

Čimbenici rizika za parodontnu bolest

Lela, Tina

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:127:194946>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-07-03**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Tina Lela

ČIMBENICI RIZIKA ZA PARODONTNU BOLEST

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2020.

Rad je ostvaren na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za parodontologiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Ana Badovinac

Lektor hrvatskog jezika: mag. educ. philol. croat. et mag. educ. philol. angl. Barbara Kružić

Lektor engleskog jezika: mag. educ. philol. croat. et mag. educ. philol. angl. Barbara Kružić

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 44 stranica

0 tablica

1 slika

1 CD

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

Od srca zahvaljujem dragoj mentorici doc. dr. sc. Ani Badovinac na savjetima i pomoći pri izradi ovoga diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji što su mi omogućili školovanje, pružali mi podršku i vjerovali u mene. Zahvaljujem svojim prijateljima uz koje bi se izdržalo još mnogo ovakvih godina studiranja. I hvala Borni za vođenje bitki s *Microsoft Wordom*.

Diplomski rad posvećujem mami koja još uvijek misli da se dan prije ispita ne može ništa naučiti. Ostani uvijek moja sigurna luka.

ČIMBENICI RIZIKA ZA PARODONTNU BOLEST

Sažetak

Parodontna bolest nastaje kao rezultat međudjelovanja zubnog plaka i čimbenika domaćina. Za nastanak zubnog plaka odgovorni su patogeni mikroorganizmi, a na njih utječe prije svega loša oralna higijena, retentivni čimbenici plaka (retentivna mjesta plaka, kserostomija) te način prehrane (mekana, ljepljiva hrana, ugljikohidrati). Čimbenici rizika mijenjaju reakciju organizma, odnosno odgovor domaćina u slučaju infekcije izazvane bakterijama. Klinička slika, tijek parodontitisa i odgovor na terapiju razlikuju se kod svakog pojedinca upravo zbog različitih čimbenika rizika koji su kod njega prisutni. Genetski određen imunološki status pojedinca, njegova etnička pripadnost, spol i dob nepromjenjivi su, nemodificirajući čimbenici, ali su nam korisni u predviđanju bolesti. S druge strane utjecaj sistemske bolesti na tkiva usne šupljine možemo donekle mijenjati prevencijom ili pravilnim liječenjem te primarne bolesti. U tu skupinu ubrajaju se dijabetes, pretilost i metabolički sindrom, osteoporoza te reumatoidni artritis. Nadalje, loša prehrana s posljedičnim nedostatkom bitnih nutrijenata ili pak prekomjerna prehrana uz nedostatak fizičke aktivnosti također slabi imunitet. Pušenje se danas smatra jednim od vodećih rizičnih čimbenika što se tiče parodontitisa, dok su o učinku alkohola potrebna daljnja istraživanja. I naravno, kao modificirajući čimbenik u posljednje se vrijeme ističe i stres. Stres povećava proinflammatorne tvari te time slabi imunitet, ali isto tako svojim utjecajem na psihi dovodi do nedovoljne opće svijesti o zdravlju, uključujući oralnu higijenu koja je važan čimbenik u razvoju parodontitisa. Međusobna povezanost svih navedenih rizičnih čimbenika potvrđuje da je parodontitis uistinu multifaktorska bolest, a njihovim otkrivanjem postoji mogućnost njezine modulacije i uspješnijeg liječenja.

Ključne riječi: parodontna bolest, genetika, dijabetes, pušenje, bakterije

RISK FACTORS FOR PERIODONTAL DISEASE

Summary

Periodontal disease occurs as a result of the interaction of dental plaque and host factors. Pathogenic microorganisms are responsible for the formation of the dental plaque, and they are primarily affected by insufficient oral hygiene, retentive plaque factors (retentive plaque sites, xerostomia) and diet (soft, sticky food, carbohydrates). Risk factors affect the organism's reaction, i.e. the response of the host in case of bacterial infection. The clinical findings, the course of periodontitis and the response to therapy differ in each individual because of the different risk factors present. The genetically determined immune status of an individual, ethnicity, gender, and age are unchangeable, non-modifying factors, but are useful to us in predicting the disease. On the other hand, the effect of the systemic disease on the tissues of the oral cavity can be affected to some extent by prevention or proper treatment of the primary disease. This group includes diabetes, obesity and metabolic syndrome, osteoporosis and rheumatoid arthritis. Furthermore, poor diet with the consequential lack of essential nutrients or overeating accompanied by the lack of physical activity also weaken the immune system. Smoking is now considered one of the leading risk factors regarding periodontitis, while further research is needed on the effects of alcohol. And of course, stress has also been emphasized as a modifying factor lately. Stress increases proinflammatory substances and thus weakens the immune system, but it also affect the psyche, which leads to insufficient general health awareness, including oral hygiene, which is an important factor in the development of periodontitis. The interconnectedness of all the above risk factors confirms that periodontitis is truly a multifactorial disease, and by catering to as many factors as possible, there is the possibility of its modulation and more successful treatment.

Key words: periodontal disease, genetics, diabetes, smoking, bacteria

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. ČIMBENICI RIZIKA ZA PARODONTNU BOLEST	4
2.1. Nemodificirajući rizični čimbenici za parodontnu bolest	5
2.1.1. Genetika	5
2.1.2. Dob	7
2.1.3. Spol	7
2.1.4. Etnicitet	9
2.2. Modificirajući rizični čimbenici za parodontnu bolest	10
2.2.1. Dijabetes	10
2.2.2. Pretilost	14
2.2.3. Osteoporoza	18
2.2.4. Reumatoidni artritis	21
2.2.5. Pušenje	22
2.2.6. Alkohol	25
2.2.7. Stres	25
2.2.8. Specifične bakterije plaka	26
3. RASPRAVA	29
4. ZAKLJUČAK	33
5. LITERATURA	35
6. ŽIVOTOPIS	43

Popis skraćenica

A. a. – lat. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*

ACTH – engl. *adrenocorticotropic hormone*, hrv. adrenokortikotropni hormon

AGE – engl. *advanced glycosylation end products*

CD14 – engl. *cluster of differentiation 14*

COX – hrv. ciklooksigenaza

CRH – engl. *corticotropin-releasing hormone*, hrv. kortikotropin-oslobađajući hormon

CroDiab Registry – engl. *Croatian National Diabetes Registry*

CRP – hrv. C-reaktivni protein

DNK – hrv. deoksiribonukleinska kiselina

FcγR – engl. *Fc-gamma receptor*

FPG – engl. *fasting plasma glucose*

FPL – engl. *Federal Poverty Level*

GDM – engl. *gestational diabetes mellitus*

HbA1c – hrv. glikozilirani hemoglobin tip A1c

HDL – engl. *high density lipoprotein*

IgA – hrv. imunoglobulin A

IL – hrv. interleukin

IL-1A – hrv. interleukin 1 alfa gen

IL-1B – hrv. interleukin 1 beta gen

ITM – hrv. indeks tjelesne mase

LPS – hrv. lipopolisaharidi

MetS – hrv. metabolički sindrom

MMP – hrv. matriksne metaloproteinaze

NADPH – engl. *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen*

NHANES – engl. *National Health and Nutrition Examination Survey*

P. g. – lat. *Porphyromonas gingivalis*

PGE2 – hrv. prostaglandin E2

PMN – hrv. polimorfonuklearni neutrofili

PRR – engl. *pattern recognition receptor*, hrv. receptor za prepoznavanje

PTH – hrv. paratireoidni hormon

PTPN22 – engl. *protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22*

RA – engl. *rheumatoid arthritis*, hrv. reumatoidni artritis

RANKL – engl. *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*, hrv. aktivator receptora za nuklearni faktor-Kb

SAD – hrv. Sjedinjene Američke Države

SHIP – engl. *Study of Health in Pomerania*

SERMs – engl. *selective estrogen modulators*, hrv. selektivni modulatori receptora estrogena

SES – hrv. socioekonomski status

SNP – engl. *single nucleotide polymorphism*, hrv. jednonukleotidni polimorfizmi

SŽS – hrv. središnji živčani sustav

T. f. - lat. *Tannerella forsythensis*

T1D – hrv. tip 1 dijabetes

T2D – hrv. tip 2 dijabetes

TLR – engl. *Toll-like receptor*

TNF- α – engl. *tumor necrosis factor alpha*

TNF- β – engl. *tumor necrosis factor beta*

VEGF – engl. *vascular endothelial growth factor*

WHR – engl. *waist to hip ratio*

Parodontitis je kronična, mikrobiološki potaknuta upalna bolest koja pogađa potporne strukture zuba. Bakterijski biofilm (dentalni plak) koji se stvara na površinama zuba osigurava kronični mikrobiološki poticaj koji izaziva lokalni upalni odgovor u gingivi. Početna upalna lezija, gingivitis, u potpunosti je reverzibilna te se povlači nakon mehaničkog odstranjenja biofilma, što se postiže redovitim održavanjem oralne higijene. Međutim, dugotrajna akumulacija plaka na dentogingivnoj granici rezultira povećanjem i sazrijevanjem biofilma, kontinuiranom upalom i ireverzibilnim gubitkom potpornih struktura (vezivnog tkiva gingive, parodontnog ligamenta i alveolarne kosti). Stvaraju se parodontni džepovi te se mijenja sastav plaka u korist anaerobnih bakterija. Opseg (broj zubi pogođenih parodontitisom) i intenzitet (količina izgubljenog parodontnog tkiva) parodontne bolesti izražavaju se preko kliničkog gubitka pričvrstka ili radiološkog gubitka kosti (1).

Za nastanak dentalnog plaka odgovorni su parodontopatogeni mikroorganizmi, ali oni sami nisu dovoljni. Okolišni čimbenici, pušenje duhana ili nasljedni mehanizmi obrane mijenjaju mehanizam reakcije između upale (bakterije)/napada i obrane (odgovor domaćina) te uvelike određuju destrukciju, napredovanje, težinu i kliničku sliku parodontitisa. Opće zdravstveno stanje pacijenta, njegov genski određen imunološki status koji je pod utjecajem psiholoških čimbenika, njegova etnička pripadnost, socijalna okolina, pušenje i stres odgovorni su za razlike u napredovanju bolesti među pojedincima. Samo neki od tih čimbenika izravno oštećuju parodont, dok većina negativno utječe na imunološki status, odnosno domaćina čine podložnim bolesti. Rizični čimbenici tako mogu biti jednako važni za patogenezu parodontitisa kao i uzročne bakterije.

Postoje razne podjele rizičnih čimbenika, no najuočljivija je ona na sistemske i lokalne. Sistemski rizični čimbenici ponajprije su sistemske bolesti poput šećerne bolesti, osteoporoze ili metaboličkog sindroma. Pušenje se danas ubraja u važne rizične čimbenike jer produkti katrana lokalno podražuju gingivu, nikotin kao simpatomimetik dovodi do smanjene izmjene tvari u parodontalnim tkivima, a produkti sagorijevanja utječu na kemotaksiju PMN-a. Stres povećava proinflamatorne tvari te time slabi imunitet i čini domaćina podložnijim bolesti. Pogrešan odgoj i loša socijalna okolina dovode do nedovoljne opće svijesti o zdravlju, uključujući oralnu higijenu, što se negativno odražava na parodont. Negativni okolišni čimbenici mogu smanjiti imunološki

status i obranu od infekcija. Osim što može utjecati na brzinu stvaranja plaka, izrazit nedostatak ili prekomjerna prehrana također slabe imunitet. Od lokalnih rizičnih čimbenika izdvajaju se slina, funkcijski poremećaji i egzogeni podražaji koji mogu doprinijeti nastajanju ili progresiji parodontne bolesti. Količina i sastav sline određuju njezino ispiruće, pufirajuće, remineralizirajuće i antimikrobno djelovanje. Slina ima i zaštitnu ulogu jer glikoproteini iz nje oblažu cijelu sluznicu usne šupljine. Disanjem na usta gubi se protektivno djelovanje sline jer se isušuje sluznica. Razni vanjski podražaji, bilo da su mehanički, kemijski ili toplinski mogu oštetiti gingivu i parodont na razne načine. Kod zračenja tumora glave i vrata mogu se očekivati kserostomija i mukozitis. Alergijske reakcije, okluzalna trauma, bruksizam i ostale parafunkcije također se ubrajaju u tu skupinu (2).

Sve navedeno pokazuje multifaktorsku prirodu i kompleksnost parodontitisa, stoga su pušenje i dijabetes uključeni u novu klasifikaciju parodontnih bolesti i stanja kao modificirajući čimbenici u procesu određivanja razreda (3). Da su razina progresije, dob pojavljivanja i intenzitet bolesti kod pojedinca često određeni sistemskim rizičnim čimbenicima domaćina relativno je novo shvaćanje koje su nam omogućila brojna epidemiološka i eksperimentalna istraživanja. Međutim, sama istraživanja je, teško uspoređivati zbog nedostatka standarda, odnosno različitog mjerenja i definiranja parodontne bolesti (parametri mogu biti klinički, radiografski, serološki itd.). Također je teško izolirati individualne rizične čimbenike u istraživanjima koja uključuju opsežne baze podataka velikog broja stanovništva. Stoga će se ovaj rad usredotočiti ponajprije na relativno česte sistemske čimbenike koji povećavaju osjetljivost pojedinca za razvoj parodontne bolesti.

