
TEZĂ DE DOCTORAT – REZUMAT

Cercetarea mecanismelor implicate în interrelația dintre boala parodontală și boala cardiovasculară.

Doctorand **Ioana – Patricia Rodean**

Conducător de doctorat **Prof. dr. Habil. Imre–Sandor Benedek**



INTRODUCERE:

În ciuda tehnicilor noi de diagnostic și a posibilităților terapeutice imediate, bolile cardiovasculare (BCV) rămân principala cauză de morbi-mortalitate la nivel mondial, însumând aproximativ 1,8 milioane de decese anual (aproximativ 31% din totalul deceselor la nivel mondial, respectiv 20% din decesele din Europa). Ateroscleroza, o afecțiune cronică cu substrat inflamator, este cunoscută ca fiind principalul determinant al BCV. Pe de altă parte, boala parodontală (BP) este una dintre cele mai frecvente afecțiuni stomatologice, caracterizată prin bacteremii repetate care duc la apariția inițial a unui proces inflamator local, ulterior cu sistematizarea acestuia, crescând riscul cardiovascular. Cu toate acestea, corelația dintre BP și markerii clinici și subclinici ai aterosclerozei nu sunt pe deplin cunoscuți, inflamația fiind însă mecanismul cheie al celor două afecțiuni.

Scopul acestei cercetări doctorale a fost de a elucida corelația dintre BP și ateroscleroza coronariană. În plus s-a urmărit și corelația dintre BP și markerii de vulnerabilitate identificați prin tehnica de computer tomografie coronariană, respectiv markerii aterosclerozei subclinice la pacienții cu sindroame coronariene acute (SCA). De asemenea, prezenta teză de doctorat și-a propus investigarea corelației dintre germenii parodontopatogeni și inflamația la pacienții cu sindrom coronarian acut și determinarea corelației dintre periostin, un nou marker inflamator, inflamația sistemică la pacienții cu BP și SCA asociat, validând astfel rolul lui ca nou factor de risc cardiovascular și predictiv privind pacientul vulnerabil.

METODOLOGIA CERCETĂRII:

Studiul doctoral a fost un studiu de tip prospectiv, observațional, de tip caz-control, desfășurat în perioada 2018-2019, fiind incluși în studiu un număr total de 52 de pacienți în studiul 1, 17 pacienți în studiul 2, respectiv 92 de pacienți în studiul 3, internați în cadrul Clinicii de Cardiologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș, România, o unitate de nivel 3 în îngrijirea cardiacă acută.

REZULTATE:

Studiul 1: Corelația dintre boala parodontală, procesul aterosclerotic și fenotipul CT al plăcilor vulnerabile.

Obiectivul acestui studiu a fost demonstrarea corelației dintre severitatea bolii parodontale cu gradul de vulnerabilitate al plăcilor coronariene, scorul de calciu și markerii subclinici ai aterosclerozei la pacienții cu angină pectorală instabilă și boala parodontală concomitentă. Au fost înrolați 52 de pacienți, la care s-a determinat scorul total de calciu, morfologia și compoziția plăcii prin AngioCT. În urma examinării stomatologice, s-a definit indicele parodontal. Conform valorii mediei indicelui parodontal, stabilită la 22, populația de studiu a fost împărțită în două grupe: grupul 1 – 26 de pacienți cu indice parodontal scăzut, respectiv grupul 2 – 26 de pacienți cu indice parodontal crescut. Indicele parodontal total s-a corelat semnificativ statistic cu scorul total de calciu ($r=0,45$, $p=0,0008$). De asemenea, pacienții cu un indice parodontal scăzut comparativ cu cei cu indice crescut au prezentat un scor de calciu mai ridicat ($505,29 \pm 478,64$ vs. $93,28 \pm 233$, $p=0,0001$) și un volum mai crescut al plăcii coronariene considerată a fi responsabilă de apariția sindromului coronarian ($p=0,019$), cu predominanța volumului necalcificat ($p=0,002$). În același timp, pacienții care exprimă markerii de vulnerabilitate al plăcilor coronariene la nivelul plăcilor (remodelare pozitivă, calcificări punctiforme, placă cu densitate scăzută și semnul napkin-ring) prezintă forme mai severe de boală parodontală, exprimată printr-un indice parodontal mai crescut ($28,20 \pm 13,34$ vs. $18,71 \pm 11,31$, $p=0,001$), în special reprezentat de pierderea de atașament ($3,6 \pm 2,91$ vs. $1,66 \pm 1,8$, $p=0,009$) și indicele de sângerare papilară ($4,5 \pm 3,06$ vs. $2,04 \pm 1,96$, $p=0,002$). Astfel se poate afirma că la pacienții cu angină instabilă, boala parodontală duce la apariția unui fenotip mai vulnerabil al plăcilor coronariene, situând pacientul la risc de a dezvolta evenimente coronariene acute. Cu toate acestea, între markerii subclinici ai aterosclerozei și boala parodontală nu s-au înregistrat diferențe semnificativ statistice între grupurile studiate, cu excepția plăcilor de la nivelul sistemului carotidian stâng ($p=0,03$).

