

Dvosmjerna veza parodontitisa i šećerne bolesti

Derek, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:401138>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-04**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu
Stomatološki fakultet

Ana Đerek

**DVOSMJERNA VEZA PARODONTITISA
I ŠEĆERNE BOLESTI**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2024.

Rad je ostvaren u: Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za parodontologiju
Mentor rada: dr. sc. Larisa Musić; Zavod za parodontologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta
u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Irena Prgomet, mag. educ. philol. croat.

Lektor engleskog jezika: Ivona Svilar, prof. engleskog i njemačkog jezika i književnosti

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1.

2.

3.

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 49 stranica

5 slika

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

Zahvala

Hvala mojim roditeljima na bezuvjetnoj podršci i najtoplijoj ljubavi. Hvala vam što ste uvijek bili strpljivo uho za sve moje probleme i najvjerniji te najponosniji navijački tim.

Posebno hvala mojoj mami Jasni, najdražoj Jaci. Uz tvoju poruku „Sretno ljubice!“ niti jedan od 79 ispita nije mi bio težak. Bez vas, neupitno, ne bih bila ovdje gdje sam danas – točno gdje želim i trebam biti, na pravom putu. Hvala vam što ste hodali sa mnom tim putem. Riječi će uvijek biti malo da vam kažem koliko sam vam zahvalna na svemu što ste mi pružili. Ovaj rad posvećujem vama.

Hvala i mojim curama, mojim Praćkama. Naučile ste me vrijednosti prijateljstva i pokazale kako je lijepo biti okružen pravim ljudima. Vi ste moje najdraže što nosim sa sobom iz G5.

Veliko hvala i mojoj fantastičnoj mentorici, učiteljici i osobi, dr. sc. Larisi Musić. Ne samo na potpori, savjetima, motivaciji i ljubaznosti tijekom pisanja ovoga rada nego i tijekom svega što smo napravile zajedno. Hvala Vam i na svom prenesenom entuzijazmu, znanju i ljubavi prema našoj struci, osobito parodontologiji, i svim njezinim „Tortellinima“. Učitelji kao što ste Vi pante se cijeli život!

Filipe, hvala ti na beskonačnom strpljenju za svako moje „Ne stignem danas.“ i „U stisci sam.“ Sada ću (valjda) imati malo više vremena.

Dvosmjerna veza parodontitisa i šećerne bolesti

Sažetak

Parodontitis je kronična multifaktorijalna upalna bolest uzrokovana biofilmom i karakterizirana progresivnim gubitkom potpornoga aparata zuba. Zbog visoke prevalencije i incidencije ubraja se u najčešće kronične bolesti, što ju čini značajnim javnozdravstvenim problemom. Iako u složenom nastanku ove bolesti središnju ulogu zauzima plak, obrambeni sustav domaćina inducira (pre) snažnu upalu na mjestu prisutnoga plaka zaslužnoga za destrukciju potpornoga tkiva zuba. Na složeni mehanizam gubitka pričvrstka i kosti utječu brojni modulatori, a neizbježno je spomenuti sistemne bolesti. Šećerna bolest, najčešća endokrinološka bolest karakterizirana hiperglikemijom u čijoj je podlozi inzulinska insuficijencija, najčvršće je povezana s parodontitisom. Model upale niskoga intenziteta, koju induciraju i parodontitis i šećerna bolest, snažno povezuje ove dvije bolesti uvjerljivim dvosmjernim mehanizmima. Takva tiha, tinjajuća upala čini svojevrsan *circulus vitiosus* jer je skoro nemoguće otkriti koja je bolest primaran začetnik takvoga stanja. Parodontitis i dijabetes prate trend izrazito visoke stope porasta prevalencije i incidencije te se gotovo epidemijski šire u zapadnom svijetu. Stoga komorbiditet šećerne bolesti i parodontitisa danas nije rijetkost. Oboljeli od ovih bolesti predstavljaju rizičnu skupinu pacijenata za veliki broj zahvata koji se obavljaju u ordinacijama dentalne medicine. Imajući to na umu, primjereno poznavanje patofiziologije, utjecaja obiju bolesti na usnu šupljinu i zahvate unutar nje te smjernice po kojima se provode za doktore dentalne medicine apsolutni je imperativ.

Ključne riječi: parodontitis; šećerna bolest; komplikacije; glikemijska kontrola

The bidirectional relationship between periodontitis and diabetes mellitus

Summary

Periodontitis is a chronic multifactorial inflammatory disease primarily caused by biofilm and characterized by progressive loss of the supporting tooth apparatus. Due to its high prevalence and incidence, it is one of the most common chronic diseases, which makes it significant public health problem. Although plaque as a biofilm plays a central role in the complex development of this disease, it is the host's immune response that induces (too)strong inflammation that causes the destruction of tooth's supporting tissue. This complex mechanism of attachment and bone loss is under the influence of numerous modulators, of which it is inevitable to mention systematic diseases. Diabetes, the most common endocrine disorder characterized by hyperglycemia, caused by the insulin insufficiency, is most closely related to periodontitis. The model of low-intensity inflammation, induced by both periodontitis and diabetes, constitutes the strongest bond that connects these two diseases with convincing two-way mechanisms. Such silent, smoldering inflammation forms a kind of *circulus vitiosus* in which it is almost impossible to find out which disease is the primary originator of such a condition. Like periodontitis, diabetes also follows a trend of extremely high rates of increase in prevalence and incidence, which gives these two diseases the character of an almost epidemic spread in the western world. Given that, the comorbidity of diabetes and periodontitis is not uncommon today. Sufferers of these diseases represent a risk group of patients for many procedures performed in dental offices. With this in mind, adequate knowledge of the pathophysiology, the impact of both diseases on the oral cavity and procedures within it, as well as the guidelines by which they are carried out, is an absolute imperative for Doctor of Dental Medicine.

Keywords: periodontitis; diabetes mellitus; complications; glycemic control

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. RAZRADA.....	3
2.1. Parodontitis	4
2.1.1. Epidemiologija parodontitisa	4
2.1.2. Klasifikacija parodontitisa	4
2.1.3. Etiologija i patofiziologija	5
2.1.4. Terapija parodontitisa.....	7
2.2. Šećerna bolest	8
2.2.1. Epidemiologija	8
2.2.2. Klasifikacija šećerne bolesti.....	9
2.2.3. Etiologija i patofiziologija.....	9
2.2.4. Klinička slika i komplikacije šećerne bolesti.....	12
2.2.5. Terapija šećerne bolesti.....	14
2.3. Utjecaj šećerne bolesti na parodontitis	14
2.3.1. Utjecaj šećerne bolesti na usnu šupljinu	14
2.3.2. Epidemiologija komorbiditeta šećerne bolesti i parodontitisa	16
2.3.3. Upala niskog intenziteta – križanje ili ishodište puteva?	17
2.3.4. Os AGE – RAGE	18
2.3.5. AGE produkti i oksidativni stres.....	19
2.3.6. AGE produkti i imunosni sustav	20
2.3.7. AGE produkti, fibroblasti, kolagen i cijeljenje	21
2.3.8. AGE produkti i gubitak koštanoga tkiva	22
2.4. Utjecaj parodontitisa na šećernu bolest.....	23
2.4.1. Mehanizmi kojima parodontitis utječe na šećernu bolest	23
2.5. Klinički slučajevi	27
2.5.1. Slučaj 1, GDM	27
2.5.2. Slučaj 2, T1DM.....	27
2.5.3. Slučaj 3, T2DM.....	28
3. DISKUSIJA.....	30
4. ZAKLJUČAK	32
5. LITERATURA.....	34
6. ŽIVOTOPIS	40

Popis skraćenica

AAP (engl. *American Academy of Periodontology*) – Američka akademija za parodontologiju

ADA (engl. *American Diabetes Association*) – Američka dijabetološka udruga

AGE (engl. *Advanced Glycolysation End products*)

ALP (engl. *alkaline phosphatase*) – alkalna fosfataza

ATP (engl. *adenosine triphosphate*) – adenzin trifosfat

CAL (engl. *clinical attachment loss*) – gubitak kliničkog pričvrstka

CCL5 (engl. *chemokine (C-C motif) ligand 5*)

CRP (engl. *C-reactive protein*) – C-reaktivni protein

DAMP (engl. *damage – associated molecular patterns*)

EFP (engl. *European Federation of Periodontology*) – Europska parodontološka federacija

FFA (engl. *free fatty acid*) – slobodne masne kiseline

GDM (engl. *gestational diabetes mellitus*) – gestacijski dijabetes melitus

GLP-1 (engl. *Glucagon-like peptide-1*)

GLUT1-5 (engl. *glucose transporter 1-5*)

HGF (engl. *human gingival fibroblast*) – humani gingivni fibroblast

HPDL (engl. *human periodontal ligament cell*) – humana stanica parodontnog ligamenta

IDF (engl. *International Diabetes Federation*) – Međunarodna dijabetološka federacija

IL-1 – interleukin 1

IL-10 – interleukin 10

IL-17 – interleukin 17

IL-6 – interleukin 6

JNK (engl. *c-Jun N-terminal kinase*)

LGI (engl. *low grade inflammation*) – upala niskoga intenziteta

LPS (engl. *lipopolysaccharide*) – lipopolisaharid

LTA (engl. *lipoteichoic acid*) – lipoteikonska kiselina

MHC (engl. *Major Histocompatibility Complex*) – glavni histokompatibilni kompleks

MIF-1 (engl. *macrophage inhibitory factor*)

MMP (engl. *matrix metalloproteinase*) – matriksne metaloproteinaze

NADPH (engl. *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*)

NF- κ B (engl. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*)

NLRP3 (engl. *NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3*)

PAMP (engl. *pathogen – associated molecular patterns*)

PGE – prostaglandin E

PISA (engl. *periodontal inflamed surface area*)

PMN – polimorfonukleari

PRRs (engl. *pattern recognition receptors*)

RANKL (engl. *receptor activator of nuclear factor kappa beta*)

RANTES (engl. *regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*)

RBL (engl. *radiologic bone loss*) – radiološki gubitak kosti

ROS (engl. *reactive oxygen species*) – reaktivni kisikovi spojevi

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

T1DM (engl. *type 1 diabetes mellitus*) – tip 1 dijabetesa melitusa

T2DM (engl. *type 2 diabetes mellitus*) – tip 2 dijabetesa melitusa

TIMP (engl. *tissue inhibitors of metalloproteinases*) – tkivni inhibitori metaloproteinaza

TLR (engl. *Toll – like receptor*)

TNF- α (engl. *tumor necrosis factor α*) – faktor tumorske nekroze alfa

Parodontitis je kronična multifaktorijalna upalna bolest uzrokovana biofilmom. Karakterizira ju progresivni gubitak potpornoga aparata zuba (1). Jedna je od najčešćih kroničnih bolesti od koje, u napredovaloj fazi, boluje 11,2 % svjetskoga stanovništva, odnosno 800 milijuna ljudi (2). Slovi za bolest starije životne dobi s vrhuncem pojavnosti u 38. godini života (3). Suprotno javnom mišljenju, parodontitis nije recept za gubitak zubi. Neliječen može značajno utjecati na kvalitetu ljudskoga života gubitkom zubi i, posljedično, otežanim žvakanjem te narušenom estetikom. Porazna je činjenica, usprkos tome što je nastanak parodontitisa moguće spriječiti, da su prevalencija i incidencija parodontitisa neprekidno u porastu. Stoga parodontitis predstavlja nezanemariv javnozdravstveni problem. Sličan trend prati i šećernu bolest (*Diabetes Mellitus*), najčešću endokrinološku bolest karakteriziranu hiperglikemijom uslijed inzulinske insuficijencije. Nagli rast prevalencije šećerne bolesti premašio je sva očekivanja i gotovo se epidemijski širi u zapadnom svijetu (4,5). Prema SZO, broj oboljelih 2014. iznosio je 422 milijuna, odnosno 8,5 % populacije (6). Nažalost, kliničkom prezentacijom u većini oboljelih dominiraju komplikacije. Najučestalije su retinopatija, nefropatija, kardiovaskularna bolest i sindrom dijabetičkoga stopala. Tragom iscrpnih istraživanja, koja su dokazala povezanost šećerne bolesti i parodontitisa te visoku stopu komorbiditeta, parodontitis je još 1993. prema Loe i suradnicima nazvan šestom komplikacijom šećerne bolesti (7). Svrha je ovoga rada opisati dvosmjernu vezu parodontitisa i šećerne bolesti, njihove mehanizme nastanka te moguće posljedice.