Parodontitis je kronična bolest s utjecajem na opće zdravlje koja umanjuje kvalitetu života, otežava funkciju žvakanja i narušava estetiku. Odgovoran je za značajni broj bezubosti i žvačnih disfunkcija te time utječe na povećanje stomatoloških troškova i izvor je socijalne nejednakosti (4). Kod podložnih pojedinaca upravo modifikacija spomenutih čimbenika igra odlučujuću ulogu u prevenciji i liječenju parodontne bolesti (5). Stoga je cilj svakog stomatologa pokušati reducirati čimbenike koji izazivaju bolest te potaknuti one koji potpomažu otpornost (2).

Svrha rada je opisati rizične čimbenike za nastanak parodontne bolesti, ukazati na njihovu učestalost i povezanost te moguću problematiku tijekom liječenja parodontne bolesti.

2. ČIMBENICI RIZIKA ZA PARODONTNU BOLEST

2.1. Nemodificirajući rizični čimbenici za parodontnu bolest

2.1.1. Genetika

Genetika je znanost koja se bavi proučavanjem nasljeđivanja. Istražuje kako se prenose svojstva roditelja na potomstvo, zbog čega nasljedna svojstva kod jedinki istih roditelja variraju, koji ih čimbenici određuju, kako se ta svojstva mijenjaju i stječu nova te kako se rezultati tih istraživanja mogu iskoristiti u medicini i ostalim strukama.

Poznato je da genetski čimbenici mogu povećati podložnost pojedinca ne samo parodontnoj već i ostalim kroničnim bolestima kao što su rak, dijabetes i kardiovaskularne bolesti (5). Primjerice, Arora i suradnici istraživali su zajedničke rizične čimbenike za parodontnu bolest i rak na jednojajčanim blizancima. Otkrili su povezanost parodontne bolesti s nekoliko različitih karcinoma, posebice karcinoma maternice (120 %), prostate i kolorektalnog karcinoma. Dvojajčani blizanci s parodontnom bolešću pokazali su 50 % puta veći rizik za razvoj karcinoma, dok kod jednojajčanih nije bilo značajne poveznice između tih bolesti (6). *Case-control* istraživanja na većoj populaciji o povezanosti kroničnih bolesti i gena postala su lakša razvojem tehnologije koja pretražuje sve polimorfizme u genomu (5). Jednonukleotidni polimorfizmi (engl. *single nucleotide polymorphism* - SNP) varijacije su na određenom lokusu u genomu koje se pojavljuju kod minimalno 1 % populacije. Brojna istraživanja pokušala su razlučiti agresivni od kroničnog parodontitisa upravo na temelju genskih polimorfizama. Najčešće su bili istraživani polimorfizmi gena iz obitelji IL-1, zatim *Toll-like* receptora (TLR), receptora za Fc fragment IgG (FcγR), receptora za vitamin D i CD14 receptora. Međutim, iako je većinom uočena pozitivna korelacija, rezultati nisu jednoznačni zbog varijacija u pojavnosti takvih polimorfizama s obzirom na etničku pripadnost (7). Često je istaknuto da uzrok lokaliziranog agresivnog parodontitisa može biti povezan s genetskom disfunkcijom leukocita kod pojedine rase (5). Problem također predstavlja ograničenost u količini uzoraka, neusuglašenost oko definicije parodontitisa te neadekvatne prilagodbe za ostale kovarijable (7).

Citokini poput interleukina (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10), površinskih receptora (Fc γ), ciklooksigenaza (COX-2) i matriksnih metaloproteinaza (MMP) važni su za kemotaksiju,

diferencijaciju i aktivaciju B limfocita i upalnog infiltrata te stimulaciju osteoklasta u progresivnoj parodontnoj bolesti. Doprinosе oštećenju potpornog vezivnog tkiva i gubitku alveolarne kosti. Primjerice, interleukin 1 omogućava infiltraciju tkiva neutrofilima i povećava sekreciju MMP-a, dok interleukin 6 stimulira makrofage i osteoklaste te se povezuje s većom destrukcijom kosti kod obaju oblika parodontitisa. Zbog toga se genski polimorfizam tih medijatora upale istražuje kao mogući rizični čimbenik za parodontnu bolest. Najistraženiji su svakako polimorfizmi gena IL-1. Lang i suradnici uvidjeli su da su IL-1 genotip pojedinci s pozitivnim IL-1 genotipom imali genetski predodređen upalni odgovor koji se klinički očitovao kao povećano krvarenje prilikom sondiranja (8). Dominantni alel za IL-1 povezuje se s javljanjem parodontitisa kod mladih, dok se recesivni alel povezuje s kroničnim oblikom parodontitisa kod odraslih (9). U svom preglednom članku, Da Silva i suradnici analizirali su 13 meta-analiza na temu. Zaključno su utvrdili da su polimorfizmi gena IL-1A, IL-1B, IL-6, IL-10, MMP-3 (kronični oblik) te MMP-9 (kronični oblik) značajno povezani s povećanim rizikom za razvoj parodontitisa (10).

Prijašnja istraživanja o parodontitisu kao nasljednoj bolesti usredotočila su se na izdvojene analize užih obitelji čiji su pojedinci patili od juvenilnog parodontitisa. Njihovi rezultati sugerirali su značajnu ulogu genetike u razvoju tog tipa parodontitisa. Uočeno je da je pojavnost parodontne bolesti unutar obitelji češća među mlađim članovima, stoga je moguće da agresivni oblik parodontitisa ima jaču genetsku pozadinu nego kronični oblik. No istraživanja na blizancima ipak su najbolji način za proučavanje nasljednosti neke bolesti. Među prvima je istraživanje proveo Michalowicz te sugerirao da bi genetska pozadina kod odraslih blizanaca mogla biti uzrokom kroničnog parodontitisa (11). Međutim, istraživanje jednojajčanih blizanaca koje su proveli Torres de Heensa i suradnici ipak nije dokazalo da među njima postoje sličnosti u pojavnosti kroničnog parodontitisa. To bi moglo značiti da je utjecaj genetike kao rizičnog čimbenika za kronični parodontitis malo precijenjen, mada još uvijek igra značajnu ulogu (12). Daljnja istraživanja o genetici i parodontnoj bolesti mogu nam omogućiti bolje razumijevanje etiopatogeneze parodontitisa i njegove povezanosti s drugim kroničnim bolestima u čovjeka.

2.1.2. Dob

Iako se parodontitis može pojaviti u bilo kojem razdoblju života, procjenjuje se da je vrhunac javljanja oko 38. godine. Budući da dob može povećati sklonost razvoju bolesti i njezinom napretku, dugo se razmatrala kao mogući rizični čimbenik ili indikator rizika.

Koristeći epidemiološke podatke o kliničkom parodontološkom statusu iz dviju velikih populacijskih anketa – NHANES (engl. *National Health and Nutrition Examination Survey*) (2009. – 2014.) u SAD-u i SHIP-Trend (engl. *Study of Health in Pomerania*) (2008. – 2012.) u Njemačkoj – Billings i suradnici zaključili su da su se kod obje populacijske skupine parodontološki parametri povećavali s dobi. Srednje vrijednosti gubitka kliničkog pričvrstka linearno su se povećavale, dok su srednje vrijednosti dubine sondiranja bile konstantne unutar svih dobnih skupina. Recesije su se pojavljivale sukladno gubitku pričvrstka, posebice nakon 45 do 50 godina (13). Smatra se da veći intenzitet parodontitisa u starosti nastaje zbog dugogodišnje izloženosti ostalim rizičnim čimbenicima i zbog samog trajanja bolesti, a ne zbog toga što je vezana za određenu dobnu skupinu (14). Uz to je bitno spomenuti da rezultati prijašnjih epidemioloških istraživanja često nisu bili prilagođeni za važne čimbenike poput postojanja sistemskih bolesti, korištenja brojnih lijekova i promjena prehrambenih navika kod starije populacije, koji bi mogli utjecati na poveznicu parodontitisa s dobi. No ipak, gledano s biološke strane, postoje dokazi da promjene na molekularnoj razini koje uzrokuje starenje mogu mijenjati imunološke mehanizme i smanjiti učinkovitost borbe protiv mikroorganizama. Moglo bi se reći da je parodontna bolest povezana s dobi, no nije o njoj i ovisna (7).

2.1.3. Spol

Zanimljivo je da se parodontitis u mnogim istraživanjima češće povezuje s muškarcima nego sa ženama, što naznačuje mogući spolni/rodni utjecaj na patogenezu bolesti. Spol se definira kao biološka varijabla određena kromosomskom strukturom (XY kod muškaraca; XX kod žena), reproduktivnim organima i funkcijama gena vezanim za spolne kromosome. S druge strane, rod je fluidan i obuhvaća individualni identitet, kulturalne ideale i stereotipe o ženskosti i muškosti te

spolnu podjelu rada u institucijama i organizacijama. Rod se odnosi na skup kvaliteta, obilježja i ponašanja što se društveno očekuju od muškaraca i žena. Razlike u oralnom zdravlju među rodovima postoje zbog različitih socioekonomskih čimbenika, kulturoloških stavova i dostupnosti preventivne i regularne stomatološke skrbi. Kod upalne bolesti kao što je parodontitis, spol može interferirati s tim rodnim konstrukcijama, utječući na klinički fenotip i terapijski odgovor pojedinca (15). Spolni kromosomi igraju važnu ulogu u razlikama u imunološkom odgovoru jer X-vezani geni reguliraju produkciju citokina, transkriptornih čimbenika i receptora za prepoznavanje (engl. *pattern recognition receptor* – PRR). Nadalje, promjene u hormonskom statusu koje se događaju tijekom puberteta, trudnoće, menopauze, menstruacijskog ciklusa i korištenja hormonskih nadomjestaka već su prije povezane s nastankom gingivitisa. Androgeni hormoni stimuliraju proliferaciju i diferencijaciju koštanih stanica. Imaju pozitivan anabolički učinak na parodontna tkiva te negativan učinak na proizvodnju medijatora upale, čime djeluju zaštitno na parodont muškaraca. Estrogen utječe pozitivno na sintezu kolagena, podržava akumulaciju plaka bez posljedične upale gingive te koči proinflamatorne citokine i kemotaksiju PMN leukocita, dok progesteron povećava propusnost krvnih žila i mijenja metabolizam fibroblasta i sinteze kolagena. Poveznica s parodontitisom može biti izostanak pozitivnog učinka estrogena tijekom menopauze, dok tijekom trudnoće razlog može biti povećan broj parodontopatogenih bakterija (16).

Brzi imunološki odgovor kod muškaraca naspram onog kod žena također može biti odgovor za razlike u patogenezi parodontne bolesti kod drugog spola. Učinkovitiji humoralni imunološki odgovor kod žena, koji se očituje aktivacijom B-limfocita i proizvodnjom protutijela u odgovoru na antigene, pruža bolju obranu od patogenih mikroorganizama (17).

U svojoj meta-analizi, Shiau i Reynolds podupiru tezu da spolni dimorfizam može imati ulogu u većoj parodontnoj destrukciji kod muškog spola. Unatoč tvrdnjama da su muškarci podložniji bržem napretku bolesti, razlike u prevalenciji između muškaraca i žena bile su relativno slične (7).

No, gubitak pričvrstka, s većim dubinama sondiranja i krvarenjem prilikom sondiranja, i dalje je generalno učestalije kod muškaraca. Također treba istaknuti da muškarci koji piju alkohol ili puše

imaju veće šanse za nastanak parodontitisa te da oko 80 % pušača čine pripadnici muškog spola (16).

Kad govorimo o multifaktorijalnoj prirodi parodontne bolesti vidljivo je da dimorfizam spola, koji se očituje na našem imunološkom sustavu te socio-bihevioralni model roda također imaju svoju ulogu. Većina epidemioloških istraživanja pružaju dokaze o tome da je parodontna bolest učestalija kod muškaraca na temelju okolišnih čimbenika i higijene, što je u korelaciji s biološkim odrednicama muškog spola. Kod žena pak treba pripaziti na utjecaj hormonalne neravnoteže na razvoj kako gingivitisa tako i parodontitisa.

2.1.4. Etnicitet

Etnička pripadnost često je društvena konstrukcija koja određuje niz mogućnosti veznih za obrazovanje, status i bogatstvo. Kao rezultat toga, etnicitet i socioekonomski status (SES) iznimno su isprepleteni te nejednako značenje SES-a među pojedinim etničkim grupama može davati krive rezultate u istraživanjima (7).

Eke i suradnici analizirali su podatke prikupljene od strane NHANES-a tijekom 2009. i 2010. godine. Gubitak pričvrstka i dubina sondiranja bili su mjereni na 6 mjesta na svim zubima osim trećih molara. Potvrdili su nesklad u težini parodontitisa po socio-demografskim segmentima u odrasloj populaciji SAD-a. Američki stanovnici hispanskog i afroameričkog podrijetla među etničkim grupama imali su najvišu prevalenciju parodontitisa. Također je utvrđeno da se učestalost bolesti povećavala s manjim materijalnim statusom i nižim stupnjem obrazovanja jer je čak 67 % ispitanika s FPL-om (engl. *Federal Poverty Level*) ispod 100 % imalo parodontitis. Gingivno zdravlje bilo je bolje kod visoko obrazovanih ljudi s većim prihodima (18).

