

## Inflammaging – kako su starenje, imunost i parodontitis povezani?

Anamarija Barbarić, dr. med. dent.<sup>1</sup>  
dr. sc. Larisa Musić<sup>2</sup>

[1] diplomirala u akademskoj godini 2021./2022

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

Produljenjem životnog vijeka suočavamo se s brojnim novim problemima koje starost i starenje populacije donosi. Povećanje udjela starije populacije potaknulo je ubrzan profesionalni i znanstveni interes za područje gerontologije. Utjecaj genetike i okoliša na ubrzano starenje postaju predmet brojnih novih istraživanja. Koncept „inflammaging“, koji označava kroničnu upalu slabijeg intenziteta i imunosenescenciju, odnosno progresivno slabljenje imunostnog sustava, u centru je brojnih istraživanja kroničnih bolesti vezanih uz stariju životnu dob. Jedno od najčešćih kroničnih upalnih stanja ljudskog organizma jest i parodontitis. Parodontitis je upala potpornog aparata zuba, a uzrokovan je primarno patogenim bakterijskim biofilmom koji izaziva kronični upalni odgovor, a on dovodi do destrukcije navedenih tkiva. Prisutnost kronične upale u organizmu može utjecati na modifikaciju imunostnog odgovora i uzrokovati njegovo ubrzano starenje koje dovodi do drugih sustavnih upalnih kroničnih stanja te posljedično do slabljenja i starenja organizma, tzv. krhkosti. Promicanjem zdravijih životnih navika i, između ostalog, promocijom oralnog zdravlja i njegove važnosti, moguće je usporiti starenje te utjecati na produljenje kvalitete života koja postaje sve veći prioritet društva koje stari.

### Starenje

Svjetska zdravstvena organizacija definira starost kao razdoblje života koje kronološki započinje s navršених 65 godi-

na (1). Trenutni udio starije populacije u svijetu iznosi 9%, a predviđa se da će do 2050. godine taj postotak narasti na 16%, što znači da će svaka šesta osoba na svijetu biti osoba starije životne dobi (2). Demografska transformacija društva u Republici Hrvatskoj također bez presedana naginje starenju populacije. Prema podacima popisa stanovništva iz 2021. godine u Republici Hrvatskoj trenutno živi 868638 osoba starije životne dobi, što čini 22,3% cjelokupnog stanovništva (3). Republika Hrvatska trenutno se nalazi među prvih deset država s najstarijom populacijom na svijetu (4).

Sam proces starenja nedvojbeno je individualan za svakog pojedinca te zato kronološka dob kao takva nije pouzdano mjerilo koje bi se moglo primijeniti u epidemiološkim istraživanjima. Iz tog razloga znanost se sve više okreće konceptu biološke dobi koji uzima u obzir više čimbenika koji utječu na proces starenja kao što su genetska predispozicija i okoliš te se mjeri u biološkim parametrima koji su bolji pokazatelj potencijalnih multimorbiditeta, mortaliteta i smanjenja sposobnosti nego što je kronološka dob (5). Također u novijoj literaturi sve češće možemo naići na pojam krhkosti organizma koji označava postupno slabljenje fizioloških funkcija organizma te povećanu podložnost vanjskim štetnim utjecajima koji dovode do smanjenja fizičke i kognitivne funkcije, gubitka samostalnosti te posljedično smrti, a mjeri se u subjektivnim i objektivnim parametrima kao što su genetska

predispozicija, utjecaj okoliša te biološki, psihološki, fizički i socijalni čimbenici (6). Starenje kao takvo povežujemo s brojnim multimorbiditetima te više od 70 % starije populacije boluje od dvije ili više kroničnih bolesti (7). Jedno od najraširenijih kroničnih upalnih stanja koje također utječe na starenje jest i parodontitis (8).