2.1. Parodontitis

2.1.1. Epidemiologija parodontitisa

Parodontitis je kronična multifaktorijalna upalna bolest uzrokovana biofilmom i karakterizira ju progresivni gubitak potpunoga aparata zuba (1). Epidemiološka istraživanja otkrila su alarmantne podatke i uvrstile brzorastući broj oboljelih od parodontitisa u sam vrh globalnih javnozdravstvenih problema. Parodontitis je šesta najčešća kronična bolest u svijetu od koje, u napredovaloj formi, boluje više od 800 milijuna ljudi, što čini 11,2 % svjetskoga stanovništva (2). Izmjene definicije i klasifikacije parodontitisa čine prvotne epidemiološke podatke vrlo heterogenima, stoga se epidemiologija parodontitisa uglavnom oslanja na nedavno provedena nacionalna istraživanja. Parodontitis je generalno bolest odrasle životne dobi s vrhuncem pojavnosti oko 38. godine života (3). U SAD-u prevalencija parodontitisa prema istraživanju iz 2017. godine u osoba starijih od 30 godina iznosi 47 %, a porastom životne dobi iznad 65 godina raste i stopa prevalencije do čak 70 % (8). Sličan trend prisutan je u visokorazvijenim europskim državama poput Njemačke i Francuske u kojima prevalencija parodontitisa u dobi iznad 65 godina iznosi 64 %.

2.1.2. Klasifikacija parodontitisa

Visoka stopa prevalencije, značajan utjecaj na kvalitetu života gubitkom zubi, otežano žvakanje i loša estetika svrstali su parodontitis u vrh globalnih javnozdravstvenih problema (1). Kompleksni javnozdravstveni problemi zahtijevaju sveobuhvatan pristup koji započinje epidemiologijom. Nejasna definicija parodontitisa, manjkava klasifikacija iz 1999. godine, manjak standardiziranih dijagnostičkih i terapijskih postupaka glavni su uzorci heterogenih i nejasnih epidemioloških rezultata. Moderna parodontologija zahtijevala je nove i egzaktnije smjernice. Stoga je nova klasifikacija parodontitisa i periimplantatnih bolesti donesena u studenom 2017. godine na Svjetskoj radionici u Chicagu u organizaciji Američke akademije za parodontologiju (engl. *American Academy of Periodontology*, AAP) i Europske parodontološke federacije (engl. *European Federation of Periodontology*, EFP).

Prema novoj klasifikaciji, dijagnozu parodontitisa definira stadij i razred bolesti (1). Stadij bolesti definiran je težinom, složenosti, opsegom i distribucijom. Težina se primarno opisuje mjerenjem gubitka kliničkoga pričvrstka (engl. *clinical attachment loss*, CAL). Ako

informacija nije dostupna, može se koristiti i postotak radiološkoga gubitka kosti (engl. *radiologic bone loss*, RBL). Gubitak zubi i faktori složenosti bolesti mogu modificirati stadij bolesti na više. Opseg i distribucija opisuju svaki slučaj kao lokaliziran (< 30 % zubi zahvaćeno), generaliziran ili kutnjak/sjekutić tip. Razred opisuje brzinu progresije bolesti. Parodontitis može biti razred A (sporo napredovanje), razred B (umjereno napredovanje) i razred C (brzo napredovanje). Primarni kriteriji brzine progresije jesu izravni i neizravni podaci. Kada god su dostupni, trebaju se koristiti izravni dokazi napredovanja u obliku longitudinalnih CAL i RBL podataka. Kada nisu dostupni, mogu se rabiti neizravni dokazi poput omjera gubitak kosti / dob ili tipa fenotipa prema količini biofilma i razini destrukcije. Primarno određeni razred može se modificirati k višem ako su prisutni rizični čimbenici – pušenje i dijabetes.

2.1.3. Etiologija i patofiziologija

U podlozi je parodontitisa složena patofiziološka slika primarno uzrokovana biofilmom. Biofilm je zajednica mikroba u kontaktu s površinom zuba ili bilo kojom drugom neljuštenom površinom uložena u gusti polisaharidni matriks s ostalim organskim i anorganskim materijalom (9). Zubni je plak, dakle, pravi biofilm koji se sastoji od bakterija u matriksu čiji sastav u usnoj šupljini čine uglavnom ekstracelularni bakterijski polimeri i slinovni i/ili gingivni produkti izlučivanja (9). Nastanak zubnoga plaka kompleksan je proces prijanjanja adhezijskih molekula i bakterija za zubnu površinu. Započinje adhezijom hidrofobnih molekula i makromolekula, primarno glikoproteina i antitijela, koje čine film nazvan pelikula. On prijanja na čistu zubnu površinu i posreduje vezanju primarnih kolonizatora bakterijske zajednice u kratkom razdoblju nakon mehaničkoga čišćenja. Primarni kolonizatori uglavnom pripadaju skupini fakultativno anaerobnih gram pozitivnih bakterija, streptokoka. Među njima najvažniju ulogu ima *S. sanguis*. Nakon primarnoga naseljavanja koka slijede bakterije štapićastoga oblika (*Actinomyces* spp.). Kada debljina plaka konačno stvori anaerobne uvjete, naseljavaju se i gram – negativne anaerobne bakterije poput fuzobakterija i *Veillonelle* (9). Da bakterijski plak na površini zuba uzrokuje gingivnu upalu, gingivitis, dokazali su još 1965. godine Loe i suradnici u čuvenom eksperimentalnom istraživanju sa studentima (10). Svaki parodontitis započinje gingivitisom, no svaki gingivitis ne progredira u parodontitis. Gingivna se upala klinički prezentira kao crvenilo i oticanje gingive koja krvari pri nježnom sondiranju. Iako su kliničke

promjene napredovanjem lezije minimalne, značajne su histopatološke promjene. Page i Schroeder pokušali su sistematizirati promjene podijelivši nastanak progredirajuće lezije u četiri faze: inicijalna, rana, uspostavljena i uznapredovala (11). Inicijalna lezija nastaje vrlo brzo, već nakon 24 sata u prisutnosti plaka. Karakteriziraju je bitne vaskularne promjene krvnoga pleksusa spojnoga epitela. Najizraženije su povećana permeabilnost kapilara i dijapedeza imunoloških stanica, primarno polimorfonukleara (PMN). Rana lezija osim opisanih promjena mikrovaskularnoga sustava pokazuje i povećan broj kapilara. Uslijed pojačane infiltracije imunostimuliranim stanicama nastaje apoptoza fibroblasta i posljedična početna destrukcija kolagena. Uspostavljena lezija napreduje daljnjom infiltracijom kojom, prema nekim izvorima, u ovoj fazi dominiraju plazmociti (9). Opsežni gubitak kolagena progredira u svim smjerovima. Pospješuje daljnju infiltraciju leukocita koja spojni epitel čini permeabilnijim i slabije pričvršćenim za površinu zuba. Time je omogućena migracija spojnoga epitela prema apikalno, odnosno plaka subgingivno, što čini osnovni mehanizam nastanka parodontnoga džepa. Produblivanjem džepa te daljnjom apikalnom i lateralnom progresijom destrukcije nastaje uznapredovala lezija koju karakterizira bujanje subgingivnoga plaka u anaerobnoj niši džepa (9). Najrazorniji parodontopatogeni jesu iz skupine anaerobnih gram negativnih bakterija. *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* i *Tannerella forsythia* čine najzloglasniji crveni kompleks bakterija koji naseljava anaerobne niše džepa. Sinergizmom s ostalim parodontopatogenima uzrokuje destrukciju tkiva koja godinama tinja i propagira te, u konačnici, osim vezivnoga pričvrstka zahvaća i kost. Navedene promjene definiraju prelazak gingivitisa u parodontitis. U podlozi gubitka pričvrstka i kosti patofiziološki je mehanizam uzrokovan (pre)snažnim obrambenim odgovorom domaćina. Središnju ulogu gubitka pričvrstka imaju fibroblasti narušene homeostaze koji uzrokuju negativnu bilancu u metabolizmu kolagena. Uzroci njihove disregulacije nositelji su nekontrolirane imunosne reakcije: makrofagi i PMN. Kada bakterijski metaboliti poput lipopolisaharida (engl. *lipopolysaccharide*, LPS) aktiviraju makrofage, luče velike količine primarnih (npr. IL-1 i TNF- α) i sekundarnih medijatora upale (PGE, pro-MMP) koji moduliraju aktivnost fibroblasta. Disregulirani fibroblasti luče velike količine enzima poput matriksnih metaloproteinaza (MMP) i tkivnih inhibitora matriksnih metaloproteinaza (TIMP) koji agresivnim učinkom rapidno razgrađuju kolagen. U fiziološkim uvjetima homeostaze u kolagenom matriksu prisutna je stalna pregradnja (engl. *turnover*) u kojoj dominiraju anaboličke reakcije nad kataboličkim. U patološkom stanju poput parodontitisa posredovanjem MMP i TIMP (engl. *tissue inhibitors of metalloproteinases*) bilanca se mijenja u korist kataboličkih reakcija i ubrzane razgradnje

kolagenog matriksa vezivnoga pričvrstka (12). Sljedeći posrednici razgradnje kolagena su PMN, stanice naročito aktivne u akutnim fazama upale i apscesa. Nakon obilne infiltracije tkiva, uslijed povećane dijapedeze, slijedi brza aktivacija u vezivnom tkivu. U procesu poznatom kao *respiratory burst* oslobađaju se enormne količine reaktivnih kisikovih spojeva (engl. *reactive oxygen species*, ROS), napose vodikovoga peroksida (H_2O_2) i superoksidnoga aniona (O_2^-) koji uzrokuju snažan oksidativni stres. Naposljetku, lizom PMN-a oslobađaju se velike količine litičkih enzima poput elastaza, hidrolaza i kolagenaza kojima je izražena sposobnost daljnje destrukcije vlastitoga vezivnoga tkiva (12). Sličnim mehanizmom, ali različitim ishodom, opisuje se gubitak kosti. Začetnici procesa jednaki su – primarni i sekundarni glasnici upale koji opisanim slijedom događaja direktno ili indirektno potiču aktivnost osteoklasta. Indirektnim mehanizmom djeluju na preosteoklaste povećavajući *pool* stanica odgovornih za resorpciju kosti. Direktna stimulacija ostvaruje se djelovanjem medijatora upale i, u manjoj mjeri, bakterijskih produkata u akutnoj fazi upale poput LPS, lipoteične kiseline (engl. *lipoteichoic acid*, LTA) i peptidoglikana. Osim na osteoklastima bakterijski produkti i medijatori upale uzrokuju direktnu negativnu modulaciju aktivnosti osteoblasta čime se supresira odlaganje kosti (12). Gubitak kosti u konačnici nastaje negativnom ravnotežom pregradnje kosti.

2.1.4. Terapija parodontitisa

Progresija bolesti i kontrola infekcije parodonta ovise o redukciji biofilma, stoga zahtijevaju kauzalan pristup terapiji. Prema smjericama Europske federacije za parodontologiju liječenje parodontitisa provodi se serijom sukcesivnih koraka (13).

