

Povezanost parodontitisa i Alzheimerove bolesti

Pernek, Antea

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:127:771934>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-24**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
Stomatološki fakultet

Antea Pernek

POVEZANOST PARODONTITISA I ALZHEIMEROVE BOLESTI

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2022.

Rad je ostvaren na Zavodu za parodontologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mentor rada: prof. dr. sc. Darije Plančak, Zavod za parodontologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Nikolina Rutić Mazor, prof. hrvatskog jezika i književnosti i filozofije

Lektor engleskog jezika: Gordana Hunjadi, prof. engleskog i njemačkog jezika

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____

2. _____

3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 33 stranice

0 tablica

0 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.

POSVETA

Zahvaljujem mentoru na uloženom vremenu, stručnim savjetima i pomoći prilikom izrade ovog rada.

Hvala obitelji na pruženoj podršci, razumijevanju i strpljenju tijekom mojeg školovanja.

Zahvaljujem svim prijateljima, posebno Ani i Rei na nesebičnoj pomoći, podršci i lijepim uspomenama.

Veliko hvala Robertu na ljubavi i vjeri u mene.

Najveću zahvalu upućujem svojoj majci Madlen čija je bezuvjetna ljubav od mene učinila osobu koja jesam.

POVEZANOST PARODONTITISA I ALZHEIMEROVE BOLESTI

SAŽETAK

Kronična upalna bolest potpornih tkiva zuba, parodontitis, uzrokovana je primarno parodontnim patogenim bakterijama koje se nalaze u disbiotičnom subgingivnom biofilmu. Jedna od tih specifičnih bakterija jest i *Porphyromonas gingivalis*, gram-negativna anaerobna bakterija, koja je ujedno i ključni parodontni patogen. *P. gingivalis* i njezini faktori virulencije, poput fimbrija, gingipaina i lipopolisaharida (LPS) usko su povezani s nastankom bolesti. Klinička prezentacija parodontitisa karakterizirana je prisutnim gingivnim eritemom, edemom, parodontnim džepovima i destrukcijom potpornih tkiva koja se očituje njihovim vidljivim gubitkom. Parodontni patogeni mikroorganizmi i njihovi produkti mogu ući u cirkulaciju, što dovodi do tranzitorne bakterijemije i sistemske diseminacije bakterijskih proizvoda. Štoviše, parodontitis može izazvati sistemske učinke promicanjem ekspresije posrednicima upale kao što su proupalni citokini. Upravo se putem tog mehanizma danas parodontitis povezuje sa sustavnim bolestima. Alzheimerova bolest (AB), poznata kao progresivna neurodegenerativna bolest, prepoznata je kao vodeći uzrok kognitivnih i bihevioralnih oštećenja. Nove spoznaje sugeriraju da periferne infekcije mogu aktivirati mikroglialne stanice unutar središnjeg živčanog sustava koji potiče razvoj neurodegeneracije u AB. Mehanizam kojim periferne proupalne molekule mogu povećati količinu upalnih molekula u mozgu uključuje najmanje dva puta, sistemsku cirkulaciju i/ili neuralne puteve. Predloženo je kako je upravo količina upalnih molekula u mozgu mogla biti pojačana parodontitisom, kojeg samog karakterizira povišena razina upale te bi to posljedično utjecalo na razvoj AB. Cilj ovo preglednog rada jest pružiti literaturni pregled mehanizama povezanosti parodontitisa i parodontopatogena *P. gingivalisa* s Alzheimerovom bolesti.

Ključne riječi: parodontitis, *Porphyromonas gingivalis*, Alzheimerova bolest, proupalni citokini

ASSOCIATION BETWEEN PERIODONTITIS AND ALZHEIMER'S DISEASE

SUMMARY

Chronic inflammatory disease of the supporting tissues of the teeth, periodontitis, is primarily caused by periodontal pathogenic bacteria found in the dysbiotic subgingival biofilm. One of these specific bacteria is *Porphyromonas gingivalis*, a gram-negative anaerobic bacterium, which is also a key periodontal pathogen. *P.gingivalis* and its virulence factors, such as fimbriae, gingipain and lipopolysaccharide (LPS) are closely related to the onset of the disease. The clinical presentation of periodontitis is characterized by the presence of gingival erythema, edema, periodontal pockets and the destruction of supporting tissues, manifested by their visible loss. Periodontal pathogenic microorganisms and their products can enter the circulation, which leads to transient bacteremia and systemic dissemination of bacterial products. Moreover, periodontitis can induce systemic effects by promoting the expression of inflammatory mediators such as proinflammatory cytokines. It is through this mechanism that today periodontitis is associated with systemic diseases. Alzheimer's disease (AD), known as a progressive neurodegenerative disease, is recognized as a leading cause of cognitive and behavioral impairment. New findings suggest that peripheral infections can activate microglial cells within the central nervous system that promote the development of neurodegeneration in AD. The mechanism by which peripheral proinflammatory molecules can increase the amount of inflammatory molecules in the brain involves at least two pathways, systemic circulation and/or neural pathways. It was suggested that the amount of inflammatory molecules in the brain could be increased by periodontitis, which itself is characterized by an increased level of inflammation, and this would consequently affect the development of AD. The aim of this review is to provide a literature review of the mechanisms of the connection between periodontitis and the periodontopathogen *P. gingivalis*, and Alzheimer's disease. (1)

KEY WORDS: periodontitis, *Porphyromonas gingivalis*, Alzheimer's disease, proinflammatory cytokines

SADRŽAJ

1	UVOD	1
2	RAZRADA	4
2.1.	Alzheimerova bolest	5
2.2.	Klinički pokazatelji i simptomi	5
2.2.1.	<i>Prvi stadij – blaga demencija</i>	5
2.2.2.	<i>Drugi stadij – umjerena demencija</i>	6
2.2.3.	<i>Treći stadij – teška demencija</i>	6
2.3.	Etiologija	7
2.4.	Patologija i patogeneza	7
2.5.	Globalno opterećenje Alzheimerovom bolesti	8
2.6.	Povezanost kroničnih upalnih stanja i Alzheimerove bolesti	9
2.7.	Stanične komponente upale	10
2.8.	Asocijacija oralnog zdravlja s demencijom i Alzheimerovom bolesti	11
2.9.	Povezanost loše oralne higijene s demencijom i Alzheimerovom bolesti	11
2.10.	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	13
2.11.	Invazija i preživljavanje <i>P. gingivalis</i> u tijelu domaćina	14
2.12.	<i>P. gingivalis</i> i njeni faktori virulencije	14
2.12.1.	<i>Lipopolisaharid</i>	14
2.12.2.	<i>Kapsularni polisaharid</i>	15
2.12.3.	<i>Fimbrije</i>	16
2.12.4.	<i>Gingipaini</i>	16
2.13.	Uloga <i>P. gingivalis</i> u nastanku Alzheimerove bolesti	18
2.14.	Alzheimerova bolest i <i>P. gingivalis</i> : patogeneza	18
2.15.	Životinjska ispitivanja	20
2.16.	<i>Porphyromonas gingivalis</i> i Alzheimerova bolest: terapija	21
3	RASPRAVA	23
4	ZAKLJUČAK	26
5	LITERATURA	28

Popis skraćenica:

NFT (engl. *neurofibrillary tangles*) – neurofibrilarni čvorići

AB – Alzheimerova bolest

A β – ameloid beta

MMSE (engl. *Mini-Mental State Exam*) – test procjene mentalnog stanja

CNS (engl. *central nervous system*) – središnji živčani sustav

CPS (engl. *capsular polysaccharide*) – kapsularni polisaharid

TLR (engl. *toll-like receptor*) – Tollu slični receptori

IL – interleukini

TNF (engl. *tumor necrosis factor*) – tumorski faktor nekroze

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

Arg-X – arginin

Lys-X – lizin

Alzheimerova bolest (AB) je progresivni neurološki poremećaj koji dovodi do atrofije mozga i odumiranja moždanih stanica. To je nepovratna, neizlječiva neurodegenerativna bolest koja najčešće počinje nakon šezdesete godine života. Demencija koja se javlja u sklopu AB može se podijeliti u tri stadija – blagi, umjereni i teški. Sami prelasci iz stadija u stadij poklapaju se i nekada je teško odrediti fazu u kojoj se oboljela osoba nalazi. AB najčešće se pojavljuje nasumično, no mutacije na tri gena (APP, PSEN1, PSEN2) dovode do rijetkog obiteljskog oblika AB. U tom se obliku simptomi razvijaju značajno brže, između tridesete i pedesete godine života. Glavne značajke patologije AB su amiloidni plakovi i neurofibrilarni čvorići (NFT). Uz to, u moždanom se tkivu mogu detektirati neuropilne niti, mikrogljalna aktivacija, povezana astrogliozna i distrofični neuriti. Posljedice ovih patoloških procesa uzrokuju nerodegeneraciju s gubitkom sinapsi i neurona, što posljedično dovodi do makroskopske atrofije mozga. Oboljeli mogu imati amiloid- β plakove znatno prije nego što im se dijagnosticira AB. Jačina zapetljanja NFT-a korelira s razvijanjem simptoma, no istraživanja u pretkliničkim životinjskim modelima ukazuju da se NFT pojavljuju prije pojave AB. Sve te praznine u patofiziologiji nastanka Alzheimerove bolesti sugeriraju da postoji još mehanizma koji bi mogli imati značajan utjecaj na početak i pokretanje same bolesti te njeno napredovanje. Kroz posljednjih deset godina nova znanstvena saznanja ukazala su na još jedan bitan mehanizam koji bi mogao biti poveznica između dva glavna mehanizma nastanka AB, a radi se o znakovima kroničnog upalnog odgovora