Eke i suradnici objavili su 2015. godine novu analizu koja je uključivala NHANES anketu od 2011. do 2012. godine, kada je prvi put u povijesti NHANES-a prikupljeno dovoljno podataka o prevalenciji parodontitisa među nehispankim Azijatima. Utvrdili su da pripadnici te etničke skupine imaju veći rizik za parodontnu bolest, no i dalje manji nego prije navedene skupine (19).

2.2. Modificirajući rizični čimbenici za parodontnu bolest

2.2.1. Dijabetes

Šećerna bolest (lat. *Diabetes mellitus*) jedan je od vodećih javnozdravstvenih problema današnjice. Jedna od jedanaest odraslih osoba između 20 i 79 godina ima neki oblik dijabetesa, dok jednoj od dvije još uvijek nije dijagnosticiran. U svijetu je 2019. godine bilo registrirano 463 milijuna ljudi s dijabetesom (20), dok je u Hrvatskoj 2018. ta brojka bila 303 992, prema podacima CroDiab registra i Centralnog zdravstvenog informacijskog sustava (21). Šećernu bolest možemo definirati kao skupinu kroničnih poremećaja metabolizma ugljikohidrata, masti i bjelancevina, čija je temeljna značajka hiperglikemija. Hiperglikemija može biti posljedica poremećaja lučenja ili djelovanja inzulina ili obaju uzroka. Šećerna bolest tipa 1 („inzulin ovisna“; T1D) najčešće se razvija u djetinjstvu, a uzrokovana je stanično posredovanom autoimunom destrukcijom β -stanica Langerhansovih otočića gušterače. Bolest u ranoj dječjoj dobi obično počinje naglo s potpunim nedostatkom inzulina te razvojem ketoacidoze, dok se u odraslih razvija sporije. U svih bolesnika postoji rizik od razvoja drugih autoimunskih bolesti. Šećerna bolest tipa 2 („inzulin neovisna“; T2D) nastaje kao kombinacija rezistencije perifernih tkiva na inzulin i neadekvatnog odgovora β -stanica, pa razina inzulina kod tih bolesnika može biti normalna ili viša. Ketoacidoza rijetko se javlja. 90 – 95 % oboljelih ima taj tip bolesti te su većinom to odrasli, pretili ljudi, a rizik raste s dobi, debljinom, neadekvatnom prehranom i manjkom tjelesne aktivnosti. Također se smatra da je taj tip povezan s genetičkom predispozicijom.

Dugotrajni dijabetes za posljedicu ima teška oštećenja brojnih organa, osobito bubrega, živaca i krvnih žila. Dolazi do oštećenja velikih mišićnih arterija (makroangiopatija), što uzrokuje ubranu aterosklerozu, povećani rizik od nastanka infarkta miokarda, moždanog udara, hipertenzije i gangrene nogu. Oštećenje kapilara u ciljnim organima (mikroangiopatija) uzrokuje dijabetičku retinopatiju, nefropatiju i neuropatiju. Iako je nastanak komplikacija multifaktorijalan, održavanje normalne glikemije smatra se najvažnijim čimbenikom za sprječavanje njihova nastanka. Praćenje glikemije provodi se praćenjem koncentracije glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) koji ne bi smio prelaziti 7 % (22).

Šećerna bolest i parodontitis imaju dvosmjernu vezu. Longitudinalno istraživanje Nijemaca između 20 i 81 godinu, koji u početku nisu imali dijabetes, pokazalo je da su oni s najvišim početnim vrijednostima parodontnih parametara imali značajno povećanje glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) tijekom 5 godina. Sukladno tomu, dokazano je da nekirurški tretman značajno smanjuje razinu HbA1c kod T2D-a, no isto nije potvrđeno i za T1D. Do sličnih rezultata došle su i analize NHANES I, sa zaključkom da se parodontno zdravlje može smatrati samostalnim rizičnim čimbenikom za razvoj dijabetesa tipa 2. No ipak, utječe li postojeći parodontitis na razvoj šećerne bolesti još nije u potpunosti razjašnjeno. Mehanizam bi se mogao objasniti na sljedeći način. Lipopolisaharidi (LPS) gram-negativnih parodontopatogenih bakterija preko receptora domaćina (TLR2 i TLR4) potiču proizvodnju proinflammatoryh citokina kao što su interleukini (IL-1 β , IL-6, IL-8) i čimbenici tumorske nekroze (TNF- α). Također potiču proizvodnju matriksnih metaloproteinaza (MMP) koje pospješuju resorpciju alveolarne kosti i time ubrzavaju destrukciju parodonta. Istraživanja su pokazala da TNF- α iz masnog tkiva, koji se luči prilikom upale u području parodonta, može uzrokovati inzulinsku rezistenciju (23). Stoga postoji mogućnost da takva lokalna proizvodnja upalnih medijatora ima učinke na njihovu sveukupnu koncentraciju u plazmi, što na koncu utječe na sistemski imunološki odgovor i razvoj šećerne bolesti (24).

Kad se promatra učinak šećerne bolesti na parodontitis, može se spomenuti istraživanje populacije Pima Indijanaca koje je pokazalo da je težina parodontitisa veća kod onih koji imaju dijabetes naspram onih koji nemaju u istoj populaciji te da se učestalost povećava s dobi (25). Dodatno dvogodišnje radiografsko longitudinalno istraživanje utvrdilo je da lošija kontrola hiperglikemije vodi povećanom riziku za gubitak alveolarne kosti i puno jači napredak bolesti (26).

Za nastanak komplikacija dijabetesa, pa tako i za mogući nastanak parodontitisa, odgovorna su tri mehanizma. Vezanjem viška glukoze na proteine bez posredovanja enzima nastaju krajnji produkti glikolizacije (engl. *advanced glycosylation end products*, AGE). Receptori za AGE nalaze se na upalnim stanicama (makrofagima i limfocitima T), endotelnim stanicama i glatkom mišićju stijenke krvnih žila. AGE vezanjem potiču otpuštanje proinflammatoryh citokina i čimbenika rasta iz makrofaga, nastanak slobodnih radikala kisika iz endotela te odlaganje i povezivanje proteina izvanstaničnog matriksa, što pridonosi oštećenju krvnih žila jer smanjuje njihovu elastičnost. Sljedeći je mehanizam aktivacija protein-kinaze C, što dovodi do stvaranja

vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF), endotelina-1, transformirajućeg čimbenika rasta beta (TGF- β), prokoagulantnih molekula i protuupalnih citokina koji su dokazani u slini i gingivnoj cervikalnoj tekućini. Nadalje, višak glukoze u krvnim žilama metabolizira se u sorbitol, koji tada oduzima NADPH potreban za obnavljanje glutaciona (antioksidans) pa stanice postaju osjetljivije na oksidativni stres.

Sve navedeno uzrokuje oslabljeni imunološki odgovor kojim se usporava cijeljenje tkiva (22). Cijeljenje je oslabljeno ponajviše zbog smanjene sinteze kolagena u fibroblastima, povećane razgradnje zbog veće aktivnosti kolagenaze, glikozilacije postojećeg kolagena na rubovima rana te brze degradacije novostvorenog kolagena (27). Opisanim mehanizmima T2D mijenja funkciju monocita/makrofaga i povećava proizvodnju proinflammatoryh citokina kod odgovora na parodontopatogene mikroorganizme. Mesia i sur. zaključili su da među pacijentima s kroničnim parodontitisom, oni s T2D-om imaju pojačani liposaharidima-potaknut imunološki odgovor, koji je proporcionalan težini postojećeg parodontitisa. Pojedinci s T2D-om imali su 2,81 puta veće šanse za gubitak kliničkog pričvrstka i 3,43 puta veću vjerojatnost za gubitak alveolarne kosti (24). U svojoj meta-analizi Chavarry i suradnici također ističu veći gubitak kliničkog pričvrstka za 1 mm i dubinu sondiranja veću za 0,46 mm kod osoba koje boluju od T2D-a (28). Osim narušene funkcije leukocita i poremećenog metabolizma kolagena, za brzi razvoj parodontne bolesti zaslužna je i angiopatija (zadebljala bazalna membrana i sužen lumen kapilara) i glikosijalija koja dovodi do akumulacije dentobakterijskog plaka (27). Zaključno, glikemijska kontrola ima utjecaj na progresiju parodontne bolesti jer kod loše kontrolirane bolesti (HbA1c veći od 9 %) utvrđena je veća resorpcija kosti (26). Suprotno tomu, teži oblik parodontitisa može utjecati na kontrolu dijabetesa jer utječe na povećavanje proinflammatoryh medijatora, što je opisano ranije. Liječenjem parodontitisa možemo pomoći u glikemijskoj kontroli kod dijabetičara, što naposljetku može rezultirati smanjenim brojem komplikacija takozvanog „tihog ubojice“. Redukcija od 0,4 % izazvana samo nekirurškim tretmanom parodontitisa može biti značajna za sistemsko zdravlje pojedinca. U većini istraživanja mehanička terapija i održavanje oralne higijene pokazali su se sasvim dovoljnima u redukciji HbA1c, dok su o učinku dodatne antimikrobne terapije potrebna daljnja istraživanja (29). Važnost redukcije hiperglikemije ponajprije je u sprječavanju mikroangiopatije, a već veliku razliku čine jedan posto manje vrijednosti glikoziliranog hemoglobina.

Uloga je stomatologa stoga upravo u sprječavanju tog začaranog kruga pravilnim tretmanom i informiranjem pacijenta o učincima te bolesti na njegovo oralno zdravlje (5). Stomatolozi bi trebali savjetovati pacijente s dijabetesom da imaju povećani rizik za razvoj parodontitisa te da im, ako već boluju od parodontitisa, može biti teže kontrolirati šećer i da imaju veću vjerojatnost za razvoj komplikacija. Bitno je također istaknuti pacijentima da dijabetes uzrokuje i druge neugodne promjene u oralnoj šupljini kao što su kserostomija, stomatopiroza, halitoza, kandidijaza te povećan rizik od nastanka karijesa. Stoga bi se onim pojedincima s dijagnozom šećerne bolesti trebao napraviti temeljiti pregled usne šupljine i stanja parodontnih tkiva (29).

2.2.1.1. GESTACIJSKI DIJABETES

Gestacijska šećerna bolest (GDM) pojava je netolerancije glukoze koja nastaje ili se dijagnosticira za vrijeme trudnoće. U većini slučajeva razina glukoze normalizira se nakon porođaja (22). GDM majke povezan je s češćim neonatalnim morbiditetom i mortalitetom. Kod trudnica je čest trudnički gingivitis; očituje se crvenilom, edemom, hiperplazijom gingive i pojačanim krvarenjem. Također dolazi do promijenjene subgingivne flore u korist anaeroba, vjerojatno zbog hormonalnih promjena. Dokazano je da takva upala povezana s parodontnom bolešću može imati negativne posljedice na trudnoću i razvoj fetusa te dovesti do prijevremenog porođaja i male porođajne težine. Dakle obje bolesti, neovisno jedna o drugoj, imaju negativne učinke na trudnice i na plod.

Prema istraživanju Novaka i suradnika, GDM može se smatrati jednim od rizičnih čimbenika jer je učestalost parodontitisa bila 30,5 % kod žena s anamnezom GDM-a za razliku 4,8 % kod onih bez povijesti bilo kojeg oblika dijabetesa. Njihova analiza podataka od NHANES III sugerira da žene koje su tijekom trudnoće imale GDM imaju puno teži oblik parodontne bolesti nego žene koje nisu imale GDM. Također zaključuju da perzistiranje obiju bolesti ima sinergistički učinak na egzacerbaciju štetnog djelovanja GDM-a navedenog ranije u tekstu (30).

2.2.1.2. PREDDIJABETES

Smatra se da jedna od trinaest osoba ima preddijabetes (20). To je stanje koje inicira povećani rizik za budući razvoj šećerne bolesti, a očituje se poremećajem tolerancije glukoze i/ili

povišenom glukozom u krvi natašte. Budući da preddijabetes povlači za sobom rizik od razvoja dijabetesa sa svim njegovim komplikacijama, ulogu doktora oralne medicine u dijagnosticiranju tog stanja te upućivanja pacijenta na daljnje liječenje istraživali su Lalla i suradnici. Od 535 stomatoloških pacijenata koji su prijavili barem jedan rizični čimbenik za dijabetes (pozitivna obiteljska anamneza, visoki kolesterol, hipertenzija, pretilost), ali im nikad nije rečeno da imaju dijabetes ili preddijabetes, više od trećine su nakon provedenih testova imali povišenu glukozu u krvi. U onih s hiperglikemijom postojao je veći broj mjesta s patološkim dubinama sondiranja (≥ 5 mm) te im je nedostajalo više zubi nego u onih s normalnim razinama glukoze u krvi (31).

