

PROFILUL UNOR CITOKINE PROINFLAMATOARE IN FLUIDUL GINGIVAL PE UN LOT DIABETIC TÂNĂR

Rezumat

Interrelația diabet zaharat (DZ) status parodontal este un subiect care preocupă deopotrivă lumea medicală stomatologică dar și pe cei în slujba ameliorării și terapiei bolilor de nutriție și metabolism. În studiul de față ne-am propus investigarea statusului parodontal pe un lot tânăr cu DZ, prin monitorizarea clinică și imunobiochimică la nivel local. Bilantul clinic (aprecierea statusului parodontal) și investigațiile de laborator (local în fluidul gingival — FCG) au fost realizate pe două loturi (44 copii și adolescenți, cu vârste între 6-18 ani), 22 fără afectare sistemică și 22 cu DZ, ambele cu variate grade de alterare parodontală. Investigarea locală a răspunsului imunoinflamator generat în contextul sistemic, a vizat evaluarea nivelelor locale ale unor citokine: interleukina 1 β (IL-1 β), IL-4 și IL-5, precum și factorul de necroză tumorală (TNF α), prin tehnici de flow citometrie. Studiul de față permite investigarea și evaluarea deregularilor imunobiochimice rezultate în urma alterării țesutului parodontal în contextul bolii diabetice. Corelațiile între potențialul apoptotic al unora dintre citokine sugerează că afectarea atașamentului clinic la copiii și adolescenții cu DZ, poate fi, cel puțin în parte, atribuită valorilor semnificativ crescute ale citokinelor din clasa TNF α , IL-1 β și IL-5. La copiii și adolescenții cu diabet, este foarte importantă recunoașterea și manipularea terapeutică a sistemului imun, modularea țintită a unor citokine specifice putând reprezenta unul din factorii importanți în îngrijirea copilului și adolescentului diabetic.

Cuvinte cheie: copil și adolescent, fluid gingival, diabet zaharat, boală parodontală, citokine

Summary

THE PROFILE OF SOME INFLAMMATORY CYTOKINES IN GINGIVAL CREVICULAR FLUID OF AN YOUNG DIABETIC POPULATION

The bivalent relationship diabetes mellitus (DM) – periodontal health and disease (PD) has represented a significant interest over the years, both for dental doctors and those that treat metabolic and nutritional disorders. In this view, the present study investigated the periodontal status in a juvenile population with DM, through the clinical and immune-biochemical evaluation of some soluble chemical mediators in the gingival crevicular fluid (GCF). Clinical (periodontal status) and laboratory investigations examining the interrelation between DM and PD were performed upon 44, systemically healthy (n=22) and diabetic (n=22) children and adolescents, both with various degrees of periodontal modification. Investigation of the local (GCF) expression of the interleukin 1 β , IL-4, IL-5 and tumor necrotic factor — TNF α has been achieved by flow cytometry. Our study allowed evaluation of the immuno-biochemical disequilibrium resulted from the diabetes-induced periodontal tissue injury. Correlations between apoptotic potential of some cytokines suggest that clinical attachment loss in diabetic children and adolescents could be, at least partly attributed to significant elevated levels of TNF α , IL — 1 β and IL-5. Taking into consideration the binomial relationship between DM and PD, recognition and manipulation of the immune system by targeted modulation of some specific cytokines could represent one of the important facts in the diabetic child and adolescent care.