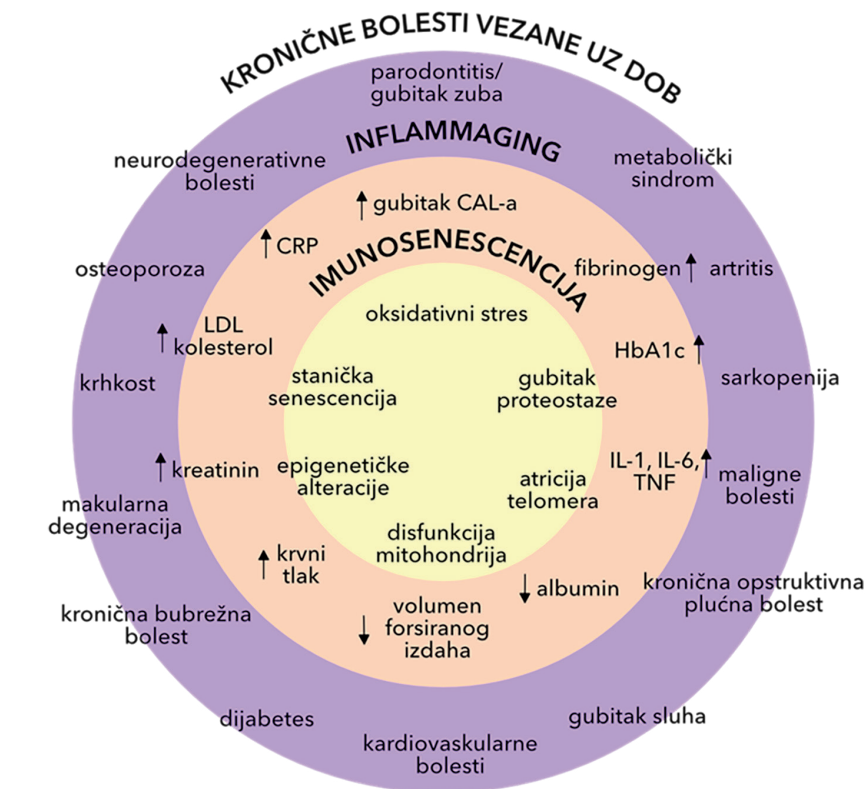
### Upala

Upala je biološki odgovor imunostnog sustava na štetne stimulanse, bilo da su to su patogeni, oštećene stanice, toksini, novotvorine ili zračenje, s ciljem obrane organizma i poticanja cijeljenja. Na tkivnoj razini upala se očituje karakterističnim znakovima: crvenilom, oticanjem, toplinom, bolom i gubitkom funkcije. Ti su znakovi posljedica promjena u krvotoku i imunostnog odgovora (9). Prema trajanju upale možemo podijeliti na akutne, koje traju kraće razdoblje i za sobom ne ostavljaju posljedice, i kronične, koje traju dulje vrijeme i za sobom ostavljaju trag u obliku tkivnih promjena i promjena funkcija. Uglavnom akutni upalni odgovor uspješno brani organizam i dovodi do restitucije ozlijeđenog, odnosno inficiranog tkiva, međutim ako dođe do nekontrolirane reakcije, upala može poprimiti kronični karakter koji može pridonijeti raznim drugim upalnim stanjima organizma (10). Sama kronična upala traje dulje te u tkivu dolazi do izmjene upalnih stanica tako što neutrofilni koji su kratkog životnog vijeka bivaju zamijenjeni makrofagima, limfocitima i plazma-stanicama koje luče upalne

citokine, čimbenike rasta, enzime i tako dovode do kroničnog oštećenja tkiva i fibroze.