Parodontitis je kronična upalna bolest, uzrokovana mikrobnim biofilmom i upalnim odgovorom domaćina, što dovodi do oštećenja kolateralnog tkiva i kliničkog pričvrstka. Dolazi do narušavanja ravnoteže između bakterijskog disbiotičnog biofilma uz rub ili ispod ruba gingive i upalnog odgovora domaćina. Bakterije koje se povezuju s nastankom parodontitisa jesu *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* – bakterije narančastog kompleksa iz kojeg se izdavaju *Fusobacterium nucleatum* i *Prevotella intermedia* te bakterije crvenog kompleksa – *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* i *Porphyromonas gingivalis*. *P. gingivalis* je crno pigmentirana asaharolitička, gram negativna vrsta koja zahtjeva anaerobne uvjete za rast te prisutnost hema ili hemina i vitamina K u svom hranjivom miljeu. Ona dobiva svoju metaboličku energiju fermentacijom aminokiselina, što je presudno svojstvo za njen opstanak u dubokom

parodontnom džepu, gdje je šećera izrazito malo. Kao oportunistički patogen, *P. gingivalis* posjeduje niz faktora virulencije. To su molekule koje mogu izazvati štetne učinke na stanice domaćina te predstavljaju svojevrsno 'oružje' za preživljavanje *P. gingivalis*. Glavni čimbenici virulencije su lipopolisahardi (LPS), kapsularni polisaharid (CPS), fimbrije i gingipaini. Parodontni mikroorganizmi kao što je *P. gingivalis* i njihovi produkti mogu ući u cirkulaciju te dovesti do bakterijemije i sistemske diseminacije. Štoviše, parodontitis može izazvati sistemske učinke promicanjem ekspresije posrednicima upale kao što su proupalni citokini. Ta je spoznaja temelj za povezivanje parodontitisa sa sustavnim bolestima kao što su kardiovaskularne bolesti, reumatorni artritis, šećerna bolest i druge. Tijekom posljednjeg desetljeća, veliki broj istraživanja sugerira da postoji povezanost između parodontitisa i Alzheimerove bolesti te kognitivne disfunkcije i da parodontitis može utjecati na svaki dio patogeneze Alzheimerove bolesti kroz potencijalno različite mehanizme. Cilj je ovog preglednog rada pružiti literaturni pregled mehanizama povezanosti parodontitisa i parodontopatogena *P. gingivalisa* s Alzheimerovom bolesti.

2.1. Alzheimerova bolest

Alzheimerova bolest je progresivni neurološki poremećaj koji dovodi do atrofije mozga i odumiranja moždanih stanica. To je nepovratna, neizlječiva neurodegenerativna bolest koja najčešće počinje nakon šezdesete godine. Prvi je slučaj opisao Alois Alzheimer prije stotinjak godina pa je prema njemu bolest dobila ime. Usprkos tome što je bolest davno opisana, i dalje ne postoji primjerena terapija koja bi dovela do sprječavanja nastanka bolesti, njene progresije ili liječenja. On je tada iznio kliničke simptome uz neurološku sliku koja je uključivala senilne plakove i neurofibrilne snopice. Oni predstavljaju karakteristične patološke lezije koje se mogu naći *post mortem* na histološkim preparatima moždanog tkiva osobe oboljele od Alzheimerove bolesti (1).

2.2. Klinički pokazatelji i simptomi

Alzheimerova bolest nastupa polako te iz subkliničke faze prelazi u tešku fazu demencije (2). Faze demencije koja se javlja u sklopu Alzheimerove bolesti mogu se podijeliti u tri stadija: blaga, umjerena i teška demencija. Treba imati na umu da se faze preklapaju i da je katkada teško odrediti stadij bolesti (3).

2.2.1. Prvi stadij – blaga demencija

Kod ranog stadija AB osoba može još uvijek samostalno funkcionirati, što znači da može voziti, odlaziti na posao i biti dio društvenih aktivnosti. Osoba se pritom može osjećati kao da ima propuste u pamćenju, poput zaboravljanja poznatih riječi ili položaja svakodnevnih predmeta. Simptomi u ovom stadiju nisu jako izraženi, no obitelj i prijatelji mogu ih primijetiti. Osim zaboravljanja riječi, osoba može imati poteškoće s obavljanjem kompliciranih zadataka, zaboravljanjem pročitanog sadržaja te probleme s planiranjem i organizacijom (3).

2.2.2. Drugi stadij – umjerena demencija

Srednji stadij AB je obično najduži stadij i može trajati mnogo godina. Kako bolest napreduje, osoba s AB zahtijevat će veću razinu skrbi. Tijekom razvoja bolesti osobe se mogu pričinjavati kao da žive u prošlosti, a razlog tome je teško oštećenje nedavnog pamćenja. Njihovo logičko zaključivanje, planiranje i organiziranje značajno se pogoršavaju u ovoj fazi. Javljaju se i jezične poteškoće kao što je teško pronalaženje riječi ili zamjena riječi. Osim poteškoća u govoru javljaju se i poteškoće s čitanjem i razumijevanjem pročitanoj teksta. Povećava se prostorna dezorijentacija te osoba postaje rastresena i postupno gubi uvid u svoje stanje (4). Oštećenje živčanih stanica u mozgu također može dovesti do otežanog obavljanja rutinskih zadataka. Često bude prisutna kortikalna vizualna agnozija, tj. nemogućnost prepoznavanja poznatih lica. Simptomi se razlikuju od osobe do osobe, a mogu uključivati zaboravljanje događaja ili osobne povijesti, doživljavanje zbunjenosti oko toga gdje se nalaze i koji je dan, osjećaj povučenosti itd. Osoba u srednjem stadiju još može sudjelovati u svakodnevnim aktivnostima, ali uz pomoć (3).

2.2.3. Treći stadij – teška demencija

U završnoj fazi bolesti simptomi demencije su u potpunosti izraženi. Pojedinci gube sposobnost reagiranja na okolinu, vođenja razgovora i, na kraju, kontrole kretanja. Oni i dalje mogu izgovarati riječi ili fraze, ali komuniciranje boli postaje teško. Kako se pamćenje i kognitivne vještine nastavljaju pogoršavati, mogu se dogoditi značajne promjene osobnosti i pojedincima je potrebna značajna skrb (3).

2.3. Etiologija

Alzheimerova bolest se najčešće pojavljuje nasumično, no mutacije na tri gena – APP, PSEN1 i PSEN2 dovode do rijetkog obiteljskog oblika AB. U tom se obliku AB simptomi razvijaju značajno brže, između tridesete i pedesete godine života (5). Otkriće mutacija na navedenim genima pomoglo je u razumijevanju molekularnog mehanizma nastanka AB. Za razliku od nasljednog oblika koji je rijedak, sporadični oblik, tj. kasni oblik AB je najčešći. Vjeruje se da je on uzrokovan složenim interakcijama između okolišnih i genetskih čimbenika. Trenutno se smatra da se sedamdeset posto rizika od nastanka tipičnog oblika AB može pripisati genetskim čimbenicima, pri čemu je najznačajniji gen ApoE koji ima tri varijante: e2, e3 i e4 (5). Dva populacijska istraživanja iz 1993. godine ukazala su na povezanost između alela e4 gena za apolipoprotein E (APOE) i Alzheimerove bolesti. Dok je ovaj polimorfizam prisutan u 15% zdrave populacije, u grupi AB prisutan je u čak 65% bolesnika. Heterozigoti za e4 alel imaju tri puta veći rizik nastanka AB, dok se u homozigota taj rizik povećava 15 puta (1). Istraživanja koja se bave proučavanjem povezanosti genoma identificirala su više od dvadeset genetskih rizičnih faktora koji obuhvaćaju upalni odgovor, metabolizam kolesterola i drugo. Smatra se da mikroglijalna aktivacija kao odgovor na taloženje amiloida igra glavnu ulogu u patogenezi Alzheimerove bolesti.