Prvi korak, kao i svakoga terapijskoga postupka, započinje detaljnom općemedicinskom i stomatološkom anamnezom. Osim toga, uključuje menadžment rizičnih čimbenika pacijenta. Podrazumijeva i edukaciju u provođenje oralne higijene koja je, zapravo, svakodnevni alat u borbi protiv supragingivnoga biofilma. Profesionalno uklanjanje supragingivnoga biofilma neizostavan je dio početne faze terapije. Iako je sam prvi korak nedovoljan za liječenje parodontitisa, temelj je za dugoročne pozitivne rezultate cjelokupne terapije (13).

Drugi korak obuhvaća skup mehaničkih, kemijskih i farmakoloških postupaka kojima se reducira subgingivni biofilm. Osnovu čini mehanička subgingivna instrumentacija parodontnih džepova čiji je cilj ručnim i strojnim instrumentima ukloniti meke i tvrde naslage na zubnoj

površini ispod razine gingive. Nadalje, smjernice nalažu kako se primjena antiseptika na lokalnoj razini, posebice klorheksidina, te antibiotika na lokalnoj i sistemnoj razini, treba razmotriti kao adjuvantna kemijska i farmakološka metoda kontrole biofilma (13). Navedeni postupci čine zlatni standard liječenja parodontitisa – inicijalnu parodontološku terapiju. Često se naziva i nekirurško liječenje parodontitisa, a početna je točka liječenja prije korektivnih, naročito kirurških, postupaka. Inkrementalni i sukcesivni princip terapije zahtijeva ostvarenje ciljeva svih prethodnih koraka kao uvjet ulaska u treću fazu terapije – korektivnu kiruršku terapiju. Nakon što je prvi korak osigurao menadžment rizičnih čimbenika i pacijentovih higijenskih navika, a drugi korak uklanjanje supragingivnih i subgingivnih mekih i tvrdih naslaga, slijedi procjena rezultata inicijalne parodontološke terapije nakon perioda cijeljenja. Cilj je terapije odsutnost džepova dubljih od 4 mm s krvarenjem pri sondiranju. Ostvarivanje navedenih rezultata vrlo je izazovno na mjestima sondiranja dubljim od 6 mm i anatomski kompleksnih situacija poput konkaviteta korijena, otvorenih furkacija i intrakoštanih defekta. Kada navedena mjesta primjereno ne odgovaraju na inicijalnu terapiju, pristupa se korektivnoj kirurškoj terapiji – skupini kirurških postupaka radi ostvarivanja direktnoga pristupa, regeneracije ili resekcije anatomski zahtjevnih područja. Pojam korektivne kirurške terapije objedinjuje sljedeće postupke: opetovanu subgingivnu instrumentaciju s adjuvantnom terapijom ili bez nje, operaciju pristupnoga režnja, resektivnu i regenerativnu parodontnu kirurgiju (13). Ciljevi korektivne kirurške faze, iako značajno teže ostvarivi, jednaki su ciljevima inicijalne parodontološke terapije.

2.2. Šećerna bolest (*Diabetes Mellitus*)

2.2.1. Epidemiologija

Šećerna bolest (*Diabetes Mellitus*) najčešća je endokrinološka bolest i rastući problem zapadnoga svijeta (4,5). Prema SZO broj oboljelih 1980. godine iznosio je 108 milijuna, odnosno 4,7 % populacije, a do 2014. godine rapidno je narastao na čak 422 milijuna, odnosno 8,5 % populacije. Porast je u najvećoj mjeri zahvatio siromašne zemlje i zemlje srednjega dohotka (6). Nagli rast prevalencije i incidencije može se pripisati povećanoj izloženosti rizičnim faktorima poput pretilosti, sjedilačkoga načina života i stresa. Iako očekivan, rast

oboljelih premašio je očekivanja koja su prema istraživanju iz 1998. prognozirala 300 milijuna oboljelih u 2025. godini (14). Progresivan rast oboljelih od šećerne bolesti zahtijeva posebnu pažnju zdravstvenih djelatnika. S obzirom na to da raste broj oboljelih i komplikacije koje zahvaćaju gotovo sve organske sustave, od kojih niti usna šupljina nije iznimka, doktori dentalne medicine moraju biti educirani o utjecaju šećerne bolesti na oralno zdravlje i specifičnost terapije takvih pacijenata.

2.2.2. Klasifikacija šećerne bolesti

U kontekstu definiranja i klasificiranja šećerne bolesti vrlo se često spominje pojam sindrom. Karakterizira ga više bolesti sličnih simptoma i komplikacija, ali različite etiologije. Simptom koji povezuje sve tipove dijabetesa jest hiperglikemija uzrokovana inzulinskom rezistencijom, deficijencijom ili oboje. Posljednju klasifikaciju šećerne bolesti iznijela je Američka dijabetološka udruga (*American Diabetes Association, ADA*) 1997. godine. Još uvijek aktualna, posljednja klasifikacija dijeli šećernu bolest na tip 1 (T1DM), tip 2 (T2DM), gestacijski dijabetes (GDM) i dijabetes uzrokovan ostalim uzrocima koji se ne mogu ubrojiti ni u jedan navedeni tip i iznose svega 1 % slučajeva (5). Zajednički nazivnik svih tipova jest inzulinska insuficijencija u čijoj podlozi mogu biti inzulinska deficijencija, rezistencija ili oboje. Bez obzira na mehanizam, temeljni simptom narušenoga metabolizma je hiperglikemija.

2.2.3. Etiologija i patofiziologija

Šećerna se bolest u novijoj literaturi češće opisuje kao sindrom negoli kao bolest. Budući da je riječ o skupini bolesti heterogene etiologije koje karakterizira zajednički simptom hiperglikemije, predlaže se korištenje termina sindrom objedinjujući sve metaboličke bolesti koje mogu biti uzrok. Nastanak šećerne bolesti vrlo je kompleksan i iz nekoliko razloga teško ga je opisati. Iako su neki mehanizmi poput genetske predispozicije vrlo dobro poznati, velik dio etioloških faktora i njihovoga utjecaja na nastanak bolesti još je nerazjašnjen ili se svakodnevno mijenja. Isto tako, termin sindrom ukazuje na velik broj metaboličkih bolesti varijabilne etiologije i patofiziologije, stoga ne postoji jedinstven put nastanka šećerne bolesti (15). Znanstvene spoznaje genetsku predispoziciju opisuju kao važan faktor nastanka svih

tipova dijabetesa. Bilo da je riječ o autoimunoj reakciji u T1DM ili ranom zatajenju β -Langerhansovih stanica uslijed povećane potražnje za inzulinom, genetska je predispozicija uvijek u pozadini. Danas je poznato kako je T1DM autoimuna recesivna genetska bolest koja se prezentira u ranijoj životnoj dobi. Na kratkom kraku kromosoma 6 nalazi se DQ lanac koji je nositelj HLA-DQA1*0301, HLA-DQA1*0302, HLA-DQ B-1*0602 i HLA-DQW1 gena odgovornih za nastanak T1DM (5). Geni toga područja pripadaju vrlo dobro poznatom i istraživanom lokusu, odnosno glavnom histokompatibilnom kompleksu (engl. *Major Histocompatibility Complex*, MHC), sustavu polimorfnih gena zaslužnih za kodiranje MHC molekula, prezentirajućih peptida na površini stanice koje imunološki sustav prepoznaje kao vlastite (16). Abnormalnostima ili malfunkcijom nekoga od gena unutar lokusa, imunološki sustav gubi sposobnost prepoznavanja vlastitih stanica i odnosi se prema njima kao prema stranom tijelu – napada ih.

To je dobro poznati mehanizam gotovo svih autoimunih bolesti poput reumatoidnoga artritisa, sistemnoga lupusa i T1DM. Nemogućnost organizma prepoznavanju vlastitih stanica, β -Langerhansovih stanica, uzrokovana je genetskom disregulacijom T-limfocitne supresije. Fokus aktiviranih limfocita jesu β -Langerhansovi otočići koji, infiltrirani imunskim stanicama, bivaju u potpunosti uništeni (17). Destrukcija rezultira apsolutnim gubitkom mogućnosti sinteze inzulina koji se nadoknađuje medikamentozno.

Iako iscrpno opisana, genetska teorija samo je dio slagalice etiologije dijabetesa. Prema Danskom istraživanju samo 50 % genetski identičnih blizanaca obolijeva od T1DM (18). Ostatak slagalice nerazjašnjene etiologije čine okolišni čimbenici, čiji je utjecaj i dalje enigmatičan, i izloženost virusima poput enterovirusa, rotavirusa te virusa Rubeole (17).

Utjecaj gena također samo dijelom može objasniti nastanak T2DM. Tip 2, za razliku od tipa 1, nastaje u kasnijoj životnoj dobi, a njegov nastanak pripisuje se kombinaciji inzulinske rezistencije i deficijencije. Koji od mehanizama zatajenja inzulinske funkcije nastaje prvi, i danas je predmet rasprave (5). Vjerojatnije je da prvo nastaje inzulinska rezistencija čiji uzročnici mogu biti vrlo raznoliki. Iako postoji genetska sklonost k inzulinskoj rezistenciji, ona može objasniti samo slučajeve koji nastaju abnormalnošću u proizvodnji receptora za inzulin ili enzima unutar stanične membrane koji sudjeluju u procesu djelovanja inzulina. Ipak, najveći broj slučajeva nastaje utjecajem okolišnih čimbenika. Najistaknutiji su pretilost, sjedilački način života i starenje koji pokreću kroničnu hiperglikemiju, upale i povećane razine slobodnih masnih kiselina te steroidnih hormona (5,19). No, čak ni sva stanja inzulinske rezistencije ne uzrokuju nastanak T2DM. β -Langerhansovi otočići imaju sposobnost kompenzatorne

hipersekreције. Kada nastupi rezistencija perifernih stanica na inzulin, gušterača povećanom sekrecijom inzulina pokušava odgovoriti na obustavu iskorištavanja glukoze. Sekrecija inzulina se smanjuje kada se zbog genetske predispozicije, dugotrajne hipersekrecije, hiperglikemije i hiperlipidemije, koje uzrokuju destrukciju β -Langerhansovih otočića, iscrpe kompenzatorni mehanizmi. Jednom pokrenut, opisani mehanizam nastanka deficijencije uslijed toksičnosti glukoze čini svojevrsni *circulus vitiosus*. Kada tijelo više ni na koji način ne može kompenzirati manjak inzulina, nastaje šećerna bolest tipa 2 (5). Patofiziologija dijabetesa i nastale komplikacije počivaju na opisanim patološkim stanjima – inzulinskoj rezistenciji i/ili deficijenciji, hiperglikemiji, hiperlipidemiji i hiperproteinemiji. U fiziološkim uvjetima ta su stanja prisutna u manjoj mjeri jer povećana razina glukoze nakon jela uzrokuje oslobađanje inzulina koji vraća narušenu ravnotežu. Rudimentarni instinkt za preživljavanje tjera nas da najčešće unosimo veću količinu hrane nego što je u tom trenutku potrebno. Dio se hrane odmah iskorištava, a dio skladišti, što se posebno odnosi na ugljikohidrate i masti (5). Inzulin, središnji medijator metabolizma šećera, masti i proteina, ključan je u iskorištavanju dostupnih resursa i u skladištenju viška. Proces prijenosa glukoze i ostalih većih molekula kroz membranu poput proteina započinje vezanjem inzulina na inzulinski receptor na površini stanične membrane. Interakcija s receptorom stimulira kaskadnu reakciju brojnih enzima. Njegov je produkt novostvoreni protein GLUT1-5 (engl. *glucose transporter 1-5*), transporter koji za sebe veže glukozu i prenosi ju staničnom membranom. U tijelu je najzastupljeniji GLUT4 koji se nalazi na mišićnim stanicama (5). Osim prijenosa većih molekula staničnom membranom inzulin ima središnju ulogu u skladištenju viška glukoze u glikogen u procesu glikogeneze i skladištenju masnih kiselina u procesu lipogeneze. Pri apsolutnom ili relativnom manjku inzulina, uzrokovanom deficijencijom ili rezistencijom, nastaje proces nalik gladovanju (5). Unesene hranjive tvari stanicama nisu iskoristive jer bez inzulina ne mogu propustiti velike molekule u stanicu. Budući da mehanizmi pohrane hranjivih tvari također zakazuju, pojavljuje se relativni višak glukoze, lipida i proteina u krvi – hiperglikemija, hiperlipidemija i hiperproteinemija. Iako apsolutni manjak hranjivih tvari u tijelu ne postoji, prisutna je polifagija, odnosno pretjerani unos hrane. Dok „višak“ tvari perzistira i tvori hipertonične uvjete u krvi, tijelo reagira polidipsijom, odnosno pretjeranim unosom tekućine što rezultira poliurijom, pretjeranim mokrenjem. Trijas „poli“ simptoma karakterističan je znak dijabetesa (5). Kada više ne može kompenzirati ekscesivni gubitak tekućine i hranjivih tvari koji čak niti polifagija i polidipsija ne mogu nadoknaditi, tijelo se u potpunosti počinje oslanjati na rezervne tvari. Katabolizmom, proces razgrade koji je pandan stanju gladovanja, se razgrađuju lipidi do

