

Riepilogo dell'evidenza dei **i meccanismi patogenetici nella relazione tra parodontite e diabete mellito**

(in base alla revisione sistematica di Polak e Shapira 2018)

Autore: **Prof. Henrik Dommisch**



Federazione Europea Parodontologia



**European Federation
of Periodontology**

Riepilogo dell'evidenza per i **meccanismi patogenetici** nella relazione tra parodontite e diabete mellito

Parte I

Riepilogo dell'evidenza per i meccanismi patogenetici nella relazione tra parodontite e diabete mellito

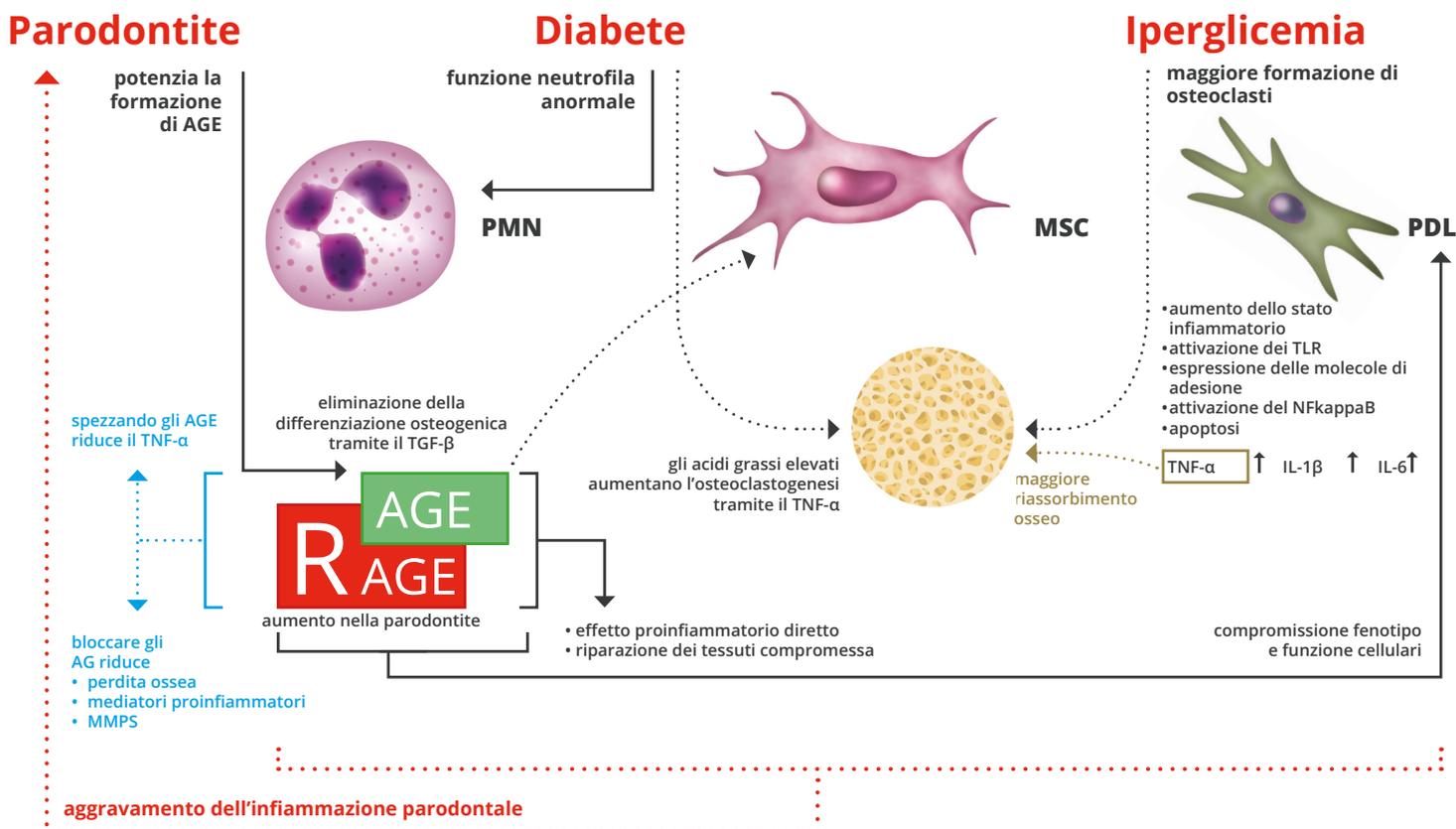
(in base alla revisione sistematica di Polak e Shapira 2018)

