

# PARADIGMA MEDICINEI INTEGRATIVE ÎN PARODONTOLOGIA MODERNĂ

Academician **Victor LACUSTA** (1, 2)

Doctor habilitat în medicină, profesor universitar **Ion LUPAN** (2)

Doctor în medicină, conferențiar universitar **Valeriu FALA** (2)

1. Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM

2. USMF „Nicolae Testemițanu”

## INTEGRATIVE MEDICINE PARADIGM IN MODERN PERIODONTOLOGY

**Summary.** Following the integrative medicine paradigm, the pathological system *periodontitis-organ (heart)-target* and the characteristic interaction pathways of these system (infectious, neurogenic, humoral-metabolic, genetic pathways) were described. It is outlined the diagnostic value of the masticatory test and of the professional dental hygienization procedure in the process of identifying the preclinical ischemic myocardial disorders for patients with chronic periodontitis. As a result, it was proposed an algorithm for the interdisciplinary management of patients with chronic periodontitis, based upon the concept *periodontitis-heart-target*.

**Keywords:** periodontitis, interdisciplinary paradigm.

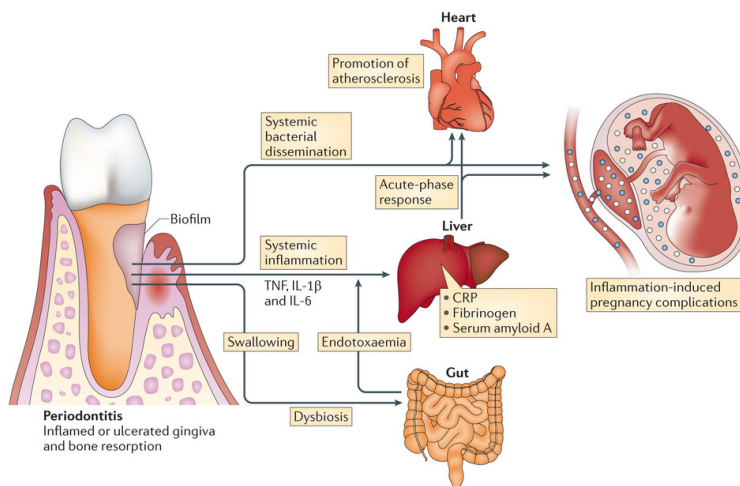
**Rezumat.** În baza paradigmei medicinei integrative este descris sistemul patologic *parodontită-organ (cord)-țintă* și căile specifice de interacțiune în acest sistem (calea infecțioasă, neurogenă, umoral-metabolică, genetică). Se discută valoarea diagnostică a probei masticatorii și procedurii de igienizare orală profesională în depistarea dereglărilor ischemice preclinice în miocard la pacienții cu parodontită cronică. Se propune algoritmul managementului interdisciplinar al pacientului cu parodontită cronică în viziunea conceptului *parodontită-cord-țintă*.

**Cuvinte-cheie:** parodontită, paradigma interdisciplinară.

Conform studiilor epidemiologice publicate de OMS, gingivita și parodontita pot fi calificate ca *epidemii* chiar în țările înalt dezvoltate – parodontita cronică severă afectează în jur de 35% din populația SUA și se prognozează că în anul 2030, numărul persoanelor cu parodontită cronică în SUA va ajunge la 71 de milioane (fiecare a 5-a persoană) [4, 14]. Parodontita cronică reprezintă o problemă în sănătatea publică nu numai prin creșterea dramatică a numărului de pacienți, dar și prin consecințele medico-sociale și economice grave.

În prezent se studiază profund relația dintre boala parodontală și starea generală de sănătate [10, 12]. A apărut noțiunea de medicină parodontală, care se referă la interrelația multiplă și complexă dintre afecțiunile parodontale și starea generală de sănătate.