2.4. Patologija i patogeneza

Glavne značajke Alzheimerove patologije su amiloidni plakovi i neurofibrilarni čvorići (NFT). Uz to, u moždanom se tkivu mogu detektirati neuropilne niti, mikroglijalna aktivacija, povezana astrogliozom i distrofičnim neuritima. Posljedice ovih patoloških procesa uzrokuju nerodegeneraciju s gubitkom sinapsi i neurona što dovodi do makroskopske atrofije moždanog tkiva. Sami amiloidni plakovi su izvanstanične nakupine koje se sastoje od abnormalno savijenog amiloida- β ($A\beta$) s 40 i 42 aminokiseline, koje su dva nusprodukta APP mehanizma. Taloženje amiloida ne slijedi uvijek stereotipni obrazac progresije, no najčešće se razvija u izokorteksu i tek kasnije zahvaća subkortikalne strukture. Neurofibrilarni čvorići se sastoje od uparenih spiralnih filamenata sastavljenih od hiperfosforiliranog tau proteina. Oni se prvo talože u medijalnom temporalnom režnju, a kasnije se šire u izokorteks. Gubitak neurona i sinapsa se događa paralelno s nastankom neurofibrilarnih čvorića, stoga klinički simptomi i jačina AB više korelira s NFT patologijom.

Amiloidna hipoteza glavna je teorija o patogenezi AB. Ova hipoteza pretpostavlja da peptid amiloid- β ($A\beta$) ima središnju ulogu u patogenezi AB, odnosno da je promijenjen metabolizam ovog peptida začetnik kaskade događaja koja u konačnici rezultira neurodegeneracijom i Alzheimerovom bolesti (1). Hiperfosforilacija proteina tau koja rezultira nastankom nakupina neurofibrilarnih snopića, neurovaskularna disfunkcija, upalni procesi i oksidativni stres smatraju se dodatnim patološkim procesima koji imaju učinak u nastanku Alzheimerove bolesti, ali ne i glavnim pokretačima. Snažna podrška da glavnu ulogu u nastanku AB ima amiloid- β dolazi iz genetike jer su sve mutacije u AB uključene u stvaranje ili obradu amiloid- β . Predloženo je nekoliko kriterija za patološku dijagnostiku AB. Pokušaji dijagnosticiranja pomoću amiloidnih plakova i NFT-a bili su ograničeni zbog njihove niske specifičnosti i osjetljivosti. Kasniji pokušaji doveli su do preklapanja između dijagnosticiranja demencije i Alzheimerove bolesti, no nemoguće je dijagnosticirati osobe koje imaju AB patologiju, ali bez prisutnih kliničkih simptoma. Nacionalni institut za starenje (engl. *National Institute on Aging*) i AB izdao je nove smjernice koje pokušavaju riješiti ove probleme. Tretman koji bi modificiralo bolest još uvijek ne postoji, stoga se liječenje svodi na smanjenje simptoma i pružanje potrebne njege. Glavni lijek koji se primjenjuje je inhibitor acetil-kolinesteraze jer povećavajući količinu acetilkolina inhibira se njegova razgradnja u sinapsi (5).

2.5. Globalno opterećenje Alzheimerovom bolesti

Trenutno više od 55 milijuna ljudi diljem svijeta živi s nekim oblikom demencije. Predviđa se da će se ova brojka udvostručiti svakih 20 godina te će doseći 78 milijuna 2032. godine i 139 milijuna 2052. godine (6). Povećanje broja oboljelih biti će znatno veće u zemljama koje su tek u razvoju i imaju mladu populaciju, nego u razvijenim zemljama. Razlog tome je što u razvijenim zemljama već sad ima mnogo starije populacije (7). Više od 60% ljudi oboljelih od demencije živi u zemljama s niskim ili srednjim standardom, a taj će postotak do 2050. godine porasti na 71% (6). Prevalencija demencije prije pedesete godine manja je od jedan na četiri tisuće, od čega se trideset posto slučajeva pripisuje AB (7). Najveći broj oboljelih imaju Kina, zapadna Europa i SAD (8). Prema podacima SZO-a u Europskoj uniji broj oboljelih se procjenjuje na 6,4 milijuna ljudi, dok u Hrvatskoj od demencije boluje oko 86 000 ljudi. Hrvatska kao jedna od zemlja s najstarijom svjetskom populacijom vodi dobru brigu o osobama treće životne dobi, tako da od

2012. godine djeluje Hrvatsko društvo za Alzheimerovu bolest i psihijatriju starije životne dobi kao stručno društvo Hrvatskog liječničkog zbora. Rano prepoznavanje simptoma Alzheimerove bolesti, rano upućivanje liječniku, odgovarajuća zdravstvena skrb i skrb okoline bitne su u poboljšanju kvalitete života oboljele osobe, ali i kvalitete života obitelji ili skrbnika (9).

2.6. Povezanost kroničnih upalnih stanja i Alzheimerove bolesti

Prethodno je navedeno kako je jedan od novijih predloženih mehanizama razvoja AB uloga kroničnog upalnog odgovora u mozgu oboljelih. Akutna upala u mozgu uobičajeno ima obrambenu ulogu od infekcije, toksina i ozljeda, ali kada postoji neravnoteža između protupalnih i upalnih signala, kao što je to u AB, rezultat je kronična upala ("neuroinflamacija"). Kronična neuroinflamacija rezultira aktivacijom mikroglialnih stanica i otpuštanjem citokina. Iako su prethodne pretpostavke ukazivale da je prisustvo stalne upale povezano samo s gubitkom neurona, novija, brojna istraživanja sugeriraju da imunološki odgovor nije povezan samo s neurodegeneracijom, nego da dovodi ujedno i do poboljšavanja i pogoršavanja NFT i amiloid- β patologije. Također sugerira se da upalni odgovor može dati vezu između početne amiloid- β patologije i kasnijeg razvoja NFT-a. Brojna istraživanja ukazuju na to da neuroinflamacija igra bitnu ulogu u progresiji AB. Godine 1990. objavljeno je nekoliko epidemioloških i opservacijskih istraživanja koja su ukazala da protuupalni lijekovi koji se koriste kod bolesti, kao što su reumatoidni artritis, pokazuju zaštitnu ulogu u razvijanju AB. Smatra se da dovode do smanjenja rizika za pedeset posto u osoba koji koriste dugotrajno protuupalne lijekove. Za razliku od drugih faktora rizika i genetskih uzroka AB, neuroinflamacija se ne smatra uzrokom sama po sebi, već rezultatom jedne ili više drugih patologija, a ona dovodi do povećanja ozbiljnosti bolesti tako da pojačava amiloid-beta i tau patologiju. Moglo bi se reći da ona ima dvojnu ulogu: u akutnoj fazi neuroprotektivnu, dok u kroničnoj fazi postaje štetna (10).

2.7. Stanične komponente upale

Smatra se da su glavne stanice uključene u upalni proces kod AB mikroglijalne stanice. Mikroglije su stanice koje podržavaju i štite neurone i njihove funkcije u središnjem živčanom sustavu (engl. Central nervous system, CNS) te djeluju kao imunokompetentne obrambene stanice koje upravljaju endogenim imunološkim odgovorom CNS-a. One igraju središnju ulogu u odgovoru na patološke lezije kao što su amiloidni plakovi. A β može privući i aktivirati mikrogliju što dovodi do nakupljanja mikroglije oko mjesta depozita A β u mozgu. Mikroglija može eksprimirati receptore čistača koji posreduju u prijanjanju mikroglije na površine obložene plakom. To dovodi do otpuštanja reaktivnih vrsta kisika, što može dovesti do daljnjeg oštećenja neurona putem oksidativnog oštećenja slobodnim radikalima. Također aktivacija mikroglije dovodi do povećanja ekspresije glavnih kompleksa histokompatibilnosti II (engl. *Major histocompatibility complex II*, MHC II) na površini stanice zajedno s povećanim izlučivanjem citokina. Prisutnost aktivirane mikroglije koja okružuje A β naslage može ukazivati na fagocitni napor mikroglije u pokušaju uklanjanja A β plakova. Utvrđeno je da neke od ovih mikroglija napunjenih A β migriraju u žile i u ventrikule u pokušaju da oslobode mozak od A β , što rezultira taloženjem A β na žilama (11). Produljena aktivacija upalnog odgovora dovodi do pogoršanja patologije AB, vjerojatno kao rezultat konstantne aktivacije mikroglija. To nazivamo reaktivna mikrogliaza. Konstantno aktivirani citokini počinju oštećivati neurone te se smanjuje učinkovitost same mikroglije u razgradnji i vezanju plaka. Smanjenjem njene učinkovitosti dolazi do akumulacije A β plaka. Novija istraživanja ukazuju na to da, kako mikroglije postaju manje sposobne čistiti plak, za taj posao angažiraju se periferni makrofagi, što samo dodatno pogoršava učinke trajne upale, a time i patologije AB (10).

