

# Parodontitis i šećerna bolest: vrlo zapetljana priča

Antonija Mrla<sup>1</sup>  
dr. sc. Larisa Musić<sup>2</sup>

[1] Studentica 4. godine, Sveučilište u Zagrebu Stomatološki fakultet

[2] Zavod za parodontologiju, Sveučilište u Zagrebu Stomatološki fakultet

## Parodontitis 101

Parodontitis je kronična upalna bolest potpornih tkiva zubi koja je uzrokovana bakterijskom infekcijom, a čiji daljnji tijek ovisi o imunološkom odgovoru domaćina. Upala gingive, stvaranje parodontnih džepova, gubitak vezivnog tkiva i ireverzibilna resorpcija alveolarne kosti naposljetku, ako se bolest ne liječi, dovode do gubitka zubi (1).

Uznapredovali parodontitis je 6. najčešća bolest na svijetu, te 8 od 10 osoba iznad 35. godine ima neki od simptoma koji ukazuju na upalne bolesti parodonta (2).

Produžena prisutnost biofilma potiče nastanak upale parodontnog tkiva zbog koje se neregulirano izlučuju upalni medijatori koji su ujedno uzročnici tkivne destrukcije. Među njima su interleukini IL-1 i IL-6, prostaglandin E2 (PGE2), TNF- $\alpha$ , RANKL, matriksne metaloproteinaze (eng. *matrix metalloproteinases*, MMPs) i regulatorne T stanice koje stvaraju citokine i kemokine (3).

## Šećerna bolest 101

Šećerna bolest (lat. *diabetes mellitus*) skup je metaboličkih poremećaja karakteriziranih hiperglikemijom uzrokovanom oštećenom proizvodnjom inzulina ili njegovim poremećenim djelovanjem (4).

*Diabetes mellitus* tipa 1 nastaje zbog oštećenja beta stanica gušterače zaduženih za proizvodnju inzulina što dovodi do nedostatne količine inzulina u tijelu. *Diabetes mellitus* tipa 2 uzrokovan je rezistentnošću stanica na djelovanje inzulina na što gušterača odgovara stvaranjem još veće količine istog, a bolest se očituje u trenutku kad potrebe organizma nadmaše količinu koja se može stvoriti, odnosno nastankom hiperglikemije (5).

Jedan od načina na koji se ova bolest može kvantitativno vrednovati jest mjerenje koncentracije glikiranog hemoglobina u krvi – HbA1c. To je oblik hemoglobina na koji se vezala glukoza, a budući da je razmjeran koncentraciji glukoze u krvi, koristi se kako bi se odredila glikemija u prethodna tri mjeseca (6).

U svijetu je trenutno 463 milijuna oboljelih od šećerne bolesti, a prema podacima za 2020. godinu, u Hrvatskoj je 310 212 takvih bolesnika. Uznemirujuć je podatak da bi taj broj u svijetu do 2045. mogao narasti do 700 milijuna oboljelih, što (zapravo) ne čudi s obzirom na način života obilježen visokokaloričnom prehranom i niskom razinom tjelesne aktivnosti.

Dodatna je opasnost ove bolesti tzv. "pravilo polovice" prema kojem samo polovica oboljelih zna za svoju dijagnozu, a tek je polovica od njih uspješno liječena, tako da je stvarni broj oboljelih zasigurno veći od trenutnih statističkih podataka (7).

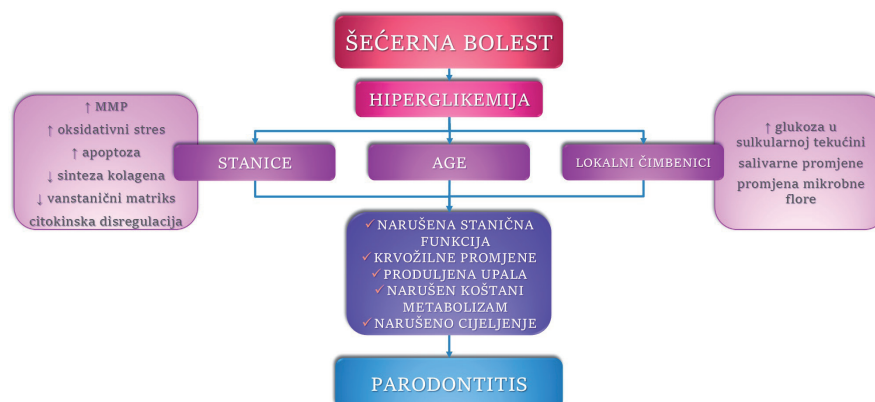
S obzirom na međusobnu povezanost šećerne bolesti i parodontitisa o kojoj će biti riječ u nastavku, taj je podatak itekako zabrinjavajuć za liječnike dentalne medicine.

