

Malattia parodontale, patologie sistemiche ed approcci biologici

Periodontal diseases, systemic pathologies and biological approaches



Marialice Boldi*
marialice.boldi@gmail.com

Clelia Mazza**
Michela Rossini*
Annalisa Palmieri***

* Università dell'Insubria di Varese, CLID, Prof. a contratto
** Seconda Università degli Studi di Napoli, CLID, Direttore della Didattica Professionale
*** Università degli Studi di Bologna, Post Doc Biologia, Dipartimento di medicina specialistica diagnostica e sperimentale

RIASSUNTO

Per decenni medici ed odontoiatri hanno rivolto la loro attenzione ai rispettivi campi d'azione, specializzandosi rispettivamente gli uni nelle malattie del corpo e gli altri sulle varie affezioni della cavità orale. Tuttavia, recenti studi hanno fortemente suggerito che la salute orale può essere indicativa di salute sistemica. Attualmente, questo divario tra medicina interna e medicina orale si sta rapidamente riducendo, grazie agli studi effettuati a sostegno dell'associazione tra malattia parodontale e condizioni sistemiche, come le malattie cardiovascolari, il diabete, le reazioni avverse in gravidanza, l'obesità eccetera. Pertanto, vi è motivo di sperare che la cura della malattia parodontale possa condurre ad un miglioramento delle condizioni sistemiche. È ormai noto che *P. gingivalis*, *T. denticola* e *T. forsythia*, i batteri del "red complex", determinano distruzione dell'apparato dentoparodontale, e che presentano una maggior

prevalenza in soggetti affetti da malattia parodontale rispetto ai soggetti sani. Recentemente è stato sviluppato un test rapido ed efficace per identificare e quantificare le tre specie batteriche del "Red complex group", dimostrandosi uno strumento utile per il controllo della placca batterica e della malattia parodontale.

ABSTRACT

For decades, doctors and dentists have turned their attention to their field of action, each specializing respectively in the various pathologies of the body and in the diseases of the oral cavity. However, recent studies have strongly suggested that oral health may be indicative of systemic health. Therefore it is essential to have an instrument for bacterial plaque and periodontal disease control. Currently, the gap between internal medicine and oral medicine is rapidly shrinking, thanks to the studies carried out about the association between periodontal disease and systemic conditions, such as cardiovascular disease, diabetes, adverse reactions in pregnancy, obesity, etc. Therefore, there is reason to hope that periodontal disease treatment can lead to an improvement in systemic conditions. It's well known that *P.gingivalis*, *T. denticola* and *T.forsythia*, the bacteria of the "red complex", can cause destruction of periodontal

tissues, and have a higher prevalence in patients with periodontal disease compared to healthy subjects. Recently we have developed a quick and effective test to identify and quantify the three bacterial species of the "Red complex group", proving a useful tool for the control of bacterial plaque and periodontal disease.



MALATTIA PARODONTALE / BATTERI DEL RED COMPLEX
/ PCR / PERIODONTAL DISEASE / RED COMPLEX BACTERIA
/ PCR

INTRODUZIONE



La malattia parodontale è una patologia infiammatoria, cronica e distruttiva caratterizzata dalla presenza di un'infezione batterica (1).

Da un punto di vista eziopatogenetico, la malattia parodontale è caratterizzata da infiammazione gengivale associata a perdita di attacco e migrazione apicale dell'epitelio giunzionale (2). La risposta infiammatoria dell'apparato dento-parodontale all'infezione è influenzata sia da fattori ambientali che genetici (3). L'evoluzione da gengivite a malattia parodontale è correlata sia a modifiche della microflora orale (il solco gengivale viene colonizzato da batteri anaerobi gram-negativi, mentre si riduce la prevalenza degli aerobi gram-positivi), che dalla risposta immunologica ai processi infiammatori causando distruzione dell'osso alveolare (4).