2.8. Asocijacija oralnog zdravlja s demencijom i Alzheimerovom bolesti

Loša oralna higijena i oralni status odražavaju se i na opće zdravlje. Od kraja 80-ih kada su prva istraživanja povezala parodontitis i kardiovaskularne bolesti, sve je više znanstvenih dokaza koji ukazuju da su oralno i sustavno zdravlje itekako povezani. Ta povezanost može biti jednosmjerna, kao što je primjer parodontitisa koji je povezan s kardiovaskularnim bolestima. Nasuprot tome, najbolje znanstveno dokumentiran slučaj dvosmjerne povezanosti oralne bolesti, parodontitisa, i sustavne bolesti jest šećerna bolest. Naime, u populaciji oboljelih od šećerne bolesti povećana je i prevalencija parodontitisa. Kod tih pojedinaca bolest brže napreduje i generalno pokazuju kompleksniju kliničku sliku parodontitisa. Nasuprot tome, sustavno zdrave osobe s parodontitisom pokazuju lošiju glikemijsku kontrolu, a kod osoba sa šećernom bolesti i neliječenim parodontitisom teže je postići adekvatnu glikemijsku kontrolu (12). Osim dijabetesa brojne druge bolesti mogu se očitavati sa simptomima u usnoj šupljini. Tako stomatolog može biti prva osoba koja će prepoznati lichen planus, pemfigus ili neku od gastrointestinalnih bolesti.

2.9. Povezanost loše oralne higijene s demencijom i Alzheimerovom bolesti

Sam kognitivni hendikep često je praćen pogoršanjem oralnog zdravlja. Razlog tomu je što ljudi s težim oblikom demencije gube i sposobnost da redovito čiste i održavaju zube te se nužno više oslanjaju na ispomoć okoline (obitelji, pomoćnih medicinskih djelatnika). Neki pojedinci mogu odbijati pomoć i pritom pokazivati znakove agresije. Zanemarivanje oralne higijene i kontinuirana akumulacija zubnog plaka povećavaju rizik za nastanak ili napredovanje parodontitisa i/ili zubnog karijesa. Nasuprot tome, kroz bi-direkcijsku povezanost, loš oralni status i loša oralna higijena mogu negativno utjecati na kognitivni status, čemu u prilog govore povećani sustavni inflamatorni markeri koji se nalaze u oba slučaja. Pokazalo se da parodontitis povećava razinu upalnih markera koji su također umiješani u nastanak demencije.

Članak iz 2017. godine sistematizirao je do tada objavljene radove na tu temu (13). Rezultati su podijeljeni u dvije grupe. Prva grupa je odgovarala na pitanje je li demencija rizični faktor za loše oralno zdravlje, a druga je li loše oralno zdravlje rizik za nastanak demencije. U slučaju analize demencije kao rizičnog faktora za loše oralno zdravlje analizirala se količina plaka, krvarenja i postojanje gingivitisa kod osoba s demencijom u usporedbi s kontrolnom skupinom. Pet

istraživanja ukazalo je da ljudi s demencijom koji se nalaze u domovima za stare i nemoćne ili u bolnici imaju veći plak indeks i lošiju oralnu higijenu u usporedbi s kontrolnom skupinom. Nadalje, analizirana je prisutnost parodontitisa, karijesa, gubitka zuba i prisutnost protetskih radova. Za utvrđivanje prisutnosti parodontitisa u obzir se uzimao parodontni indeks, gubitak pričvrstka, klinički gubitak pričvrstka i dubina džepova. Samo je jedno uključeno istraživanje ukazivalo da je udio zahvaćenih mjesta znatno veći u pacijenata s kognitivnim oštećenjem. Isto je zaključeno za postojanje karijesa, gubitka zubi i prisutnost proteza. U slučaju analize lošeg oralnog zdravlja kao rizičnog faktora za razvitak demencije, istraživačka pitanja su bila identična kao prethodno navedena. Za analizu prisutnosti plaka, gingivnog krvarenja i gingivitisa autori su uključili četiri kohortna istraživanja i dva istraživanja parova. Jedno visokokvalitetno kohortno istraživanje pokazalo je kognitivni pad kod osoba s gingivitisom, slično kao i u ostalim istraživanjima. Autori su stoga zaključili da podaci sugeriraju da loša higijena i prisustvo upale gingive mogu biti rizici za nastanak demencije. Prisutnost parodontitisa i utjecaj na demenciju analizirao se prema podacima iz šest istraživanja, od čega pet kohortnih i jednog istraživanja parova. Kohortno istraživanje koje je trajalo 32 godine pokazalo je da se niži MMSE rezultati (mjera za kognitivno oštećenje) javljaju češće u muškaraca starije dobi, uznapređovijim parodontitisom i stopom gubitka zubi. Za razliku od navedenog, preostala kohortna istraživanja nisu pokazala vezu između kognitivnog pada i parodontitisa. Autori su stoga zaključili da su podaci dvosmisleni i da je teško izvući jasne zaključke. Slični zaključci doneseni su i za gubitak zubi. Istraživanja o utjecaju nošenja proteza su limitirana, bila su dostupna svega dva kohortna istraživanja loše i srednje kvalitete, pri čemu je zaključak da bi izostanak mastikatorne funkcije mogao biti povezan s nastankom demencije. Autori ovog sustavnog preglednog rada zaključuju da je ograničena količina istraživanja, a shodno tome i dokaza o odnosu povezanosti demencije i oralnog zdravlja. Dostupni dokazi su mješovite kvalitete i pokrivaju širok raspon oralnih bolesti. Sveukupni odgovor na glavno pitanje utječe li demencija na oralno zdravlje i obratno ide u smjeru pozitivnog odgovora, no potrebna su dodatna istraživanja kako bi se to potvrdilo (13). Slični zaključci doneseni su u sustavnom preglednom radu sličnog fokusiranog pitanja iz 2020. godine (12).

2.10. *Porphyromonas gingivalis*

Porphyromonas gingivalis jedna je od parodontopatogenih bakterija u disbiotičnom subgingivnom biofilmu koji se povezuje s nastankom parodontitisa. Epidemiološka istraživanja ukazuju da čak 70% odrasle populacije u SAD-u u dobi od 65 godina i starijih ima parodontitis. Procjenjuje se da u svijetu od teškog oblika parodontitisa boluje 538 milijuna ljudi, od kojih je 276 milijuna izgubilo jedan ili više zubi radi bolesti. Očekuje se da će prevalencija bolesti kontinuirano rasti zbog demografskog starenja stanovništva. Kod neliječenog parodontitisa glavna posljedica je gubitak zubi, no kao što je već prethodno navedeno, sama bolest povezana je i sa sustavnim bolestima kao što je ateroskleroza, šećerna bolest, reumatoidni artritis i druge. Utjecaj parodontitisa na sustavne bolesti tumači se preko povišenih koncentracija proupalnih medijatora ili izravnu infiltraciju parodontnih patogena u cirkulaciji. Sam parodontitis uzrokovan je mikrobnim biofilmom i upalnim odgovorom domaćina, što dovodi do oštećenja i, posljedično, kliničkog gubitka tkiva. Bakterije koje se povezuju s nastankom parodontitisa jesu *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* – bakterije narančastog kompleksa iz kojeg se izdavaju *Fusobacterium nucleatum* i *Prevotella intermedia* te bakterije crvenog kompleksa *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* i *Porphyromonas gingivalis*. Njihova patogena uloga u parodontitisu objašnjena je u raznim modelima, uključujući polimikrobnu sinergiju, modele disbioze i drugo. Crveni kompleks sačinjavaju bakterije *P. gingivalis*, *T. denticola* i *T. forsythia* – upravo su te bakterije snažno povezane s kliničkim pokazateljima aktivnosti parodontitisa. Model crvenog kompleksa bio je čvrst temelj za koncept da je parodontitis multimikrobna bolest. Teorija mikrobne etiologije parodontitisa dalje se razvijala u smjeru polimikrobne sinergije i disbioze. Teorija polimikrobne sinergije sugerira da bolest inicira sinergistička polimikrobna zajednica u kojoj pojedinačni članovi imaju različite uloge koje rezultiraju kombiniranim učinkom na oralnu mikrobnu disbiozu i imunitet domaćina. Disbioza ili neravnoteža u ekosustavu mikroorganizma dalje dovodi do promjene u odnosu domaćin – uzročnik što uzrokuje upalu i resorpciju kosti. Uloga *P. gingivalis* i njezini čimbenici virulencije u parodontitisu mogu pojačati patogenezu kroz poboljšavanje interakcije između oralnih patogena (14).

2.11. Invazija i preživljavanje *P. gingivalis* u tijelu domaćina

P. gingivalis kao bakterija crvenog kompleksa pripada kasnim kolonizatorima. Jedna od strategija *P. gingivalis* za preživljavanje je to što je bakterija sposobna invadirati stanice i tkiva te tako izbjeći imunološki nadzor. Može aktivno napadati epitelne stanice gingive, gdje se potom replicira. Ovo invazivno svojstvo posredovano je njenim glavnim fimbrijama, koje se vežu na b1 integrin na površini stanica domaćina. Potom slijedi kaskada događaja koji dovode do preuređenja aktinskog citoskeleta kako bi se omogućila internalizacija. *P. gingivalis* također može napasti makrofage, ali unutar tih stanica njihova replikacija je manje aktivna. Nakon što *P. gingivalis* uđe u stanicu, utječe na puteve staničnog ciklusa i time ubrzava proliferaciju gingivnog epitela stanice. *P. gingivalis* je, dakle, oportunist, a ne agresor, koji uspješno izbjegava obrambene mehanizme domaćina. Koristeći ovu strategiju bakterija produljuje svoj opstanak (15).