Prema NANHES III, kod onih koji imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu, hipertenziju, hiperkolesterolemiju i klinički nalaz parodontne bolesti, 27 – 53 % veća je vjerojatnost da imaju nedijagnosticirani dijabetes ili preddijabetes (32). U longitudinalnom istraživanju zaposlenika u Japanu između 30 i 70 godina, od njih 5856 s početnim dubinama sondiranja manjim od 4 mm, oni s početnim razinama glikoliziranog hemoglobina $\geq 6,5$ % imali su 17 % veći rizik za razvoj patoloških džepova nakon 5 godina. To je istraživanje također potvrdilo da povišene početne razine HbA1c, koje mogu upućivati na stanje preddijabetesa, utječu na pojavnost parodontne bolesti (33).

2.2.2. Pretilost

Pretilost je kronična endokrino-metabolička bolest koja se očituje nakupljanjem suvišne energije u masnom tkivu, što uzrokuje njegovu disfunkciju.

Prekomjerna tjelesna težina može biti znak nezdravog načina života te kao takva ostavlja posljedice na zdravlje pojedinca. Utječe na razvoj inzulinske rezistencije i stanje kronične sistemske upale, što može dovesti do ozbiljnih kroničnih bolesti uključujući šećernu bolest, kardiovaskularne bolesti, bolesti jetre i parodontnu bolest (5). Visceralni tip debljine u kojemu se dominantno nakuplja mast u trbušnom masnom tkivu povezan je s većim rizikom od metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih komplikacija (34). Također se kod pretilih pojedinaca češće javljaju nazalne infekcije i postoperativne infekcije (5).

Normalni udio masnog tkiva u tjelesnoj masi muškarca iznosi 15 do 20 %, a u žena 20 do 25 %. Debljinom nazivamo povećanje udjela masnog tkiva u tjelesnoj masi muškarca iznad 20 %, a u žena iznad 25 %. Povećanje iznad 50 % smatra se izrazitom debljinom. U raspodjeli masnog

tkiva postoje i spolne razlike. U žena nalazimo glutealni, ginoidni ili ženski tip debljine kod kojega se masno tkivo pretežno nakuplja u donjem dijelu tijela, na stražnjici i na bokovima. U muškaraca se masno tkivo nakuplja u gornjem dijelu tijela, u predjelu ramena, prsnog koša i trbuha te takav tip debljine nazivamo abdominalnim, androidnim ili muškim tipom. Temeljnu ulogu u raspodjeli masnog tkiva imaju hormoni kortizol i estrogen.

Danas je najzastupljenija metoda procjene tjelesne mase preko izračunavanja indeksa tjelesne mase (ITM) za koji se pokazalo da dobro korelira s masom masnog tkiva. Izračunava se tako da se tjelesna masa u kilogramima podijeli s visinom tijela u metrima kvadratnim. Normalnom tjelesnom masom smatraju se vrijednosti od 18,5 ITM kg/m^2 do 24,9 kg/m^2 , prekomjernom tjelesnom masom smatra se raspon ITM od 25 kg/m^2 do 29,9 kg/m^2 , a debljinom nazivamo ITM $> 30 \text{ kg/m}^2$.

Kao mjera raspodjele masnog tkiva po pojedinim dijelovima tijela koristi se omjer opsega struka i bokova (engl. *waist to hip ratio* – WHR). Dobiva se mjerenjem opsega struka na najužem dijelu i opsega bokova na najširem dijelu, oko stražnjice, te dijeljenjem te dvije vrijednosti. WHR vrijednost od 0,8 do 0,85 u žena ili 0,95 do 1,0 u muškaraca predstavlja povećani rizik za zdravlje (34). Pretili osobe imaju veću mogućnost infekcije i usporeno cijeljenje tkiva zbog oslabljene stanične imunosti i smanjenog broja T-limfocita. Leptin, hormon proizveden u adipocitima (masnim stanicama), stimulira proinflamatorni odgovor domaćina. Hiperleptinemija je česta kod većine pretilih ljudi i uzrokuje generaliziranu aktivaciju simpatičkog živčanog sustava, vaskulitis i oksidativni stres. Sve navedeno doprinosi razvoju hipertenzije i ateroskleroze (35). Zbog poremećaja koje izaziva u imunološkom odgovoru domaćina, pretilost uzrokuje inzulinsku rezistenciju koja tako postaje poveznica pretilosti i parodontitisa.

Sve većim debljanjem aktivira se inflamatorni odgovor u masnom tkivu i jetri, povećavajući proizvodnju citokina i kemokina. Tada se monociti i makrofazi aktiviraju s ostalim imunološkim stanicama te se postupno razvija lokalna inzulinska rezistencija. Daljnjim napredovanjem tih procesa dolazi do sistemske upalne dijateze koja unaprjeđuje inzulinsku rezistenciju u skeletnim mišićima i drugim tkivima, pa tako i parodontu, pogotovo ako su prisutni patogeni mikroorganizmi. Njezinom nastanku doprinose i slobodne masne kiseline uništavajući β stanice gušterače (36, 37). Novo shvaćanje inzulinske rezistencije i T2D-a preko imunoloških komponenti i poboljšana slika o tome kako upala modulira njihov metabolizam nam daje nove mogućnosti u korištenju protuupalnih strategija za borbu protiv metaboličkih posljedica tih stanja

(5). Nadalje, adipocitokin poput TNF- α koji luči masno tkivo izravno je povezan s destrukcijom parodonta jer ima mogućnost poticanja inzulinske rezistencije (36).

Rezultati treće NHANES ankete u SAD-u pokazali su da su WHR, ITM i količina potkožnog masnog tkiva usko povezani s parodontnom bolešću, s naglaskom na to da poremećeni metabolizam masti može biti važan čimbenik u patogenezi bolesti (37). Suvan i sur. saželi su rezultate nekoliko transverzalnih istraživanja i većina njih pokazala je veću učestalost parodontne bolesti kod pretilih pojedinaca (38). Petogodišnje istraživanje Morite i sur. dokazalo je izravnu povezanost između ITM-a i posljedičnog razvoja parodontne bolesti s dozom, odnosno količinom hrane koju su uzimali ispitanici (39). Sve češće takva se pretilost viđa kod mladih ljudi jer imaju drugačije prehrambene navike od starije populacije. Izbor im je najčešće hrana siromašna vitaminom C i kalcijem, a nedostatak tih nutrijenata povezuje se s parodontnom bolešću (14). Zanimljiva je činjenica da je broj jedinki bakterije *T. forsythia* u jednom istraživanju bio značajno veći kod pretilih pojedinaca koji su inače bili parodontno zdravi (eventualno su imali gingivitis). Dakle, pretilost je uzrokovala nagli rast te bakterije i time povećala rizik za razvoj parodontitisa (40).

2.2.2.1. METABOLIČKI SINDROM

Utvrđeno je da stanja povezana s pretilošću, kao što je metabolički sindrom ili inzulinska rezistencija, mogu potaknuti nastanak parodontitisa (36). Metabolički sindrom (MetS), X-sindrom ili sindrom inzulinske rezistencije nije sam po sebi bolest, već skup raznih poremećaja. Prevalencija MetS-a uznemirujuća je i ne smije biti podcijenjena, posebice u dentalnoj medicini gdje više od jednog na četiri pacijenta koji sjednu na stolac ima taj sindrom. Smatra se da osoba ima metabolički sindrom ako ima dva ili više navedenih poremećaja istovremeno: visceralnu pretilost (opseg struka ≥ 94 cm kod muškaraca ili ≥ 80 cm kod žena), hipertrigliceridemiju (≥ 150 mg/dL krvi), snižen HDL-kolesterol (≤ 40 mg/dL kod muškaraca i ≤ 50 mg/dL kod žena), hipertenziju (sistolčki ≥ 130 mmHg i dijastolički tlak ≥ 85 mmHg) te glukozu natašte (≥ 110 mg/dL) (41). Takvo stanje značajno povećava rizik za razvoj šećerne bolesti tipa 2, kardiovaskularnih i bubrežnih bolesti. Kao rizični čimbenici za razvoj metaboličkog sindroma navode se pretilost, dob, sindrom policističnih jajnika i prijašnje postojanje dijabetesa ili hipertenzije (5). Visoki rizik za razvoj T2D-a kod onih s metaboličkim sindromom može poremetiti bilo kakvu poveznicu tog stanja s parodontitisom (42).

METs može pogoršati postojeće stanje ili uzrokovati novu parodontnu patologiju mehanizmima poput onih opisanih za dijabetes, gdje glavnu ulogu za početak mikroangiopatije, retinopatije, nefropatije i ostalih stanja koja uzrokuju propadanje tkiva imaju završni proizvodi glikolizacije (engl. *advanced glycosylation end products*, AGE). AGE su heterogena skupina fiziološki formiranih spojeva u svim metabolički aktivnim stanicama koji se nakupljaju u stanjima poput hiperglikemije i oksidativnog stresa (prisutnih u MetS-u) i uzrokuju proinflamatorni status cijelog organizma (41). Vezanjem potiču otpuštanje proinflamatornih citokina i čimbenika rasta iz makrofaga, nastanak slobodnih radikala kisika iz endotela te odlaganje i povezivanje proteina izvanstaničnog matriksa, što pridonosi oštećenju krvnih žila jer smanjuje njihovu elastičnost (22). Stoga osobe koje imaju neke od komponenti koje čine metabolički sindrom imaju pojačan imunološki odgovor u smislu povišenih razina IL-6, IL-1 β , C-reaktivnog proteina i fibrinogena. Moguće je da njihov pojačani sistemski upalni odgovor, kao i onaj utvrđen kod pretilih ljudi, pretjerano reagira na parodontnu mikrofloru posljedično uništavajući tkivo.

Shimazaki i suradnici istraživali su vezu između parodontitisa i pet komponenti metaboličkog sindroma, uključujući razine triglicerida, visceralni tip pretilosti, krvni tlak, razinu HDL-kolesterola (engl. *high density lipoprotein*) i glukozu natašte (engl. *fasting plasma glucose* – FPG). Najveći učinak na razvoj parodontitisa imale su razine HDL-a i FPG-a (43). Također se smatra da parodontna bolest i metabolički sindrom imaju recipročnu vezu. Postoje dokazi za veću učestalost metaboličkog sindroma kod osoba koje imaju parodontitis. Prema podacima iz NHANES III, pojedinci stariji od 45 godina su imali 2,3 puta veću vjerojatnost za razvoj metaboličkog sindroma ako su ujedno bolovali od parodontitisa (44).

Istraživanje učinka terapije parodontitisa na komponente metaboličkog sindroma rezultiralo je smanjenim koncentracijama interleukina-1 β i interleukina-6 u cervikalnoj tekućini te C-reaktivnog proteina i fibrinogena u serumu. Također je došlo do smanjenja upale gingive i dubine džepova (4, 46). Osim salivarne katalaze, ostale komponente sline kao ni broj bakterija u cervikalnoj tekućini nisu bili značajno smanjeni. Takvi nalazi sugeriraju da bi zdrava prehrana kod pacijenata s metaboličkim sindromom mogla smanjiti upalne komponente i doprinijeti zdravlju parodonta (45).

Pretilost i metabolički sindrom mogu se smatrati rizičnim čimbenicima jer, zbog promjena u imunološkom i inflamatornom odgovoru domaćina koje uzrokuju, čine pojedince podložnima

razvoju parodontne bolesti (36). Mogu se regulirati uravnoteženom prehranom u kombinaciji s pojačanom fizičkom aktivnosti koja može smanjiti razine povišenih IL-1 i CRP-a (5).

Osim toga, pretilost predstavlja problem i za razne zahvate u stomatologiji. Primjerice, određivanje anatomskih struktura prilikom davanja anestezije može biti otežano zbog dodatnog masnog tkiva, a stomatološki stolci mogu biti neprikladnog dizajna za pretilu pacijente. Stomatolog također mora imati na umu da hipertenzija, najčešća bolest vezana za pretilost i dio metaboličkog sindroma, može biti neprepoznata i neliječena kod takvih pacijenata. Savjetovanje o smanjenju konzumacije visokokaloričnih pića i hrane može doprinijeti ne samo smanjenju pretilosti već i karijesa (35).

2.2.3. Osteoporoza

Osteoporoza je metabolički skeletni poremećaj koji se očituje niskom koštanom masom i propadanjem koštane mikrostrukture. Dolazi do ravnomjerna gubitka osteoida i minerala uz posljedično stanjenje gredica i kortikalnog dijela kostiju. Kostiju postaju krhke i podložne frakturama. Najčešće dolazi do kompresivnih fraktura kralježaka, fraktura vrata femura i distalnog radijusa.

Generalizirana osteoporoza može se podijeliti u dvije skupine: primarnu (idiopatsku) i sekundarnu. Primarni oblik pojavljuje se u oko 95 % bolesnika. U tu skupinu ubrajaju se postmenopauzalna osteoporoza (tip 1) koja najčešće zahvaća žene od 50 do 70 godina te senilna ili involucijska osteoporoza (tip 2), koja je češća kod starijih od 60 godina. Sekundarna osteoporoza javlja se u 5 % bolesnika. Uzroci mogu biti manjak hormona, prekomjerno lučenje hormona, gastrointestinalne bolesti, genske bolesti, novotvorine, lijekovi te razni drugi (imobilizacija, kronične plućne bolesti, pušenje, alkoholizam) (22).