Microbiologia della malattia parodontale

Anche se la malattia parodontale presenta caratteristiche in comune con altre malattie infettive, sono riscontrabili numerose peculiarità. La ragione principale di questa unicità è l'insolita caratteristica anatomica della struttura mineralizzata del dente, che offre una superficie per la colonizzazione da parte di una vasta gamma di specie batteriche. I batteri possono aderire al dente, alle superfici epiteliali della gengiva o alla tasca parodontale, ai tessuti connettivi sottostanti. Lo smalto dentale non si rinnova, per cui si crea una situazione in cui i microrganismi colonizzano una superficie relativamente stabile.

Gli organismi che causano la malattia parodontale risiedono nelle biopellicole che si formano sul dente o sulle superfici epiteliali. La biopellicola fornisce un ambiente protettivo per i batteri e favorisce il loro metabolismo (5-7).

Malattia parodontale e patologie sistemiche: relazione bidirezionale

Per decenni medici ed odontoiatri hanno rivolto la loro attenzione ai rispettivi campi d'azione, specializzandosi gli uni nella medicina relativa ai vari apparati e sistemi del corpo e gli altri sulle varie affezioni della cavità orale. Tuttavia, recenti studi hanno fortemente suggerito che la salute orale può essere indicativa di salute sistemica. Attualmente, questo divario tra medicina interna e medicina orale si sta rapidamente riducendo, grazie agli studi effettuati a sostegno dell'associazione tra malat-

tia parodontale e condizioni sistemiche, come le malattie cardiovascolari, il diabete, le reazioni avverse in gravidanza, l'obesità eccetera. Pertanto, vi è motivo di sperare che gli elementi individuati da questi studi possano guidare verso miglioramenti nel trattamento delle infezioni parodontali ed anche ad un miglioramento delle condizioni sistemiche (8-9).

Malattia parodontale e patologia cardiovascolare

La patologia cardiovascolare (CVD) è una comune causa di morte, rappresenta il 29% della mortalità di tutto il pianeta. Stime del 2004 dimostrano che a più di 70 milioni di americani sono state diagnosticate varie forme di CVD tra cui l'ipertensione arteriosa, patologie delle coronarie (infarto miocardico acuto e angina pectoris), disturbi delle arterie periferiche eccetera. La causa principale di queste CVD è l'aterosclerosi che è responsabile del 50% delle morti negli Stati Uniti, in Europa e in Giappone. Alcuni studi indicano che la parodontopatia grave è associata ad un incremento del rischio di CVD che va dal 25% al 90%. Il 91% dei pazienti con CVD è affetto inoltre da patologia parodontale (che può essere moderata o severa), mentre il 66% delle persone che hanno CVD presentano parodontopatia (10-11).

Parodontopatia vs CVD

La presenza di batteri patogeni correlabili alla malattia parodontale può essere localizzata nel plasma o nelle placche ateromatose. Nelle placche ateromatose sono stati individuati vari batteri: *T. forsythensis* in 79%, *F. nucleatum* in 63%, *P. intermedia* in 53%, *P. gingivalis* in 37%, e *A. actinomycetemcomitans* in 5%. Questi batteri possono essere osservati inoltre nelle carotidi, nelle coronarie e nelle arterie occluse dei pazienti che manifestano il morbo di Buerger. I microrganismi patogeni inducono il rilascio di citochine infiammatorie; anche la normale masticazione contribuisce alla diffusione delle citochine pro-infiammatorie dalla cavità orale nel circolo sanguigno (TNF, IL-1 e PGE₂) (12). Sono state ipotizzate due vie principali di patogenesi: diretta invasione da parte dei batteri della parete arteriolare; rilascio, in risposta all'infezione, di mediatori infiammatori sistemiche con effetti aterogenici. Questi microrganismi, specie il *P. gingivalis*, hanno dimostrato capacità di interagire con la superficie endoteliale indicando proliferazione delle cellule lisce.

Malattia parodontale e diabete mellito

Il diabete mellito (DM) è un disordine metabolico caratterizzato da iperglicemia. Questa condizione colpisce più di 16 milioni di persone negli Stati Uniti. Il diabete viene classificato in diabete di tipo 1 e di tipo 2. Il numero di adulti a cui verrà diagnosticato il diabete mellito di tipo 2 crescerà nel mondo da 135 milioni a tutt'oggi a 300 milioni nel 2025 e le persone con il diabete di tipo 2 costituiscono il 90% della popolazione diabetica (13).