2.12. *P. gingivalis* i njeni faktori virulencije

Kao oportunistički patogen, ne čudi da *P. gingivalis* posjeduje niz faktora virulencije. To su molekule koje mogu izazvati štetne učinke na stanice domaćina te predstavljaju svojevrsno 'oružje' za preživljavanje *P. gingivalis*. U nastavku će biti predstavljeni neki od njegovih faktora virulencije: lipopolisaharid (LPS), kapsularni polisaharid (CPS), fimbrije i gingipaini (15).

2.12.1. Lipopolisaharid

Kao i sve gram-negativne bakterijske vrste, *P. gingivalis* je obložen LPS-om, koji je komponenta vanjske membrane koju prepoznaje domaćin i koja može pokrenuti unutarstanični signalizirajući događaj. Afinitet LPS-a prema njegovim receptorima za prepoznavanje uzoraka, kao što su TLR i CD14, omogućuje diskriminaciju između komenzalnih i patogenih vrsta (16). *P. gingivalis* LPS je stimulator proinflamatornih odgovora i gubitka kosti, kako je i demonstrirano na životinjskim modelima. Ipak, LPS *P. gingivalis* pokazuje kontroverzne značajke s obzirom na indukciju upalnog odgovora. Osim što je slabiji stimulator citokina u usporedbi s LPS-om drugih gram-negativnih vrsta, također može antagonizirati sposobnost stimulacije citokina drugih patogena. Strukturno, LPS *P. gingivalis* pokazuje jedinstvene značajke u usporedbi s LPS-om drugih vrsta. To uključuje razlike u strukturi O-antigena između *P. gingivalis* sojeva koji mogu

dati antigenske razlike kao i u aciliranju obrasca i kapaciteta lipida A za aktiviranje receptora komponenta. Dok je lipid A većine gram-negativnih vrsta snažan aktivator TLR4 odgovora, *P. gingivalis* lipid A je pretežno aktivator TLR2 i može čak djelovati kao antagonist TLR4 prigušujući imunološki odgovor. Kad se dalje razmatra heterogena acilacija, kod *P. gingivalisa* prevladavaju dva oblika strukture lipida A: tetra-acilirani i penta-acilirani oblik. Ove dvije strukture induciraju suprotne odgovore domaćina. Dakle, modificiranjem njegove strukture, lipid A može modulirati afinitet vezanja svog LPS-a prema njemu srodnim TLR receptorima, nakon čega se odabire kako će utjecati na nizvodnu imunološku signalizaciju domaćina (15). Zanimljivo, sekundarni tip LPS-a također je identificiran u *P. gingivalis*, koji sadrži poseban anionski polisaharid vezan za lipid A, poznat kao A-LPS. A-LPS je potreban za integritet stanica i rezistenciju seruma i strukturno je povezan s Arg-X gingipainom. Također je slabiji induktor citokinskih odgovora ljudskih monocita u usporedbi s konvencionalnim. Zajedno, modifikacije i heterogenost LPS-a *P. gingivalis* mogu rezultirati suprotnim djelovanjem i imunološkom deregulacijom. Strateški, bakterija ovako manipulira domaćinovima imunim sustavom kako bi olakšala svoju prilagodbu i opstanak u domaćinu (17).

2.12.2. Kapsularni polisaharid

Smatra se da je glavni čimbenik virulencije *P. gingivalis* upravo njegova kapsula, također poznata kao kapsularni polisaharid (CPS) ili K-antigen. Na temelju sposobnosti CPS-a za stvaranje sistemskog IgG odgovora antitijela, postoji najmanje šest različitih identificiranih serotipova. Pokazalo se da su inkapsulirani sojevi *P. gingivalis* visoko invazivni, uzrokujući širenje infekcije u mišjim lezijama modela, dok nekapsulirani sojevi dovode samo do lokaliziranih apscesa. Zanimljivo je da je imunizacija s *P. gingivalis* CPS inducirala visok IgG sistemski odgovor i manji gubitak alveolarne kosti izazvan *P. gingivalisom*. Inkapsulirani sojevi *P. gingivalisa* su otporniji na fagocitozu polimorfonuklearnih leukocita od nekapsuliranih sojeva i imaju različitu sposobnost prianjanja na epitelne stanice gingive. Štoviše, razlike u serotipovima CPS-a mogu odbiti različite kemokinine stimulirane od strane makrofaga ili citokine stimulirane dendritičkim stanicama. Zanimljivo, nekapsulirani *knockout* mutantni soj *P. gingivalisa* snažniji je induktor sinteze citokina u ljudskim fibroblastima gingive, u usporedbi s odgovarajućim sojem divljeg tipa, što implicira ulogu CPS-a u umanjivanju urođenih imunoloških odgovora. Iako bi prisutnost CPS-a, odnosno njegovih pojedinačnih serotipova, mogao biti glavni čimbenik virulencije *P.*

gingivalis, potrebna su daljnja istraživanja za krajnje razjašnjenje njegove funkcije (15), (18), (19).

2.12.3. Fimbrije

Fimbrije *P. gingivalis* su tanke, filamentozne stanične izbočine na površini koje olakšavaju njegovo prianjanje na proteine sline, ekstracelularni matriks, eukariotske stanice i bakterije bilo iste ili druge vrste. Kroz svoje se fimbrije, *P. gingivalis* može vezati za rano kolonizirajuće bakterije i sudjelovati u razvoju strukture biofilma. Tip I (glavne) fimbrije imaju važnu ulogu u kolonizaciji i invaziji, dok tip II (male) fimbrije posjeduju veći proupalni kapacitet (20). Zanimljivo je, međutim, da su *P. gingivalis* sojevi W50 i W83 kojima nedostaju velike fimbrije još uvijek invazivni. Uloga fimbrija je otkrivena u indukciji destrukcije kosti u eksperimentalnim modelima parodontitisa. Štakori sa sojevima *P. gingivalis* bez fimbrija imali su manji gubitak alveolarne kosti u usporedbi sa štakorima inficiranim sojevima s fimbrijama. Štoviše, imunizacija protiv fimbrija *P. gingivalis* štitila je od gubitka kosti u štakora. Ostala svojstva glavnih i malih fimbrija su indukcija proinflamatornih citokina i proizvodnja matriksnih metaloproteinaza (MMP), kao što su IL-1, IL-6, IL-8, TNF-a i MMP-9, od strane različitih stanica domaćina. Fimbrija *P. gingivalis* može signalizirati bilo TLR2 ili TLR4. Rezultati aktivacije TLR2 fimbrijama rezultiraju u drugačijem putu signalizacije u odnosu na aktivaciju LPS-om. Fimbrije mogu izravno inducirati dva različita signalna puta, jedan koji posreduje u proizvodnji proupalnih citokina, kao što su IL-6 i TNF-a, i drugi koji posreduje u ekspresiji molekula stanične adhezije, kao što je ICAM-1. S druge strane, signalizacija kroz TLR4 zahtijeva dodatnu kostimulaciju CD14 i MD-2. Glavne fimbrije mogu iskoristiti TLR2 signalizaciju za interakciju s receptorima komplementa 3 (CR3), u novom signalnom obrascu. Ova interakcija aktivira kapacitet vezivanja CR3 i omogućuje inkorporaciju *P. gingivalis* u makrofagima i smanjenje proizvodnje IL-12, što može zajedno spriječiti danju eliminaciju bakterija od strane domaćina (21).

2.12.4. Gingipaini

Gingipaini su skupina cisteinskih proteinaza stanične površine koje mogu biti prisutne i u izlučenom topljivom obliku. Oni čine 85% ukupne proteolitičke aktivnosti *P. gingivalis*. Na temelju specifičnosti supstrata, dijele se na gingipaine specifične za arginin (Arg-X) i za lizin

