



CORRELAZIONE TRA CAVO ORALE DISTURBI GENGIVALI E MALATTIE SISTEMICHE

Dott.ssa Nicoletta De Chiara

Aumentare la consapevolezza dell'associazione tra salute orale e sistemica e discutere i possibili benefici del trattamento parodontale sulla salute sistemica complessiva è determinante, al fine di fornire cure migliori e maggiormente personalizzate ai nostri pazienti.

Siamo nell'era del cambiamento, di quella che oggi si definisce "*medicina parodontale di precisione*", in contrasto con un approccio di taglia unica, in quanto fondata su una visione olistica molto più ampia, in cui il genoma diviene l'attore principale, attraverso cure personalizzate e minimamente invasive.

Il *focus* della ricerca è stato rivolto in tale direzione, per comprendere meglio come genetica, ambiente e stile di vita interagiscano e possano aiutare a determinare l'approccio migliore per prevenire o trattare la malattia.

Certamente l'idea di un legame tra salute orale e sistemica non è nuova: la teoria dell'infezione focale ha implicato le infezioni orodentali nell'eziologia di diverse malattie sistemiche. Da allora, le conoscenze si sono evolute a ritmi e qualità inimmaginabili.

Con diversi livelli di evidenza, è stata stabilita da numerose prove d'efficacia l'associazione tra malattia parodontale e malattie cardiovascolari, diabete, artrite reumatoide, esiti di gravidanza e malattie respiratorie.

È ampiamente sostenuta l'associazione tra malattie sistemiche e parodontite, in particolare con diabete mellito di tipo 2 e malattia cardiovascolare.

È riportata un'associazione moderata tra parodontite ed artrite reumatoide ed esiti avversi della gravidanza, ovvero nascita sottopeso e parto pretermine.

Nei paesi occidentali la parodontite colpisce il 47% dei soggetti con più di 35 anni e il 60% sopra i 65 anni, rappresentando a livello planetario **la sesta patologia più diffusa** al mondo.

Già soltanto per l'impatto epidemiologico, oltre che per gli effetti distruttivi sul cavo orale, a noi ben noti, la gravità della diffusione di tale patologia rende necessariamente alta la nostra soglia di attenzione.

Gli effetti della parodontite vanno al di là del cavo orale, poiché si determina una disseminazione per via ematogena dei batteri, dei loro prodotti e dei mediatori dell'infiammazione che si sono originati nei tessuti parodontali ammalati.

Le ricerche infatti ci hanno dimostrato che i batteri patogeni parodontali sono in grado di:

- penetrare all'interno dei tessuti gengivali e da lì entrare nel circolo ematico,
- causare un'intensa risposta infiammatoria locale con riflessi sistemici.

I meccanismi descritti causano, nei pazienti affetti da malattia parodontale, un aumento dei valori di granulociti neutrofili circolanti e dei parametri infiammatori sistemici, come la proteina C reattiva, più elevati rispetto alle persone sane.

In particolare quest'ultimo parametro è un ottimo predittore per lo sviluppo di malattie ischemiche, aterosclerosi e diabete mellito scompensato (emoglobina glicata superiore al 7%).