Parodontopatia vs diabete

Le infiammazioni subcliniche con insulino-resistenza possono essere correlate allo sviluppo del diabete mellito di tipo 2. Le cause dell'infiammazione sono molte e tra le potenziali ipotesi si includono le infezioni orali che conducono ad una cascata di eventi, tra cui un incremento delle citochine, l'attivazione della sintesi di proteine di fase acuta e la conseguente insulino-resistenza che produce cambiamenti patogenetici caratteristici del diabete di tipo 2 (14). I batteri parodontali, specialmente il *P. gingivalis* hanno capacità di invadere la profondità dell'endotelio vascolare. Tra i soggetti con diabete di tipo 1 e 2 si è osservata la presenza di 5 patogeni parodontali (*A. actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens*, *T. denticola*, *Candida albicans*, e *P. gingivalis*). Comunque, non ci sono correlazioni statisticamente significative tra i batteri patogeni parodontali e i batteri presenti nel sangue di un diabetico. Quando i batteri della malattia parodontale si stabiliscono nell'ospite diabetico possono aggravare la microcircolazione già compromessa (retinopatia, nefropatia e neuropatia), causando una progressione in complicazioni macrovascolari (malattia delle coronarie, malattie cerebrovascolari, e patologie vascolari periferiche) (15-17). I pazienti con malattia parodontale presentano batteriemia elevata con conseguente aumento nel plasma dei livelli di citochine e di ormoni. A causa della natura dinamica dell'infiammazione parodontale, il tessuto fa da serbatoio di mediatori infiammatori. Il controllo della malattia parodontale nel paziente diabetico è supportato dal fatto che i mediatori infiammatori sono anche fattori di rischio che possono anche causare, aggravare o modificare il decorso della patologia diabetica. La prevenzione e il controllo della malattia parodontale devono essere considerate una parte integrante del protocollo terapeutico del soggetto diabetico.

Malattia parodontale ed obesità

L'obesità, definita come un indice di massa corporea (BMI) > 30,0 kg/m², è attualmente uno dei principali problemi di



FIG. 1 Kit per il test.

salute pubblica. La prevalenza dell'obesità è aumentata notevolmente nel corso degli ultimi decenni nella maggior parte dei paesi industrializzati. Nel 2004, circa il 34,1% della popolazione degli Stati Uniti era in sovrappeso (BMI 25,0-29,9 kg/m²), e circa il 32,2% obeso. Un ulteriore aumento è previsto per il futuro, si stima che quasi 300 milioni di persone saranno obese nel 2025. L'obesità è un fattore di rischio per diverse malattie croniche, in particolare ipertensione, diabete di tipo 2, dislipidemia e malattia coronarica (17).

I parodontologi devono essere consapevoli del crescente numero di obesi nella popolazione e del fatto che l'obesità rappresenta un fattore di rischio non solo per la salute globale ma anche per la salute orale. Vi è una correlazione tra obesità, malattia parodontale e altre patologie sistemiche (malattie infiammatorie croniche, diabete, malattie cardiovascolari eccetera). Le citochine proinfiammatorie possono rappresentare un legame multidirezionale tra parodontopatia, obesità e le altre malattie croniche. Il tessuto adiposo è un grande serbatoio di mediatori biologicamente attivi, come il TNF- α e altre adipochine. Recenti studi hanno dimostrato un forte coinvolgimento delle adipochine, come la leptina, la resistina e l'adiponectina, nei processi infiammatori parodontali. Tuttavia, il loro ruolo nell'infiammazione parodontale deve ancora essere definito (17).