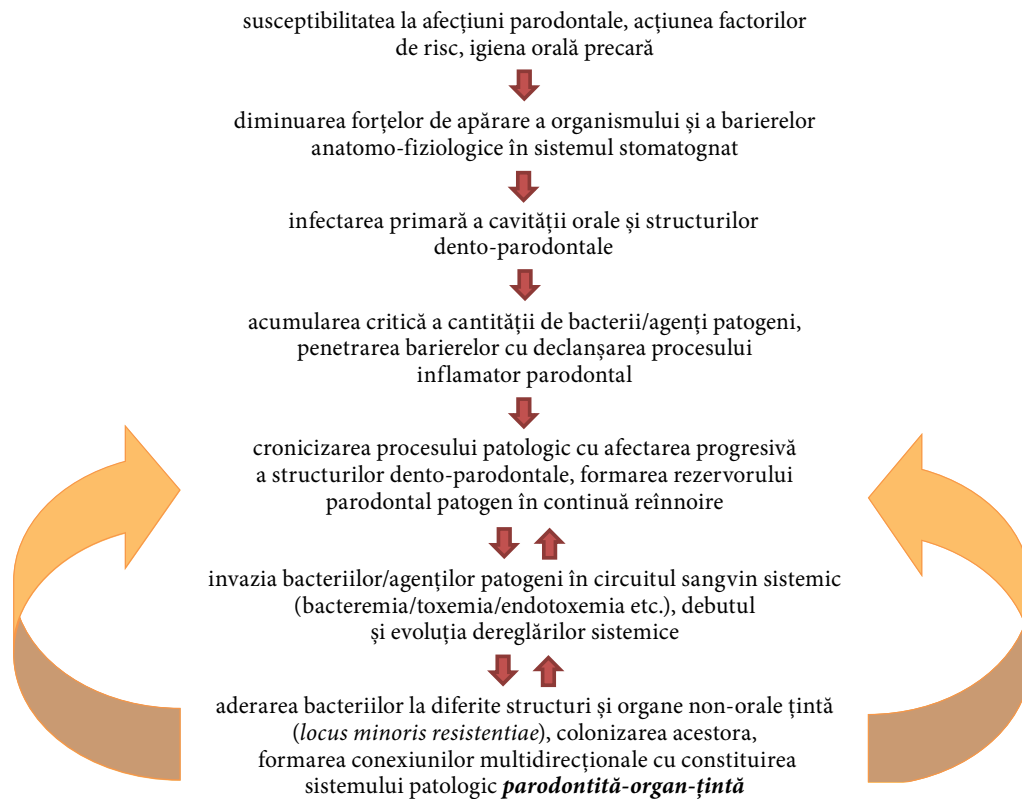
Încă în 1891 W. D. Miller a descris cavitatea orală drept *focarul de infecție* prin care *bacteriile și produșii lor intră în părțile adiacente sau la distanță de aceasta ale corpului*. Se evidențiază trei căi de interacțiune între parodontiul afectat și organele non-orale (figura 1): bacteremia, inflamația sistemică (interleukine etc.) și endotoxemia provocată de bacteriile înghițite [7].



**Figura 1.** Căile de interacțiune între parodontul afectat și organele non-orale după Hajishengallis G., 2015.

În ultimul deceniu au fost publicate numeroase studii care indică o relație strânsă dintre boala parodontală și bolile sistemice (maladiile cardiovasculare, diabetul zaharat, greutatea scăzută la nașterea prematură, osteoporoza etc.) cu evidențierea rolului

mai important al sistemului cardiovascular. Analiza datelor din literatură și rezultatele proprii în acest aspect ne-a permis identificarea unui sistem patologic – *parodontită-organ (cord)-țintă*, apariția căruia în linii generale se poate prezenta în felul următor:



În calitate de *parodontită-organ-țintă* poate fi ficatul, plămânii, pancreasul, rinichii etc. Cele mai multe argumente însă există la relația dintre parodontita cronică și afectarea cordului [6, 10, 18, 20]:

- prezența factorilor de risc comuni pentru parodontita cronică și maladiile cardiovasculare (fumatul, stresul etc.);
- asocierea frecventă a parodontitei cronice cu diferite afecțiuni cardiace (stenocardie, miocardită, ateroscleroză etc.);
- prezența anumitor agenți bacterieni (*T. Forsythusis*, *T. Denticola*, *P. Gingivalis*, *A. Actinomycetem-comitans*) concomitent în țesuturile parodontului și endoteliul vaselor cardiace;
- injectarea la animale *Porphyromonas gingivalis* conduce la apariția miocarditei și infarctului miocardic și induce un răspuns procoagulator cu apariția efectelor vasculopatie; acutizarea concomitentă a inflamației parodontului și miocardului la injectarea anumitor factori proinflamatori;
- bacteremia la bolnavii cu parodontită cronică conduce la îngroșarea valvelor cardiace;

