from macrophages by bacterial endotoxin. *Clin. Infect. Dis.* 1999, 28, 505–513.
- [7] BRIGDES R. B., ANDERSON J. W., SAXE S. R., GREGORY K., BRIDGES S. R.: Periodontal status of diabetic and non-diabetic men: Effects of smoking, glycemic control, and socio-economic factors. *J. Periodontol.* 1996, 67, 1185–1192.
- [8] FIRATLI E.: The relationship between clinical periodontal status and insulin dependent diabetes mellitus. Results after 5 years. *J. Periodontol.* 1997, 68, 136–140.
- [9] GROSSI S. G., ZAMBON J. J., HO A. W., KOCH G., DUNFORD R. G., MACHTEI E. E., NORDERYD O. M., GENCO R. J.: Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J. Periodontol.* 1994, 65, 260–267.
- [10] LAMEY P. J., DARWAZA A., FISHER B. M., SAMARANAYAKE L. P., MACFARLANE T. B. M.: Secretor status, candidal carriage and candidal infection in patients with diabetes mellitus. *J. Oral Pathol.* 1988, 17, 354–357.
- [11] LOE H.: Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993, 16, 329–334.
- [12] WITEK E., BOGUSŁAWSKI-KAPALA A., ŻÓŁTOWSKA A., ZEDLER E., JAWOROWSKA G.: Niektóre zmiany patologiczne w jamie ustnej w przebiegu cukrzycy. Wpływ cukrzycy na strukturę i czynność gruczołów ślinowych oraz na ilość i jakość wydzielanej śliny. *Czas. Stomat.* 1999, 528–533.
- [13] RUSSOTTO S. B.: Asymptomatic parotid gland enlargement in diabetes mellitus. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1981, 52, 594–598.
- [14] RAO K., RAO Y.: Parotid biopsies in young diabetics. *J. Indian. Med. Assoc.* 1979, 72, 1, 77–79.
- [15] MARKOPOULOS A. K., BELAZI M.: Histopathological and immunohistochemical features of the labial salivary glands in children with type I diabetes. *J. Diab. Complic.* 1998, 12, 1, 39–42.
- [16] MUSUMECI V., CHERUBINI P., ZUPPI C., ZAPPACOSTA B., GHIRLANDA G., DI SALVO S.: Aminotransferases and lactate dehydrogenase in saliva of diabetic patients. *J. Oral Pathol. Med.* 1993, 22, 73–76.
- [17] LOWRY O. H., ROSENBOUGH N. J., FARR A. I., RANDAL R. I.: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951, 193, 265–275.
- [18] LAMEY P. J., FISHER B. M., FRIER B. M.: Salivary gland function in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Diabetic Med.* 1986, 3, 537–540.
- [19] LOPEZ M. E., COLLOCA M. E., PAEZ R. G., SCHALLMACH J. N., KOSSS M. A., CHERVO A.: Salivary characteristics of diabetic children. *Braz. Dent. J.* 2003, 14, 1, 26–31.
- [20] MOORE P. A., GUGGENHEIMER J., ETZEL K. R., WEYANT R. J., ORCHARD T.: Type 1 diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2001, 92, 281–291.
- [21] BELAZI M. A., GALII-TSINOPOULOU A., DRAKOULAKOS D., FLEVA A., PAPANAYIOTOU P. H.: Salivary alternations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Int. J. Pediatr. Dent.* 1998, 8, 29–33.
- [22] CINQUINI I., CALISTI L., FIERABRACCI V., MARRAPESE E., EGEE J.-C., MASIELLO P., GIUCA M. R.: Enzymatic markers of salivary injury in saliva of type 1 diabetic children. *Clin. Oral Invest.* 2002, 6, 21–23.
- [23] HEINE W., BAUMAGARTEL J.: Vergleichene Untersuchungen über die Lactatdehydrogenaseaktivität des Speichels und Serums im Kinderalter. *Paediatr. Grenzgeb.* 1971, 10, 1, 67–71.
- [24] LEVITAN R., GOLUB M., ZEITZEL L.: Lactic dehydrogenase activity in saliva, bile, gastric and duodenal contents. *Am. J. Dig. Dis.* 1960, 5, 458–461.
- [25] PRAHOVEANU E., BRONTIKI A., BARBU C.: Studies on enzymes lactic dehydrogenase, succinic dehydrogenase, alkaline phosphatase, glutamic-oxalacetic transaminase in cell cultures. *Rev. Roum. Virol.* 19873, 10, 217–220.
- [26] NAGLER R. M., LISCHINSKY S., DIAMOND E., KLEIN I., REZNICK A.: New insight into salivary lactate dehydrogenase of human subjects. *J. Lab. Clin. Med.* 2001, 137, 363–369.

Adres do korespondencji:

Urszula Kaczmarek
Katedra i Zakład Stomatologii Zachowawczej
i Dziecięcej AM
ul. Kuźnicza 43/45
50-138 Wrocław
tel.: +48 71 343 48 41

Praca wpłynęła do Redakcji: 28.06.2004 r.
Po recenzji: 4.08.2004 r.
Zaakceptowano do druku: 4.08.2004 r.

Received: 28.06.2004
Revised: 4.08.2004
Accepted: 4.08.2004