slobodnih masnih kiselina. Slobodne masne kiseline putuju k jetri gdje razgradnjom nastaju aceton, acetoocetna kiselina i ketonska tijela. Ishod procesa je ketoacidoza, potencijalno letalno stanje i najopasnija komplikacija šećerne bolesti uzrokovana prevelikom koncentracijom ketonskih tijela u krvi (5).

2.2.4. Klinička slika i komplikacije šećerne bolesti

Klinička slika dijabetesa prepoznatljiva je trijasom simptoma – polifagija, polidipsija i poliurija. Osim toga, kliničkom prezentacijom šećerne bolesti dominiraju komplikacije. Najčešće se navodi pet komplikacija: retinopatija, nefropatija, neuropatija, kardiovaskularna bolest i sindrom dijabetičkoga stopala. Koliko je snažna veza između dijabetesa i parodontitisa, govori činjenica da je parodontitis još 1993. godine prema Loe i suradnicima nazvan šestom komplikacijom dijabetesa (7). U podlozi svih komplikacija ista je toksična komponenta – glukoza. Nemjerljivo je važna za organizam, posebno za mozak koji se njom najviše hrani. No, kada je duži period u suvišku, glukoza djeluje toksično na gotovo sve stanice u tijelu. Kontraintuitivno, glukoza uzrokuje niz komplikacija koje se patofiziologijom nastanka mogu podijeliti na makrovaskularne, mikrovaskularne i neurološke (5). Slabo istraženi mehanizmi makrovaskularnih promjena manifestiraju se na velikim krvnim žilama, a najviše su zahvaćene koronarne arterije i arterije nogu. Ateroskleroza najčešći je uzrok smrti dijabetičara (5). Nastaje sličnim mehanizmom kao i kod neoboljelih pojedinaca. Razlika je u brzini nastanka aterosklerotskih promjena koje su uzrokovane hiperglikemijom kao faktorom ubrzanoga stvaranja aterosklerotskih plakova unutar stijenki krvnih žila. Iako se o detaljima mehanizma vrlo malo zna, poznato je da glukoza nepovoljno djeluje na mehanizam zgrušavanja pojačanom trombozom i smanjenim učinkom fibrinolize, dvama glavnim faktorima nastanka tromba. Ostali faktori, od kojih je najvažnija povećana razina lipida nakupljenih u *tunici intimi* arterija i sistemna upala niskoga intenziteta koja neprestano tinja, samo podržavaju upalne promjene i nastanak plakova (20).

Mikrovaskularne i neurološke promjene puno su jasnije od makrovaskularnih. Zahvaćaju sve kapilare tijela, a odgovorne su za gotovo sve komplikacije, uključujući i parodontitis. Nekoliko je puteva mikrovaskularne bolesti – put poliola, enzimski i neenzimski glikolizacija. Osnovni mehanizam nastanka svojstvo je propusnosti vaskularnih i neuroloških stanica. Propuštaju glukozu bez posrednika poput inzulina i omogućuju stalnu prehranu neurološkoga sustava koja

je neovisna o promjenjivim čimbenicima poput razine inzulina (5). No, loša strana ovoga evolucijskoga mehanizma jest izravna ovisnost razine glukoze u stanicama o razini glukoze u plazmi, što je izrazito nepovoljno u stanju produžene hiperglikemije. Prije lančane reakcije pretvorbe glukoze u energiju u obliku ATP-a (engl. *adenosine triphosphate*, ATP) glukoza mora zauzeti formu koju zahtijevaju enzimi reakcija. Uz pomoć enzima heksokinaze nastaje G-6-P, glukoza fosforilirana na šestom ugljikovom atomu spremna za ulazak u neki od anaboličkih procesa poput Krebsova ciklusa. Budući da je enzim heksokinaza ovisan o inzulinu, u stanju šećerne bolesti nastupa enzimska glikolizacija. Ona je posredovana enzimom neovisnim o inzulinu koji tvori G-1-P, glukozu fosforiliranu na prvom ugljikovom atomu. Osim što stvara G-1-P, enzim neovisan o inzulinu određeni broj novostvorenih fosforiliranih molekula glukoze veže za staničnu membranu. Na taj način remeti električni naboj membrane, koja je u fiziološkim uvjetima permeabilna samo za manje molekule i vodu, te počinje curenje velikih molekula poput proteina iz stanice. Time započinje gubitak tvari svojstven dijabetičkoj nefropatiji (5). Put poliola još je jedan alternativni put glukoze u suficitu kojim se osim mikrovaskularnih promjena objašnjavaju i neurološke. U prisutnosti enzima aldoza – reduktaze suvišak glukoze razgrađuje se do alkohola sorbitola koji strukturom nalikuje mioinozitolu, snažnom antioksidansu. Pojačano nakupljanje sorbitola u stanicama, naročito vaskularnima i neurološkima, obustavlja apsorpciju mioinozitola iz prehrane. Uslijed manjka važnoga antioksidansa mioinozitola povećava se razina oksidativnoga stresa u tijelu koji je, između ostaloga, zaslužan za nastanak dijabetičke retinopatije (5). Posljednji, i u kontekstu parodontitisa, posebno važan mehanizam mikrovaskularnih oštećenja je neenzimska glikolizacija. Kako naziv govori, put je potpuno neovisan o enzimima i isključivo ovisi o razini glukoze u plazmi. Slobodna glukoza plazme, koja nije uspjela ući u stanice uslijed manjka inzulina, ima visok afinitet vezanja za proteine plazme. Na taj način mijenja njihovu konfiguraciju i inaktivira metaboličko djelovanje. Prototip takve inaktivne forme proteina je glikolizirani hemoglobin, HbA1c. Hemoglobin koji veže glukozu u potpunosti je nefunkcionalan jer ne oslobađa molekule kisika na periferiji. Zbog dugoga životnoga vijeka hemoglobina HbA1c služi kao indikator dugotrajne hiperglikemije. No, štetan učinak glukoze dalekosežniji je od trenutnoga inaktiviranja proteina. Glikolizirane aminokiseline ulaze u daljnje kemijske reakcije u kojima nastaju tzv. AGE produkti (engl. *Advanced Glycolysation End products*, AGE). AGE produkti vezanjem na proteine stvaraju kovalentne *cross – linking* veze koje čine centralni mehanizam štetnoga djelovanja AGE produkata (5). Detaljnije o ovim mehanizmima bit će u poglavlju 2.3. *Utjecaj šećerne bolesti na parodontitis*.

2.2.5. Terapija šećerne bolesti

Terapija šećerne bolesti simptomatska je i usmjerena održavanju normoglikemije (3,3 – 6,1 mmol/L) bez razdoblja hiperglikemije i hipoglikemije. Iako postoje brojne alternativne mogućnosti moderne medicine, farmakološka terapija još je uvijek zlatni standard liječenja šećerne bolesti. To je doživotna terapija koja od oboljeloga zahtijeva stalnu brigu o razini šećera u krvi. Uz pomoć glukometra prati se razina glukoze u krvi, a ovisno o vrsti terapije slijedi administracija jednoga (monoterapija) ili više lijekova (kombinirana terapija).

U monoterapiji liječenja T1DM koristi se inzulin. U njegovu apsolutnom manjku oboljeli od tipa 1 cijeli život upotrebljavaju egzogeni inzulin u obliku potkožnih injekcija ili inzulinske pumpe. Za razliku od T1DM liječenje T2DM ne zahtijeva isključivo korištenje inzulina, nego se u terapiju uvode oralni antidijabetici poput metformina, derivata sulfonilureje, tiazolidina, GLP-1 (engl. *Glucagon-like peptide-1*) analoga itd. Kada monoterapija nekim od navedenih lijekova zakaže, kombinirana terapija pokazuje bolje rezultate. T2DM je često uzrokovan prekomjernom tjelesnom težinom i sjedilačkim načinom života, stoga su raznolika i zdrava prehrana te tjelovježba imperativne mjere kontrole bolesti i najbolja prevencija (21).

Osim navedenih „standardnih“ metoda liječenja dijabetesa, trenutna istraživanja pokazuju sjajne rezultate genske terapije i terapije matičnim stanicama. U budućnosti bi, zahvaljujući boljoj i lakšoj glikemijskoj kontroli te blažim nuspojavama, mogle zamijeniti standardne terapijske metode (21).

2.3. Utjecaj šećerne bolesti na parodontitis

2.3.1. Utjecaj šećerne bolesti na usnu šupljinu

Usna šupljina i ostatak tijela čine nerazdvojivo povezanu cjelinu. Nakon dugogodišnjega izoliranoga promatranja dvaju sustava moderna je medicina krenula zatvarati nastali jaz. Jedna od poluga dvosmjerna je povezanost oralnoga zdravlja s cjelokupnim. Utjecaj šećerne bolesti vidljiv je na gotovo svim organskim sustavima. Osim što uzrokuje opisane mikrovaskularne, makrovaskularne i neurološke promjene, šećerna bolest snažno djeluje i na mnoge aspekte imunosti. Kronična hiperglikemija i upala niskoga intenziteta nepovoljno djeluju na leukocitnu adherenciju, kemotaksiju, fagocitozu, baktericidnu aktivnost i odgovor na prezentiranje

antigena (22). Stoga imunosti sustav oboljelih ne može propisno odgovoriti napadu mikroba kojem je usna šupljina svakodnevno izložena. Izravna posljedica imunokompromitiranosti jest povećana prevalencija infektivnih bolesti usne šupljine oboljelih, napose oralne kandidijaze, parodontitisa i karijesa (23).