(Lys-X). Arg-X gingipains imaju aktivnost sličnu tripsinu i mogu razgraditi ekstracelularne komponente matriksa, uključujući faktore koji vežu integrin-fibronektin, citokine, imunoglobulin i komplement. Postoje dvije vrste Arg-X gingipaina. To su RgpA koji sadrži proteolitik i adhezijsku domenu te RgpB koji sadrži samo proteolitičku domenu. Postoji jedna vrsta Lys-X gingipaina – Kgp koji sadrži i proteolitičku i adhezijsku domenu. Postoje sličnosti u slijedu između prijanjanja domene Kgp i RgpA. Gingipaini imaju višestruke učinke na molekularnu komponentu imunološkog odgovora i kao takvi oni mogu deregulirati odgovore. Na primjer, mogu cijepati nekoliko receptora T-stanica, kao što su CD2, CD4 i CD8, čime se ometa stanični imunološki odgovor. Oni također mogu stimulirati ekspresiju receptora aktiviranih proteazom u neutrofilima, epitelnim stanicama gingive, fibroblastima gingive i T-stanicama, koje su ključne za indukciju citokinskih odgovora i uspostavljanje kronične upale u parodontitisu. Gingipaini također mogu stimulirati IL-6 proizvodnju stanica oralnog epitela i proizvodnju IL-8 fibroblastima gingive pojačavajući upalne odgovore. Međutim, oni također mogu proteolitički inaktivirati oboje i protuupalne (IL-4, IL-5) i proupalne (IL-12, IFN- γ) citokine (22). Arg-X gingipaini mogu cijepati molekulu C5, što rezultira u oslobađanju njegove komponente C5a, koja je ključna za poboljšanje aktivnosti polimorfolnukleara (PMN-a). S druge strane, Lys-X može inaktivirati C5a receptor na PMN. Uz to, Arg-X gingipaini mogu degradirati C3 molekule, potencijalno pridonoseći smanjenju broja bakterijskih opsonizacija. Ovo bi moglo dati povećanu otpornost *P. gingivalis* na baktericidno djelovanje. Osim njihovog učinka na imunološki odgovor, gingipains može također biti uključen u vezivanje *P. gingivalis* za domaćine. Gingipaini također mogu utjecati na vaskularnu propusnost i krvarenje na parodontalnom mjestu. Mogu proteolitički aktivirati plazma kalikrein i bradikinin ili alternativno povećavaju oslobađanje trombina i protrombina koji može rezultirati povećanom vaskularnom propusnošću i povećanjem broja PMN-a. Ti događaji doprinose inhibiciji zgrušavanja krvi i povećanje krvarenja čime se povećava dostupnost hemina potrebnog za rast *P. gingivalis*. Gingipaini ujedno imaju naizgled proturječno djelovanje na urođene imunološke odgovore, ovisno o koncentracijskom gradijentu gingipaina u tkivu. Koncentracije gingipaina su visoke, bliže gingivnoj epitelnoj barijeri, što uzrokuje razgradnju ili deregulaciju različitih komponenti imunološkog sustava. To otežava uklanjanje bakterija i olakšava bakterijsku invaziju. Ipak, dublje u vezivnom tkivu, koncentracije gingipaina postupno postaju niže i stimuliraju upalu. To dovodi do destrukcije vezivnog tkiva i kosti (15).

2. 13. Uloga *P. gingivalis* u nastanku Alzheimerove bolesti

Kao što je već prethodno objašnjeno, iako je parodontitis lokalna oralna upala, mikroorganizmi uzročnici i njihovi produkti mogu ući u cirkulaciju te dovesti do tranzitorne bakterijemije i sistemske diseminacije. Tijekom posljednjeg desetljeća, značajan broj istraživanja bavio se mogućom povezanosti parodontitisa, demencije, Alzheimerove demencije i kognitivne disfunkcije. Rezultati istraživanja nisu bili sasvim homogeni. Dok su neka istraživanja pronašla pozitivnu povezanost, kod drugih su takvi rezultati izostali. Ovi proturječni rezultati mogu se objasniti raznolikošću korištenih metodologija kao što su dizajn, populacija, izloženost te prisutnost zbunjujućih čimbenika (engl. *confounding factors*) (23).

2.14. Alzheimerova bolest i *P. gingivalis*: patogeneza

Prije predstavljanja mehanizma kako parodontitis može utjecati na AB, važno je imati na umu da je AB dugogodišnja bolest u kojoj se prva patološka promjena događa desetljećima prije početka demencije. Kontinuum Alzheimerove bolesti ima 3 stadija: pretklinička Alzheimerova bolest, prodromalna Alzheimerova bolest i uznapredovala Alzheimerova bolest. Pretkliničku Alzheimerovu bolest karakterizira prisutnost specifične patologije za Alzheimerovu bolest, ali ne i simptomatologije. Prodromalna Alzheimerova bolest definirana je prisutnošću kliničkih znakova blagog kognitivnog oštećenja i prisutnošću patologije specifične za Alzheimerovu bolest. Alzheimerova bolest ima izraženu demenciju i specifičnu patologiju Alzheimerove bolesti. Parodontitis može utjecati na svaki dio patogeneze Alzheimerove bolesti kroz potencijalno različite mehanizme. Tijekom ranih faza Alzheimerove bolesti, parodontitis može utjecati na više patogenih procesa: proizvodnju amiloida β , brzinu uklanjanja amiloida β , tau fosforilaciju, sinapse i funkcioniranje neurona, neurotransmisiju i imunološke odgovore. Kako Alzheimerova bolest napreduje, parodontitis i njeni upalni odgovori mogu dodatno utjecati na te procese, ali također mogu doprinijeti nepovratnim oštećenjima, npr. neurodegeneracijom i gubitkom neurona. Kao što je jasno prikazano kod antiamiloidnih kliničkih ispitivanja, učinkovita prevencija i liječenje ovisi o "prozoru mogućnosti", koji se vjerojatno javlja u ranim, reverzibilnim stadijima Alzheimerove bolesti. Parodontitis je prisutan u 46% odraslih osoba, a javlja se i u mladih odraslih osoba koje bi mogle imati agresivne oblike bolesti. Stoga se parodontitis može javiti prije pojave Alzheimerove bolesti, a specifična patologija bolesti ima

potencijal biti jedan od uzročnika AB. U parodontnim džepovima nalazi se oko 200 vrsta bakterija koje su u disbiozi. Domaćin odgovara putem povećanih upalnih lokalni infiltrata i produkcijom visoke razine proupalnih citokina, uključujući interleukin-1, interleukin-6 i faktor nekroze tumora-alfa. Rezultirajuća ulcerirana sluznica parodontnih džepova može doseći 20 cm², pružajući bakterijama i citokinima izravni pristup sustavnoj cirkulaciji i živčanom tkivu (23), (24). Nakon ulaska u sustavnu cirkulaciju, bakterije, bakterijske komponente i proupalne molekule su u stanju dosegnuti i dodatno stimulirati odgovor akutne faze u jetri, čime se pojačava početna upala. Doista, istraživanja su pokazala povišenje sustavnog C-reaktivnog proteina u ispitanika s umjerenim do teškim parodontitisom. U kontekstu sustavne upale, razine C-reaktivnog proteina u osoba s parodontitisom su u rasponu umjerenog rizika za kardiovaskularne bolesti. Važno je da parodontološko liječenje rezultira smanjenjem razine C-reaktivnog proteina. Bakterijske i upalne molekule mogu u prostor moždanog i peri moždanog tkiva ući na nekoliko načina. One mogu ući u mozak kroz krvno-moždanu barijeru u područjima gdje je krvno-moždana barijera propusna, tj. kroz fenestrirane kapilare krvno-moždane barijere korištenjem specifičnih transportera ili povećanjem propusnosti krvno-moždane barijere. Bakterije mogu aktivirati endotel u mozgu, tj. leptomeningealne stanice za prijenos aktivacijskih signala u mozak. Leptomeningealne stanice reagiraju na periferne upalne molekule, uključujući lipopolisaharide. Zatim se periferni signal prenosi u mozak i pojačava se što rezultira povećanom upalom mozga. Transporteri citokina pokazuju promjenjivu distribuciju u mozgu i mogu biti modulirani okolinom, uključujući sistemsku upalu i infekciju. Neuronski putevi su još jedan mehanizam koji je opisan za molekule usne šupljine. Patogeni, tj. njihovi lipopolisaharidi i drugi čimbenici virulencije, ulaze u mozak korištenjem strategija sličnih onima upalnih molekula. Na primjer, *P. gingivalis* koristi receptor 4 i receptor 2. Lipopolisaharidi se vežu na MD2 (također poznat kao limfocitni antigen 96) i ovaj kompleks se veže za receptore 4 i 2, pokrećući tako transdukciju signala u više koraka s porastom citokina. Kronična stimulacija neuronskih završetaka lipopolisaharidima može dovesti do oštećenja neurona, induciranja glije i aktivacije astrocita (25). U mozgu bakterije i upalne molekule doprinose neuroinflamaciji i pojačanoj patologiji specifičnoj za Alzheimerovu bolest (amiloid i tau) što rezultira neurodegeneracijom. Povećanje amiloida β proizvodnje i smanjenje njegovog uklanjanja mogu povećati razinu amiloida u mozgu. Smatra se da kod sporadične Alzheimerove bolesti uklanjanje amiloida β igra značajnu ulogu u prevenciji Alzheimerove bolesti (26), (27).

2.15. Životinjska ispitivanja

Dokazi o ulozi parodontitisa u Alzheimerovoj bolesti su u porastu i dolaze iz životinjskih, in vitro i kliničkih istraživanja. U preglednom članku Kamer i sur. iz 2019. analizirano je devet istraživanja u kojima su bili korišteni različiti modeli parodontitisa na miševima (23). Ova su istraživanja bila različita u hipotezi, protokolu i mjerenim ishodima. Sva istraživanja osim jednog koristila su *P. gingivalis* (ili njegov lipopolisaharid) kao jedini patogen. U šest istraživanja *P. gingivalis* je primijenjen kronično (≥ 5 tjedana) oralnim putem, dok su tri istraživanja koristila intraperitonealnu ili intra-somatosenzornu primjenu. U četiri istraživanja potvrđena je prisutnost DNK *P. gingivalis*, lipopolisaharida i gingipainsa u mozgu pokusnih životinja. Gotovo sva istraživanja pokazala su neuroinflamaciju i povećanje amiloida β . Povećanja P-tau također je dokazano u jednom istraživanju. Neurodegeneracija je dokazana u dva istraživanja, dok su četiri istraživanja pokazala oštećenje kognicije (23).