- accelerarea proceselor de aterogeneză sub influența patogenilor parodontali; destabilizarea plăcilor aterosclerotice sub influența bacteriilor parodontale, care pătrund în endoteliu și în miocitele vasculare; exacerbarea inflamației cu progresarea plăcii aterosclerotice în baza mecanismelor imune sub influența produselor bacteriene parodontale (*mimicria moleculară*);
- existența unor factori toxici comuni în parodontita cronică și bolile cardiovasculare;
- existența mecanismelor comune în diminuarea suportului dento-parodontal și resorbției osoase, cu apariția dereglărilor cardiovasculare – fiecare pierdere osoasă cu 20% este asociată cu creșterea incidenței maladiilor cardiovasculare cu 40%; parodontita cronică și pierderea dinților crește riscul pentru evenimente fatale la pacienții cardiaci;
- diminuarea gravității manifestărilor patologice ale parodontitei cronice sub influența tratamentului concomitent cu diminuarea dereglărilor morfofuncționale în sistemul cardiovascular;
- existența predispoziției genetice comune pentru afectarea parodontului și cordului; genele răspunsului

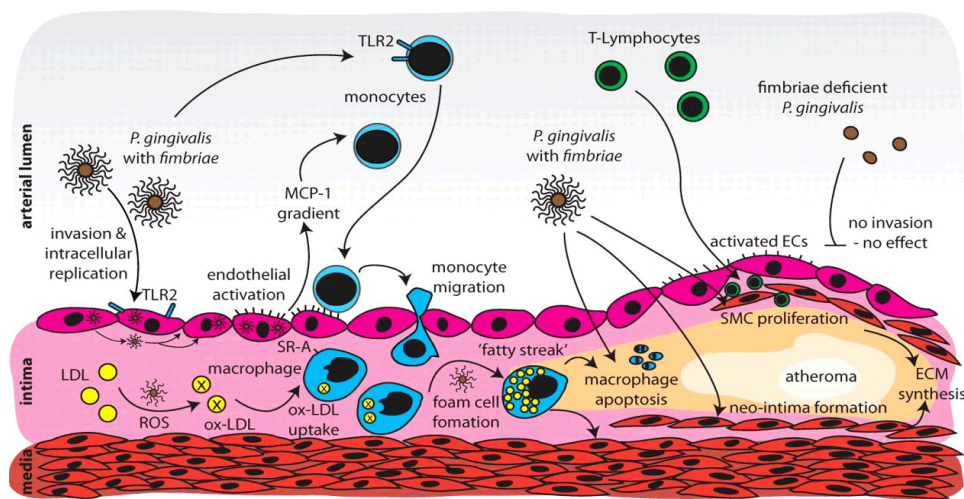
imunitar și inflamator se interpătrund și influențează expresia unui fenotip hiperinflamator, care predisune atât la ateroscleroză coronariană, cât și la maladii parodontale.

Investigațiile proprii au evidențiat prezența *deregărilor preclinice ischemice în miocard (DipMio)* la pacienții cu parodontită cronică, care demonstrează rolul cordului în calitate de organ parodontită-țintă la nivel preclinic: manifestarea frecventă a *DipMio* la bolnavii cu parodontită cronică (85% cazuri); diminuarea/dispariția *DipMio* după tratamentul eficient al parodontitei cronice; diminuarea/dispariția *DipMio* la înlăturarea traumei ocluzale la pacienții cu parodontită cronică; agravarea *DipMio* la pacienții cu parodontită cronică sub influența probei masticatorii și procedurii de igienizare orală profesională (microtraumatizare, bacteremie tranzitorie); corelarea pozitivă a gravității manifestărilor parodontitei cronice și duratei maladei cu expresia *DipMio*.

Analiza rezultatelor obținute în asociere cu datele din literatură ne-a permis să evidențiem căile principale de interacțiune în sistemul patologic *parodontită-cord-țintă*: interacțiune în baza factorului infecțios (bacteremie); interacțiune neurogenă; interacțiune umoral-metabolică, a factorilor imuni și toxici; interacțiune în baza determinismului genetic.

*Factorul bacterian* este unul dintre cei mai importanți în sistemul de relații *parodontită-organ (cord)-țintă*. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus* și *Eikenella corrodens* sunt depistate cel mai frecvent în procesele parodontale, însă în diferite condiții patologice rolul de *bacterii principale* poate fi jucat de diferite specii. La pacienții cu parodontită cronică au fost depistate peste 700 de specii bacteriene [11]. Bacteriile parodontale pot induce proliferarea celulelor musculare netede în vasele cordului, cauzând distrucția și afectarea endoteliului, dereglări funcționale vasomotorii [8] (figura 2).