Imunosna disfunkcija samo je (manji) dio slagalice etiopatogeneze dviju infektivnih bolesti. Središnju ulogu nastanka obiju zauzima bakterijski biofilm. Međutim, osim imunosti stanica, koji su najvažniji nositelji imunosti, važan faktor obrane domaćina predstavljaju i drugi obrambeni mehanizmi poput salivacije. Salivarna funkcija neophodna je u održavanju oralnoga i sistemnoga zdravlja. Slina ima nezamjenjivu ulogu u procesima žvakanja, probave, gutanja, govora, protekcije mukoznih tkiva i remineralizacije tvrdih zubnih tkiva (23). Mehaničko ispiranje tvrdih i mekih tkiva, prisutnost važnih baktericidnih tvari (npr. lizozim, laktoferin, peroksidaza, IgA protutijela) najvažniji su faktori antimikrobne aktivnosti sline. Važna funkcija salivacije gotovo je uvijek pogođena šećernom bolesti. Pojačan oksidativni stres, upala i narušena funkcija inzulina uzrokuju destrukciju i fibrozu žljezdanoga tkiva (24). Osim uloge u opetovanim infektivnim bolestima usne šupljine poput kandidijaze, hipofunkcija žlijezda uzrok je i povećanoj prevalenciji kserostomije, subjektivnom osjećaju suhoće usta. Isto tako, povećana prevalencija karijesa u dijabetičara objašnjava se smanjenom remineralizacijom tvrdih zubnih tkiva posredovanom slinom kao nositeljem kalcijevih i fosfatnih iona (23). Šećerna je bolest kompleksna.

Mehanizmima kronične upale, imunostom i salivarnom disfunkcijom te otežanim cijeljenjem, može biti uklopiva u etiopatogenezu jednako složenih idiopatskih stanja usne šupljine, npr. oralnoga *lihena planusa*, rekurentnih aftoznih ulceracija, fisuriranoga jezika i brojnih drugih (23). Neurološka oštećenja nastala toksičnim djelovanjem glukoze na različite se načine mogu odraziti i na usnu šupljinu. Konkretni podaci izostaju pa je potrebno oprezno povezivati dijabetes s neurološkim tegobama orofacijalne regije poput parestezije, disestezije, disgeusije, neuralgije i sindroma pekućih usta. Patofiziologija neuroloških komplikacija dijabetesa pruža uvjerljiv mehanizam nastanka navedenih patoloških stanja (23). Potrebna su daljnja istraživanja koja će rasvijetliti sve dalekosežne komplikacije šećerne bolesti. Razumijevanje utjecaja šećerne bolesti na cjelokupno zdravlje svakodnevno se mijenja novim dokazima. Oni pružaju uvjerljiva objašnjenja interakcijama koja su modernoj medicini do sada bili nepoznanica.

2.3.2. Epidemiologija komorbiditeta šećerne bolesti i parodontitisa

Šećerna bolest i parodontitis kronične su multifaktorijalne bolesti čiji je zajednički etiopatogenetski nazivnik kronična upala niskoga intenziteta. Njihovi složeni putevi križaju se na mjestu upale i povezuju ih povišenom razinom upalnih medijatora, napose IL-1- β , IL-6, TNF- α , i upalnih parametara poput RANKL (engl. *receptor activator of nuclear factor kappa beta*) / osteoprotegerin omjera, razine oksidativnoga stresa i ekspresije *Toll-like* receptora (TLR) 2/4 (25). Znanstvena su istraživanja vrlo čvrstim i uvjerljivim mehanizmima povezala bolesti, stoga se može govoriti o jasno povišenom komorbiditetu šećerne bolesti i parodontitisa. Komorbiditet je postojanje dvaju ili više medicinskih stanja kod pacijenta, istovremeno ili sukcesivno (26). Europska parodontološka federacija s Međunarodnom dijabetičkom federacijom (engl. *International Diabetes Federation*, IDF) izdala je smjernice s dosadašnjim spoznajama o povezanosti, utjecaju i korelaciji ovih dviju bolesti. Prema konsenzusu, veza parodontitisa i šećerne bolesti službeno je opisana kao dvosmjerna, a iznesene epidemiološke i znanstvene spoznaje izrazile su potrebu za interdisciplinarnom suradnjom liječnika. Kada je prisutan u komorbiditetu s kroničnom bolešću bubrega, jednom od komplikacija dijabetesa, parodontitis je povezan s 22-postotnim povećanjem desetogodišnje stope smrtnosti kardiovaskularnih uzroka. Također, vezan je s 41-postotnim povećanjem desetogodišnje stope smrtnosti svih ostalih uzroka (za razliku od povećanja 16 % i 36 % u pacijenata koji boluju od kronične bolesti bubrega, ali ne i od parodontitisa). Isto tako, nekontrolirani parodontitis otežava glikemijsku kontrolu, povećava inzulinsku rezistenciju i učestalost dijabetičkih komplikacija, uključujući i mortalitet. Ohrabrujuća je informacija da terapija parodontitisa značajno snižava razinu serumskoga HbA1c, što opravdava potrebu multidisciplinarnoga pristupa (25). Dvosmjernost komorbiditeta potvrđuju znanstvene spoznaje dokazavši postojanje veze suprotnoga smjera, od dijabetesa ka parodontitisu. Upalno stanje, kakvo tvori šećerna bolest u tijelu, odražava se brojnim patološkim promjenama u usnoj šupljini. Između ostaloga, dijabetes značajno utječe na tijek i karakter parodontitisa. Povećana razina upalnih parametara i oksidativnoga stresa svojstveni su dijabetesu jer ga u tijelu inducira tzv. upala niskoga intenziteta (engl. *low grade inflammation*, LGI). „Tiha“, ali konstantna i kronična upala povećava razinu proupalnih medijatora i reaktivnih oksidativnih radikala koji su važni u ubrzanoj destrukciji parodontnoga tkiva. Iako još ne postoje studije koje jasno povezuju smanjenje upalnih medijatora s poboljšanjem parodontnoga statusa, biološka osnova ove teorije sugerira kako kontrola šećerne bolesti značajno smanjuje razinu upale u tijelu, a time

i štetan utjecaj na parodont (25). Podrobnosti ove zamršene dvosmjerne veze nisu još u potpunosti poznate i ostavljaju puno prostora pitanjima. Ipak, konsenzus daje jasne smjernice potkrijepljene uvjerljivim biološkim mehanizmima. Nalažu kako je za kontrolu parodontitisa potrebna kontrola dijabetesa, i obratno. Stoga, multidisciplinarnost u pristupu ovim bolestima postaje imperativ.

2.3.3. Upala niskoga intenziteta – križanje ili ishodište puteva?

Kompleksnost šećerne bolesti otvorila je različite pristupe u istraživanjima. Uz poznatu etiološku pozadinu s naglaskom na naslijeđe i nezdrav stil života, novije publikacije sve češće smatraju upalu niskoga intenziteta središnjim mehanizmom nastanka metaboličkih bolesti. Upala niskoga intenziteta kronična je sistemna upala karakterizirana visokim razinama cirkulirajućih proteina akutne faze upale i aktivnih inflamatornih citokina poput C-reaktivnog proteina (engl. *C-reactive protein*, CRP), TNF- α i proupalnih interleukina, npr. IL-1 β , IL-6 i IL-17. Osim toga, prisutna je i povećana infiltracija tkiva makrofagima i T-limfocitima (27). Unatoč opsežnoj infiltraciji tkiva imunskim stanicama, ovakva sistemna upala ne oštećuje niti uzrokuje gubitak funkcije infiltriranoga tkiva. To je bitna razlika u odnosu na upalu kakvu medicina poznaje okarakteriziranu simptomima *rubor, tumor, calor, dolor et functio lesia*. Budući da ne pokazuje očite simptome, u tijelu vrlo često godinama ostaje skrivena. Iz ovih je spoznaja proizašao naziv sistemske upale niskoga intenziteta koja se u stručnoj literaturi ponekad naziva meta-upalom ili subkliničkom upalom. Mehanizmi nastanka upale niskoga intenziteta još su uvijek predmet brojnih istraživanja. No, danas je dobro poznato kako su dislipidemija i hiperglikemija sigurni protagonisti nastanka. S obzirom na to da su oba stanja svojstvena šećernoj bolesti, upala niskoga intenziteta gotovo uvijek prati kliničku sliku šećerne bolesti. K tome, upala *per se* djeluje destruktivno na β -stanice Langerhansovih otočića. Uzrokuje daljnju hipoinzulinemiju koja pogoršava stanje hiperglikemije, dislipidemije i upale. Može se reći kako je šećerna bolest, iz kojeg god etiopatogenetskoga kuta promatrana, zaista *circulus vitiosus*. Jedan od ključnih rizičnih čimbenika za razvoj kronične upale i dijabetesa jest prekomjerna količina bijeloga (visceralnog) masnoga tkiva. Kada su slobodne masne kiseline (engl. *free fatty acids*, FFA) prisutne u suvišku, stanice masnoga tkiva, adipociti, prisiljeni su ih skladištiti procesima hiperplazije ili hipertrofije. Kada masno tkivo dosegne opseg koji krvna opskrba ne može pratiti, nastaju područja u kojima vladaju uvjeti hipoksije. Hipoksija, odnosno manjak

kisika, uzrokuje nekrozu adipocita. Njih potom okružuju fagociti koji, otklanjanjem ostataka mrtvih stanica, započinju stanje upale. Osim toga, lizom adipocita oslobađaju se velike količine FFA koje ulaze u proces lipidne peroksidacije. Lipidna peroksidacija oksidativni je proces kojim nastaje velika količina reaktivnih molekula, npr. superoksidni ion (O_2^-) i dušikov oksid (NO). Posljedica oksidativne eksplozije jest mobiliziranje brojnih imunskih stanica iz periferije u masno tkivo. Praćeno je značajno povišenom razinom proupalnih medijatora, TNF- α i leptina, a redukcijom antiupalnih tvari poput IL-10 i adiponektina. Akumulacijom staničnoga stresa uzrokovanog hipoksijom i hiperoksidacijom nastaju funkcionalne pogreške u kodiranju proteina unutar adipocita koji putem NLRP3 (engl. *NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3*) izvršnoga kompleksa vode u autofagiju i apoptozu stanica (27). Apoptoza stanica je, čini se, točka kulminacije svih štetnih procesa i glavni izvor upale niskoga intenziteta u masnom tkivu. Histološki promatrano, glavni posrednici upale niskoga intenziteta su makrofagi i citotoksični limfociti T. Rastući broj dokaza ukazuje kako masno tkivo ima povišenu ekspresiju kemokina koji uzrokuju kemotaksiju makrofaga, posebice MCP-1 (engl. *macrophage chemo – attractive protein*), MIF-1 (engl. *macrophage inhibitory factor*) i CCL5 (engl. *chemokine (C-C motif) ligand 5*, CCL5), poznatiji kao RANTES (engl. *regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*). Cirkulirajući kemokini i makrofagi medijatori su djelovanja masnoga tkiva, ne samo autokrino i parakrino nego i endokrino (27). Na taj način upala primarno inducirana u masnom tkivom djeluje i na udaljena tkiva, posebno ona ovisna o inzulinu – jetru i mišiće.