Osteoporoza i parodontitis imaju nekoliko zajedničkih rizičnih čimbenika – učestalost im se povećava s dobi, pušenje negativno utječe na razvijanje bolesti i kod obje je otežano cijeljenje tkiva. Dakle ti čimbenici mogu izravno utjecati i regulirati proces obiju bolesti.

Poveznica tih dviju bolesti upravo je proces resorpcije kosti. Osteoporoza rezultira gubitkom mineralne gustoće svih kostiju, uključujući maksilu i mandibulu. Postmenopauzalna osteoporoza povezuje se s teškim gubitkom alveolarne kosti (zbog prestanka proizvodnje estrogena) te dolazi do osteopenije čeljusti, osobito mandibule (14). Posljedična niska gustoća čeljusnih kostiju

dovodi do porozne alveole, promijenjene trabekularne strukture i brže resorpcije potpomognute parodontopatogenim mikroorganizmima. Nadalje, povišene razine sistemskih čimbenika koji reguliraju remodelaciju kosti, poput IL-1 i IL-6, mogu također potaknuti lokalni odgovor tkiva na infekciju.

S druge strane kronični parodontitis može doprinijeti povišenju razine cirkulirajućih IL-6 te tako ubrzati sistemsku resorpciju kosti modulirajući odgovor domaćina (46). Genetski čimbenici koji predisponiraju pojedinca na gubitak kosti mogu također imati ulogu u destrukciji parodonta. Među nekoliko čimbenika koji reguliraju ekspresiju gena za IL-6 ubrajaju se upravo estrogen i testosteron, a već je prije navedeno da hormonska neravnoteža utječe na nastanak osteoporoze. Također je bitno spomenuti da su nakon menopauze razine IL-6 povišene i bez prisutnosti infekcije, traume ili stresa. Starenjem dolazi do povećanja ekspresije gena za IL-6, što može biti razlog zašto su parodontitis i osteoporoza također povezani s dobi.

Određene životne navike kao pušenje i nedostatak kalcija u prehrani mogu utjecati na rizik od razvoja osteoporoze i parodontitisa (14).

Trenutni lijekovi za osteoporozu uključuju selektivne modulatore receptora estrogena (engl. *selective estrogen modulators* – SERMs), kalcitonin (regulira kalcij u tijelu), hormonsku nadomjesnu terapiju, suplemente vitamina D i kalcija te bisfosfonate.

Hormonska nadomjesna terapija koja usporava razinu gubitka kosti na mjestima kao što su kukovi i kralježnica također može smanjiti razinu gubitka alveolarne kosti u postmenopauzalnih žena. Razne studije potvrdile su da žene koje primaju hormonsku nadomjesnu terapiju imaju manji broj gubitka zubi u usporedbi s onima koje ne primaju terapiju. Također, estrogen korišten u terapiji osteoporoze kod postmenopauzalnih žena povezuje se sa smanjenim krvarenjem gingive i slabijom pojavnošću gubitka pričvrstka kod žena s dijagnozom osteoporoze u ranoj menopauzi (47). Korištenje bisfosfonata s ciljem sprječavanja resorpcije izazvane osteoporozom pokazalo je manji rizik od gubitka kosti kod pacijenata s parodontitisom (48). Međutim, kod korištenja bisfosfonata, posebice onih za intravenoznu primjenu, postoji rizik od oralne osteonekroze. Zbog toga se ti lijekovi ne razmatraju kao moguća terapija u upravljanju parodontnom bolešću. Kao učinkoviti lijek za modulaciju parodontitisa kod osteoporoze i postmenopauzalnih žena pokazao se teriparatid (rekombinantni paratireoidni hormon) jer stimulira osteoblaste (5).

2.2.3.1. NEDOSTATAK KALCIJA I VITAMINA D

Osim metaboličkih poremećaja postoje i drugi rizični čimbenici za parodontitis izravno povezani s remodelacijom kosti. Ponajviše su istraživani nutrijenti poput kalcija i vitamina D.

Funkcija vitamina D je pomoć pri apsorpciji kalcija iz crijeva i regulacija njegovog metabolizma (47). Bez vitamina D apsorbira se samo 10 do 15 % kalcija te 60 % fosfora iz hrane. Neravnotežom tih triju bitnih mikronutrijenta dolazi do mogućnosti razvoja osteopenije i osteoporoze te se povećava rizik lomova. Kalcitriol (aktivan oblik vitamina D) bitan je u održavanju ravnoteže kalcija u serumu. Nedostatkom vitamina D, insuficijencijom ili deficijencijom, smanjuje se apsorpcija kalcija, čime dolazi do povećane stimulacije paratireoidnih žlijezda na lučenje PTH hormona. PTH stimulira sintezu kalcitriola te zrelih osteoklasta. Osteoklasti uklanjaju kalcij i fosfor iz kostiju (da se poveća njihova razina u serumu) koji s kolagenom stvaraju koštani matriks. Njihovim uklanjanjem smanjuje se mineralna gustoća kostiju i koštana masa, što u konačnici dovodi do razvoja osteopenije ili osteoporoze te rahitisa u djece. Uloga vitamina D je da stimulira proizvodnju osteoprotegerina koji se veže za RANKL (aktivator receptora za nuklearni faktor-Kb) te time blokira stvaranje i aktivaciju osteoklasta (49). Prema podacima NHANES III, Nishida i sur. zaključili su da pojedinci, posebno žene, kojima nedostaje kalcija u prehrani imaju puno teže oblike parodontitisa. Poveznicu manjka kalcija s parodontnom bolešću pronašli su kod mladih muškaraca i žena između 20 i 40 godina i kod starijih muškaraca između 40 i 60 godina. Razlog tomu može biti što ljudi kako stare jedu manje hrane bogate kalcijem ili pak manje hrane općenito. No, oni koji ne uzimaju dovoljnu količinu kalcija preko hrane trebali bi uzimati dodatke prehrani s kalcijem. Za predmenopauzalne i postmenopauzalne žene na terapiji estrogenom predlaže se 1000 mg kalcija na dan, dok se za postmenopauzalne žene koje nisu na terapiji estrogenom predlaže 1500 mg/dan. Za muškarce između 25 i 65 godina preporučena količina je 1000 mg/dan (50).

Mnoga istraživanja potvrdila su pozitivne učinke konzumacije kalcija i vitamina D s obzirom na parodontnu bolest. Miley i suradnici u randomiziranom kontroliranom istraživanju tijekom 5 godina dokazali su da su ispitanici koji su uzimali kalcij i vitamin D izgubili manje zubi nego oni u kontrolnoj grupi (51). U drugom istraživanju broj mjesta s progresivnim gubitkom alveolarne kosti tijekom 7 godina značajno se smanjio kod muškaraca koji su uzimali najmanje 1000 mg

kalcija na dan. Vidljivo je da postoji mogućnost da će se paleta lijekova za liječenje parodontitisa proširiti u smjeru tih nutrijenata (47). Bilo bi idealno kada bi se polovica potrebe za kalcijem osigurala hranom jer se zna da su pravilna prehrana, tjelesna aktivnost te uz kalcij i unos vitamina D ključni u zaštiti od gubitka koštane mase (52). Zaključno, znanje o sistemskom zdravlju kosti i konzumaciji kalcija i vitamina D može stomatologu dati bolji uvid o parodontnoj bolesti pacijenta i otkriti način na koji može njome upravljati.

2.2.4. Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis kronična je sistemska autoimuna bolest koja zahvaća gotovo 1 % odrasle populacije, a trostruko češće obolijevaju žene. Može se pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi, no vrhunac pojavnosti je od 35 do 50 godina. Etiologija nije još sasvim poznata, ali poznato je da bolest ima genetsku osnovu. Posebno je jaka povezanost s polimorfizmom gena PTPN22 koji kodira jednu tirozinsku fosfatazu. Ona inhibira aktivaciju limfocita T, a to preko nekontrolirane aktivacije određenih limfocita dovodi do prekomjernog lučenja citokina. Upravo citokini uzrokuju upalu zglobova i drugih tkiva. Upala ponajprije zahvaća periferne zglobove, ali može zahvatiti i mnoga druga tkiva i organe. Također se proizvode autoantitijela i stvaraju imunokompleksi koji se odlažu u sinovijalnu tekućinu. Zatim dolazi do aktivacije komplementa i kemotaksije neutrofila koji uz druge upalne stanice enzimima razaraju zglobnu hrskavicu. Iz okolnog mekog tkiva oko zgloba u zglobnu šupljinu urasta granulacijsko tkivo.

Reumatoidni artritis tipično zahvaća interfalangealne zglobove šaka i zapešća, ali se kasnije proširi i na veće zglobove kao što su koljeno, lakat i zglobovi ramena. Tijek bolesti različit je, ali je progresivan i nakon 10 do 15 godina dovodi do karakterističnih deformacija šaka s ulnarnom devijacijom prstiju šake i ankilozom zglobova (22). Reumatoidni artritis utječe na patogenezu parodontitisa zbog navedenih motoričkih, ali i emocionalnih oštećenja koje izaziva. Oštećenje motorike ruku može otežati održavanje oralne higijene te takve pacijente čini podložnima za akumulaciju plaka i upalne bolesti parodonta. Zbog lijekova ili sekundarnog Sjögrenovog sindroma smanjuje se protok sline, što također omogućava nakupljanje plaka. Stoga se reumatoidni artritis može smatrati jednim od čimbenika za razvoj parodontitisa. Nadalje, oba stanja povezana su s destrukcijom kosti, posredovane upalnim medijatorima kao što su IL-1, TNF i PGE-2 (46). Kasser i sur. pokazali su da pacijenti s dugotrajnim aktivnim oblikom RA-a imaju

povećano krvarenje gingive (50 %), veće dubine sondiranja (26 %), veći gubitak pričvrstka (173 %) i veći gubitak zubi (29 %) u usporedbi s kontrolnom skupinom (53).

Pretpostavlja se da bi se terapijom obaju stanja (parodontitisa i RA-a) mogao regulirati domaćinov odgovor i time smanjiti oštećenje tkiva. Pacijenti koji su primali nekiruršku terapiju parodontitisa imali su znatnu redukciju aktivnosti RA i manju sedimentaciju eritrocita, nakon samo 6 tjedana kliničkog ispitivanja, bez obzira koji su tretman za RA primali (54).

2.2.5. Pušenje

Pušenje duhana i duhanskih proizvoda danas je veliki zdravstveni, ekonomski i socio-kulturni problem kako u svijetu tako i u Hrvatskoj. Osim što je rizični čimbenik za vodeće uzroke smrti – kardiovaskularne bolesti, bolesti respiratornog sustava i maligne bolesti – smatra se jednim od glavnih uzročnika prekanceroza usne šupljine i oralnog karcinoma. Duhanski dim sadrži oko 4000 kemijskih spojeva od kojih su najzastupljeniji dušik, ugljikov monoksid, ugljikov dioksid, nikotin, policiklički aromatski ugljikovodici, metali i cijanovodik. Komponente duhana izravno djeluju na usnu šupljinu izazivajući termička i kemijska oštećenja. Preko 50 njih smatra se kancerogenima jer oštećuju DNK stanica. Ugljikov monoksid smanjuje oksigenaciju organizma jer se čak 20 puta brže veže uz hemoglobin nego kisik. Uz to još povećava propusnost žila za kolesterol i pospješuje nastanak aterosklerotskog plaka. Nikotin je sastojak koji izaziva ovisnost djelujući na SŽS (55).

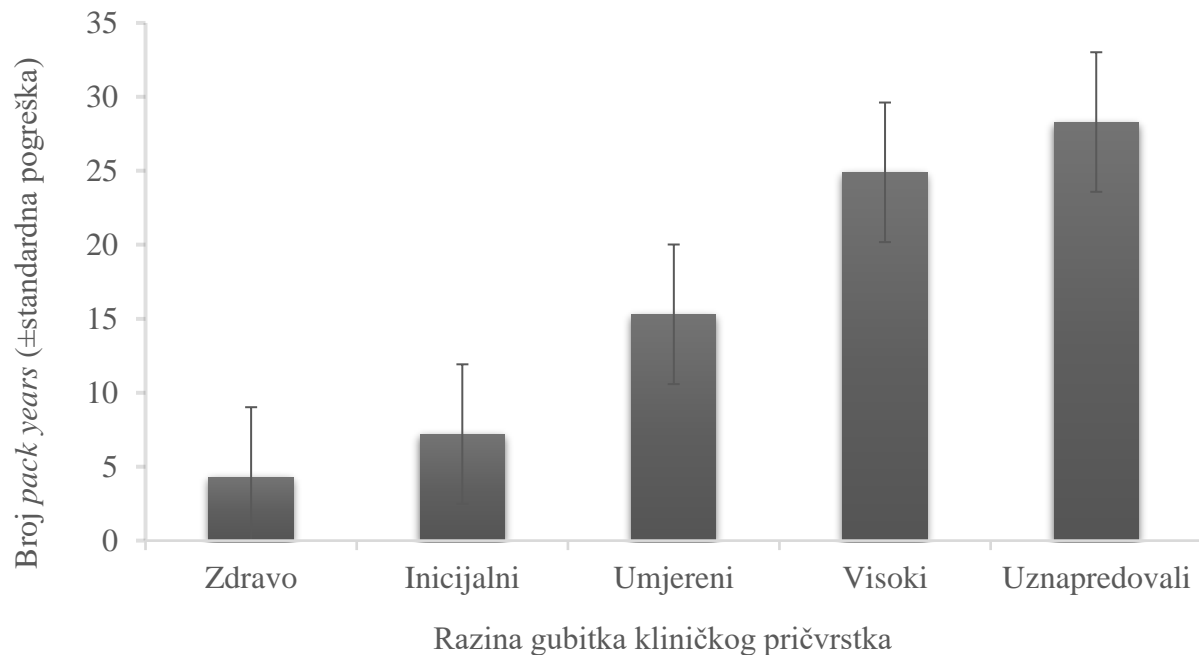
Štetni učinci pušenja razlikuju se od osobe do osobe, a ovise o broju kutija koje osoba popuši dnevno i godinama pušenja, što se izražava mjerom *pack-years*.