**Inflammaging i imunosenescencija - starenje organizma na molekularnoj razini**

Claudio Franceschi i njegov istraživački tim u svojim radovima iz 1995. i 2000. godine predlažu novu teoriju starenja tzv. *inflammaging*. Sama novokovanica nastala je od riječi *inflammation* (upala) i *ageing* (starenje) čime Franceschi sugerira da je fenotip starenja posljedica kontinuiranog upalnog odgovora, odnosno adaptacije pojedinca na cjeloživotne vanjske štetne čimbenike te posljedično nakupljanja oštećenja na molekularnoj i staničnoj razini u cijelom organizmu. Kao posljedica nakupljanja oštećenja i mutacija, dolazi do aktivacije imunskog odgovora koji ih nastoji ukloniti i obraniti organizam (11). Starenjem organizma dolazi i do starenja imunološkog sustava tzv. imunosenescencije koja se očituje progresivnim smanjenjem sposobnosti imunskog odgovora koje rezultira povećanom stopom infekcija, neoplazmi i autoimunih stanja (12). Franceschi u svojoj teoriji predlaže pojam *inflammaging* kao sinonim za kroničnu, sterilnu upalu niskog intenziteta koja se javlja u cijelom tijelu kao odgovor na oštećenja koja se javljaju u sklopu senescencije organizma, a u kojoj središnju ulogu imaju makrofagi (13). Upala kao takva je evolucijski očuvan mehanizam obrane, no tijekom života kao posljedica mutacija i oštećenja dolazi do povećanje stimulacije upalnog odgovora koji rezultira starenjem organizma i potencijalnom manifestacijom drugih kroničnih upalnih stanja (14). Stimulanse koji mogu izazvati upalni odgovor možemo podijeliti na egzogene i endogene. Glavni primjer egzogenog stimulanse su patogeni, dok u endogene spadaju visoki unos nutrijenata – metaflamacija, promjene u crijevnoj mikrobioti i njihovim produkti te oštećenja stanica, stanični



Slika 1. Grafički prikaz veze između kroničnih bolesti vezanih uz dob, imunosenescencije i inflammaging-a. Nakupljanjem oštećenja i gubitkom homeostaze na staničnoj razini dolazi do porasta sustavnih biomarkera koji mogu dovesti do manifestacije i alteracije kroničnih bolesti.

debris te promjene u poziciji nukleinskih kiselina (15). Brojna su kronična upalna stanja vezana uz stariju dob, a neka od najčešćih su kardiovaskularne, neurodegenerativne bolesti, bolesti lokomotornog sustava te neoplazme (Slika 1).

**Parodontitis kao model kronične upale niskog intenziteta**

Jedno od vrlo čestih kroničnih upalnih stanja je i parodontitis. Kronična upala niskog intenziteta (engl. *low grade inflammation*, LGI) sustavno je stanje koje uključuje kroničnu subkliničku proizvodnju proupalnih čimbenika. Prisutnost parodontopatogena izaziva upalni odgovor domaćina te dolazi do aktivacije prirodnih imunskih reakcija koje djeluju putem mehanizma fagocitoze i akutnog upalnog odgovora. Perzistiranjem infekcije dolazi do aktivacije specifičnog, odnosno stečenog imunskog odgovora putem limfocita T i B te do lučenja proupalnih molekula interferona,


IL-17, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, i određenih enzima karakterističnih za upalu kao što su kolagenaze i matriksne metaloproteinaze). Također dolazi do lučenja protuupalnih, odnosno „imunoregulatorajućih“ citokina (IL-1Ra, IL-10, TGF- $\beta$ ) koji održavaju zdravlje tkiva ako su u ravnoteži (16). Sama upala nastaje s ciljem obrane organizma, no njezina perzistencija i loša regulacija u slučaju parodontitisa dovode do razvoja kroničnog upalnog stanja koje uzrokuje destrukciju parodonta (17). Također sve je više dokaza koji potvrđuju uzajamnu povezanost između parodontitisa, LGI-ja i sustavnog zdravlja. S jedne strane parodontitis utječe na sustavni status LGI-ja, a s druge strane sustavna proizvodnja proupalnih čimbenika utječe na parodontitis. Površina epitelnog pričvrška u izravnom je dodiru s biofilmom te čini „sučelje“ putem kojeg lokalna upala može utjecati na sustavno zdravlje. Procjenjuje