## Utjecaj šećerne bolesti na parodontitis

Meta-analize su pokazale da pacijenti s nekontroliranom šećernom bolešću imaju 86% veći rizik od nastanka ili progresije parodontne bolesti (8).

Le je još 1993. nakon retinopatije, nefropatije, neuropatije, makrovaskularnih komplikacija i usporenog cijeljenja rana naveo parodontitis kao šestu komplikaciju šećerne bolesti. Riječ je o dobro prokrvljenim tkivima koja su na isti način zahvaćena upalnim promjenama. One uključuju nakupljanje krajnjih produkata glikacije (eng. *advanced glycation endproducts*, AGE), povećanje broja slobodnih kisikovih radikala koje uzrokuje povišen oksidativni stres te promijenjenu funkciju membrane endotel-nih stanica.

Ono što tkivo usne šupljine čini još



Slika 1. Utjecaj šećerne bolesti na parodontitis



Slika 2. Utjecaj parodontitisa na šećernu bolest

podložnijim dijabetičkim promjenama jest izloženost bakterijama na koje organizam ne može propisno odgovoriti zbog oštećene funkcije imunoloških stanica (1). Reakcija domaćina na subgingivne bakterije je pretjeran sistemski upalni odgovor koji obuhvaća nalet proteina akutne faze i proupalnih medijatora što olakšava razvoj inzulinske rezistencije. Uslijed toga nastaje kronična hiperglikemija, odnosno višak glukoze u krvi koja ulazi u reakciju s proteinima i lipidima te nastaju krajnji produkti glikacije. Njihovo vezanje za receptore na monocitima dovodi do pretjeranog upalnog odgovora tih stanica koji se očituje lokalnom destrukcijom parodontnog tkiva, a za čije održavanje zaslužna istodobna pretjerana sekrecija upalnih faktora (9).

Oštećene su funkcije polimorfonuklearnih leukocita, odnosno kemotaksije, fagocitoze i mikrobicidnosti, a zbog smanjene apoptoze zadržavaju se i nakupljaju u parodontnom tkivu pa raste broj slobodnih kisikovih radikala (engl. *radical oxygen species*, ROS) koji ga oštećuju. Zabilježen je i negativan utjecaj ROS-a na endotelne stanice što dovodi do pojačane labilnosti krvnih žila pa samim time i veće sklonosti istih ozljedama (10). Zbog toga je smanjen dovod

nutrijenata i leukocita do gingivalnog tkiva, a to rezultira smanjenom eliminacijom štetnih čimbenika, odnosno pojačanom ozbiljnošću parodontitisa (11).

Šećerna bolest, uzrokujući pojačanu apoptozu osteoblasta, smanjuje njihov broj i time negativno djeluje na stvaranje, dok pojačanom diferencijacijom i stvaranjem osteoklasta pozitivno djeluje na razgradnju kosti (5); u vezivnom se tkivu stvara manje kolagena i pojačana je aktivnost kolagenaza (12), te je smanjena mogućnost stvaranja ekstracelularnog matriksa (3). Ovim negativnim utjecajem na metabolizam kosti šećerna bolest povećava vjerojatnost gubitka iste (Slika 1).

#### Utjecaj parodontitisa na šećernu bolest

Pacijenti s parodontitisom imaju viši rizik od razvoja predijabetesa i dijabetesa (13). Štoviše, prevalencija šećerne bolesti dva puta je veća kod pacijenata s parodontitisom u odnosu na one koji ga nemaju (14).

Osim što parodontitis svojim negativnim utjecajem na glikemijsku kontrolu dovodi do povećanog rizika za nastanak šećerne bolesti, on ne samo da kod oboljelih povećava vjerojatnost za razvoj komplikaci-

ja kao što su dijabetička nefropatija i ishemijska srčana bolest, već s njime višestruko raste i rizik za smrt od navedenih (15).

Dok su dokazani razni mehanizmi utjecaja šećerne bolesti na parodontitis, u suprotnome smjeru puno ih je manje. Ipak, brojna istraživanja dovela su do određenih pretpostavki i spoznaja navedenih u nastavku.

Parodontitis kao upalna bolest dovodi do stvaranja velikog broja imunoloških stanica koje utječu na metabolizam glukoze i lipida (16). Osim što su visoke razine IL-6 i TNF- $\alpha$  pronađene u pacijenata sa šećernom bolešću, njihovo povećanje u parodontitisu dovodi do stvaranja proteina akutne faze koji uništavaju unutarstaničnu signalizaciju inzulina što bi moglo biti uzrok inzulinske rezistencije (3). Usto, TNF- $\alpha$  ne samo da potiče aktivnost osteoklasta i sintezu enzima koji razgrađuju matriks, već i suprimira utjecaj inzulina, postajući tako most između ove dvije bolesti (11).