2.3.4. Os AGE – RAGE

Već su spomenuti brojni putevi kojima glukoza, najvažniji supstrat u organizmu, djeluje toksično. Jedan od njih je neenzimska glikolizacija čiji su krajnji proizvodi AGE produkti. Neenzimska glikolizacija u potpunosti ovisi o koncentraciji glukoze u plazmi. Koncentracija raste zbog hipoinzulinemije i nemogućnosti iskorištavanja cirkulirajuće glukoze pa su velike količine glukoze raspoložive u plazmi. Zbog visoka afiniteta vezanja za aminokiseline slobodna glukoza veže se za proteine plazme i stvara krajnje produkte glikolizacije, AGE produkte (engl. *Advanced glycation end products*). Oni su začetnici mnogih štetnih reakcija. AGE produkti obitelj su spojeva heterogene kemijske prirode koji nastaju neenzimatskom reakcijom reducirajućih šećera i proteina, lipida ili nukleinskih kiselina. Najvećim dijelom nastaju

vezanjem primarne ili sekundarne amino skupine proteina i karbonilne skupine reducirajućih šećera u *Maillard* reakciji. Najvažniji predstavnik endogeno stvorenih AGE produkata u kontekstu dijabetesa jest metilglioksal. No, tijelo je svakodnevno izloženo utjecaju brojnih egzogenih AGE produkata u najvećoj mjeri dospjelih hranom. Deseci AGE produkata dobro su istraženi i poznati, ali za veći broj nastanak i djelovanje nisu u potpunosti otkriveni (28). Neki mehanizmi kojima AGE produkti djeluju, npr. vezanje za stanične receptore AGE produkata (engl. *Receptor for advanced glycation end-products*, RAGE) i glikolizacija serumskih proteina, godinama su predmet istraživanja zbog njihove važne uloge u patogenezi metaboličkih bolesti. Na temelju toga danas ih se lako povezuje s mnogim metaboličkim bolestima. Važan put štetnoga djelovanja AGE produkata jest interakcija sa staničnim receptorima za AGE produkte - RAGE. RAGE je opisan kao više ligandski receptor iz skupine imunoglobulina pronađen na stanicama glatkoga mišića, makrofagima, endotelnim stanicama i astrocitima (29). Ističe se njegova sposobnost prepoznavanja niza ligandskih struktura zahvaljujući identificiranju trodimenzionalne strukture molekula umjesto prepoznavanja specifičnih aminokiselina. Često se opisuje kao receptor koji prepoznaje obrasce, a ne specifične molekule, što proširuje popis kompatibilnih liganada (30). Receptor čini pet domena, tri izvanstanične i dvije unutarstanične. Na izvanstaničnom dijelu membrane su V-tipovi imunoglobulina odgovorni za vezanje liganda i dva sporedna C-tipa imunoglobulina. Četvrta je domena zadužena za sidrenje receptora u staničnoj membrani i komunikaciju s petom domenom koja inicira unutarstanične signale (29). Na određenim stanicama, primarno makrofagima i endotelnim stanicama, ekspresija i djelovanje RAGE povećani su u stanjima dijabetesa i upale kakvu uzrokuje parodontitis. Pojačana interakcija kompleksa AGE/RAGE započinje kaskadu nekontrolirane imunološke reakcije. Karakterizira ju prekomjerna imobilizacija imunskih stanica i opsežni oksidativni stres.

2.3.5. AGE produkti i oksidativni stres

U stanju kronične hiperglikemije perzistentno povećana razina AGE produkata interakcijom s RAGE započinje mnoštvo štetnih reakcija. One ometaju homeostazu staničnih procesa. Signali stvoreni AGE/RAGE aktivacijom prenose se u unutrašnjost stanice gdje započinje proizvodnja disregulatornih kompleksa, npr. JNK (engl. *c-Jun N-terminal kinase*), NF- κ B (engl. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) i NLRP3 inflamosomi. Inflamosomi su

multiproteinski oligomeri koji na prijeteći podražaj pokreću unutarstanične upalne kaskade (31). Za dijabetes i parodontitis NLRP3 je jedan od važnijih inflamosoma. Jednom stvoreni disregulatorni enzimi aktivacijom NADPH (engl. *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) oksidaze uzrokuju povećano stvaranje reaktivnih kisikovih spojeva. Primarno nastaju peroksid i superoksid koji su odgovorni za oksidacijski stres (30). Štetni spojevi vrlo brzo nadilaze kapacitet antioksidativnih enzima i tvari poput superoksid dismutaze i katalaze. Oni uzrokuju oksidativni stres na endoplazmatskom retikulumu. Oštećenje endoplazmatskoga retikuluma veže disfunkciju mitohondrija, organela koji proizvodnjom reduktaza kontrolira količinu reaktivnih kisikovih spojeva. Poremećaj mitohondrijske aktivnosti povećava razinu JNK i NF- κ B enzima, što zatvara začarani krug oksidativnoga stresa i hiperglikemije.

2.3.6. AGE produkti i imunski sustav

U kontekstu nastanka parodontitisa, uz biofilm, neophodno je spomenuti obrambeni sustav domaćina. Imunosni sustav, zadužen za obranu tijela od štetnih endogenih i egzogenih antigena, dijeli se na prirođenu i stečenu imunost. Prirođena imunost prva je linija obrane organizma. Rapidno i nespecifično odgovara na gotovo sve antigene koji ulaze u organizam, čak i bez prethodnoga susreta s njima. S druge strane, stečena imunost djeluje specifično protiv točno određenih antigena, ali tek nakon prethodnoga susreta s njima.

Imunosni je sustav visokokompleksan sustav kojega moduliraju mnogobrojni mehanizmi. Putem RAGE, koji pokazuju visoku ekspresiju na imunskim stanicama, i AGE su produkti važni modulatori imunskog odgovora (32). Makrofagi posjeduju posebnu skupinu membranskih receptora koji prepoznaju vanjske i unutarnje podražaje kao začetnike upale. Nazivaju se PRRs (engl. *pattern recognition receptors*) i dijele se prema mogućnosti prepoznavanja tvari koje otpuštaju patogeni mikroorganizmi, PAMP (engl. *pathogen – associated molecular patterns*), i tvari koje nastaju tkivnim oštećenjem, DAMP (engl. *damage – associated molecular patterns*). Interakcija PPR i DAMP ili PAMP rapidno odgovara na infekciju ili oštećenje tkiva aktivacijom upalnoga odgovora. Unutar vrlo raznolike skupine PRRs, u kontekstu upale niskoga intenziteta, najbolje opisanu i istraženu skupinu čine *toll – like* receptori (TLR). Prema dosadašnjim saznanjima TLR-1, 2, 4 i 6 receptore, osim DAMP, mogu aktivirati AGE produkti nastali uslijed hiperglikemije i FFA uslijed dislipidemije, i tako pojačavati upalni odgovor stanica (27).

Štetna glikacija funkcionalnih proteina posebno utječe na IgG imunoglobuline. Imunoglobulini, kompleksni cirkulirajući proteini s četiri N-terminalna aminokiselinska kraja, predstavljaju metu vezanja reducirajućih šećera. Fc i Fab fragmenti IgG antitijela važne su komponente zadužene za prepoznavanje antigena. Kada se molekula glukoze veže za fragmente, nastaju značajne strukturalne promjene imunoglobulina koje miniraju aktivnosti antitijela prepoznavanjem antigena (29). IgG antitijela čine 75 % svih imunoglobulina u serumu, stoga njihova glikacija predstavlja udar na cjelokupnu imunost.

2.3.7. AGE produkti, fibroblasti, kolagen i cijeljenje

In Vitro i *In Vivo* istraživanja povezala su AGE produkte s funkcijom fibroblasta stvaranjem kolagena i cijeljenjem. Dobro istražena skupina fibroblasta jesu humani gingivni fibroblasti (engl. *human gingival fibroblasts*, HGF) koji u međudjelovanju parodontitisa i dijabetesa imaju važnu ulogu. HGF su stanice koje sintezom i remodelacijom ekstracelularnoga matriksa održavaju integritet i strukturu tkiva. Osim toga, bitne su i u moduliranju upalnoga odgovora parodonta (33). *In Vitro* istraživanja koja oponašaju uvjete hiperglikemije, gdje suficit AGE produkata ometa normalnu funkciju parodontnih stanica, pokazala su supresivnu transkripciju kolagena tipa I i III u prisutnosti AGE produkata. Glikolizacija fibronektina, glikoproteina koji je važan posrednik interakcije kolagena i stanica, reducira adhezije stanica na kolagen. On je svojevrsna nit vodilja tijekom migriranja stanica ekstracelularnim matriksom (34). Nadalje, administracijom D-glukoze, reducirajućeg šećera koji uzrokuje nastanak AGE produkata, povećala se stopa apoptoze fibroblasta. Takav slijed može biti uzrokovan povišenom razinom oksidativnoga stresa koji nastaje aktivacijom puta posredovanoga NF- κ B i JNK enzimima. Osim toga, zabilježena je povećana ekspresija i sinteza važnih proupalnih citokina (IL-6 i IL-1 β) te ekspresija RAGE na staničnoj membrani fibroblasta (34). *In Vivo* istraživanja pokazala su identične rezultate onima *In Vitro*. U suficitu AGE produkata povećavaju se sekrecija i ekspresija proupalnih tvari poput IL-6, IL-1 β i IL-17 te aktivacija NF- κ B i JNK puta nastanka reaktivnih kisikovih spojeva. Osim toga, otkrivena je važna poveznica između AGE produkata i matriksnih metaloproteinaza (MMP). MMP su obitelj o cinku ovisnih endopeptidaza, enzima koji sudjeluju u razgradnim, remodelacijskim procesima ekstracelularnoga matriksa (35). Njihova aktivnost strogo je regulirana inhibitorima poput TIMP-a. Kada regulacija zakaže, destruiira se upaljeno parodontno tkivo. *In Vivo* istraživanja na rezus majmunima otkrila su

doprinos povišene razine AGE produkata opsežnoj destrukciji parodonta povećavanjem stope apoptoze fibroblasta i stimuliranjem sekrecije MMP-1 (36). Slične rezultate pokazalo je *In Vitro* istraživanje tretiranja stanica AGE bovinim serumskim produktima. Nakon administracije AGE bovinih produkata u kulturi stanica značajno se povećala razina MMP-9 i MMP-2 (37). Iako su potrebna daljnja *In Vivo* istraživanja, saznanja iz laboratorijskih pokusa temelj su poveznici hiperglikemije i metabolizma kolagena.

Najuvjerljivije i najbolje istraženo objašnjenje štetnoga djelovanja AGE produkata na proteine, uključujući i kolagen, ireverzibilno je oštećenje strukture i funkcije proteina stvaranjem intermolekularnih i intramolekularnih unakrsnih veza (engl. *crosslinks*). AGE molekule imaju visok afinitet stvaranja unakrsnih veza međusobno i s proteinima dugoga životnoga vijeka. Unakrsne su veze kovalentne veze koje inaktiviraju biološki aktivne forme proteina i enzima koji postaju otporni na proteolitičku digestiju i remodelaciju tkiva. Osim što predstavljaju potencijalno katalitičko mjesto za stvaranje ROS produkata, pokreću upalne signalne puteve i značajno remete pravilnu organizaciju strukturnih proteina (30). Akumulacija unakrsnih veza u dugoživućim proteinima poput kolagena i elastina povezana je s povećanom krutosti arterijskih stijenki, disfunkcijom endotelnih stanica i remećenjem interakcija unutar ekstracelularnoga matriksa (30). Kada je riječ o parodontu, posebno je važan utjecaj AGE produkata na funkciju fibronektina i kolagena tipa I, dva važna faktora parodontnoga cijeljenja. Glikolizirani AGE produktima, primarno MG-om, fibronektin i kolagen tipa I pokazuju znatno manju mogućnosti prijenosa i vezanja stanica, napose HGF i humanih stanica parodontnoga ligamenta (engl. *human periodontal ligament cell, HPDL*) (38). Time se onemogućava kretanje bitnih stanica tijekom parodontnoga cijeljenja ekstracelularnim matriksom. S obzirom na to da su poznati brojni utjecaji hiperglikemija putem AGE molekula na fibroblaste i metabolizam kolagena, te postoje još neotkriveni, može se reći kako šećerna bolest neupitno pridonosi otežanom parodontnom cijeljenju i kontroli bolesti.

2.3.8. AGE produkti i gubitak koštanoga tkiva

Tijek parodontne bolesti oboljelima od dijabetesa značajno je pogoršan AGE produktima koji ometaju pravilan metabolizam kosti. Upala inducirana parodontopatogenima uzrokuje pretjerani upalni odgovor, a u konačnici zahvaća kost i dovodi do gubitka zuba. AGE produkti dodatno rasplamsavaju upalu u području parodonta i, pojačanom ekspresijom tvari supresivno

djelujući na osteoblaste, negativno utječu na metabolizam kosti.