Malattia parodontale ed esiti avversi in gravidanza

Le infezioni batteriche croniche possono avere un ruolo nel provocare patologie della placenta fetale (18). Le gravidanze premature e i neonati sottopeso sono stati definiti dalla XXIX World Health Assembly nel 1976 come una gestazione minore di 37 settimane e un peso del bambino

minore ai 2.500 grammi. Il peso inferiore alla norma può essere il risultato di una gestazione troppo breve o correlato ad una insufficiente crescita intrauterina. Altri rischi tradizionali sono: alterazioni genetiche, l'uso dell'alcol, scarsa assistenza prenatale, malnutrizione della madre durante il periodo gestazionale, infezione del tratto urinario e, in particolare, il fumo e uno stato socio-economico basso.

Da alcuni anni è stata indagata anche la relazione tra malattia parodontale e gli esiti avversi in gravidanza (19-20). L'esposizione fetale ai patogeni orali, come evidenziato dalla risposta delle IgM, è associato ad eventi avversi in gravidanza. Il rischio di parto pretermine è più grande tra feti che hanno una risposta infiammatoria contro i patogeni rispetto a quelli che non dimostrano nessun tipo di risposta. Il trattamento della parodontopatia nelle donne gravide può rappresentare una soluzione nella prevenzione di gravidanze con esiti avversi (21).

Nuove metodologie diagnostiche per correlare salute generale e orale

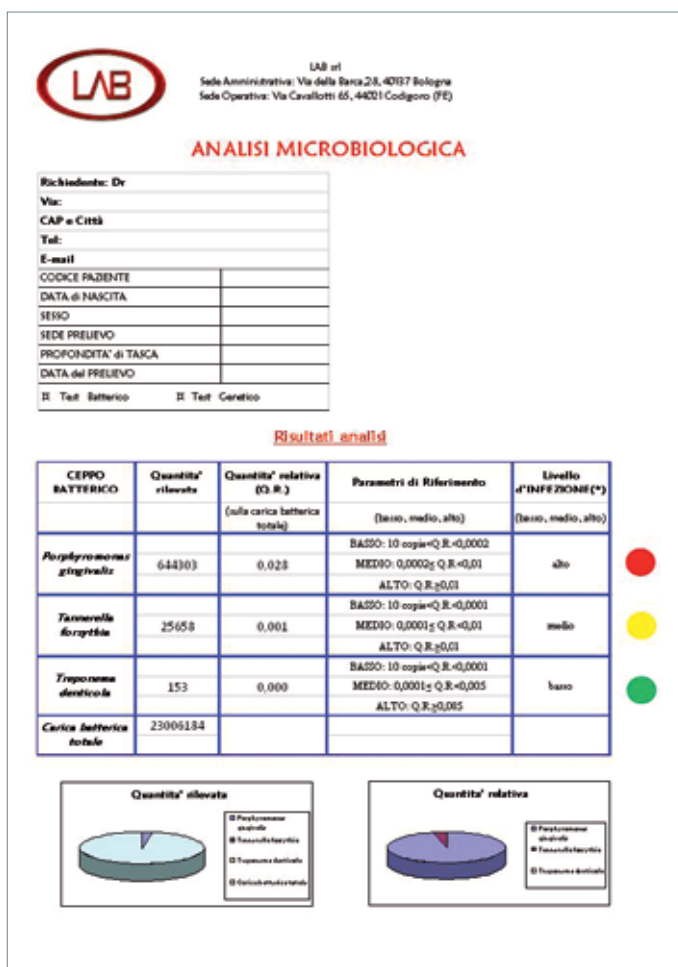


FIG. 2 Referto.

Da decenni scienziati e clinici studiano le caratteristiche della microflora orale sia in pazienti sani che in soggetti affetti da malattia parodontale (22-24). La microflora orale è un'entità enormemente complessa e dinamica, influenzata dai cambiamenti locali ambientali e dalle modifiche selettive indotte dal sistema immunitario (25). La presenza di una flora microbica commensale, inclusi i potenziali patogeni, è essenziale per lo sviluppo di un'immunità a livello orale (26). Dati recenti stimano che la cavità orale potrebbe contenere più di 19.000 specie batteriche (27), ma ogni singolo soggetto presenta solo una percentuale del numero totale di patogeni. In ogni caso, c'è una sostanziale diversità nel contenuto di microflora tra i differenti individui (28) e tra differenti sedi del cavo orale nello stesso individuo (29-31). Recentemente è stato sviluppato un test rapido ed efficace per identificare e quantificare tre specie batteriche maggiormente implicate nello sviluppo della malattia parodontale (32), che costituiscono il cosiddetto "Red complex group": *Porphyromonas gingiva-*