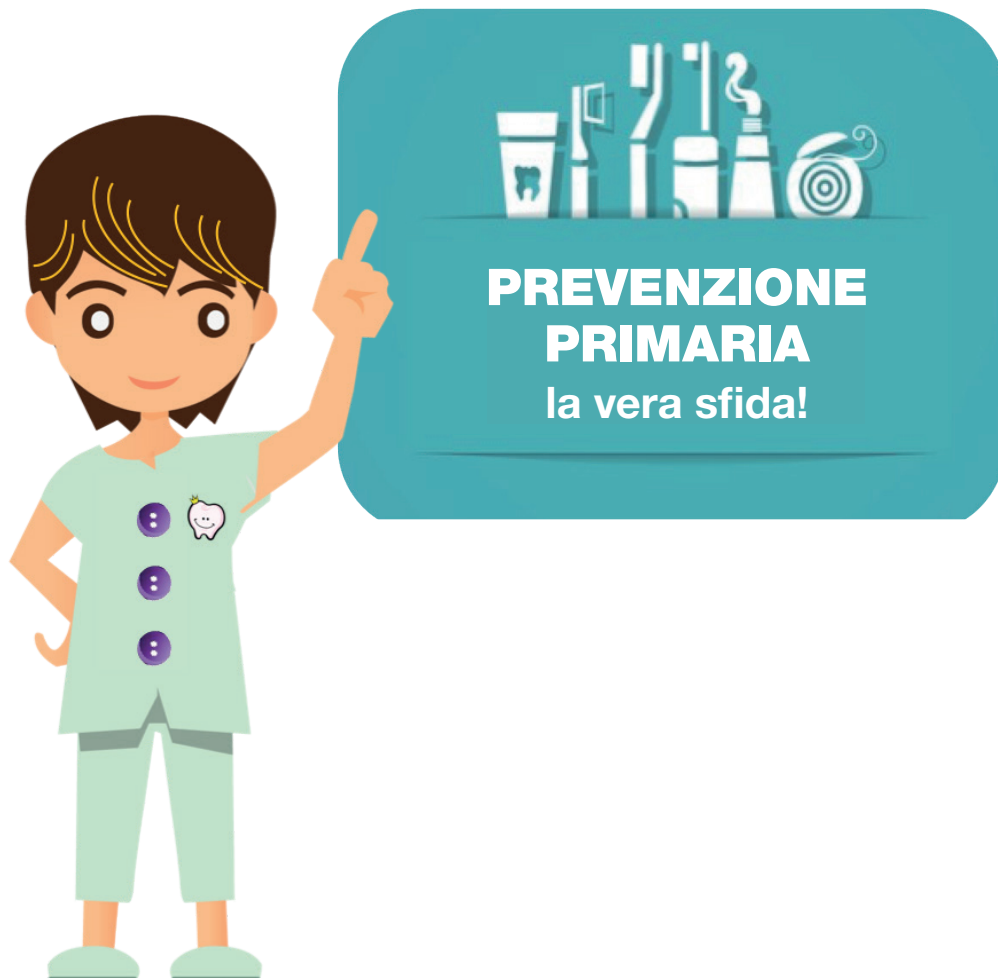
Proprio da queste osservazioni, è stata generata l'ipotesi che l'infiammazione locale, a livello del parodonto, associata a parodontite, si estenda al resto dell'organismo contribuendo, a livello sistemico, alla definizione del carico infiammatorio del soggetto.

La prevenzione primaria è la vera sfida!

Spesso l'impossibilità di accesso alle cure mediche primarie o la scarsa informazione impediscono ai pazienti di coinvolgere gli operatori del settore, fino a quando non si sia verificato un evento negativo.

Complicanze associate a tali condizioni patologiche possono, inoltre, causare morbilità e mortalità significative.

Il trattamento non chirurgico della malattia parodontale non può prescindere dai concetti della **periomedicine**, auspicando una sinergia di collaborazione tra igienisti dentali e parodontologi con gli specialisti delle varie discipline mediche, per massimizzare gli effetti della terapia dei pazienti parodontali, affetti da patologie sistemiche.



MALATTIA CARDIOVASCOLARE

È possibile ridurre il rischio di malattie cardiache trattando la malattia parodontale?

Le linee guide della Società Europea di Cardiologia hanno sottolineato che la malattia parodontale può costituire un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo delle malattie cardiovascolari, ovvero da sola è in grado di aumentarne l'incidenza, indipendentemente dalla presenza di altri fattori predisponenti.

In letteratura, le evidenze maggiori sono relative all'associazione malattia parodontale-aterogenesi, mentre un numero ridotto di prove sostiene l'associazione con malattia coronarica ed infarto del miocardio acuto.