se da veličina te površine može doseći i do 70 cm<sup>2</sup>, što je veličina dlana odrasle osobe (18). Proupalne molekule koje se sintetiziraju u upaljenom parodontu kao što su IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP putem cirkulacije dosežu udaljene organe te mogu izazvati ili pogoršati upalna stanja na udaljenim mjestima u organizmu (19) but not sufficient, for development of the condition. Individual susceptibility strictly linked to the immune and inflammatory response of the organism must also be present. Low-grade inflammation (LGI). Kao posljedica kronične gram-negativne bakterijske infekcije i upale dolazi do nakupljanja senescentnih stanica koje dodatno potiču aktivaciju proupalnog odgovora (20) oxidative stress generated during inflammation can indirectly deteriorate periodontal tissues through the damage to vital cell macromolecules, including DNA. What happens to those healthy cells that reside in this harmful environment? Emerging evidence indicates that cells that survive irreparable genomic damage undergo cellular senescence, a crucial intermediate mechanism connecting DNA damage and the immune response. In this review, we hypothesize that sustained Gram-negative bacterial challenge, chronic inflammation itself, and the constant renewal of damaged tissues create a permissive environment for the abnormal accumulation of senescent cells. Based on emerging data we propose a model in which the dysfunctional presence of senescent cells may aggravate the initial immune reaction against pathogens. Further understanding of the role of senescent cells in periodontal disease pathogenesis

may have clinical implications by providing more sophisticated therapeutic strategies to combat tissue destruction. Prema novoj klasifikaciji parodontnih bolesti iz 2017. godine jedan od glavnih sustavnih modificirajućih čimbenika parodontitisa je nekontrolirani *diabetes mellitus* (21) the development of caries and non-carious cervical lesions on the exposed root surface and impaired esthetics. Occlusal forces can result in injury of teeth and periodontal attachment apparatus. Several developmental or acquired conditions associated with teeth or prostheses may predispose to diseases of the periodontium. The aim of this working group was to review and update the 1999 classification with regard to these diseases and conditions, and to develop case definitions and diagnostic considerations. \nMETHODS: Discussions were informed by four reviews on 1. U posljednje vrijeme sve je više istraživanja koja žele dokazati povezanost senescentnih stanica parodonta i šećerne bolesti tako da kronična hiperglikemija uzrokuje porast proupalnih citokina (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) u gingivnoj tekućini i tako potiče senescenciju epitelnih stanica parodonta (22).

#### Zaključak

Mehaničko uklanjanje biofilma i dalje je zlatni standard u liječenju parodontitisa, a dobra oralna higijena, prestanak pušenja te regulacija šećerne bolesti preduvjet za stavljanje ove bolesti pod kontrolu. Novija istraživanja predlažu bihevioralne i farmakološke intervencije u svrhu prevencije parodontitisa (23). Zdrave životne navike kao

što je restrikcija kalorijskog unosa i intermitentni post pokazali su povoljne rezultate u vidu regulacije šećera u krvi, otpornosti na stres i regulaciji upale (24). Također redovita fizička aktivnost i šetnje povezuju se uz nižu prevalenciju parodontitisa (25). Senoterapija kao vrsta farmakološke terapije koja se temelji na unosu sintetičkih ili prirodnih tvari koje selektivno eliminiraju senescentne stanice i inhibiraju upalne mehanizme daje obećavajuće rezultate (26). Potrebna su daljnja epidemiološka istraživanja i ulaganje u ovo znanstveno područje kako bi se detaljnije istražili biološki markeri koji bi služili kao pokazatelj starosti i upaljenosti organizma. Iako fenotipska obilježja starijih ljudi mogu poslužiti kao okvirni pokazatelj krhkosti organizma, biološki markeri mogli bi već u ranijim stadijima predvidjeti odstupanja od normalnih trajektorija starenja i tako služiti u prevenciji kroničnih stanja koja se javljaju u starijoj dobi. Sve je više istraživanja koja ukazuju na doprinos parodontitisa kroničnom upalnom stanju u organizmu koji stari. Ako se takva hipoteza potvrdi, samo liječenje parodontitisa imalo bi širu ulogu u vidu sprječavanja ne samo upale potpornog aparata zuba nego i prevencije sustavnih kroničnih bolesti i starenja organizma. U svrhu istog sama preventivna skrb i strategije sprječavanja nastanka parodontitisa trebale bi postati imperativ svakog doktora dentalne medicine, a promicanje zdravijih navika u smislu pravilne prehrane, vježbanja, redovitih pregleda i edukacije o ulogama istih u starenju dio pregleda svakog pacijenta (27). 