Leira i sur. pronašli su modulaciju amiloida β u plazmi. U životinjskom modelu J20 (jedan od uobičajenih životinjskih modela za Alzheimerovu bolest u kojem je amiloid prekursorski protein prekomjerno izražen), eksperimentalni parodontitis izazvan *P. gingivalis* bio je popraćen povećanjem razine serumskih lipopolisaharida, moždanog interleukina-1beta i faktora nekroze tumora-alfa. Također se povećala ekspresija amiloida u hipokampusu i kortikalisu te je izražena kognitivna disfunkcija (28). U neuronskih stanica lipopolisaharidi *P. gingivalis* inducirali su povećanje razine amiloida β_{40} i amiloida β_{42} u ovisnosti o dozi, dok su u mikroglijalnim stanicama napunjenim amiloidom β , lipopolisaharidi *P. gingivalis* pojačali proizvodnju faktora tumorske nekroze-alfa i interleukina-1 beta. U drugom životinjskom modelu miševa C57BL/6J, infekcija *P. gingivalis* dovela je do neuropale povećanjem razine faktora tumorske nekroze, interleukina-1 i interleukina-6 te kognitivnog oštećenja. Neuroinflamacija je bila izraženija kod miševa srednje dobi nego kod mladih miševa. Slično, sustavna izloženost ovih miševa lipopolisaharidima *P. gingivalis* također je rezultirala neuroinflamacijom, otežanim učenjem i pamćenjem te unutarstaničnim nakupljanjem amiloida β . Ove promjene su prisutne u srednjovječnih miševa, ali ne i u mladih miševa (23). Nedavno su Ilievski i sur. pokazali da je, u potvrđenom modelu parodontitisa, *P. gingivalis* dosegao mozak i inducirao neuroinflamaciju, a to je patologija specifična za Alzheimerovu bolest (amiloid β , fosforilirani tau protein). Ovo je prvo

istraživanje koje pokazuje neurodegeneraciju i stvaranje ekstracelularnog A β 42 kod mladih odraslih WT miševa nakon ponovljene oralne primjene *P. gingivalis*. Neuropatološke značajke uočene u ovom istraživanju snažno upućuju na to da kronična patogena infekcija parodonta niskog stupnja može rezultirati razvojem neuropatologije koja je u skladu s AB (29). Istraživanje Dominyja i sur., u kojem su neki od nalaza Ilievskog et al. bili ponovljeni, dobilo je ogromnu medijsku pozornost. Međutim, ono što to istraživanje izdvaja od svih ostalih je nalaz da su periferno dani inhibitori gingipaina (faktori virulencije *P. gingivalis*) u stanju suzbiti patološke učinke *P. gingivalis* u mozgu, uključujući infekciju mozga (30).

2.16 Porphyromonas gingivalis i Alzheimerova bolest: terapija

Usprkos tome što je AB opisana prije više od stotinu godina, i dalje nemamo lijek koji bi mogao modificirati ili spriječiti nastanak bolesti. Većina farmakoloških pristupa, osobito onih usmjerenih na sprječavanje nastanka ili smanjenje amiloidnih plakova putem inhibicije enzima, bili su relativno neučinkoviti u sprječavanju dolaska do kritične točke Alzheimerove bolesti, tj. gubitaka kognitivne funkcije. Vrijedi napomenuti da je to vjerojatno zbog slijeda bioloških događaja, pri čemu se promjene na mozgu javljaju daleko ranije nego klinička manifestacija bolesti. Stoga je hitno potrebno ranije otkrivanje razvoja AB i točnije određivanje bolesnika s rizikom od razvoja AB kako bi se učinkovitije mogli izvoditi preventivni i terapijski postupci. Trenutno se daje mnogo nade u testove za otkrivanje amiloidnih naslaga u mozgu pomoću umjetne inteligencije za analizu mozga koristeći pozitronsku emisijsku tomografiju s ciljanim bojama (kao što je Pittsburgh spoj) u kombinaciji s drugim tehnikama slikanja. Ukratko, efektivni tretmani kod pacijenata s AB trebaju krenuti znatno prije pojave kliničkih znakova Alzheimerove bolesti. Uz potencijalnu vezu parodontitisa i AB te drugih oblika demencije, smanjenje broja patogenih bakterija i posljedične upale nije samo kritično za liječenje parodontitisa u bolesnika s kognitivnim oštećenjem, već može koristiti i u smanjenju incidencije, ozbiljnosti i pada stope kognitivnih sposobnosti. Samo liječenje uključuje profesionalni mehanički debridman, liječenje lokalnim i/ili sistemskim antimikrobnim lijekovima kada je to indicirano te pacijentova vlastita sposobnost uklanjanja plaka oralnom higijenom. Doista, nekoliko istraživanja je izravno ili neizravno pokazalo korisnost parodontološkog liječenja. Na primjer, Lee i sur. izvijestili su da je rizik od razvoja demencije bio značajno veći u onih s neliječenim parodontitisom u odnosu na one koji su primali dentalnu profilaksu. Longitudinalno istraživanje pokazalo je poboljšanje

kognitivnih funkcija u bolesnika s AB prije i poslije parodontološke terapije, uključujući debridman, selektivnu upotrebu antimikrobnih sredstava i vađenje zuba s beznadnom prognozom. Iako su istraživanja koja demonstriraju prednosti parodontološke terapije kod pacijenata s kognitivnim oštećenjem ograničene, potencijalne prednosti za ovu posebnu populaciju su opravdani na temelju prije navedenih istraživanja (31).

Alzheimerova bolest je kronična degenerativna bolest. Smatra se da postoje određeni čimbenici rizika koji pokreću patogeni lanac u srednjoj životnoj dobi ili čak ranije, a tek kasnije dolazi do progresivne neurodegeneracije i postupne pojave kognitivnih simptoma. Najvažniji čimbenici rizika su dob, genetika, hipertenzija, pretilost, šećerna bolest, a sada po novijim istraživanjima i parodontitis (32). Kod AB postoji nekoliko prilika za prevenciju, a oblike prevencije možemo svrstati u tri skupine: primarnu, sekundarnu i tercijarnu prevenciju. Primarna prevencija za cilj ima smanjenje incidencije bolesti. Ona podrazumijeva intervencije prije početka bolesti kroz tjelovježbu, održavanja dobrog zdravlja ili uklanjanja potencijalnih uzroka bolesti. Tako se pokušava spriječiti razvitak demencije kod kognitivno normalnih osoba s visokim rizikom od demencije. Sekundarna prevencija nastoji usporiti progresiju demencije, tj. prelazak iz blagog kognitivnog oštećenja u demenciju. Konačno, tercijarna prevencija pokušava smanjiti daljnju progresiju demencije u teži oblik kod osoba kod kojih je demencija dijagnosticirana. Ona se usredotočuje na upravljanje manifestiranom bolešću, njenim komplikacijama i maksimiziranjem kvalitete života takvih pojedinaca (32). Parodontitis je također kronična bolest te spada u rizične čimbenike za nastanak AB. Liječenjem ili pokušajem prevencije nastanka parodontitisa, stomatolog provodi oblik primarne prevencije kod AB. Liječenje parodontitisa, kao što je već rečeno, sastoji se od mehaničkog profesionalnog debridmana, liječenja lokalnim i/ili sistemskim antimikrobnim lijekovima kada je to indicirano te pacijentove navike oralne higijene (31), (33). Prevencija nastanka parodontitisa sastoji se od više faktora. Jedan od njih je naravno dobra oralna higijena. Istraživanja pokazuju da korištenje preparata s klorheksidinom i interdentalnih četkica kod svakodnevne oralne higijene pokazuju najjaču sposobnost smanjenja dubine sondiranja i znakova gingivitisa (34). Osim dobre oralne higijene, kod prevencije razvitka parodontitisa, bitno je smanjiti ili ukloniti rizične čimbenike koji dovode do njegovog nastanka, poput pušenja, šećerne bolesti i stresa. Pušenje, kao jedan od glavnih rizičnih čimbenika, utječe na način da pogoršava patogenezu bolesti utječući na oralnu mikrobiotu i imunološki sistem. Slično ovome djeluje i alkohol (35). Radi svega navedenog stomatolog bi trebao s pacijentom razgovarati i poticati ga na promjene u njegovim životnim navikama, bilo to poboljšavanje oralne higijene i/ili prestanak pušenja. Na taj način smanjuje se rizik za nastanak parodontitisa, a pozitivno bi moglo

djelovati i u smislu prevencije nastanka AB, iako jasne smjernice o učinkovitim intervencijama unutar usne šupljine u tu svrhu tek trebaju biti postavljene.