Analizziamo il meccanismo con cui la parodontite influisce sull'aterogenesi.

Un effetto **diretto**, di tipo **infettivo**, è dato dal trasferimento di patogeni parodontali dal cavo orale al sistema circolatorio, in seguito a **batteriemia** rilevata non solo dopo episodi di terapia parodontale attiva, ma anche dopo manipolazioni tissutali minori quali il sondaggio parodontale o lo spazzolamento.

A supportare tale ipotesi ci sono sia la capacità mostrata da *Porphyromonas gingivalis* di invadere, in colture cellulari, la parete endoteliale, sia il reperimento di patogeni parodontali nelle placche ateromasiche in preparati ottenuti da endoarterectomia carotidea.

I batteri parodontali, immessi nel torrente ematico, colonizzano altri distretti corporei, attivando a distanza la risposta infiammatoria dell'ospite.

Tale meccanismo **indiretto**, di tipo **infiammatorio**, fa riferimento alla produzione di citochine, innescata dallo stato infiammatorio cronico, come la **proteina C reattiva**, **IL1 β** , **IL-6** ed il **fattore di necrosi tumorale (TNF α)**, che sembrano stimolare il processo di aterogenesi, quindi lesione dell'endotelio.

Nel siero dei pazienti parodontali si rilevano elevati livelli di citochine pro infiammatorie ed alcune, come la proteina C reattiva, sono riscontrate anche in pazienti affetti da infarto del miocardio, pertanto questi mediatori possono essere considerati markers della malattia cardiovascolare.

Altre prove indicano i batteri parodontali responsabili della stimolazione di una **risposta autoimmunitaria**, a causa dell'elevata somiglianza tra peptidi antigeni batterici e proteine umane.

Le membrane batteriche possono presentare le proteine HSP (*Heat Shock Proteins*), espresse anche sulle cellule endoteliali dei vasi, aumentando la risposta immunitaria innata con la produzione di alti livelli di anticorpi anti-HSP, diretti alle cellule endoteliali, che diventano più sensibili alla lisi cellulare indotta da tali anticorpi, con conseguente danno tissutale.

Le HSP hanno la funzione di riconoscere le proteine danneggiate, che non sono ripiegate correttamente o glicosilate, e ripararle, ma se sottoposte all'azione degli anticorpi anti-HSP, diventano fattore di innesco di una serie di eventi morbosi che inducono l'aterogenesi.

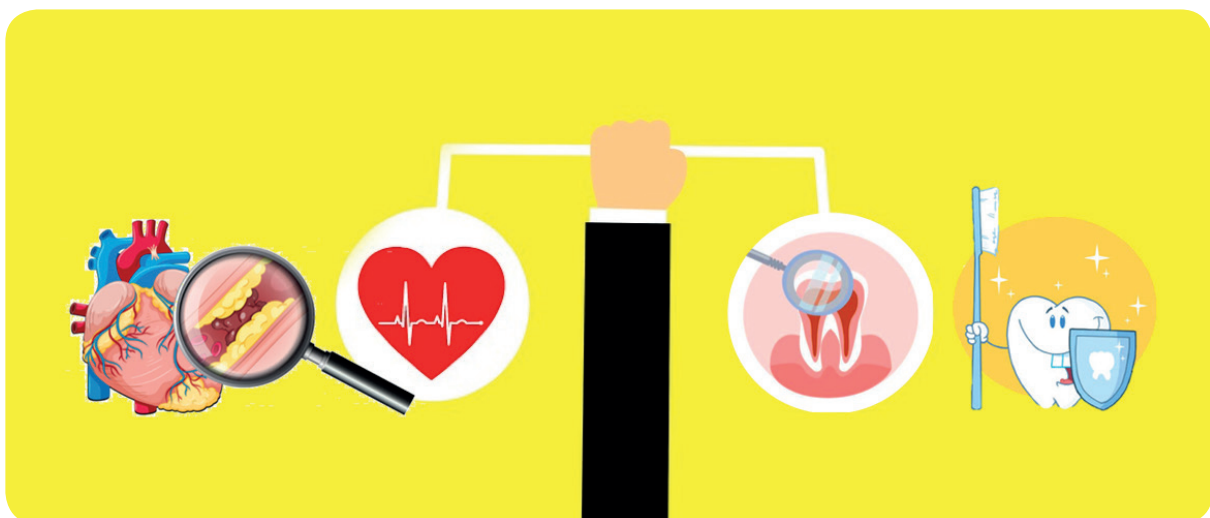
Il primo momento è il danno endoteliale: la lesione dell'endotelio può essere conseguenza di uno stato infiammatorio cronico associato alla produzione di citochine, o di un danno funzionale, come quello indotto dall'ipertensione, dal diabete o dall'iperomocisteinemia.