LITERATURA

1. World Health Organization. Men, ageing and health : achieving health across the life span [Internet]. World Health Organization; 2001 [cited 2022 Jun 14]. Report No.: WHO/NMH/NPH/01.2. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66941>
2. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World population ageing 2020 Highlights: living arrangements of older persons. [Internet]. 2020. Available from: [https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/undesa\\_pd-2020\\_world\\_population\\_ageing\\_highlights.pdf](https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/undesa_pd-2020_world_population_ageing_highlights.pdf)
3. Državni zavod za statistiku - Popis '21 [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://popis2021.hr/>
4. Countries With the Oldest Populations in the World [Internet]. PRB. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.prb.org/resources/countries-with-the-oldest-populations-in-the-world/>
5. Baker GT, Sprott RL. Biomarkers of aging. *Experimental Gerontology*. 1988;23(4-5):223-39.
6. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *The Lancet*. 2013;381(9868):752-62.
7. Global health estimates: Leading causes of death [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>
8. Kornman KS, Giannobile WV, Duff GW. Quo vadis: what is the future of periodontics? How will we get there? *Periodontol* 2000. 2017;75(1):353-71.
9. Takeuchi O, Akira S. Pattern recogniti-

- on receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140(6):805-20.
10. Zhou Y, Hong Y, Huang H. Triptolide Attenuates Inflammatory Response in Membranous Glomerulo-Nephritis Rat via Down-regulation of NF-κB Signaling Pathway. *Kidney Blood Press Res*. 2016;41(6):901-10.
11. Franceschi C, Monti D, Sansoni P, Cossarizza A. The immunology of exceptional individuals: the lesson of centenarians. *Immunol Today*. 1995;16(1):12-6.
12. Pawelec G. Immunosenescence: impact in the young as well as the old? *Mech Ageing Dev*. 1999;108(1):1-7.
13. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;908:244-54.
14. Franceschi C. Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured? *Nutr Rev*. 2007;65(12 Pt 2):S173-176.
15. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):576-90.
16. Wolf HF, Rateitschak-Pluss EM, Raiteitschak KH. *Parodontologija*. 3. izdanje, Jastrebarsko: Naklada Slap; 2009.
17. Ryan ME, Gu Y. Host Modulation. In: Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. *Newmann and Carranza's clinical periodontology*. 13th.ed. Philadelphia: Elsevier health sciences; 2019. p. 564-73.
18. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol*. 1998;3(1):108-20.
19. Cecoro G, Annunziata M, Iuorio MT, Nastri L, Guida L. Periodontitis, Low-Grade Inflammation and Systemic Health: A Sco-

- ping Review. *Medicina*. 2020;56(6):272.
20. Aquino-Martinez R, Khosla S, Farr JN, Monroe DG. Periodontal Disease and Senescent Cells: New Players for an Old Oral Health Problem? *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):E7441.
21. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S219-29.
22. Zhao P, Yue Z, Nie L, et al. Hyperglycaemia-associated macrophage pyroptosis accelerates periodontal inflamm-aging. *J Clin Periodontol*. 2021;48(10):1379-1392.
23. Ramseier CA, Woelber JP, Kitzmann J, Detzen L, Carra MC, Bouchard P. Impact of risk factor control interventions for smoking cessation and promotion of healthy lifestyles in patients with periodontitis: A systematic review. *J Clin Periodontol*. 2020;47 Suppl 22:90-106.
24. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2541-51.
25. Han SJ, Bae KH, Lee HJ, Kim SJ, Cho HJ. Association between regular walking and periodontitis according to socioeconomic status: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2019;9(1):12969.
26. Campisi J, Kapahi P, Lithgow GJ, Melov S, Newman JC, Verdin E. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature*. 2019;571(7764):183-92.
27. Baima G, Romandini M, Citterio F, Romano F, Aimetti M. Periodontitis and Accelerated Biological Aging: A Geroscience Approach. *J Dent Res*. 2022;101(2):125-32.