U usnoj šupljini, osim termičkog i kemijskog učinka na sluznicu izravno povezanog s nastankom prekanceroza, pušenje uzrokuje pigmentacije zubi i obložen jezik. Dugotrajno pušenje smanjuje lučenje sline i mijenja njezinu kvalitetu. Slina postaje ljepljiva i gusta pa je oslabljen učinak fiziološkog čišćenja, što uz lošu oralnu higijenu utvrđenu kod pušača dovodi do karijesa, nakupljanja plaka i nastanka gingivitisa, a kasnije i parodontitisa. Slina tako postaje posrednik u razvoju oralnog karcinoma. Također je utvrđena veća vrijednost indeksa plaka kod pušača. Vrijednosti indeksa plaka s duljinom pušenja rastu, dakle i oralna higijena pogoršava se i oralno zdravlje sve je ugroženije (56).

Odgovor parodonta na pušenje posredovan je promjenom mikrobioma usne šupljine, slabom mikrocirkulacijom, slabom funkcijom neutrofila i produkcijom proinflammatoryh medijatora upale (5). Sastavnice duhanskog dima mogu mijenjati upalni i imunološki odgovor domaćina (57). Dokazano je da izloženost površine korijena nikotinu utječe na slabije vezanje fibroblasta za korijen i time na cijeljenje ili stvaranje pričvrstka (58). Pušenje utječe na subgingivalnu mikrofloru uzrokujući smanjenje broja korisnih bakterija i povećanje „crvenog kompleksa“ (59). Slabi kemotaksiju PMN-a i fagocitozu, čime se onemogućava uklanjanje bakterija. Nadalje, smanjena je bazalna produkcija citokina, kao i ona potaknuta bakterijskim polisaharidima. To se posebice odnosi na IL-2 i TNF-a.

Apsorpcija nikotina u krv, zbog njegovog simpatomimetičkog učinka, dovodi do povećanja tlaka, palpitacija i generalizirane periferne vazokonstrukcije. Smanjena mikrocirkulacija gingive onemogućuje dovoljnu oksigenaciju tkiva, što dovodi do slabijeg cijeljenja te izostaje edem (60). Također zbog nedostatka cirkulirajućih upalnih stanica i medijatora upale izostaje zadebljanje epitela gingive i proliferacija krvnih žila. Klinička slika parodontitisa kod pušača stoga je slabije izražena (61).

Navedeni mehanizmi mogu objasniti veću učestalost i teži oblik parodontne bolesti kod pušača te češći gubitak zuba i djelomičnu/potpunu bezubost kao rezultat bolesti (57). Utjecaj pušenja na parodont istraživali su Grossi i suradnici. U njihovim istraživanjima utvrđeno je da je veći broj godina pušenja s većim brojem kutija na dan proporcionalan gubitku visine grebena i kliničkog pričvrstka (63, 64).



Slika 1. Pozitivan odnos prevalencije parodontne bolesti s povećanim brojem kutija koje osoba popuši dnevno i godinama pušenja – *pack-years* (prerađeno prema 63)

Nastavak pušenja negativno utječe na nekiruršku, kiruršku i regenerativnu terapiju parodontitisa te se smatra kontraindikacijom za mukogingivne tretmane. Isto vrijedi i za implantološke zahvate gdje se daljnje pušenje povezuje s gubitkom kosti i većim rizikom od periimplantitisa te gubitkom oseointegracije. Pušenje se povezuje s ponovnim javljanjem parodontitisa prilikom *recalla*. Učinak pušenja u tim slučajevima ovisan je o dozi jer je uočen brži napredak bolesti kod težih pušača (više od 10 cigareta na dan) (57).

Prestanak pušenja, uz stomatološki tretman, pozitivno utječe na cijeljenje parodonta. Zaključak Morozumija i sur. je da se mikrocirkulacija u gingivi vraća u normalno stanje nakon prestanka pušenja, i to već nakon 5 dana. Upravo to bi moglo potaknuti parodontna tkiva na brži metabolizam i remodelaciju te doprinijeti oporavku parodonta (60).

U istraživanju Preshawa i sur. ispitanici koji su se suzdržavali od pušenja tijekom cijele godine imali su značajno manje dubine sondiranja (64). Kod takvih je pacijenata utvrđen i veći broj dobrih bakterija i sporiji gubitak alveolarne kosti (5).

Iz svega navedenog, jasno je zašto se pušenje cigareta smatra jednim od najznačajnijih okolišnih čimbenika za razvoj parodontne bolesti. Očito je da poticanje pacijenta na prestanak pušenja ima

pozitivan učinak na njegovo oralno i opće zdravlje. Stoga se savjetovanje o prestanku pušenja može smatrati dijelom parodontne terapije.

2.2.6. Alkohol

Svjetska Zdravstvena Organizacija konzumaciju alkohola smatra trećim najvećim rizičnim čimbenikom za bolest i invaliditet u svijetu. Alkohol izravno oštećuje i dehidrira sluznicu, čime oslobađa put kancerogenim tvarima. Stvaranjem acetaldehida dehidrira organizam, dolazi do smanjenog lučenja sline i gubi se njezin protektivni učinak. Također sistemno slabi imunitet i time organizam postaje podložan raznim bolestima. Zbog svega navedenog smatra se glavnim uzročnikom oralnog karcinoma, ali može imati ulogu i u napretku parodontne bolesti.

Tezal i sur. prijavili su značajnu povezanost učestalosti pijenja alkohola s većim kliničkim gubitkom pričvrstka (65). Dokazano je i da dugotrajna pretjerana konzumacija alkohola mijenja metabolizam kosti uzrokujući njenu resorpciju (66).

Iako još uvijek ne postoji dovoljno dokaza o alkoholu kao individualnom rizičnom čimbeniku za parodontnu bolest, očito je da bi prestanak konzumacije imao pozitivan učinak na oralnu šupljinu i cijeli organizam.

2.2.7. Stres

Poznato je da stres u obliku kontinuirane napetosti, nesigurnosti, socijalne izolacije i osjećaja nedostatka kontrole nad privatnim i poslovnim životom ima jak negativan utjecaj na zdravlje. Pod utjecajem stresa smanjuje se otpornost organizma te osoba postaje podložnija bolestima. Zbog toga se češće javljaju razne infektivne bolesti. Stres također ima negativan utjecaj na tijek kroničnih bolesti, odnosno pogoršava postojeće stanje npr. kardiovaskularnih bolesti ili dijabetesa. Fiziološki odgovor na akutni stres očituje se u dva međudjelujuća puta. Prvi odgovor na stres ide preko simpatičko-adrenalno-medularne osi, odnosno „borba-bijeg“ sustava (engl. *fight or flight*). Stres aktivira simpatički autonomni živčani sustav i otpuštanje adrenalina i noradrenalina iz srži nadbubrežne žlijezde i živčanih završetaka. Oni dalje djeluju na sva tkiva u tijelu te dolazi do povišene glukoze u krvi, masnih kiselina, povećava se brzina disanja i broj srčanih otkucaja. Drugi je put os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Hipotalamus luči hormon koji oslobađa kortikotropin (CRH), a on stimulira adenohipofizu na lučenje

adrenokortikotropina (ACTH), koji pak stimulira koru nadbubrežne žlijezde na lučenje glukokortikoida od kojih je najznačajniji kortizol (34). Hilgert i sur. pokazali su da se razina kortizola u krvi može izravno povezati s nastankom i jačinom parodontitisa (67). Štoviše, Rai i sur. uočili su značajnu povezanost salivarnog kortizola i beta-endorfina s gubitkom zuba i kliničkim parametrima parodontne bolesti (68). Iako je IgA u serumu tijekom stresa povećan, nije adekvatno prenesen na mukoznu površinu gdje je potreban, te mu je razina u slini smanjena. Tako je onemogućen protektivni učinak IgA u slini (69). Visoke razine akutnog nekontroliranog stresa ili kronični stres rezultiraju poremećenom regulacijom živčanog i metaboličkog sustava i doprinose neprikladnom ponašanju i fiziološkim reakcijama. Stres može promijeniti ponašanje na način koji je štetan za parodontno tkivo. Ljudi pod stresom zanemaruju oralnu higijenu, posjete stomatologu, češće puše i podliježu nezdravoj prehrani. Nadalje, kronični stres može biti uzrokom hipertenzije, dijabetesa tipa 2, debljine, metaboličkog sindroma, osteopenije i osteoporoze. Preko navedenih mehanizama stres može biti posrednik u razvoju parodontne bolesti (34).

No ipak, neka istraživanja ukazuju da način na koji se pojedinci nose sa stresom može mijenjati njegove posljedice na zdravlje i imunitet. U transversalnom istraživanju koje su proveli Genco i suradnici, financijski problemi (kao mjera kroničnog stresa) uzrokovali su teži oblik parodontne bolesti izražene preko gubitka pričvrstka ili alveolarne kosti. S druge strane, nije bilo razlike u napretku parodontne bolesti između pojedinaca koji su imali financijske probleme, ali su se bolje nosili sa situacijom i onih koji nisu bili pod stresom uopće.

Bolje snalaženje u stresnoj situaciji, bilo da se radi o financijskom problemu ili traumatičnom događaju, uklanja utjecaj takvog stresnog stimulusa na parodont (70). Stoga pažljivim promatranjem i prepoznavanjem pacijenata koji su pod velikim stresom stomatolozi mogu razlučiti u kojoj mjeri mogu očekivati i liječiti njihovu parodontnu bolest.

2.2.8. Specifične bakterije plaka

Parodontitis je multifaktorska bolest, odnosno nastaje kao rezultat međudjelovanja zubnog plaka i čimbenika domaćina. Dentobakterijski plak (biofilm) nastaje naseljavanjem pelikule (tanke, prozirne glikoproteinske naslage bez stanica i bakterija) bakterijama iz usne šupljine ako se ona

mehanički ne odstrani četkanjem. Kao posljedica stalnog nakupljanja plaka uz marginalni rub gingive nastaje upala – gingivitis. Perzistiranjem upale dolazi do gubitka pričvrstka, stoga je gingivitis nužan preduvjet za parodontitis. Nastanak dentobakterijskog plaka može biti modificiran higijenom usne šupljine, čimbenicima retencije plaka te prehranom.

Za razliku od gingivitisa, parodontitisi, posebice agresivni, brzo progredirajući oblici, povezani su sa specifičnim bakterijskim vrstama. Od preko 500 poznatih vrsta i podvrsta bakterija u supra i subgingivnom plaku, parodontopatogenima danas se smatra otprilike desetak bakterija. U prvom redu to su bakterije poput *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) te „crveni kompleks“ BANA hidrolizirajućih bakterija *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Treponema denticola* (2). Subgingivno perzistiranje *A. actinomycetemcomitans* povezuje se s bržim napretkom bolesti te gubitkom kliničkog pričvrstka (7). Oportunističke bakterije poput tih patogene su samo u osobitim stanjima kao što su smanjena otpornost, postojanje rizičnih čimbenika ili imunosupresija. Tada dolazi do njihovog selektivnog umnažanja i do oportunističke infekcije – parodontitisa (2). Rezultati brojnih istraživanja potvrdili su da je intenzitet izloženosti specifičnim mikroorganizmima važniji za klinički fenotip bolesti od samog postojanja tih bakterija u ustima. Virulencija patogena, odnosno sposobnost da potakne uništenje parodontnog tkiva te omogući progresiju bolesti može biti potpuno drugačija među različitim vrstama bakterija. Također, stupanj kolonizacije tih patogena pokazao se različitim ovisno o etničkoj pripadnosti ili geografskom podrijetlu (7).