Štetno djelovanje na potpornu kost AGE molekule najviše ostvaraju pojačanom ekspresijom sklerostina i inhibicijom alkalne fosfataze. Sklerostin je glikoprotein, poglavito izražen na osteocitima, koji inhibicijom diferencijacije osteoblasta iz mezenhimalnih stanica negativno djeluje na metabolizam kosti. Na taj se način smanjuje raspoloživi „bazen“ stanica osteoblastične sposobnosti (39,40). Time se relativno povećavaju osteoklasti koji uzrokuju negativnu bilancu koštanoga metabolizma. AGE produkti pojačavaju ekspresiju sklerostina na osteocitima parodonta i reduciraju regenerativni potencijal kosti. Na miševima induciranim šećernom bolesti dokazan je značajan rast stope resorpcije kosti na sklerostin pozitivnim mjestima. Rezultati sugeriraju kako hiperglikemija ekspresijom sklerostina ubrzava progresiju parodontne bolesti inhibicijom koštane sinteze i remodelacije (39).

Alkalna je fosfataza (engl. *alkaline phosphatase*, ALP) metaloenzim koji je važan u mineralizaciji koštanih tkiva povećavajući lokalne razine fosfata i snižavajući razine inhibitora mineralizacije, npr. pirofosfata. Najviše je zastupljen na membrani stanica kosti i hrskavice kao enzim sastavljen od više glikoproteinskih izoenzima (41). U prisutnosti visoke koncentracije AGE produkata aktivnost ALP-a značajno inhibira i smanjuje broj mineralizacijskih jezgra u strukturi kosti, što rezultira smanjenom kvalitetom i sposobnošću obrane koštanih struktura (39).

2.4. Utjecaj parodontitisa na šećernu bolest

2.4.1. Mehanizmi kojima parodontitis utječe na šećernu bolest

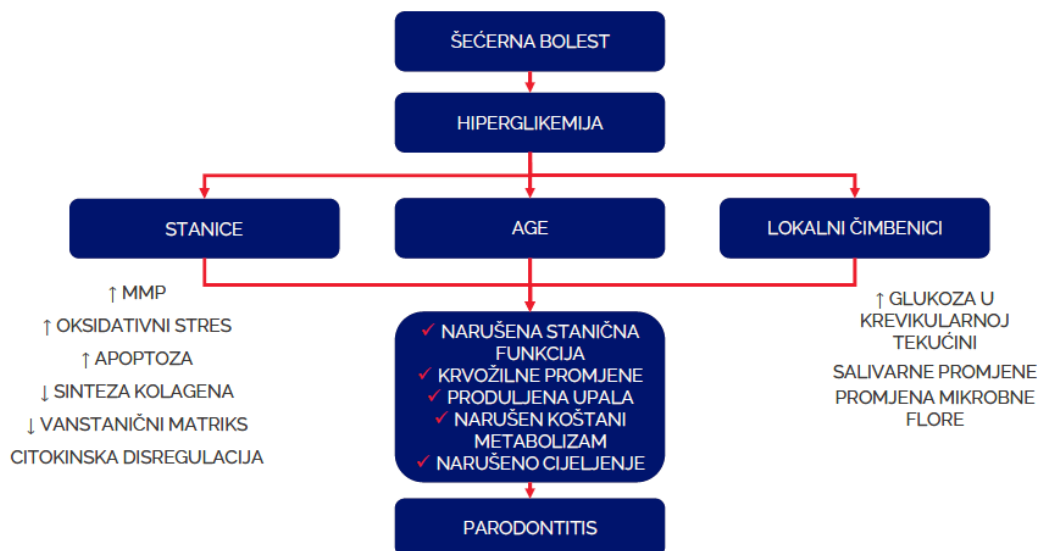
Poseban naglasak povezivanja parodontitisa i šećerne bolesti je na dvosmjernom karakteru. Opisanim mehanizmima šećerna bolest snažno djeluje na parodontitis. Jednako tako, parodontitis može modulirati tijek i odgovor pojedinca na terapiju šećerne bolesti.

Parodontitis je kronična multifaktorijalna bolest koja predmnijeva postojanje upale uzrokovane biofilmom. Iako krucijalna u nastanku, upala je tek dio kompleksnoga napredovanja bolesti u kojem ulogu imaju imunوسي sustav, genetska predispozicija i životne navike pojedinca. Porastom broja i patogenosti bakterija unutar plaka te apikalnom migracijom spojnoga epitela, u pravilu, povećava se intenzitet upale u području parodonta (42). Upalni je odgovor nezamjenjiv saveznik u obrani od patogena. Nekontroliran uzrokuje posljedice poput

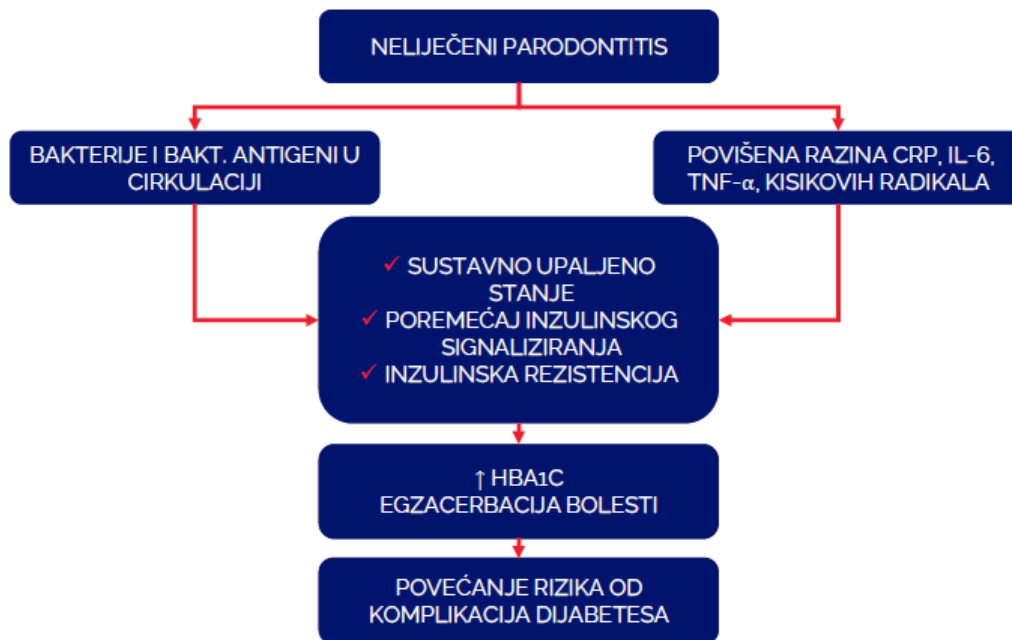
ireverzibilne destrukcije potpornoga tkiva zuba. Površina upalom zahvaćenoga parodontnoga tkiva, PISA (engl. *periodontal inflamed surface area*), predstavlja krvareći epitel džepa. Njime se kvantificira površina upaljenoga tkiva (43). Ovisno o težini parodontitisa varira između 8 i 40 cm², što odgovara površini ljudskoga dlana (42).

Upalno stanje parodonta karakterizirano je opsežnom vazodilatacijom i povećanom permeabilnosti krvnih žila epitela džepa. Krvne su žile za upalne medijatore i bakterijske produkte permeabilna barijera koja čini direktan put ulaska u sistemnu cirkulaciju. Tim se putem kreću lokalno proizvedeni proupalni medijatori poput IL-1, IL-6, TNF- α i PGE-2 koji mogu imati utjecaj na udaljene organe. U prilog tome, usporedno s pojedincima zdravoga parodonta, pacijenti s parodontitisom imaju značajno povišene razine cirkulirajućih upalnih medijatora, bijelih krvnih stanica i CRP-a (44). Posebnu pozornost utjecaja parodontne upale na sistemno zdravlje izazvao je GDM, dijabetes koji se prvi put pojavljuje u trudnoći i obično nakon nje nestaje. On pokazuje dvojaku vezu s parodontitisom, indirektnu i direktnu. U indirektnoj vezi parodontitis je kao začetnik upale niskoga intenziteta uzročnik GDM-a. Direktna veza predstavlja put kojim parodontopatogeni i njihovi produkti permeabilnim spojnim epitelom mogu biti placentom diseminirani sve do ploda. Oba puta uvjerljivo objašnjavaju povećane incidencije GDM-a, preeklampsije, prijevremeni porod i niske porođajne mase novorođenčeta majki oboljelih od parodontitisa (45). Poznati su mehanizmi urodili hipotezom da lokalna parodontna upala zaista može rasplamsati sistemnu upalu niskoga intenziteta i, *vice versa*, sistemna upala niskoga intenziteta može negativno utjecati na parodontno zdravlje (42). Iako je o djelovanju parodontitisa na sistemno zdravlje značajno manje saznanja nego obratno, ona su uklopiva u premisu o utjecaju parodontitisa na dijabetes. Povišene razine cirkulirajućega TNF- α uslijed parodontne upale čvrstim su dokazima povezane s direktnim djelovanjem na nastanak inzulinske rezistencije. Naime, TNF- α uzrokuje fosforilaciju serinskoga ogranka inzulina čime ga pretvara u inaktivan oblik koji se zbog promjene konfiguracije ne može uključiti u fiziološki put iskorištavanja glukoze (46). Teorije o utjecaju parodontitisa na dijabetes potvrđuju epidemiološka istraživanja među pojedincima indijanske zajednice rijeke Gila. Na početku istraživanja teški oblik parodontitisa povezan je s povećanim rizikom od loše glikemijske kontrole (HbA1c > 9,0 %), što sugerira kako nekontrolirani parodontitis otežava kontrolu dijabetesa. Nadalje, brojna istraživanja potvrđuju povezanost slučajeva teškoga parodontitisa s povećanom prevalencijom i težinom dijabetičkih komplikacija. Pojedincima koji boluju od dijabetesa i parodontitisa incidencija makroalbuminurije i bubrežne bolesti zadnjega stadija raste dva do tri puta. Rizik od

kardiorenalnoga mortaliteta povećava se tri puta u odnosu na pojedince oboljele samo od dijabetesa (44).



Slika 1. Utjecaj šećerne bolesti na nastanak parodontitisa



Slika 2. Utjecaj neliječenoga parodontitisa na šećernu bolest

2.5. Klinički slučajevi

2.5.1. Slučaj 1, GDM

Pacijentica s GDM-om, 35 godina, multipara u 3. tromjesečju. Generalizirani parodontitis stadij III, razred C.



Slika 3. Intraoralni prikaz stanja pacijentice s GDM-om. *Ljubaznošću dr. sc. Larise Musić.*

2.5.2. Slučaj 2, T1DM

Pacijent s T1DM-om, 24 godine pri prvom pregledu, terapija inzulinom od djetinjstva. Dugotrajno veoma loša glikemijska kontrola (HbA1c oko 13 %). *Dentalni fobičar* koji godinama nije bio kod stomatologa, loša higijena. Dijagnosticiran početni parodontitis (stadij I, razred C). Veoma loše stanje tvrdih zubnih tkiva uslijed konstantno povišene razine šećera koja pogoduje razvoju kariogenih bakterija, primarno *Strepp. Mutansa*.



Slika 4. Kontinuirano propadanje denticije uzrokovano visokom koncentracijom šećera koja pogoduje razvoju kariogenih bakterija. *Ljubaznošću dr. sc. Larise Musić.*

2.5.3. Slučaj 3, T2DM

Pacijentica s T2DM-om, 40 godina, dolazi zbog povlačenja gingive na 31 i 41, apsces 47. Glikemijska kontrola nije optimalna, HbA1c varira od 6,8 % do 8,9 % unazad godine dana.