La relazione tra diabete mellito e parodontite è stata descritta per la prima volta nel 1993 da Løe 1993. Il diabete mellito è una patologia metabolica caratterizzata da iperglicemia cronica; una volta che è presente, i pazienti devono assumere medicinali adeguati per il resto della loro vita. Poiché il diabete mellito non è una condizione transitoria, i pazienti possono sviluppare varie complicanze. Le complicanze diabetiche derivano principalmente da alterazioni microvascolari e macrovascolari a carico di strutture importanti come cuore, cervello, reni e occhi. Nel 1993, Løe ha descritto la parodontite come la sesta complicanza del diabete mellito, una valutazione che è stata

ampiamente condivisa presso la comunità scientifica.

Con l'aumento delle conoscenze sull'interazione tra diabete mellito e parodontite, è emersa una relazione bidirezionale per cui ciascuna condizione influisce sull'altra. In tale contesto, è stato dimostrato che i pazienti con diabete mellito presentano forme di parodontite più gravi e a progressione più rapida rispetto ai pazienti non diabetici. Inoltre, i pazienti con parodontite tendono a mostrare valori glicemici elevati e potrebbero quindi avere maggiori probabilità di sviluppare il diabete mellito. Una delle grandi domande rimaste

Figura 1



è: “quali sono le connessioni e i meccanismi di natura patogenetica che collegano parodontite e diabete mellito?”

Esistono diversi livelli di meccanismi patogenetici potenziali (vedi. Figura 1), classificabili come: (I) fattori microbici, (II) mediatori proinfiammatori, (III) cellule immunitarie, (IV) iperglicemia, (V) proteine glicosilate (advanced glycation end-products - AGE) e il loro recettore (RAGE) e (VI) omeostasi dell'osso alveolare associata all'iperglicemia.

I meccanismi patogenetici nella relazione tra parodontite e diabete mellito

1. Non esiste una concreta evidenza di alterazioni del **biofilm microbico** nei pazienti con parodontite in presenza di diabete mellito. Dati recenti, tuttavia, indicano che i pazienti diabetici mostrano differenze nella composizione microbica del biofilm della placca dentaria, ma non è stato ancora stabilito un nesso causale.
2. Nei pazienti con parodontite e diabete mellito si osservano livelli più elevati dei

mediatori proinfiammatori interleuchina (IL)-1 β e IL-6 e del rapporto RANKL/OPG (receptor activator of nuclear factor kappa B [NFkappaB] ligand/osteoprotegerina) rispetto a quelli dei pazienti con la sola parodontite: tali livelli di citochine dimostrano una relazione quantitativa con il controllo glicemico. Nei pazienti diabetici, tale stato iperinfiammatorio è supportato dall'evidenza di maggiori livelli di IL-1 β , IL-6 e TNF- α (tumour necrosis factor alpha) misurati nel liquido crevicolare gengivale (GCF). Questi mediatori e la proteina C-reattiva di fase acuta sono parte dei meccanismi patogenici che spiegano l'insulino-resistenza.

Oltre ai suddetti mediatori proinfiammatori, sono associati al diabete anche le adipochine, come la resistina, la sostanza P e i recettori della risposta immunitaria congenita (recettori toll-like, TLR2 e TLR4).

La riduzione dello stato infiammatorio (TNF- α e CRP) influisce sul controllo metabolico, il che può parzialmente spiegare il miglioramento dei livelli di HbA1c a seguito della terapia parodontale.

3. L'evidenza riguardante l'alterazione della **funzione delle cellule immunitarie** (neutrofili, cellule T) è limitata. Tuttavia, esistono altre cellule, come i fibroblasti del legamento parodontale (PDL), che svolgono anche la funzione delle cellule

immunitarie tramite la secrezione di mediatori proinfiammatori, espressione delle molecole di adesione, e l'attivazione dei TLR e del NFkappaB in risposta agli AGE.