Key words: children and teenagers, gingival fluid, diabetes mellitus, periodontal disease, cytokines

Vasilica Toma¹,
Florina Filip²,
Doriana Forna³,
Mioara Trandafirescu⁴,
Lenuta Profire⁵,
Liliana Foia⁶

1 Lecturer, Dept. of
Pedodontology, University of
Medicine and Pharmacy
„Gr. T. Popa“ Iasi

2 Lecturer, Dept. of
Family Medicine,
University of Medicine
and Pharmacy „Gr. T.
Popa“ Iasi

3 Student, University of
Medicine and Pharmacy
„Gr. T. Popa“ Iasi

4 Lecturer, Dept. of
Histology, University of
Medicine and Pharmacy
„Gr. T. Popa“ Iasi

5 Professor, Dept. of
Pharmacy, University of
Medicine and Pharmacy
„Gr. T. Popa“ Iasi

6 Professor, Dept. of
Biochemistry, University
of Medicine and
Pharmacy „Gr. T. Popa“
Iasi

Introducere

Studiile in domeniul identificarii mecanismelor alterarii parodontale in populatia juvenila cu diabet zaharat sunt motivate de prevalenta crescuta a afectiunilor parodontale in general (pe primul loc in bolile inflamatorii la nivel mondial) si de incidenta ridicata a diabetului zaharat (DZ) in randul copiilor si adolescentilor¹. Studiile recente dezvoltate in cadrul echipei noastre de cercetare indica asocierea unui fenotip aparte in populatia juvenila cu diabet, care dezvolta ulterior alterarea teritoriilor parodontale², sugerand ca acesta ar putea actiona ca un comutator care declanseaza initierea si propagarea leziunilor parodontale. Inflamația joacă un rol determinant în interrelația DZ-boala parodontala, orchestrând atât boala parodontală cât și patogenia DZ și a complicațiilor acestuia. Invers, boala parodontală poate afecta la rândul său controlul metabolic al bolnavului diabetic.

Cavitatea orală reprezintă un ecosistem dotat cu multiple funcții biologice, fluidele care îl scaldă posedând un număr impresionant de componente. Dintre afecțiunile inflamatorii, bolile parodontale reprezintă un grup de maladii cu evoluție episodică, ce afectează gingia conducând apoi la alterări ale țesutului conjunctiv inconjurator și a celorlalte componente ale parodontiului de susținere. Un rol aparte în aprecierea răspunsului metabolic în cadrul procesului activ de boală, îl detin mediatorii chimici solubili de tipul citokinelor și care înregistrează expresii semnificative în fluidul gingival crevicular — FCG³. Reacția inflamatorie în contextul bolii parodontale inițiată de placa bacteriană debutează devreme în copilărie și reflectă semnificația deosebită a impactului bacterian în context sistemic asupra gazdei pe de o parte și răspunsul imunoinflamator al gazdei tinere, compromise metabolic și sistemic, pe de alta parte.

Material și metodă

Studiul de față cuprinde dozări ale interleukinelor — IL-1 β , IL-4, IL-5 și a factorului de necroză tumorală alfa (TNF α) în FCG, în populația juvenilă cu DZ, corelat cu statusul clinic de afectare parodontală. Au fost incluși un număr total de 44 copii și adolescenți de ambele sexe, martor și cu afectare sistemică prin boala diabetică — aceștia din urmă fiind apoi subimpartiți în categorii în funcție de gradul de control metabolic al bolii (moderat, slab și bine controlat), cu grade variabile de alterare a teritoriilor orale de suport. Metoda utilizată pentru determinările cantitative ale citokinelor a fost citometria în flux, iar valorile au fost corelate cu valorile indicilor clinici de expresie a gradului de afectare parodontală.

Rezultate și discuții

Studiul urmărește identificarea unor markeri precisi ai activității bolii parodontale în context sistemic, în vederea îmbunătățirii diagnosticului acestei boli, odată cu definirea de noi indicatori de predicție a evoluției bolii.

Parametrii clinici sau evaluările radiologice folosite în mod curent în diagnosticul bolii parodontale pot descrie istoricul bolii dar nu sunt indicatori diagnostici adecvați pentru deteriorările parodontale prezente sau viitoare. De aceea, detectia unor markeri biochimici poate furniza informații curente despre activitatea de boală parodontală. Studiul FCG prezintă numeroase avantaje deoarece, spre deosebire de ser și salivă, permite recoltarea de mostre convenabile din situsuri specifice care conțin componente derivate atât de la gazdă cât și din placa bacteriană⁴.