Slika 5. Intraoralni prikaz stanja s nekontroliranim T2DM. *Ljubaznošću dr. sc. Larise Musić.*

Povišene razine proupalnih tvari koje potječu iz upale parodonta potencijalni su nositelji progrediranja parodontne upale u sistemnu. Jednako tako, upalno stanje inducirano šećernom bolesti mogući je modulator tijeka parodontitisa. Slijedom toga, parodontno zdravlje važan je čimbenik u kontroli ne samo (i jedino) šećerne bolesti nego i sistemnog zdravlja. Glikemijska kontrola osnovna je terapija šećerne bolesti. Iako je uglavnom uvjetovana administracijom antidijabetika, ovisna je o brojnim drugim čimbenicima vezanim za životne navike pojedinca. Jedna od njih je i oralna higijena. S dalekosežnim posljedicama opisanim do sada oralna higijena nezaobilazna je u brizi o cjelokupnom zdravlju. Velik broj dokaza pokazuje kako liječenje parodontitisa daje pozitivne rezultate na glikemijsku kontrolu. Usporedno s pojedincima nesaniranoga parodontitisa, skupina liječenih pacijenata pokazuje smanjenje HbA1c za 0,40 % (47). S obzirom na to da postoje snažni dokazi utjecaja parodontnoga zdravlja u kontroli dijabetesa te rapidni rast prevalencije i incidencije obiju bolesti, doktori dentalne medicine važna su karika u interdisciplinarnom pristupu pacijentima oboljelima od šećerne bolesti i parodontitisa. Stoga doktori moraju biti primjereno educirani o komeadžmentu ovih dviju bolesti i saniranju posljedica na usnoj šupljini. Iako parodontitis, suprotno javnom mišljenju, nije recept za gubitak zubi, zbog loše kontrole bolesti tako najčešće završava. Posljedice bezubosti danas se sve češće saniraju interdisciplinarnom implantoprotetskom terapijom koja iziskuje poseban oprez oboljelima od šećerne bolesti. Kompleksnim djelovanjem dijabetesa na metabolizam kosti, kolagena i cijeljenja, istraživanja su ga povezala s negativnom stopom uspjeha implantata (48). Uzimajući u obzir navedeno, jasno je da dijabetičari predstavljaju visokorizičnu skupinu pacijenata za implantoprotetsku terapiju.

Medicina modernoga doba sve se više posvećuje povezivanju bolesti koje su godinama promatrane potpuno neovisno. Time se zatvara stvoreni jaz između medicine i stomatologije. Najsnažnija poluga povezivanja oralnoga zdravlja i sustavnih bolesti jest između parodontitisa, aterosklerotskih promjena i šećerne bolesti. Posebno je uvjerljiva dvosmjerna veza parodontitisa i šećerne bolesti. Snažni dokazi pozitivnoga utjecaja inicijalne parodontološke terapije na glikemijsku kontrolu otvorili su vrata interdisciplinarnom pristupu objema bolestima. Ukazali su i na važnost primjerene razine svijesti i znanja doktora dentalne medicine o kompleksnom liječenju pacijenata oboljelih od dijabetesa. Neizostavan je dio terapije edukacija pacijenta koja je, zapravo, najbolja prevencija bilo koje bolesti.

5. LITERATURA

1. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018;89(173–182).
2. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. Global Burden of Severe Periodontitis in 1990–2010: A Systematic Review and Meta-regression. *J Dent Res.* 2014;93(11):1045–53.
3. Frencken JE, Sharma P, Stenhouse L, Green D, Lavery D, Dietrich T. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis – a comprehensive review. *J Clin Periodontol.* 2017;44(S18):S94–105.
4. Navarro-Sanchez AB, 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(10):835–43.
5. Guthrie RA, Guthrie DW. Pathophysiology of Diabetes Mellitus: *Crit Care Nurs Q.* 2004;27(2):113–25.
6. Mekala KC, Bertoni AG. Epidemiology of diabetes mellitus. In: *Transplantation, Bioengineering, and Regeneration of the Endocrine Pancreas [Internet].* Amsterdam: Elsevier; 2020 [cited 2024 Jul 29]. p. 49–58. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128148334000046>
7. Løe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1992;16(1):329–34.
8. Michaud DS, Fu Z, Shi J, Chung M. Periodontal Disease, Tooth Loss, and Cancer Risk. *Epidemiol Rev.* 2017;39(1):49–58.
9. Lindhe J, Klaus N, editors. *Klinička parodontologija i implantologija.* 5th ed. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2010.
10. Løe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental Gingivitis in Man. *J Periodontol.* 1965;36(3):177–87.

11. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest J Tech Methods Pathol.* 1973;34(3):235–49.
12. Rateitschak KH, Wolf HF, Rateitschak-Pluess E. *Parodontologija: Stomatološki atlas.* Jastrebarsko: Naklada Slap; 2009.
13. Sanz M, Herrera D, Kerschull M, Chapple I, Jepsen S, Berglundh T, et al. Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol.* 2020;47(S22):4–60.
14. King H, Aubert RE, Herman WH. Global Burden of Diabetes, 1995–2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care.* 1998;21(9):1414–31.
15. Taylor SI, Accili D, Imai Y. Insulin Resistance or Insulin Deficiency: Which Is the Primary Cause of NIDDM? *Diabetes.* 1994;43(6):735–40.
16. Kulski JK, Shiina T, Dijkstra JM. Genomic Diversity of the Major Histocompatibility Complex in Health and Disease. *Cells.* 2019;8(10):1270.
17. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *Can Med Assoc J.* 2006;175(2):165–70.
18. Kyvik KO, Green A, Beck-Nielsen H. Concordance rates of insulin dependent diabetes mellitus: a population based study of young Danish twins. *BMJ.* 1995;311(7010):913–7.
19. Wondmkun YT. Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2020;Volume 13:3611–6.
20. Zhang MH, Cao YX, Wu LG, Guo N, Hou BJ, Sun LJ, et al. Association of plasma free fatty acids levels with the presence and severity of coronary and carotid atherosclerotic plaque in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):156.
21. Tan SY, Mei Wong JL, Sim YJ, Wong SS, Mohamed Elhassan SA, Tan SH, et al. Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2019;13(1):364–72.

22. Kudiyirickal MG, Pappachan JM. Diabetes mellitus and oral health. *Endocrine*. 2015;49(1):27–34.
23. Leite RS, Marlow NM, Fernandes JK, Hermayer K. Oral Health and Type 2 Diabetes. *Am J Med Sci*. 2013;345(4):271–3.
24. Ittichaicharoen J, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Is salivary gland function altered in noninsulin-dependent diabetes mellitus and obesity–insulin resistance? *Arch Oral Biol*. 2016;64:61–71.
25. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2018;45(2):138–49.
26. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining Comorbidity: Implications for Understanding Health and Health Services. *Ann Fam Med*. 2009;7(4):357–63.
27. León-Pedroza JI, González-Tapia LA, Del Olmo-Gil E, Castellanos-Rodríguez D, Escobedo G, González-Chávez A. Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: From the molecular evidence to the clinical practice. *Cir Cir*. 2015;83(6):543–51.
28. Prasad C, Davis KE, Imrhan V, Juma S, Vijayagopal P. Advanced Glycation End Products and Risks for Chronic Diseases: Intervening Through Lifestyle Modification. *Am J Lifestyle Med*. 2019;13(4):384–404.
29. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2014;18(1):1.
30. Khalid M, Petroianu G, Adem A. Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus: Mechanisms and Perspectives. *Biomolecules*. 2022;12(4):542.

31. Dai J, Chen H, Chai Y. Advanced Glycation End Products (AGEs) Induce Apoptosis of Fibroblasts by Activation of NLRP3 Inflammasome via Reactive Oxygen Species (ROS) Signaling Pathway. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2019;25:7499–508.
32. Leerach N, Harashima A, Munesue S, Kimura K, Oshima Y, Goto H, et al. Glycation reaction and the role of the receptor for advanced glycation end-products in immunity and social behavior. *Glycoconj J.* 2021;38(3):303–10.
33. Wielento A, Lagosz-Cwik KB, Potempa J, Grabiec AM. The Role of Gingival Fibroblasts in the Pathogenesis of Periodontitis. *J Dent Res.* 2023;102(5):489–96.
34. Plemmenos G, Piperi C. Pathogenic Molecular Mechanisms in Periodontitis and Peri-Implantitis: Role of Advanced Glycation End Products. *Life Basel Switz.* 2022;12(2):218.
35. Luchian I, Goriuc A, Sandu D, Covasa M. The Role of Matrix Metalloproteinases (MMP-8, MMP-9, MMP-13) in Periodontal and Peri-Implant Pathological Processes. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1806.
36. Jiang H, Li Y, Ye C, Wu W, Liao G, Lu Y, et al. EB 2017 Article: Changes in advanced glycation end products, beta-defensin-3, and interleukin-17 during diabetic periodontitis development in rhesus monkeys. *Exp Biol Med Maywood NJ.* 2018;243(8):684–94.
37. Li W, Ling W, Teng X, Quan C, Cai S, Hu S. Effect of advanced glycation end products, extracellular matrix metalloproteinase inducer and matrix metalloproteinases on type-I collagen metabolism. *Biomed Rep.* 2016;4(6):691–3.
38. Murillo J, Wang Y, Xu X, Klebe RJ, Chen Z, Zardeneta G, et al. Advanced Glycation of Type I Collagen and Fibronectin Modifies Periodontal Cell Behavior. *J Periodontol.* 2008;79(11):2190–9.
39. Sakamoto E, Kido J ichi, Takagi R, Inagaki Y, Naruishi K, Nagata T, et al. Advanced glycation end-product 2 and Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide increase sclerostin expression in mouse osteocyte-like cells. *Bone.* 2019;122:22–30.
40. Vasiliadis ES, Evangelopoulos DS, Kaspiris A, Benetos IS, Vlachos C, Pneumaticos SG. The Role of Sclerostin in Bone Diseases. *J Clin Med.* 2022;11(3):806.

41. Vimalraj S. Alkaline phosphatase: Structure, expression and its function in bone mineralization. *Gene*. 2020;754:144855.
42. Cecoro G, Annunziata M, Iuorio MT, Nastri L, Guida L. Periodontitis, Low-Grade Inflammation and Systemic Health: A Scoping Review. *Medicina (Mex)*. 2020;56(6):272.
43. Nesse W, Abbas F, Van Der Ploeg I, Spijkervet FKL, Dijkstra PU, Vissink A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontol*. 2008;35(8):668–73.
44. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2012;55(1):21–31.
45. Bendek MJ, Canedo-Marroquín G, Realini O, Retamal IN, Hernández M, Hoare A, et al. Periodontitis and Gestational Diabetes Mellitus: A Potential Inflammatory Vicious Cycle. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11831.
46. Hotamisligil G. Mechanisms of TNF- α -induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009;107(02):119–25.
47. Teeuw WJ, Gerdes VEA, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33(2):421–7.
48. Al Ansari Y, Shahwan H, Chrcanovic BR. Diabetes Mellitus and Dental Implants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mater Basel Switz*. 2022;15(9):3227.

Ana Đerek rođena je 5. srpnja 2000. godine u Slavnskome Brodu. Pohađala je Osnovnu školu Ivana Mažuranića u Sibirju. Nakon završene Klasične gimnazije fra Marijana Lanosovića upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2018. godine. Tijekom studiranja aktivna je članica Studentske sekcije za parodontologiju i sudjeluje u organizaciji 5., 6. i 7. simpozija studenata dentalne medicine. Pod mentorstvom dr. sc. Bernarda Jankovića, prof. osvaja prvo mjesto na regionalnoj razini *Global Clinical Case Contest* i predstavlja klinički slučaj na svjetskoj završnici u Konstanzu. Tijekom studiranja aktivno se bavi sportom i nastupa za Stomatološki fakultet Zagreb u rukometu i veslanju.