Bakterijska infekcija potiče akutnu sistemsku upalu koja rezultira povećanom proizvodnjom proteina akutne faze poput C-reaktivnog proteina (CRP) i serumskog amiloida A (14). Proizvodnja je potaknuta već spomenutim upalnim medijatorima, u prvom redu interleukinom-6, interleukinom-1 i čimbenikom tumorske nekroze alfa. CRP se veže za C1q-komponentu komplementa, što dovodi do aktivacije kaskade komplementa. U prisutnosti kalcija, CRP se veže za polisaharide poput fosfokolina koji se nalaze na površini patogenih mikroorganizama. Stoga bi nam laboratorijski nalazi mogli ukazati na lokalnu reakciju na promijenjenu mikrofloru. Također je bitno naglasiti da su mnoga istraživanja potvrdila da povišeni CRP u krvi može pojačati upalnu aktivnost u aterosklerotskim lezijama i time povećati rizik za razvoj kardiovaskularnih događaja. Ranom intervencijom, odnosno kontrolom parodontitisa koja će smanjiti razinu navedenih čimbenika, ti se događaji mogu donekle prevenirati (71). Eliminacija, odnosno smanjenje broja

patogena, iz subgingivalnog mikrobioma rezultira poboljšanjem kliničkog parodontološkog statusa. Odstranjivanje subgingivalnog plaka s dodatnim antisepticima ili bez dodatnih antiseptika i antibiotika, uz adekvatno održavanje oralne higijene, pokazalo se kao najuspješnija strategija u borbi protiv parodontne bolesti (7). Budući da je parodontitis složena bolest uzrokovana međudjelovanjem bakterija iz plaka i domaćinovitih obrambenih mehanizama, zbog nemogućnosti modulacije odgovora domaćina, kontrola plaka ostaje osnovni pristup u prevenciji bolesti. No to ne znači da se oralna higijena sama po sebi može smatrati rizičnim čimbenikom. Ona utječe na sastav mikroflore u plitkim i srednje dubokim džepovima, ali ne utječe na odgovor domaćina. Sama za sebe, higijena usne šupljine ima jako mali utjecaj na subgingivnu mikrofloru dubokih džepova (36). Usporedbom grupa mladih iz Norveške i Šri Lanke pokazalo se da su, unatoč tome što je potonja grupa imala lošiju oralnu higijenu, obje grupe imale slične razine parodontne destrukcije. Moglo bi se reći da je loša oralna higijena važan rizični čimbenik kod osjetljivih ljudi, ali je manje bitna u onih koji imaju jak obrambeni sustav (72). Činjenica je da bakterije zubnog plaka i usne šupljine čine preduvjet, ali samo njihovo postojanje ne znači nužno razvoj bolesti, tj. nisu samostalno odgovorne za pojavnost parodontitisa. Okolišni i rizični čimbenici poput pušenja duhana ili nasljedni mehanizmi obrane mijenjaju mehanizam reakcije između upale (bakterije)/ napada i obrane (odgovor domaćina) te uvelike određuju destrukciju, napredovanje, težinu i kliničku sliku parodontitisa (2).

Parodontna bolest jedna je od najčešćih upalnih stanja u ljudi diljem svijeta. Pogađa u prosjeku 50 % odraslih od kojih je 60 % starije od 65 godina (29). Prije se vjerovalo da je podložnost parodontnoj bolesti nešto što je univerzalno. Danas je utvrđeno da samo 5 % do 15 % populacije pati od generaliziranog oblika parodontitisa iako blagi i umjereni oblik zahvaća većinu odraslih (72). Parodontitis je glavni uzrok gubitka zuba među odraslom populacijom te vodi ka bezubosti i žvačnoj disfunkciji kod zahvaćenih pojedinaca. Tako utječe na njihovu prehranu, kvalitetu života i samopouzdanje. Uz to predstavlja i veliki socioekonomski problem zbog troškova u zdravstvenom sustavu jer se povezuje s većim rizikom za razvoj bubrežnih bolesti, aterosklerotskog plaka i kardiovaskularnih bolesti (29, 73).

Dugo se tražio način na koji bi se parodontna bolest mogla kontrolirati i/ ili izliječiti. Znanost je počela tražiti druge čimbenike ili uzročnike u etiologiji parodontne bolesti poput socijalnih, ekonomskih, genetskih, okolišnih i bihevioralnih čimbenika. Stoga se razvio noviji koncept parodontne bolesti kao bolesti multifaktorskog uzroka.

Rizični je čimbenik subjektivna odrednica procesa neke bolesti, u ovom slučaju parodontitisa, onda kada nije utvrđen istinski uzrok iste. Prisutnost rizičnog čimbenika ne znači nužno da će se bolest pojaviti ili da se u odsutnosti tog čimbenika ona neće pojaviti. Primjena epidemiologije u polju parodontologije ima veliku važnost za određivanje učestalosti, opsega i težine parodontne bolesti, njenog odnosa s ostalim čimbenicima u procjeni stupnja povezanosti između nje i određene sistemske bolesti te poboljšanju modulacije tretmana u prevenciji i kontroli iste. No i dalje pojavnost parodontitisa varira s obzirom na definicije bolesti u pojedinim istraživanjima. Što je veći gubitak pričvrstka ili kosti uzet kao definicija slučaja, to će učestalost bolesti biti manja. Među glavnim kliničkim parametrima parodontitisa (krvarenje pri sondiranju, dubina sondiranja i gubitak kosti), klinički gubitak pričvrstka ostao je „zlatni standard“ (72). Osim klasičnih dijagnostičkih postupaka na raspolaganju stoje i dijagnostički testovi koji koriste nove spoznaje: bakteriološki testovi i testiranje reakcija domaćina (npr. genski testovi za IL-1 polimorfizam). Budući da parodontitis nije obilježen samo povišenom razinom bakterijskih tvari kao što su lipopolisaharidi (endotoksini bakterija) nego i proinflamatornim medijatorima poput TNF α , IL-6, prostaglandina i MMP-a, odgovor domaćina pokušat će se dijagnostički iskoristiti te će se na njega pokušati utjecati u liječenju parodontne bolesti. Postoji nada da bi u bliskoj budućnosti na temelju opisanih mehanizama bilo moguće farmakološkom, biokemijskom ili

genetskom tehnologijom stabilizirati parodontitis te ponovo izgraditi oštećena parodontalna tkiva. Cilj je pokušati reducirati čimbenike koji izazivaju bolest te potaknuti one koji potpomažu otpornost. Jednako tako bi trebalo eliminirati ili smanjiti ostale rizične čimbenike (2). Godinama je smatrano da bolest nastaje samo kao rezultat bakterijske infekcije jer su bakterije dentalnog plaka primarni uzročnik gingivitisa (72). Umjeren stupanj predvidljivosti pokazao je prisutnost specifičnih parodontopatogena poput *A. a.*, *P. g.* i *T. f.* (36). Međutim, dokazano je da je kolonizacija virulentnih sojeva nužna, ali ne i dovoljna da potakne procese koji vode ka parodontitisu. Interakcija s drugim rizičnim čimbenicima te povoljni uvjeti domaćina iznimno su bitni za njegov nastanak. Loša oralna higijena važan je rizični čimbenik kod osjetljivih ljudi, ali je manje bitna u onih koji imaju jaki obrambeni sustav. Danas se u patogenezi parodontitisa ključnim smatra odgovor domaćina koji je često modificiran okolišnim čimbenicima i ponašanjem. Naš imunološki sustav reagira upalom u pokušaju da nas zaštiti od patogena, ali u isto vrijeme medijatori te upale dovode do uništenja kosti i vezivnog tkiva (72). Glavnim rizičnim čimbenicima smatraju se pušenje i genetska predispozicija. Nijedni drugi početni klinički indikatori nisu pridonijeli gubitku zuba kao pušenje i IL-1 polimorfizam u kombinaciji (36). Pušenje se danas ubraja u važne rizične čimbenike jer produkti katrana lokalno podražuju gingivu, nikotin kao simpatomimetik dovodi do smanjene izmjene tvari u parodontalnim tkivima, a produkti sagorijevanja utječu na kemotaksiju PMN-a (2). Odgovor parodonta na pušenje posredovan je promjenom mikrobioma usne šupljine, slabom mikrocirkulacijom, slabom funkcijom neutrofila i produkcijom proinflammatoryh medijatora upale (5). Međuodnos dijabetesa i parodontne bolesti primjer je kako sistemska bolest predodređuje infekciju u oralnim tkivima te, jednom kad je ta infekcija uspostavljena, kako ona pogoršava sistemska bolest. Glikemijska kontrola ima utjecaj na progresiju parodontne bolesti jer je kod loše kontrolirane bolesti (HbA1c veći od 9 %) utvrđena veća resorpcija kosti (26). Dijabetes tipa 2 narušava funkciju leukocita i remeti metabolizam kolagena te s povećanom proizvodnjom proinflammatoryh citokina u odgovoru na parodontopatogene mikroorganizme pospješuje nastanak parodontitisa (24, 27). Suprotno tomu, teži oblik parodontitisa može utjecati na kontrolu dijabetesa jer isto utječe na povećavanje proinflammatoryh medijatora.

Promjene u imunološkom i upalnom odgovoru domaćina također se javljaju kod pretilosti i metaboličkog sindroma (36). Oni se mogu regulirati uravnoteženom prehranom u kombinaciji s pojačanom fizičkom aktivnosti koja može smanjiti razine povišenih medijatora upale (5). S druge

strane poveznica parodontitisa i osteoporoze proces je resorpcije kosti jer osteoporoza rezultira gubitkom mineralne gustoće svih kostiju, uključujući maksilu i mandibulu. No treba spomenuti da i određene životne navike kao pušenje i nedostatak kalcija u prehrani mogu utjecati na rizik od razvoja osteoporoze i parodontitisa. To ukazuje na veliku povezanost parodontitisa i sistemskih bolesti preko zajedničkih rizičnih čimbenika (14). Nadalje, psihološki je stres dobro dokumentirani rizični čimbenik za različite bolesti, stoga identifikacija njegove uloge u predviđanju bolesti parodonta utvrđuje pretpostavku da je parodontitis povezan s ostalim sistemskim bolestima (36). Postoje dokazi da kronični stres može biti uzrokom svih navedenih bolesti – hipertenzije, dijabetesa tipa 2, debljine, metaboličkog sindroma i osteoporoze te je tako i posrednik u razvoju parodontne bolesti (34). Kasser i sur. pokazali su da pacijenti s dugotrajnim aktivnim oblikom RA-a imaju povećano krvarenje gingive, veće dubine sondiranja, veći gubitak pričvrstka i veći gubitak zubi (53). Reumatoidni artritis utječe na patogenezu parodontitisa zbog motoričkih, ali i emocionalnih oštećenja koje izaziva. Oštećenje motorike ruku može otežati održavanje oralne higijene te takve pacijente čini podložnima za akumulaciju plaka i upalne bolesti parodonta.

Pokazalo se da dugotrajan, najbolji rezultat liječenja, ne ovisi samo o lokalnoj terapiji, nego i o mnoštvu navedenih čimbenika. Kontrola plaka mehaničkom terapijom još uvijek je u prvom planu, ali se uz nju mora pokušati utjecati na etiološke čimbenike. Predvidivo je također da će se parodontitis sve manje mehanički liječiti. Umjesto toga bi u klinički zdravih osoba bio dijagnosticiran na samom početku te bi se već u mlađoj dobi primarnom profilaksom mogao držati pod kontrolom (2). Sistemske se bolesti velikim dijelom mogu liječiti, pravilnom prehranom i fizičkom aktivnošću može se korigirati pretilost ili nedostatak nutrijenata. Stres se može kontrolirati općenito zdravijim načinom života, izbacivanjem stresora, stvaranjem pozitivne socijalne okoline i podrške jer je prikazano kako stres ima manji utjecaj kod ljudi koji se uspješno nose s takvim stanjem. Dobrom oralnom higijenom pacijent može sam uvelike utjecati na progresiju bolesti. S druge strane ne može se utjecati na genetiku, dob, spol ili etničku pripadnost te je također teško biti siguran da će pacijent prestati s lošim navikama poput pušenja i konzumacije alkohola.

Parodontna bolest kronična je upalna bolest primarno izazvana mikroorganizmima, dok su imunološki i upalni mehanizmi domaćina odgovorni za uništenje tkiva i posljedični gubitak zuba. Dakle, čimbenici domaćina, kao nepromjenjivi, genetski određeni rizični čimbenici s relativno promjenjivim čimbenicima okoliša, sistemskim stanjima i bolestima utječu na patogenezu parodontitisa.

Daljnja istraživanja etiopatogeneze parodontne bolesti potrebna su da bi se u potpunosti izdvojili najbitniji rizični čimbenici. Procjenom rizika i znanjem o tome kako određeni čimbenici utječu na oralna tkiva povećava se uspjeh terapije jer se može napraviti pravilna intervencija na individualnoj razini. Isto tako, znanje o tome kako se sistemske bolesti odražavaju u usnoj šupljini korisno za detekciju nedijagnosticirane bolesti poput dijabetesa ili visokog tlaka standardnim stomatološkim pregledom.

1. Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: A tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(12):738–48.
2. Herbert F. Wolf, Edith M. Rateitschak KHR. *Parodontologija, Stomatološki atlas*. treće. dr.sc. Krunoslav Matešić prof. dr. sc. DP, editor. Jastrebarsko, Hrvatska: Naklada Slap; 2009.
3. G. Caton J, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman K, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018;45(March):S1–8.
4. Tonetti MS, Van Dyke TE. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol*. 2013;40(SUPPL. 14):24–9.
5. Genco, Robert J.; Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2013;62:59–94.
6. Arora M, Weuve J, Fall K, Pedersen NL, Mucci LA. An exploration of shared genetic risk factors between periodontal disease and cancers: A prospective co-twin study. *Am J Epidemiol*. 2010;171(2):253–9.
7. Lang NP, Lindhe J. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. sixth. Lang NP, Lindhe J, Berglundh T, Giannobile W V., Sanz M, editors. WILEY Blackwell; 2015.
8. Lang NP, Tonetti MS, Suter J, Sorrell J, Duff GW, Kornman KS. Effect of interleukin-1 gene polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population. *J Periodontal Res*. 2000;35(2):102–7.
9. Diehl SR, Wang Y, Brooks CN, Burmeister JA, Califano J V., Wang S, et al. Linkage Disequilibrium of Interleukin-1 Genetic Polymorphisms With Early-Onset Periodontitis. *J Periodontol*. 1999;70(4):418–30.
10. Da Silva MK, De Carvalho ACG, Alves EHP, Da Silva FRP, Pessoa LDS, Vasconcelos DFP. Genetic Factors and the Risk of Periodontitis Development: Findings from a Systematic Review Composed of 13 Studies of Meta-Analysis with 71,531 Participants.

- Int J Dent. 2017;2017.
11. Michalowicz BS, Aeppli D, Virag JG, Klump DG, Hinrichs E, Segal NL, et al. Periodontal Findings in Adult Twins. *J Periodontol.* 1991;62(5):293–9.
 12. Torres De Heens GL, Loos BG, Van Der Velden U. Monozygotic twins are discordant for chronic periodontitis: Clinical and bacteriological findings. *J Clin Periodontol.* 2010;37(2):120–8.
 13. Billings M, Holtfreter B, Papapanou PN, Mitnik GL, Kocher T, Dye BA. Age-dependent distribution of periodontitis in two countries: Findings from NHANES 2009 to 2014 and SHIP-TREND 2008 to 2012. *J Clin Periodontol.* 2018;45(November 2017):S130–48.
 14. Aljehani YA. Risk factors of periodontal disease: Review of the literature. *Int J Dent.* 2014;9.
 15. Ioannidou E. The sex and gender intersection in chronic periodontitis. *Front Public Heal.* 2017;5(AUG):1–8.
 16. Alam MN, Mishra P, Chandrasekaran S. Gender Basis of Periodontal Diseases. *Indian J Basic Appl Med Res.* 2012;1(2):128–35.
 17. Shiau HJ, Reynolds MA. Sex Differences in Destructive Periodontal Disease: Exploring the Biologic Basis. *J Periodontol.* 2010;81(11):1505–17.
 18. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ. Prevalence of periodontitis in adults in the united states: 2009 and 2010. *J Dent Res.* 2012;91(10):914–20.
 19. Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, et al. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol.* 2015;86(5):611–22.
 20. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas 9th edition [Internet]. International Diabetes Federation Diabetes Atlas, Ninth Edition. 2019 [cited 2020 Apr 3]. p. 1–176. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en/>
 21. Poljičanin T, Vusio D, Švajda M. National Diabetes Registry CroDiab. Zagreb; 2019.
 22. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 4th ed. Raič A, editor. Zagreb:

- Medicinska naklada; 2014.
23. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : Direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* (80-). 1993;259(5091):87–91.
 24. Mesia R, Gholami F, Huang H, Clare-Salzler M, Aukhil I, Wallet SM, et al. Systemic inflammatory responses in patients with type 2 diabetes with chronic periodontitis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016;4(1):1–7.
 25. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal Disease in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *J Periodontol*. 1991;62(2):123–31.
 26. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M. Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. *Ann Periodontol*. 1998;3(1):30–9.
 27. Sumić M. Oralne manifestacije u bolesnika sa šećernom bolešću. Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2018.
 28. Chavarry NGM, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The Relationship Between Diabetes Mellitus and Destructive Periodontal Disease : A Meta-Analysis. *Oral Health Prev Dent*. 2009;7(2):107–27.
 29. Chapple ILC, Genco R. Diabetes and periodontal diseases: Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol*. 2013;40(SUPPL. 14):106–12.
 30. Novak KF, Taylor GW, Dawson DR, Ferguson JE, Novak MJ. Periodontitis and gestational diabetes mellitus: Exploring the link in NHANES III. *J Public Health Dent*. 2006;66(3):163–8.
 31. Lalla E, Kunzel C, Burkett S, Cheng B, Lamster IB. Identification of unrecognized diabetes and pre-diabetes in a dental setting. *J Dent Res*. 2011;90(7):855–60.
 32. Borrell LN, Kunzel C, Lamster I, Lalla E. Diabetes in the dental office: Using NHANES III to estimate the probability of undiagnosed disease. *J Periodontal Res*. 2007;42(6):559–65.

33. Morita I, Inagaki K, Nakamura F, Noguchi T, Matsubara T, Yoshii S, et al. Relationship between periodontal status and levels of glycated hemoglobin. *J Dent Res.* 2012;91(2):161–6.
34. Jović S. Utjecaj stresa na razvoj debljine. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2014.
35. Reilly D, Boyle CA, Craig DC. Obesity and dentistry: A growing problem. *Br Dent J* [Internet]. 2009;207(4):171–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bdj.2009.717>
36. Hatem AE. Epidemiology and Risk Factors of Periodontal Disease. In: Dr. Jane Manakil, editor. *Periodontal Diseases - A Clinician's Guide* [Internet]. InTech; 2012. p. 213–30. Available from: <http://www.intechopen.com/books/periodontal-diseases-a-clinician-s-guide/epidemiology-and-risk-factors-of-periodontal-disease>
37. Wood N, Johnson RB, Streckfus CF. Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Periodontol.* 2003;30(4):321–7.
38. Suvan J, D'Aiuto F, Moles DR, Petrie A, Donos N. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obes Rev.* 2011;12(5):381–404.
39. Morita I, Okamoto Y, Yoshii S, Nakagaki H, Mizuno K, Sheiham A, et al. Five-year incidence of periodontal disease is related to body mass index. *J Dent Res.* 2011;90(2):199–202.
40. Haffajee AD, Socransky SS. Relation of body mass index, periodontitis and *Tannerella forsythia*. *J Clin Periodontol.* 2009;36(2):89–99.
41. Cifone MG, Monaco A, Pietropaoli D, Del Pinto R, Giannoni M. Advanced glycation end products: Possible link between metabolic syndrome and periodontal diseases. In: Buduneli N, editor. *Pathogenesis and Treatment of Periodontitis* [Internet]. InTech; 2012. p. 97–110. Available from: <http://www.intechopen.com/books/pathogenesis-and-treatment-of-periodontitis/advanced-glycation-end-products-possible-link-between-metabolic-syndrome-and-periodontal-diseases%0AInTech>
42. Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA. Periodontal systemic associations: review of the

- evidence. *J Periodontol.* 2013;84(4-s):S8–19.
43. Shimazaki Y, Saito T, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M, Yamashita Y. Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: The Hisayama study. *J Dent Res.* 2007;86(3):271–5.
44. D’Aiuto F, Sabbah W, Netuveli G, Donos N, Hingorani AD, Deanfield J, et al. Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3989–94.
45. Jenzsch A, Eick S, Rassoul F, Purschwitz R, Jentsch H. Nutritional intervention in patients with periodontal disease: Clinical, immunological and microbiological variables during 12 months. *Br J Nutr.* 2009;101(6):879–85.
46. Anil S, Varma S V., Preethanath RS, Anand PS, Al Farraj Aldosari A. The Emerging Concepts on the Impact of Periodontitis on Systemic Health. *Periodontal Dis - A Clin Guid* [Internet]. 2012;131–64. Available from: <http://www.intechopen.com/books/periodontal-diseases-a-clinician-s-guide/the-emerging-concepts-on-the-impact-of-periodontitis-on-systemic-health>
47. Krall EA. The Periodontal-Systemic Connection : Implications for Treatment of Patients With Osteoporosis and Periodontal Disease. *Ann Periodontol.* 2001;6(1):209–13.
48. El-Shinnawi U, El-Tantawy S. The effect of alendronate sodium on alveolar bone loss in periodontitis (clinical trial). *J od Int Acad Periodontol.* 2003;5(1):5–10.
49. Gežin L. Unos i status vitamina D u osoba s prekomjernom tjelesnom masom. *Prehrambeno-biotehnološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu*; 2017.
50. Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ. Calcium and the Risk for Periodontal Disease. *J Periodontol.* 2000;71(8):1057–66.
51. Miley DD, Garcia MN, Hildebolt CF, Shannon WD, Couture RA, Anderson Spearie CL, et al. Cross-Sectional Study of Vitamin D and Calcium Supplementation Effects on Chronic Periodontitis. *J Periodontol.* 2009;80(9):1433–9.
52. Petković A. Utjecaj metabolizma D-vitamina na oseointegraciju dentalnih implantata.

- Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2016.
53. Käßer UR, Gleissner C, Dehne F, Michel A, Willershausen-Zönnchen B, Bolten WW. Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997;40(12):2248–51.
 54. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, et al. Periodontal Therapy Reduces the Severity of Active Rheumatoid Arthritis in Patients Treated With or Without Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *J Periodontol.* 2009;80(4):535–40.
 55. Hrabak V, Hrvatski VK, General S. Umjesto riječi urednice teme : Pušenje - čimbenik rizika za zdravlje. 2007;3(Tablica 1).
 56. Petrušić N, Posavac M, Sabol I, Mravak-Stipetić M. Učinak pušenja duhana na salivaciju. *Acta Stomatol Croat.* 2015;49(4):309–15.
 57. Tonetti MS. Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease. *Ann Periodontol.* 1998;3(1):88–101.
 58. Raulin LA, McPherson JC, McQuade MJ, Hanson BS. The Effect of Nicotine on the Attachment of Human Fibroblasts to Glass and Human Root Surfaces in Vitro . *J Periodontol.* 1988;59(5):318–25.
 59. Karasneh JA, Al Habashneh RA, Marzouka NAS, Thornhill MH. Effect of cigarette smoking on subgingival bacteria in healthy subjects and patients with chronic periodontitis. *BMC Oral Health.* 2017;17(1):1–8.
 60. Morozumi T, Kubota T, Sato T, Okuda K, Yoshie H. Smoking cessation increases gingival blood flow and gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol.* 2004;31(4):267–72.
 61. Gültekin SE, Sengüven B, Karaduman B. The Effect of Smoking on Epithelial Proliferation in Healthy and Periodontally Diseased Marginal Gingival Epithelium. *J Periodontol.* 2008;79(8):1444–50.
 62. Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, Ho AW, Koch G, Dunford R, et al. Assessment of Risk for Periodontal Disease. II. Risk Indicators for Alveolar Bone Loss. *J Periodontol.*

- 1995;66(1):23–9.
63. Grossi SG, Machtei EE, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Zambon JJ, et al. Assessment of Risk for Periodontal Disease. I. Risk Indicators for Attachment Loss. *J Periodontol.* 1995;65(3):260–7.
 64. Preshaw PM, Heasman L, Stacey F, Steen N, McCracken GI, Heasman PA. The effect of quitting smoking on chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005;32(8):869–79.
 65. Tezal M, Grossi SG, Ho AW, Genco RJ. The effect of alcohol consumption on periodontal disease. *J Periodontol.* 2001;72(2):183–9.
 66. De Souza DM, Ricardo LH, Prado MDA, Prado FDA, Da Rocha RF. The effect of alcohol consumption on periodontal bone support in experimental periodontitis in rats. *J Appl Oral Sci.* 2006;14(6):443–7.
 67. Hilgert JB, Hugo FN, Bandeira DR, Bozzetti MC. Stress, cortisol, and periodontitis in a population aged 50 years and over. *J Dent Res.* 2006;85(4):324–8.
 68. Rai B, Kaur J, Anand SC, Jacobs R. Salivary Stress Markers, Stress, and Periodontitis: A Pilot Study. *J Periodontol.* 2011;82(2):287–92.
 69. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. *Patofiziologija.* 6th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2005.
 70. Genco RJ, Ho AW, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Relationship of Stress, Distress, and Inadequate Coping Behaviors to Periodontal Disease. *J Periodontol.* 1999;70(7):711–23.
 71. Bansal T, Pandey A, Deepa D, Asthana AK. C-reactive protein (CRP) and its association with periodontal disease: A brief review. *J Clin Diagnostic Res.* 2014;8(7):21–4.
 72. Mistry S, Kundu D, Bharati P. Epidemiology: It's Application in Periodontics. In: Manakil J, editor. *Periodontal Diseases - A Clinician's Guide.* InTech; 2012. p. 253–78.
 73. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the Global Burden of Periodontal Diseases on Health, Nutrition and Wellbeing of Mankind: a Call for Global Action. *J Clin Periodontol.* 2017;44(5):456–62.

Tina Lela rođena je 29. studenog 1994. u Splitu. Pohađala je OŠ Trstenik i paralelno s njom Glazbenu školu Josipa Hatzea, smjer klavir. Srednjoškolsko obrazovanje stekla je u Prirodoslovno-matematičkoj gimnaziji, također u Splitu. Studij Dentalne medicine na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu upisuje 2013. godine. Tijekom studiranja radila je kao dentalni asistent u privatnoj stomatološkoj ordinaciji i bila je članica Geronto udruge.