Za IL- $\alpha$ , čija je koncentracija značajno povišena u parodontnim bolestima, ali i uspješno snižena uzročnom terapijom (inicijalnom / nekirurškom), smatra se da aktivira upalne stanice, potiče degranulaciju polimorfonuklearnih granulocita i sintezu matriksnih metaloproteinaza, te inhibira sintezu kolagena. Pretpostavka je da povišena koncentracija ovih čimbenika u gingivalnoj sulkularnoj tekućini uzrokuje i povišenje iste u krvi, što organizam dovodi u stanje sistemske upale (17).

Dokazano je da parodontitis dovodi do komplikacija šećerne bolesti među kojima su makroalbuminurija, bubrežna bolest, zadebljanje karotidne intime medije i smrtnost uzrokovana kardioresnalnim bolestima (Slika 2) (18).

Parodontološko se liječenje pokazalo uspješnim u smanjenju količine proupalnih medijatora među kojima su IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP i MMPs (10), te sniženju produkcije ROS-a (19), a njegov je utjecaj na smanjenje HbA1c sličan dodavanju još jednog lijeka u terapiju bolesnika (13).

To liječenje podrazumijeva uzročnu terapiju, lokaliziranu gingivektomiju i vađenje zuba (20).



Potencijalni mehanizam ovog uspjeha jest sljedeći: parodontološkim se liječenjem smanjuje broj cirkulirajućih bakterija i njihovih antigena, pa je i koncentracija proupalnih medijatora u krvi manja. Time se smanjuje sistemska upala, a onda i inzulinska rezistencija zbog čega je razina HbA1c niža, pa je vjerojatnost komplikacija šećerne bolesti umanjena (21).

Budući da se parodontološko liječenje pokazalo uspješnim u poboljšanju metaboličke kontrole, uključenje takve terapije u standardni postupak liječenja šećerne bolesti moglo bi rezultirati velikim pomakom prema naprijed (9).

#### Zaključak

Posljednjih se godina proučavaju unutarstanični procesi koji bi mogli objasniti molekularni uzrok povezanosti ovih dviju bolesti te tako doprinijeti razvoju prevencije i liječenja istih (22).

Bez obzira na potrebu za većim brojem istraživanja koja bi dokazala sve čimbenike kojima ove bolesti utječu jedna na drugu, sigurno je da se na temelju dosad postojećih može i mora inzistirati na međusobnoj suradnji endokrinologa i doktora dentalne medicine. Na taj bi se način pacijentima poboljšala kako glikemijska kontrola, tako i parodontni status.

Važno je objasniti pacijentima sa šećernom bolešću da imaju povećan rizik za nastanak parodontitisa koji bi, ako ga se ne prepozna i ne liječi, mogao biti uzrok komplikacija poput kardiovaskularnih, bubrežnih i očnih bolesti (13).

Budući da su ove bolesti međusobno po-

vezane, a do 2030. je očekivano povećanje učestalosti šećerne bolesti dvanaest puta u odnosu na 1985. (23), za očekivati je da će se i parodontitis pokazati sve učestalijim. Štoviše, mogućnost simultanog pojavljivanja bolesti treba uzeti u obzir kako bi se osigurala rana dijagnoza obje (3).

To je, u eri estetske stomatologije, dobar podsjetnik da su stomatolozi ipak primarno liječnici.

#### Značaj glikemijske kontrole i nova (2018.) klasifikacija parodontnih bolesti – prikazi slučajeva

Klasifikacija parodontnih i periimplantatnih stanja iz 2018. godine parodontitis klasificira prema opsegu i distribuciji, stadiju i razredu. Razred (engl. *grade*) se koristi kao pokazatelj brzine progresije parodontitisa. Uz glavne kriterije za određivanje razreda, potrebno je u obzir uzeti i modifikatore razreda – pušenje i šećernu bolest, tj. glikemijski status. Na ovaj se način u samu dijagnozu integrira mogući utjecaj sistemnih čimbenika na parodontitis.

##### Slučaj 1. Generalizirani parodontitis stadij I, razred C

Muškarac, '95. godište.

Iz medicinske anamneze: Šećerna bolest tip I. Nadomjesno liječenje inzulinom. Nalaz HbA1c pri prvom pregledom 8.7%. Loša komunikacija sa specijalistom endokrinologije te neredoviti kontrolni pregledi.

Iz stomatološke i parodontološke anamneze: Upućen na Zavod za parodontologiju zbog kontinuiranog krvarenja gingive pri podražaju (četkanje, jedenje) i spontano.

Nesanirano zubalo. Dentalni fobičar, ne surađuje s doktorom dentalne medicine primarne zdravstvene zaštite.