Successivamente si assiste, nell'intima delle arterie, ad una modificazione (aggregazione, ossidazione e/o glicosilazione) delle lipoproteine a bassa densità (LDL) che si accumulano; questo fenomeno è favorito non solo dall'aumento di permeabilità dell'endotelio, anatomicamente o funzionalmente danneggiato, ma anche dal legame che le lipoproteine stabiliscono con la matrice extracellulare dell'intima.

L'attrito che la corrente sanguigna esercita sulla superficie del vaso, noto come stress emodinamico, predispone allo sviluppo di lesioni aterosclerotiche.

La ricerca attuale è a favore che il miglioramento della salute orale riduca il rischio di malattia aterosclerotica, con effetti positivi preventivi su eventi cardiovascolari e cerebrovascolari.

In particolare, i risultati più significativi, dopo il trattamento parodontale non chirurgico, sono stati il miglioramento della funzione endoteliale, la diminuzione della IL-6 e della proteina C reattiva.



**Il miglioramento della salute orale
riduce il rischio di malattia aterosclerotica**

DIABETE

Malattia parodontale e diabete: relazione a due vie. Cosa c'è da sapere?

La relazione bidirezionale tra diabete e malattia parodontale è avvalorata da diversi studi: l'iperglicemia ha un impatto negativo sulla salute orale, aggravando il decorso della malattia parodontale e la gravità della malattia parodontale influisce negativamente sul controllo glicemico.

Tale associazione è così frequente che alcuni ricercatori hanno definito la parodontite come “la sesta complicanza del diabete”.

Chi soffre di parodontite ha una maggiore tendenza a sviluppare il diabete.

Chi ha il diabete, in special modo con controllo glicemico non adeguato, ovvero diabete non compensato, ha il doppio se non il triplo delle probabilità di ammalarsi di parodontite ed i soggetti con diabete di tipo 2 quindi insulino-dipendente, ammalati di parodontite, mostrano valori di **emoglobina glicata (HbA1c)** più alta, mediamente 0,7% in più, dei pazienti parodontali, non diabetici.

Il trattamento parodontale non chirurgico, effettuato dall'igienista dentale, può avere un effetto positivo sulla regolazione metabolica e sulla riduzione dei valori di HbA1c, poiché il controllo dell'infiammazione, quale outcome finale del trattamento, contribuisce alla riduzione delle citochine pro-infiammatorie prodotte nei siti colpiti da parodontite, quali IL-6 e TNF-alfa, responsabili dello sviluppo di meccanismi di insulino-resistenza.

I risultati ottenibili, solo dopo tre mesi, sono pari a quelli conseguibili con farmaco ipoglicemizzante.

I pazienti diabetici mostrano anche una **maggiore perdita ossea**.

L'esposizione prolungata ad iperglicemia si traduce in un aumento dei **prodotti finali di glicazione avanzata (AGE)**, noti anche come **glicotossine**, gruppo eterogeneo di composti altamente ossidanti con un significato patogenetico, oltre che nel diabete, anche in molte altre malattie croniche e recentemente associati all'eziopatogenesi di diverse allergie alimentari.