Dintre indicatorii clinici de atingere inflamatorie a teritoriilor parodontale indicele de sângerare papilară (IS) la pacienții cu DZ a înregistrat o valoare semnificativ mai mare, testul ANOVA evidențiind diferențe semnificative ($p=0.0008$) între valorile medii ale vechimii diabetului în funcție de IS. De asemenea, valoarea mare a coeficientului de corelație ($r=0.64$) confirmă existența unei corelații directe între valoarea IS și vechimea diabetului zaharat dar nu și cu vârsta pacienților ($p=0,78$) la loturile studiate.

Mai mult, corelarea valorilor hemoglobinei glicozilate — HbA1c cu parametrii clinici de alterare orală, indică faptul că DZ moderat sau slab controlat ($HbA1c > 7\%$) se asociază cu valori crescute ale IS, nivelul HbA1c în parodontită fiind semnificativ mai mare comparativ cu valorile înregistrate pentru celelalte loturi de studiu. Compararea IS cu vârsta de debut a bolii sistemice ($p=0,036$) ne-a condus la concluzia că vechimea DZ și controlul metabolic al acestuia pot fi indicatori determinanți în evaluarea DZ ca factor de risc în boala parodontală.

Profilul clinic al pacienților a fost apoi asociat cu cel al nivelelor medii ale unor citokine proinflamatoare, valorile IL-1 β în FCG fiind prezentate în tabelul 1:

Tabelul 1: Valorile medii ale IL-1 β în funcție de diagnosticul parodontal la loturile studiate

Lot	Forma de îmbolnăvire parodontală	Număr subiecți	Valoarea medie a IL-1 β (ng / ml)
MARTOR	A Gingivită	20	109,364
	B Parodontita marginală cronică	—	—
	C Parodontita acută localizată	2	211,167
	TOTAL	22	117,847
DZ	A Gingivită	17	526,17
	B Parodontita marginală cronică	2	1034,933
	C Parodontita acută localizată	3	934,26
	TOTAL	22	622,768

Din datele prezentate se desprinde concluzia că pacienții sănătoși sistemic (lot martor) cu gingivită (forma cea mai ușoară de îmbolnăvire parodontală) prezintă cele mai mici valori ale IL-1 β în FCG, respectiv 109,364 ng/ml, acestea înregistrând creșteri concomitent cu gravitatea bolii. Astfel, în cadrul ace-

luisi lot, pacienții cu parodontită agresivă localizată prezintă nivele de două ori mai mari ale acestui marker. O creștere semnificativă însă a IL-1 β înregistrează la lotul de copii cu DZ, statusul diabetic asociindu-se cu o creștere considerabilă a IL-1 β (622,768 ng/ml).