lis, *Tannerella forsythia*, e *Treponema denticola* (figg. 1-2). *P. gingivalis* e *T. denticola*, agendo in maniera concomitante, determinano distruzione dell'apparato dento-parodontale. *P. gingivalis*, *T. denticola* e il *T. forsythia* presentano una maggior prevalenza in soggetti affetti da malattia parodontale rispetto ai soggetti sani. La presenza e la quantità di questi patogeni può essere effettivamente misurata tramite la Real Time Polymerase Chain Reaction (real-time PCR) utilizzando primers e sonde batteriche specie-specifiche. Altre ricerche (33) supportano l'ipotesi che l'intercettamento e la quantificazione dei batteri del "red complex" nel fluido crevicolare possa essere considerato uno strumento adeguato a fini diagnostici. La presenza e la quantità relativa di batteri del "red complex" rappresenta quindi un indice fondamentale per la oggettivazione dell'attività di malattia parodontale e per la verifica dell'efficacia della terapia.

CONCLUSIONI

Il miglioramento della qualità di vita è direttamente correlato ad una buona condizione di salute generale che dipende anche dalla salute orale. L'evoluzione della medicina ed i progressi scientifici possono aiutare gli operatori sanitari a raggiungere questo obiettivo anche grazie alle moderne tecniche di biologia molecolare applicate alla pratica clinica. Test molecolari di semplice esecuzione ed interpretazione consentono di definire la carica batterica, lo stato di attività della patologia, l'efficacia della terapia, gli intervalli di richiamo, motivare i pazienti ed avere un report obiettivo valido anche a fini medico-legali.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Kye W, Davidson R, Martin J, Engebretson S. Current status of periodontal risk assessment. *J Evid Based Dent Pract.* 2012 Sep;12(3 Suppl):2-11.
- 2) Savage A, Eaton KA, Moles DR, Needleman I. A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. *J Clin Periodontol* 2009;36:458-67.
- 3) Kinane DF, Peterson M, Stathopoulou PG. Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. *Periodontology* 2000 2006;40:107-19.
- 4) Berezow AB, Darveau RP. Microbial shift and periodontitis. *Periodontology* 2000 2011;55:36-47.
- 5) Yoshimura K, Miyamoto Y, Kamijo R. Osteoimmunology - Basic principles and clinical applications - . Mechanisms for bone resorption induced by periodontal pathogens. *Clin Calcium.* 2012 Nov;22(11):1885-92.
- 6) Ranjan Malhotra, Anoop Kapoor, Vishakha Grover, Sumit Kaushal. Nicotine and periodontal tissues. *J Indian Soc Periodontol.* 2010 Jan-Mar;14(1):72-9.
- 7) Gautam DK, Jindal V, Gupta SC, Tuli A, Kotwal B, Thakur R. Effect of cigarette smoking on the periodontal health status: A comparative, cross sectional study. *J Indian Soc Periodontol* 2011 Oct-Dec;15(4):383-7.
- 8) Pilot T. The periodontal disease problem. A comparison between industrialised and developing countries. *Int Dent J* 1998;48(Suppl. 1):221-32.
- 9) World Health Organization. *Oral Health Surveys: Basic Methods*, 4th ed. Geneva: World Health Organization; 1997.
- 10) Demmer RT, Papanou P, Jacobs D R Jr, Desvarieux M. Evaluating clinical periodontal measures as surrogates for bacterial exposure: The Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *BMC Med Res Methodol* 2010;10:2.
- 11) Skilton MR, Maple-Brown LJ, Kapellas K, Celemajer DS, Bartold M, Brown, A O'Dea K, Slade GD, Jamieson LM. The effect of a periodontal intervention on cardiovascular risk markers in Indigenous Australians with periodontal disease: the PerioCardio study *BMC Public Health* 2011;11:729.