L'eccesso di AGE è uno dei meccanismi più importanti coinvolti nella fisiopatologia delle complicanze croniche del diabete (retinopatia, nefropatia e neuropatia); livelli alti di AGE nei tessuti e nella circolazione sanguigna, possono diventare patogeni per altri distretti, promuovendo stress ossidativo e relativa infiammazione.

A livello dei tessuti parodontali avviene un aumento delle citochine che determina perdita di tessuto connettivo.

Per dare dei numeri, attualmente in Italia **i soggetti affetti da diabete sono circa 3 milioni**.

La gestione del diabete presenta molteplici sfide per il paziente a causa delle varie complicanze associate e diverse evidenze hanno dimostrato che i soggetti diabetici con parodontite mostrano, oltre ad un peggior controllo della glicemia, un aumentato rischio dello sviluppo di tali complicanze.

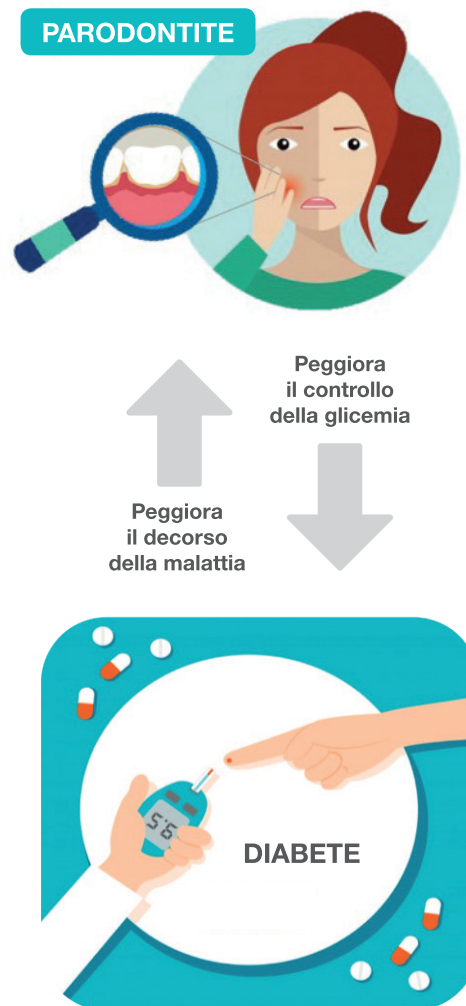
La parodontite può servire come indicatore di rischio per lo screening del prediabete/diabete e la diagnosi precoce del (pre) diabete favorisce il trattamento della parodontite.

Dunque la validità e necessità di una diagnosi precoce in entrambe le direzioni è il punto chiave per una gestione corretta del paziente.

La parodontite, in particolare, se la diagnosi è posta precocemente e comunque prima della distruzione di gran parte del legamento alveolo-dentale, è trattabile in modo efficace nella maggior parte dei pazienti.

Purtroppo la percentuale di casi di parodontite e diabete non diagnosticati è molto elevata. Indispensabile quindi aumentare la conoscenza dei professionisti relativa ad una corretta diagnosi e la consapevolezza dei pazienti sulle strette relazioni fra salute parodontale e diabete, oltre che sulla necessità di azioni specifiche per affrontare i fattori di rischio (fumo, malnutrizione, sedentarietà, obesità) legati ad entrambe le patologie.

Il documento congiunto tra Società Italiana di Parodontologia e Società Italiana di Diabetologia, sul progetto parodontite e diabete, nella relazione a due vie, rappresenta quanto di meglio auspicabile, in termini di rapporto di collaborazione, tra le varie discipline mediche, finalizzate alla gestione completa del paziente.



GRAVIDANZA

La salute parodontale può influenzare l'esito della gravidanza?

Prove scientifiche hanno dimostrato l'associazione tra salute parodontale ed esiti avversi della gravidanza: questo vuol dire che una donna incinta con scarsa salute parodontale può avere un maggiore rischio di soffrire di pre-eclampsia, di parto prematuro (prima della 37^a settimana) e dare alla luce un bambino sottopeso (ovvero inferiore a 2.500 g).