4. In presenza di un elevato livello di glucosio ematico, la glicazione non enzimatica di proteine, lipidi e acidi nucleici (reazione di Maillard) determina i cosiddetti **AGE** che manifestano effetti proossidanti e proinfiammatori diretti sulle cellule. Su più cellule si nota il recettore per gli AGE, denominato **RAGE**: l'attivazione di questo recettore influisce sul fenotipo e sulle funzioni cellulari, compresi i meccanismi di riparazione dei tessuti. L'impatto degli AGE e di RAGE sull'aggravamento della parodontite è dovuto ai loro elevati livelli nei pazienti diabetici affetti da parodontite.
5. L'iperglicemia è associata a una ridotta **omeostasi dell'osso** a seguito dell'effetto negativo degli AGE e degli acidi grassi sulla osteogenesi. In tale contesto, il mediatore proinfiammatorio TNF- α sembra svolgere un ruolo importante potenziando l'espressione delle chemochine e determinando di conseguenza una maggiore attività osteoclastica.

Parte II

Parere editoriale/esperto e ulteriori punti di riflessione

1. Nei pazienti con diabete mellito e parodontite, la composizione microbica del biofilm della placca dentale può essere diversa rispetto ai pazienti con solo parodontite. Il nesso causale, tuttavia, è ancora oggetto di studio.

Recenti progressi tecnici, come l'introduzione del sequenziamento dell'rRNA 16S, consentono di ottenere dati più precisi. Per informazioni più particolareggiate sono necessari studi che utilizzino tecniche analoghe in termini di analisi dell'intero microbioma su popolazioni di più ampie dimensioni.

2. Lo stato infiammatorio costituisce un aspetto importante nell'eziopatogenesi di entrambe le condizioni, parodontite e diabete mellito. I mediatori dell'infiammazione nel flusso ematico possono compromettere il controllo glicemico influenzando l'insulino-resistenza. A sua volta, l'aumento del livello di glucosio ematico determina livelli elevati di AGE, che provocano quindi l'infiammazione e aggravano la parodontite.

Questo circolo vizioso può essere interrotto unicamente con un trattamento sistematico mirato sia al controllo glicemico sia alla parodontite. I meccanismi patogenetici esatti che determinano il modo in cui lo stato infiammatorio parodontale influisce sul controllo metabolico sono ancora oggetto di studio. Essendo i mediatori proinfiammatori

precisamente regolati, le conoscenze sullo stato proinfiammatorio aprono nuove possibilità per test diagnostici del prediabete, per trattamenti anti-infiammatori innovativi e, soprattutto, per la prevenzione.

3. L'individuazione dei cambiamenti funzionali nelle cellule immunitarie (come i neutrofili e le cellule T) a seguito dell'iperglicemia e/o del diabete mellito risulta estremamente complessa, essendo tali cellule responsabili di più funzioni e della regolazione dei percorsi coinvolti nelle risposte immunitarie innate e acquisite. È importante osservare che non soltanto le cellule immunitarie "classiche" ma anche tutte le altre (come cellule epiteliali, fibroblasti e osteoblasti) sono in grado di sintetizzare sia i recettori di superficie come i TLR sia le molecole con funzioni pro-infiammatorie e antimicrobiche come parte della loro risposta immunitaria innata.
4. La formazione degli AGE e/o l'interazione con RAGE sono i grandi meccanismi patogenetici che spiegano la distruzione parodontale aggravata nei pazienti diabetici. Il livello di emoglobina glicata (HbA1c) rispecchia la formazione degli AGE nell'organismo. Di conseguenza, nei pazienti con diabete mellito risulta estremamente importante monitorare i livelli di HbA1C, non soltanto come parte del controllo diabetico ma anche nel trattamento delle patologie infiammatorie, come la parodontite.

La comunicazione e la collaborazione tra medici e odontoiatri rappresentano i presupposti fondamentali della corretta gestione dei pazienti.

Per un concetto terapeutico ottimale basato sulla medicina di precisione è essenziale comprendere i meccanismi patogenetici alla base della relazione tra diabete mellito e parodontite: sia la ricerca scientifica di

base sia quella clinica rivestono pertanto una grandissima importanza per generare conoscenze da diverse prospettive. La profonda comprensione dei meccanismi patogenetici consentirà di mettere a punto nuovi strumenti diagnostici che porteranno infine a nuove strategie terapeutiche e preventive per entrambe le condizioni, la parodontite e il diabete mellito.

RIFERIMENTI

Löe H.
Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus.
Diabetes Care. 1993 Jan, 16(1): 329-34.
PMID: 8422804.



Federazione Europea Parodontologia



**European Federation
of Periodontology**

Con il contributo non condizionante di

SUNSTAR



**Società Italiana
di Parodontologia
e Implantologia**