În studiile noastre am evidențiat fazele de manifestare a dereglărilor preclinice ischemice în miocard sub influența procedurii de igienizare orală profesională asociată cu apariția bacteremiei tranzitorii: *faza de agravare* (primele minute și ore în timpul și după procedură) și *faza de atenuare a dereglărilor ischemice* (ore și zile după procedură). În 79,8% cazuri se manifestă ambele faze (agravare/atenuare), iar în 20,2% cazuri faza de agravare se menține fără a trece în faza de atenuare, ceea ce este o indicație pentru investigații suplimentare la cardiolog. Prin urmare, medicul-stomatolog, reieșind din specificul managementului parodontitei cronice, poate fi primul specialist care ar constata prezența dereglărilor preclinice ischemice în miocard asociate cu parodontita cronică.

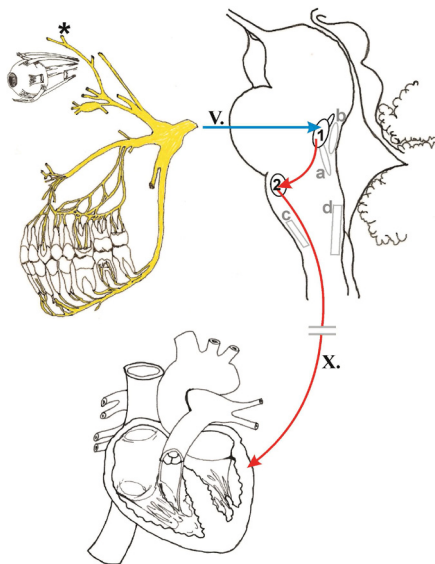


**Figura 2.** Interacțiunea factorilor bacterieni cu structurile peretelui vascular la pacienții cu parodontită cronică, după M. V. Hambaarst.

*Interacțiunea neurogenă* este fundamentală în realizarea conexiunilor sanogene și patogene, existente în cadrul parodontitei cronice. Partea aferentă a reflexului trigemeno-cardiac constă din terminațiunile trigemenale somatosensorii, ganglionul Gasser, nucleele senzoriale trigemenale. Apoi, prin intermediul fibrelor comunicante scurte internucleare are loc conexiunea

cu structurile formațiunii reticulate și nucleele motorii ale *n. vagus*. Diferite iritări patologice, manipulări stomatologice în bazinul *n. trigeminal* pot provoca reflexul trigemeno-cardiac (figura 3) [1]. În ultimii ani s-a descris reflexul maxilo-mandibulo-cardiac cu efecte pronunțate de bradicardie. Arakeri et al. [2] a descris reflexul dento-cardiac, care se manifestă la iritarea

molarului I maxilar (hipotensiune arterială, sincopă, hiperhidroză, bradicardie). Acest reflex se manifestă și la pacienții fără prezența maladiilor cardiovasculare.



**Figura 3.** Conexiunile aferent-eferente ale reflexului trigemeno-cardiac, după A. Abdulazim și M. Stienen, 2015.

Investigațiile noastre au evidențiat corelații importante dintre manifestările clinice ale parodontitei cronice cu indicii analizei spectrale ale ritmului cardiac (HF, LF, LF/HF) și analizei non-lineare fractale (*Sample Entropy*, *Detrended Fluctuation Analysis*), ceea ce permite nu numai monitorizarea pacientului, dar și prognozarea dereglărilor vegetative în sistemul cardiovascular.

Interacțiunea *factorilor umorali-metabolici, imuni și toxici* este o altă componentă importantă în sistemul patologic *parodontită-organ (cord)-țintă*. Există o corelație puternică între dereglările metabolice parodontale, patologia cordului – IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , PGE $_2$  și alți factori proinflamatori, produși în țesuturile parodontale inflamate, care pot să pătrundă în circulație și să influențeze nociv diferite funcții ale organismului, inclusiv cele ale cordului [5, 10]. În focarul parodontal se elimină o serie de substanțe cu efecte hormonale (*endocrine-like substance*) [15], se formează complexe imune care amplifică inflamația atât în regiunea dento-parodontală, cât și în țesuturile cordului [10, 20]. Parodontiul marginal afectat este un rezervor în continuă reînnoire cu eliminare permanentă a substanțelor toxice în circuitul sanguin, inducând și perpetuând efecte patologice sistemice și dereglări ale organelor interne, inclusiv ale cordului. La pacientul parodontopat, chiar și o masticăție blândă deja eliberează endo-