Parodontološki klinički nalaz: Dubine sondiranja do 4mm (CAL  $\leq$  1 mm), izraženo krvarenje pri sondiranju (FMBS 100%), obilne meke naslage (FMPS 100%), gubitak kosti procijenjen na RTG snimci  $<$ 10%. (Slika 3)

##### Slučaj 2. Generalizirani parodontitis stadij III, razred C

Muškarac, '58. godište.

Iz medicinske anamneze: Šećerna bolest tip II. Liječenje oralnim hipoglikemicima. Neredoviti kontrolni pregledi kod specijalista endokrinologije. Nalaz HbA1c pri prvom pregledom 9.1%. Povišena tjelesna težina. Zloupotreba alkohola.

Iz stomatološke i parodontološke anamneze: Upućen na Zavod za parodontologiju zbog pretprotetske pripreme.

Parodontološki klinički nalaz: Dubine sondiranja do 10mm (CAL  $\geq$  5mm), izraženo krvarenje pri sondiranju (FMBS 100%), obilne meke naslage (FMPS 100%), hiperplastična gingiva, razina alveolarne kosti procijenjena na RTG snimci u razini srednje i apikalne trećine kosti (Slika 4). 



Slika 3. Generalizirani parodontitis stadij I, razred C



Slika 4. Generalizirani parodontitis stadij III, razred C

## LITERATURA

1. Stanko P, Izakovicova Holla L. Bidirectional association between diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. A review. *Biomedical Papers*. 2014 Apr 1;158(1):035–8.
2. Gum Health Day [Internet]. European Federation of Periodontology. [cited 2022 Jan 17]. Available from: <https://www.efp.org/gum-disease-general-health/gum-health-day/>
3. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain J. [Diabetes and periodontitis: A bidirectional relationship]. *Med Clin (Barc)*. 2015 Jul 6;145(1):31–5.
4. Lalla E, Papananou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Jun 28;7(12):738–48.
5. Wu Y-Y, Xiao E, Graves DT. Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. *Int J Oral Sci*. 2015 Jun 26;7(2):63–72.
6. Karas Tocauer I, Šešljaga A, Starčić J, Žarak M. Verifikacija i usporedba dviju metoda za određivanje glikiranog hemoglobina (HbA1c). Verifikacija i usporedba dviju metoda za određivanje glikiranog hemoglobina (HbA1c) Knjiga sažetaka 4 kongresa Hrvatske komore zdravstvenih radnika, strukovnog razreda za medicinsko-laboratorijsku djelatnost. 2018;48.
7. Dijabetes [Internet]. [cited 2021 Dec 16]. Available from: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provođenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolesti/dijabetes/>
8. Nascimento GG, Leite FRM, Vestergaard P, Scheutz F, López R. Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. *Acta Diabetol*. 2018 Jul;55(7):653–67.
9. Baeza M, Morales A, Cisterna C, Cavalla F, Jara G, Isamitt Y, et al. Effect of periodontal treatment in patients with periodontitis and diabetes: systematic review and meta-analysis. *J Appl Oral Sci*. 2020;28:e20190248.
10. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: the two-way relationship. *Diabetologia*. 2012 Jan 1;55(1):21–31.
11. Kumar M, Mishra L, Mohanty R, Nayak R. Diabetes and gum disease: the diabolic duo. *Diabetes Metab Syndr*. 2014 Dec;8(4):255–8.
12. Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol*. 2013 Apr;40 Suppl 14:S113-134.
13. Sanz M, Ceriello A, Buyschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2018 Feb;45(2):138–49.
14. Soskolne WA, Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Ann Periodontol*. 2001 Dec;6(1):91–8.
15. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Jan;28(1):27–32.
16. Taylor GW. The effects of periodontal treatment on diabetes. *The Journal of the American Dental Association*. 2003 Oct 1;134:41S-48S.
17. Iacopino AM, Cutler CW. Pathophysiological Relationships Between Periodontitis and Systemic Disease: Recent Concepts Involving Serum Lipids. *Journal of Periodontology*. 2000;71(8):1375–84.
18. Mealey BL, Oates TW. Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases. *Journal of Periodontology*. 2006;77(8):1289–303.
19. Gurav A, Jadhav V. Periodontitis and risk of diabetes mellitus. *Journal of Diabetes*. 2011;3(1):21–8.
20. Zhou X, Zhang W, Liu X, Zhang W, Li Y. Interrelationship between diabetes and periodontitis: role of hyperlipidemia. *Arch Oral Biol*. 2015 Apr;60(4):667–74.
21. Polak D, Shapira L. An update on the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol*. 2018 Feb;45(2):150–66.
22. Portes J, Bullón B, Quiles JL, Battino M, Bullón P. Diabetes Mellitus and Periodontitis Share Intracellular Disorders as the Main Meeting Point. *Cells*. 2021 Sep;10(9):2411.
23. Taylor G, Borgnakke W. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Diseases*. 2008;14(3):191–203.