Il legame fra malattia parodontale e parto pre-termine di neonati sottopeso è stato riportato per la prima volta in uno studio clinico da Offenbacher e coll. nel 1996, con la conclusione che il 18,2% di tali nascite potesse derivare da malattia parodontale, dimostrando un fattore di rischio clinicamente importante.

Da allora sono stati pubblicati numerosi studi clinici controllati che hanno confermato l'esistenza di tale correlazione.

Il basso peso alla nascita permane una causa significativa di mortalità e morbilità perinatale.

Rispetto ai neonati con peso alla nascita normale, i neonati con basso peso hanno più probabilità di morire durante il periodo neonatale.

Si stima che **sei milioni** di morti perinatali si verificano ogni anno in tutto il mondo.

Sebbene studi interventistici basati sul trattamento della parodontite non siano riusciti a documentare un impatto significativo sulla riduzione dell'incidenza di parto pretermine o basso peso alla nascita, le attuali conoscenze scientifiche suggeriscono che la terapia parodontale possa essere invece più efficace nel ridurre il rischio di esiti negativi della gravidanza, **se effettuata prima del concepimento**.

La teoria più accreditata del ruolo della parodontite su esiti avversi in gravidanza è la diffusione ematogena di batteri orali e mediatori dell'infiammazione all'unità materno-fetale.

A causa dei normali cambiamenti fisiologici ed ormonali, essenziali per il corretto sviluppo del feto, la gravidanza è un momento di particolare vulnerabilità in termini di salute orale e tali cambiamenti possono influire in maniera avversa sul cavo orale, con effetti di flogosi sui tessuti parodontali.



Nello specifico si assiste a:

- **Aumento degli ormoni circolanti.**

I livelli di estrogeni e progesterone causano la dilatazione dei capillari, con aumento della permeabilità dei vasi e conseguente ipertrofia gengivale, che può verificarsi anche in assenza di cambiamenti significativi nei livelli di placca. La maggiore permeabilità predispone al sanguinamento, che diventa un deterrente per lo spazzolamento, con accumulo di placca batterica ed ulteriore compromissione dello stato parodontale, motivo per cui è importante rinforzare, nella gestante, un controllo adeguato del biofilm batterico e fornire opportune istruzioni.

- **Cambiamento della flora batterica sottogengivale.**

Durante il secondo trimestre di gestazione, si verifica una variazione qualitativa del biofilm batterico, con aumento delle specie batteriche Gram-, associate alla malattia parodontale, che inducono una varietà di molecole bioattive che possono influenzare direttamente la salute dell'ospite. In particolare il LPS, componente della membrana cellulare esterna dei batteri Gram-, attiva i macrofagi ed altre cellule per sintetizzare e secernere un'ampia gamma di molecole, incluse diverse citochine quali **IL1 β** , **fattore di necrosi tumorale α (TNF α)**, **IL-6** e **PGE $_2$** che rivestono un ruolo biologico importante nell'induzione del travaglio, della dilatazione della cervice e quindi del parto.

Livelli elevati di tali citochine sono stati riscontrati nel liquido amniotico di pazienti in travaglio pretermine ed infezione da liquido amniotico.

- **Diminuzione del pH salivare.**

In gravidanza si osserva una diminuzione del pH salivare, spesso associato ad iperemesi gravidica (tendenza a nausea e a conati di vomiti) che può determinare un aumento dell'incidenza della carie dentaria in questo periodo, motivo per cui il ventaglio di informazioni va completato con opportuni consigli alimentari.

Per una prevenzione adeguata risulta altresì importante informare la gestante dei segni clinici di malattia orale, insegnando l'autovalutazione per ricercare i cambiamenti della gengiva indicativi di condizioni di infiammazione e per poter richiedere una valutazione da parte dei professionisti della salute, odontoiatra ed igienista dentale, in modo da attuare protocolli operativi adeguati.