- 12) Ramirez JK, Arce RM, Contreras A. Periodontal treatment effects on endothelial function and cardiovascular disease biomarkers in subjects with chronic periodontitis: protocol for a randomized clinical trial *Trials* 2011;12:46.
- 13) Neelima SR, Kohad MR, Chaudhari VG, Mhaske NH. A clinical study of the relationship between diabetes mellitus and periodontal disease. *J Indian Soc Periodontol* 2011 Oct-Dec;15(4):388-92.
- 14) Deshpande K, Jain A, Sharma RK, Prashar S, Jain R. Diabetes and periodontitis. *J Indian Soc Periodontol* 2010 Oct-Dec;14(4):207-12.
- 15) Saini R, Saini S, Sugandha RS. Periodontal disease: The sixth complication of diabetes. *J Family Community Med* 2011 Jan-Apr;18(1):31.
- 16) Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol* 2005;76:2075-84.
- 17) Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber BM, Willich SN, Pischon T. Obesity, Inflammation, and Periodontal Disease. *J Dent Res* 2007;86:400.
- 18) Huck O, Tenenbaum H, Davideau JL. Relationship between Periodontal Diseases and Preterm Birth: Recent Epidemiological and Biological Data *J Pregnancy* 2011;2011:164654. Published online 2011 October 30.
- 19) Saini R, Saini S, Saini SR. Periodontitis: A risk for delivery of premature labor and low-birth-weight infants. *J Nat Sci Biol Med* 2010 Jul-Dec;1(1):40-2.
- 20) Saini R, Saini S, Saini SR. Periodontitis: A risk for delivery of premature labor and low birth weight infants. *J Nat Sci Biol Med* 2011 Jan-Jun; 2(1):50-2.
- 21) Baskaradoss GK, Geevarghese A, Farraj AA, Dosari A. Causes of Adverse Pregnancy Outcomes and the Role of Maternal Periodontal Status - A Review of the Literature. *Open Dent J* 2012;6:79-84.
- 22) Heitz-Mayfield LJ. Disease progression: identification of high-risk groups and individuals for periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005;32 Suppl 6:196-209.
- 23) Teles RP, Haffajee AD, Socransky SS. Microbial goals of periodontal therapy. *Periodontol* 2000 2006;42:180-218.
- 24) Armitage GC. Comparison of the microbiological features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000 2010;53:70-88.
- 25) Davey ME, O'Toole G A. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000;64:847-67.
- 26) Gorr SU, Abdolhossaini M. Antimicrobial peptides and periodontal disease. *J Clin Periodontol*; 39(Suppl 11):126-41.
- 27) Slots J. Update on *Actinobacillus Actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in human periodontal disease. *J Int Acad Periodontol* 1999;1:121-6.
- 28) Nasidze I, Li J, Quinque D, Tang K, Stoneking M. Global diversity in the human salivary microbiome. *Genome Res* 2009;19:636-43.
- 29) Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol* 2005;43:5721-32.
- 30) Avila M, Djcius DM, Yilmaz O. The oral microbiota: living with a permanent guest. *DNA Cell Biol* 2009;28:405-11.
- 31) Al-Ahmad A, Roth D, Wolkewitz M, Wiedmann-Al-Ahmad M, Follo M, Ratka-Kruger P, et al. Change in diet and oral hygiene over an 8-week period: effects on oral health and oral biofilm. *Clin Oral Investig*;14:391-6.
- 32) Scapoli L, Girardi A, Palmieri A, Testori T, Zuffetti F, Monguzzi R, Lauritano D, Carinci F. Microflora and Periodontal disease. *Dent Res J* 2012;9(Suppl 2):202-6.
- 33) Mineoka T, Awano S, Rikimaru T, Kurata H, Yoshida A, Ansai T, et al. Site-specific development of periodontal disease is associated with increased levels of *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia* in subgingival plaque. *J Periodontol* 2008;79:670-6.

Questo lavoro è stato supportato da LAB S.r.l, Ferrara, Italia.