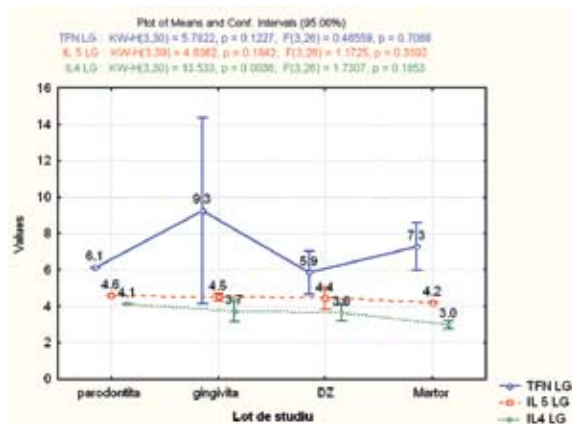


Fig.1 Valorile medii ale TNF, IL5, IL4 (FCG) la loturile studiate

Comparând nivelele celorlalte citokine în FCG, valorile cele mai mari ale secreției sunt exprimate de TNF α , proteina cu acțiune proinflamatorie asemănătoare IL-1, secretată predominant de macrofage. Un aspect relevant al profilului TNF îl reprezintă corelarea valorilor acestuia cu nivelul controlului glicemic dar nu și cu IS, ceea ce sugerează că, secreția semnificativ sporită la pacienții diabetici să fie responsabilă de diminuarea capacității de reparare a țesuturilor. În acest fel, pierderea de țesut parodontal care se asociază în alterările parodontale ar putea fi atribuită în parte și nivelurilor crescute de TNF. Secreția de IL-4 și IL-5 înregistrează nivele relativ mici de expresie în FCG la toate loturile de pacienți, mai mari în cazul IL-5.

Concluzii

Datele prezentate relevă o dată în plus care este curentul înțelegerii patogeniei parodontale, sugerând

că degradarea țesutului parodontal este modulată de răspunsul imunoinflamator al gazdei, care eliberează produși ce se pot constitui în veritabili markeri ai distrucției parodontale și care, sunt prezenți și pot fi urmăriți în fluidul crevicular gingival. Diabetul modulează expresia citokinelor în FCG la bolnavii cu afectare a țesutului parodontal. Având în vedere faptul că diabetul este un factor modificator ce nu poate fi îndepărtat dar care poate fi însă controlat, manipularea terapeutică a sistemului imun prin modularea titrului a unor citokine specifice poate constitui o premiză în standardul de îngrijire la copil și adolescentul cu diabet.

Parodontita poate favoriza rezistența la insulină prin creșterea importanței a secreției de citokine (TNF- α , IL-1 β , IL-5) și influența negativ controlul metabolic al diabeticului, de aceea, determinarea corectă a unor astfel de markeri sensibili ai parodontitei distructive se impune ca o necesitate.

În concluzie, copiii și adolescenții cu diabet zaharat prezintă un risc crescut de a dezvolta boala parodontală, existând o corelație directă atât cu gradul de control al echilibrului metabolic în cadrul alterării sistemice, cât și cu rata secreției citokinelor la nivel local.

Bibliografie

- Vettore MV, Leão AT, Leal Mdo C, Feres M, de Figueiredo LC, Sheiham A. Periodontal bacterial load: a proposed new epidemiological method for periodontal disease assessment. *J Contemp Dent Pract.* 2010;11(1):E049-56.
- Foia, L., Ungureanu, D., Toma, V., Zlei, M., Indrei, A., Haba, D., Branisteanu, D. Analysis of oral expression of the diabetes-periodontal disease binomial relationship in a juvenile population. *Romanian Review of Laboratory Medicine* 2008;4(13): 53-59.
- Offenbacher S, Barros S, Mendoza L, Mauriello S, Preisser J, Moss K, de Jager M, Aspiras M. Changes in gingival crevicular fluid inflammatory mediator levels during the induction and resolution of experimental gingivitis in humans. *J Clin Periodontol.* 2010 Apr; 37(4):324-33.
- Toma V: Teza de doctorat:2005. Modificări ale compoziției lichidului crevicular în afecțiunile parodontiului marginal la copil și adolescent.

PROBLEME ACTUALE ALE SĂNĂTĂȚII ORALE ȘI MĂSURILE DE PROFILAXIE A AFECȚIUNILOR STOMATOLOGICE

Rezumat

La etapa actuală rămâne majoră problema ce ține de profilaxia afecțiunilor cavității bucale care prevede utilizarea metodelor eficiente în prevenirea și tratamentul parodontitei, determinarea relațiilor dintre maladiile stomatologice cu patologiile organelor interne, respectarea normelor eticii și deontologiei în instituțiile medicale, studierea opiniei medicilor și a pacienților pentru asigurarea satisfacției populației referitor la asistența stomatologică accesibilă și calitativă.

Elena Tintiu,
doctor în medicină

*Catedra Stomatologie
terapeutică, FPM,
USMF „N. Testemițanu”*