È fondamentale mettere a conoscenza la gestante che, qualora sia diagnostica una malattia parodontale, può essere trattata in sicurezza durante la gravidanza, preferibilmente durante il secondo trimestre, e che tale trattamento può solo migliorare la qualità della propria salute, contribuendo allo sviluppo armonico del feto.

CANCRO

Quali sono le ultime notizie dal microbioma?

I progressi recenti della ricerca nella genomica, relativi alla composizione del microbioma orale, hanno avvalorato l'associazione tra patologie orali e sistemiche.

Il microbioma orale è uno degli habitat umani più rilevanti dal punto di vista clinico, per la diversità di microrganismi che la colonizzano, tra cui batteri, archea, funghi e virus che mantengono un **equilibrio ecologico** (eubiosi) e dinamico con l'organismo ospite.



L'alterazione di tale condizione, definita **disbiosi**, è l'evento iniziale che causa malattie orali (carie e malattia parodontale) e finisce per influenzare la salute sistemica, con diverse patologie correlate:

- malattie cardiovascolari
- diabete
- parto pretermine
- artrite reumatoide
- malattie respiratorie
- cancro

Negli ultimi anni sono stati riportati numerosi studi che propongono una possibile associazione tra malattia parodontale e cancro, sulla base del fatto che i cambiamenti nel microbiota orale e/o l'aumento di molecole infiammatorie, con effetto sistemico, potrebbero rappresentare un legame eziopatogenico tra le due condizioni.

Uno studio multicentrico eseguito su 405 casi di cancro al pancreas e 416 controlli, ha rilevato che i titoli di anticorpi anti - *P. gingivalis* erano più alti nei pazienti con carcinoma pancreatico rispetto ai soggetti sani, suggerendo che il microbiota orale, in particolare quello dei pazienti parodontali, possa essere considerato un potenziale biomarcatore di malattie umane.

Un'associazione statisticamente significativa tra carcinoma a cellule squamose della testa e del collo e malattia parodontale è stata altresì riportata, suggerendo che la malattia parodontale possa essere un fattore di rischio indipendente, con implicazioni pratiche per la prevenzione, la diagnosi precoce e il trattamento, nella ricerca di un possibile miglioramento nella prognosi della malattia.

La comprensione dell'interazione ospite-microbo e dei relativi meccanismi causa-effetto, ha aperto la strada ad una conoscenza più ampia del ruolo del microbioma in condizioni di salute e di malattia, fornendo nuovi **approcci terapeutici** nella pratica clinica.

CONCLUSIONI

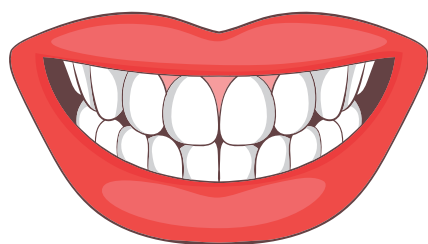
La promozione della salute orale deve essere parte integrante di un progetto di prevenzione, comprensivo di messaggi finalizzati a corretto stile di vita, sana alimentazione, disassuefazione dal fumo, necessità di svolgere esercizio fisico e gestione dello stress.

Una corretta igiene orale è fondamentale per prevenire l'insorgenza di problematiche orali e sistemiche e comincia dalla scelta e dal corretto utilizzo degli strumenti per il controllo del biofilm.

L'igienista dentale saprà consigliare ai pazienti i presidi più idonei, scelti sulla base delle esigenze anatomiche e manualità individuali, coadiuvati da prodotti ad uso quotidiano, come dentifrici e collutori, specifici per i disturbi gengivali, ed indirizzarli verso percorsi di cura appropriati, per prevenire la malattia parodontale e gestire le complicanze ad esse associate.



IGIENE ORALE COMPLETA



LA NOSTRA SALUTE COMINCIA DALLA CURA DELLA NOSTRA BOCCA!