toxine bacteriene din cavitatea orală în circuitul sanguin cu efecte nocive asupra sistemului cardiovascular. Aplicarea *ECG dispersion mapping* în calitate de test screening al dereglărilor ischemice preclinice în miocard la bolnavii cu parodontite cronice ne-a permis să evidențiem valoarea diagnostică a acestei metode: Se (*sensitivity*) – 36,9%, Sp (*specificity*) – 79,1%, + PV (*positive predictive value*) – 62,9%, - PV (*negative predictive value*) – 43,2%. Aceste date demonstrează că proba masticătorie și *ECG dispersion mapping* pot fi aplicate în primul rând pentru a exclude procesele ischemice în miocard la pacienții parodontopați.

*Factorii genetici* sunt studiați insuficient, deși ADN-ul microbiotei reprezintă 99% din genomul colectiv al organismului uman [17]. Primii care au demonstrat existența asocierii între parodontită și determinismul genetic a fost Michalowicz et al. [13]. La șoarecii heterozigoți și homozigoți cu deficit congenital de apolipoproteina-E, era prezent un risc sporit de ateroscleroză a vaselor aortale și cardiace la administrarea intravenoasă a *P. gingivalis* [3]. A fost depistată relația dintre un polimorfism specific al genotipului IL-1 și expresia fenotipică a parodontitei marginale. Gradul riscului crescut pentru parodontita severă la persoane cu genotip pozitiv (*periodontitis susceptibility test*) este estimat a fi 6,8 ori comparativ cu subiecții cu genotip negativ. Se estimează că circa 30% din populație poate fi pozitivă pentru acest marker genetic [12]. Există o predispoziție genetică comună pentru afectarea parodontului și a cordului [19].

Evidențierea acestor interacțiuni în baza conceptului *parodontită-organ (cord)-țintă* oferă posibilitatea de a monitoriza starea pacientului și de a optimiza programele complexe de tratament personalizat, cu respectarea algoritmului interdisciplinar al managementului (figura 4).

Primele rezultate de optimizare a diagnosticului și tratamentului complex în baza conceptului propus sunt promițătoare. Astfel, pentru a influența căile de interacțiune în sistemul *parodontită-organ (cord)-țintă*, am aplicat preparate biologice active (BioR<sup>®</sup>), neuropeptidul hipofizar oxitocina, stimularea transcraniană directă cu curent continuu, tehnologia extraorală TENS (*transcutaneous electric nerve stimulation*) [6, 9, 16].

Tratamentul stomatologic al parodontitelor cronice în viziunea conceptului propus este o paradigmă care deschide noi perspective în dezvoltarea stomatologiei interdisciplinare și personalizate, bazate pe principii care scot în evidență legitățile fundamentale dintre afecțiunile stomatologice, starea generală a organismului, metabolism și organele interne implicate multidirecțional în procesul patologic.