Alzheimerova bolest dovodi do kognitivnih i bihevioralnih poremećaja u starijih ljudi, te ima mnoštvo rizičnih faktora koji dovode do ubrzavanja njenog nastanka i razvoja. Neki od faktora su visoki krvni tlak, šećerna bolest, obiteljsko nasljeđe, visoke masnoće u krvi i drugo (36). Na parodontitis, kao jedan od mogućih rizičnih čimbenika recentno su ukazala istraživanja koja sugeriraju da parodontitis putem sistavne kronične upale niskog intenziteta može „prijeći“ granice krvno moždane barijere i dovesti do neuroinflamacije, neurodegeneracije i kognitivnog oštećenja. Iako klinički dokazi ukazuju na to da parodontitis ima učinak na nastanak Alzheimerove bolesti, snaga dokaza još nije dovoljna da bi se mogla potvrditi njegova uzročnost. Potrebno je još longitudinalnih istraživanja kako bi se potvrdili postojeći podaci, jer postoje brojne rupe u razumijevanju utjecaja parodontitisa na nastanak specifičnih promjena na mozgu osobe oboljele od Alzheimerove bolesti. Životinjski se modeli, koji proučavaju te odnose i mehaničke pristupe, povećavaju u broju i počinju pružati dobru potporu za biološku vjerodostojnost. Većina životinjskih istraživanja usmjerena je na samo jednu bakteriju, *P. gingivalis*. Životinjski modeli kojima bi se istraživale uloge jedne naspram više bakterija (disbioza), doprinos herpes virusa kod Alzheimerove patologije te centralni i periferni putevi parodontopatogenih bakterija, samo su neka od istraživanja koja bi mogla odgovoriti na preostala biološka pitanja. Zaključno možemo reći da je potrebno još istraživanja kako bi se sa sigurnošću moglo potvrditi da parodontitis, shodno s njim i *P. gingivalis*, utječu na nastanak Alzheimerove bolesti (26).

1. Malnar M, Košiček M, Hećimović S. Alzheimerova bolest: od molekularnog mehanizma do rane dijagnoze. *Med Flum Med Flum*. 2009 Sep 1;45(3):234–43.
2. Zvěřová M. Clinical aspects of Alzheimer's disease. *Clin Biochem*. 2019 Oct 1;72:3–6.
3. Stages of Alzheimer's [Internet]. *Alzheimer's Disease and Dementia*. [cited 2022 Jun 1]. Available from: <https://alz.org/alzheimers-dementia/stages>
4. Förstl H, Kurz A. Clinical features of Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999 Dec 1;249(6):288–90.
5. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018 Jan;25(1):59–70.
6. Dementia statistics | Alzheimer's Disease International (ADI) [Internet]. [cited 2022 Jun 5]. Available from: <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/dementia-statistics/>
7. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet Lond Engl*. 2006 Jul 29;368(9533):387–403.
8. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet Lond Engl*. 2011 Mar 19;377(9770):1019–31.
9. Alzheimerova bolest [Internet]. [cited 2022 Jun 5]. Available from: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/alzheimerova-bolest/>
10. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement N Y N*. 2018;4:575–90.
11. Tuppo EE, Arias HR. The role of inflammation in Alzheimer's disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005 Feb 1;37(2):289–305.
12. Gil-Montoya J, Ferreira de Mello AL, Barrios R, Gonzalez-Moles MA, Bravo M. Oral health in the elderly patient and its impact on general well-being: a nonsystematic review. *Clin Interv Aging*. 2015 Feb;4:61.
13. Daly B, Thompsell A, Sharpling J, Rooney YM, Hillman L, Wanyonyi KL, et al. Evidence summary: the relationship between oral health and dementia. *Br Dent J*. 2017 Dec;223(11):846–53.
14. Xu W, Zhou W, Wang H, Liang S. Roles of *Porphyromonas gingivalis* and its virulence factors in periodontitis. In: *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology* [Internet]. Elsevier; 2020 [cited 2022 Jul 4]. p. 45–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876162319300963>

15. Bostanci N, Belibasakis GN. *Porphyromonas gingivalis*: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *FEMS Microbiol Lett.* 2012 Aug;333(1):1–9.
16. Darveau RP, Pham TTT, Lemley K, Reife RA, Bainbridge BW, Coats SR, et al. *Porphyromonas gingivalis* Lipopolysaccharide Contains Multiple Lipid A Species That Functionally Interact with Both Toll-Like Receptors 2 and 4. *Infect Immun.* 2004 Sep;72(9):5041–51.
17. Zhang J, Yu C, Zhang X, Chen H, Dong J, Lu W, et al. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide induces cognitive dysfunction, mediated by neuronal inflammation via activation of the TLR4 signaling pathway in C57BL/6 mice. *J Neuroinflammation.* 2018 Dec;15(1):37.
18. d’Empaire G, Baer MT, Gibson FC. The K1 Serotype Capsular Polysaccharide of *Porphyromonas gingivalis* Elicits Chemokine Production from Murine Macrophages That Facilitates Cell Migration. *Infect Immun.* 2006 Nov;74(11):6236–43.
19. Brunner J, Scheres N, El Idrissi NB, Deng DM, Laine ML, van Winkelhoff AJ, et al. The capsule of *Porphyromonas gingivalis* reduces the immune response of human gingival fibroblasts. *BMC Microbiol.* 2010 Dec;10(1):5.
20. Hasegawa Y, Nagano K. *Porphyromonas gingivalis* FimA and Mfal fimbriae: Current insights on localization, function, biogenesis, and genotype. *Jpn Dent Sci Rev.* 2021 Nov;57:190–200.
21. Enersen M, Nakano K, Amano A. *Porphyromonas gingivalis* fimbriae. *J Oral Microbiol.* 2013 Jan 1;5(1):20265.
22. Tam V, O’Brien-Simpson NM, Chen YY, Sanderson CJ, Kinnear B, Reynolds EC. The RgpA-Kgp Proteinase-Adhesin Complexes of *Porphyromonas gingivalis* Inactivate the Th2 Cytokines Interleukin-4 and Interleukin-5. *Infect Immun.* 2009 Apr;77(4):1451–8.
23. Kamer AR, Craig RG, Niederman R, Fortea J, de Leon MJ. Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer’s disease. *Periodontol 2000.* 2020 Jun;83(1):242–71.
24. Sadrameli M, Bathini P, Alberi L. Linking mechanisms of periodontitis to Alzheimer’s disease. *Curr Opin Neurol.* 2020 Apr;33(2):230–8.
25. Singhrao SK, Olsen I. Are *Porphyromonas gingivalis* Outer Membrane Vesicles Microbullets for Sporadic Alzheimer’s Disease Manifestation? *J Alzheimers Dis Rep.* 2018 Dec 20;2(1):219–28.
26. Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer’s disease - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jun 23]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32385876/>
27. Abbayya K, Chidambar Y, Naduwinmani S, Puthanakar N. Association between periodontitis and alzheimer’s disease. *North Am J Med Sci.* 2015;7(6):241.

28. Leira Y, Iglesias-Rey R, Gómez-Lado N, Aguiar P, Campos F, D’Aiuto F, et al. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-induced periodontitis and serum amyloid-beta peptides. *Arch Oral Biol.* 2019 Mar;99:120–5.
29. Ilievski V, Zuchowska PK, Green SJ, Toth PT, Ragozzino ME, Le K, et al. Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. Lakshmana MK, editor. *PLOS ONE.* 2018 Oct 3;13(10):e0204941.
30. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer’s disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv.* 2019 Jan 4;5(1):eaau3333.
31. Ryder MI, Xenoudi P. Alzheimer disease and the periodontal patient: New insights, connections, and therapies. *Periodontol 2000.* 2021 Oct;87(1):32–42.
32. Szekely CA, Breitner JCS, Zandi PP. Prevention of Alzheimer’s disease. *Int Rev Psychiatry.* 2007 Jan;19(6):693–706.
33. Alzheimer disease and the periodontal patient: New insights, connections, and therapies - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jun 23]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34463981/>
34. Scannapieco FA, Gershovich E. The prevention of periodontal disease—An overview. *Periodontol 2000.* 2020 Oct;84(1):9–13.
35. Petersen PE, Ogawa H. Strengthening the Prevention of Periodontal Disease: The WHO Approach. *J Periodontol.* 2005 Dec;76(12):2187–93.
36. Hrvatska udruga za Alzheimerovu bolest :: Ultimativni vodič kroz demenciju: faktori rizika, simptomi i sve o novim lijekovima i cjepivu protiv Alzheimerera [Internet]. [cited 2022 Jun 25]. Available from: <https://alzheimer.hr/novosti/ultimativni-vodic-kroz-demenciju-faktori-rizika-simptomi-i-sve-o-novim-lijekovima-i-cjepivu-protiv-alzheimerera/>

Antea Pernek rođena je 21. lipnja 1996. godine u Varaždinu. Osnovnoškolsko obrazovanje završava 2011. godine. Obrazovanje nastavlja u Drugoj gimnaziji u Varaždinu gdje maturira 2015. godine. Godinu kasnije upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu koji završava u roku. Tijekom studija asistirala je u privatnim stomatološkim ordinacijama kako bi proširila svoje znanje te radila druge studentske poslove.