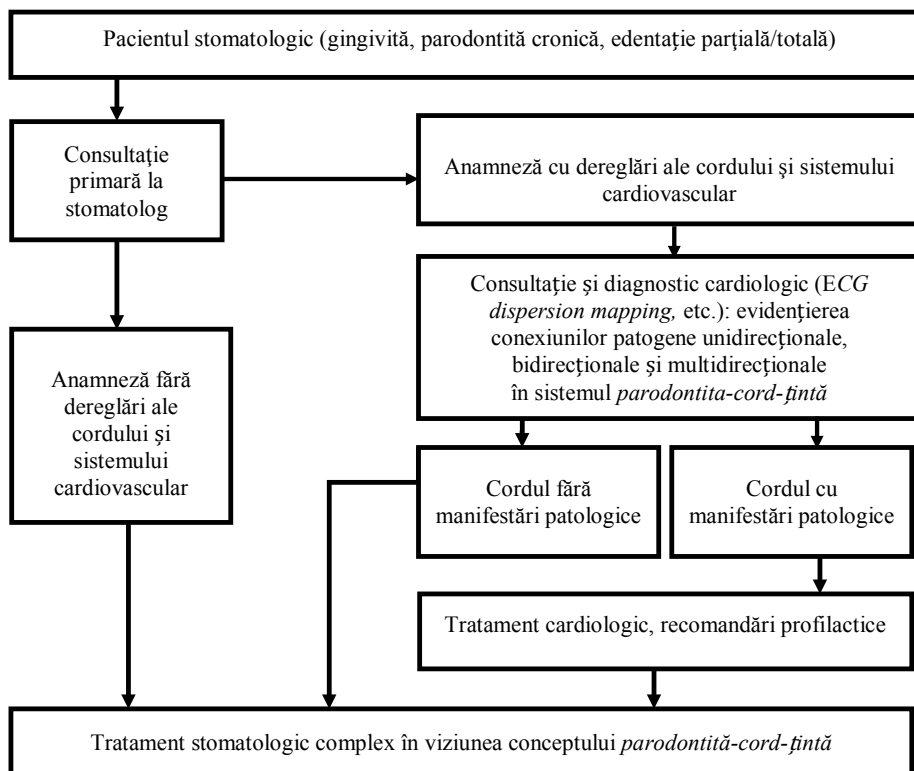


Figura 4. Algoritmul managementului interdisciplinar al pacienților cu parodontită cronică în viziunea conceptului *parodontita-cord-țintă*.

**BIBLIOGRAFIE**

1. Abdulazim A., Stienen M. Trigemino-cardiac reflex in neurosurgery – current knowledge and prospects. 2015. <http://intechopen.com/pdfs/37210.pdf> (accesat la 16.02.2015).
2. Arakeri G., Arali V. A new hypothesis of cause of syncope: trigemino-cardiac reflex during extraction of teeth. In: Med. Hypotheses, 2009, vol. 74, p. 248-251.
3. Chi H., Messas E., Levine R., Graves D., Amar S. Interleukin-1 receptor signaling mediates atherosclerosis associated with bacterial exposure and/or a high-fat diet in a murine apolipoprotein E heterozygote model: pharmacotherapeutic implications. In: Circulation 2004, vol. 110, p. 1678-1685.
4. Eke P., Dye D., Li Wei G. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. In: J. Dent. Res., 2012, vol. 91(10), p. 914-920.
5. Elter J., Hinderliter A., Offenbacher S., Beck J. The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: a pilot trial. In: Am. Heart J., 2006, vol. 151, p. 471-476.
6. Fala V. BioR – baza optimizării proceselor de regenerare tisulară. Chișinău, 2014, 256 p.
7. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. In: Nat. Rev. Immun., 2015, vol. 15, p. 30-44.
8. Hambaarst Marek Vink, Suu ja sudameterivise seostest, <http://kiku.hambaarst.ee/share/file/kiku/18-mai-suu-ja-sudameterivise-seostest.pdf> (accesat la 13.02.2015).
9. Lacusta V. Stimularea transcraniană directă cu curent continuu. Chișinău, 2011, 204 p.
10. Lockhart P. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent

- association? In: Circulation, 2012, vol. 125(20), p. 2520-2544.
11. Marsh Ph. Oral microbiology. Elsevier Health Sciences, 2009.
12. Mârțu S. Medicina parodontală – concept profund medical în stomatologie. In: Rom. J. Periodont, 2010, vol. 1(1), p. 7-16.
13. Michalowicz B. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. In: New England J. Med., 2006, vol. 355(18), p. 1885-1894.
14. Page R., Eke P. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. In: J. Periodontol., 2007, vol. 78, p. 1387-1399.
15. Pradhan A., Ridker P. Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common inflammatory basis? In: Eur. Heart J., 2002, vol. 23, p. 831-834.
16. Puhar I., Kapudija A., Kasaj A. Efficacy of electrical neuromuscular stimulation in the treatment of chronic periodontitis. In: J. Periodont. Implant. Sci., 2011, vol. 41, p. 117-122.
17. Raymond MacDougall - NIH Human Microbiome Project defines normal bacterial makeup of the body. <http://www.nih.gov/news/health/jun2012/nhgri-13.htm> (accesat la 15.11.2014)
18. Saini R. Periodontal diseases: a risk factor to cardiovascular disease. In: Annals of cardiac anaesthesia, 2010, vol. 13(2), p. 159.
19. Schaefer A., Richter G., Groessner-Schreiber B., Nock B. Identification of a shared genetic susceptibility locus for coronary heart disease and periodontitis. In: PLoS Genetics, 2009, vol. 5(2), p. 378.
20. Tonetti M., van Dyke T. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. In: J. Clin. Periodont., 2013, vol. 40 (14), p. 24-29.