Studiul 2: Corelația dintre germenii parodontopatogeni și inflamația sistemică la pacienții cu sindroame coronariene acute – studiu bazat pe tehnica de next generation sequencing.

Obiectivul studiului 2 a fost demonstrarea corelației dintre prezența germenilor parodontopatogeni (determinați prin tehnica de next generation sequencing) și inflamația sistemică. Astfel, în cadrul studiului, cei 17 pacienți au fost împărțiți în două grupuri, în funcție de germenii identificați, respectiv în funcție de intensitatea prezenței germenilor din complexul roșu. Grupul 1 a fost format din 8 pacienți cu formă ușoară de BP, respectiv grupul 2 a fost format din 9 pacienți cu formă avansată de BP. Germenii aparținând complexului roșu (*P. gingivalis*, *T. Forsythia*, *T. denticola*) au fost mai frecvent întâlniți la pacienții cu sindroame coronariene acute și BP concomitentă comparativ cu cei aparținând complexului portocaliu ($p=0,0008$). În ceea ce privește corelația dintre germenii aparținând complexului roșu și cel portocaliu, nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistice, cu toate acestea, nivelul P-selectin a fost semnificativ mai mare ($185,4 \pm 66,73$ vs. $89,62 \pm 40,94$ ng/ml, $p=0,005$) la pacienții cu germeni aparținând complexului roșu, spre deosebire de nivelul fosfatazei alcaline la baseline ($47,83 \pm 12,53$ vs. $75,72 \pm 24,42$ UI/l, $p=0,006$) și în ziua 7 ($52,83 \pm 6,122$ vs. $70,95 \pm 9,71$ UI/l, $p=0,01$) care a fost mai exprimat la pacienții cu germeni aparținând ambelor complexe (roșu și portocaliu). Un alt aspect important observat a fost asocierea germenilor din complexul roșu cu mortalitatea mai ridicată la pacienții cu IM, exprimată prin raportul limfocite/ monocite ($3,2 \pm 1,44$ vs. $10,94 \pm 12,75$, $p=0,01$) la pacienții cu germeni micști comparativ cu cei aparținând doar complexului roșu.

Studiul 3: Corelația dintre periostin și markerii inflamatori la pacienții cu sindrom coronarian acut și afectare parodontală.

Obiectivul studiului 3 a fost demonstrarea corelației dintre BP și ateroscleroză prin determinarea stausului inflamator la pacienții cu sindroame coronariene acute, centrându-se pe corelația dintre periostin și markerii inflamatori. Populația de studiu a fost împărțită în funcție de valoarea medianei, stabilită la 30,63, în două grupuri: grupul 1 format din 46 de pacienți cu valori ale periostinului scăzute și grupul 2 format din 46 de pacienți cu valori crescute ale periostinului (Pn). Astfel, s-a observat că la pacienții cu un nivel mai crescut al Pn predomină ca formă de manifestare a sindromului coronarian acut IM de tip STEMI ($p=0,04$), complicat mai frecvent cu insuficiență cardiacă ($p=0,002$) sau fibrilație atrială ($p=0,005$). De asemenea, la acești pacienți necroza miocardică a fost mai pronunțată, ea fiind exprimată prin nivelul seric al CK-ului total ($p=0,0004$) și CK-MB ($p=0,0096$) și au necesitat o durată de spitalizare atât totală ($p=0,008$), cât și în compartimentul de terapie cardiacă avansată ($p=0,004$) mai îndelungată. În ceea ce privește procesul inflamator, s-a observat că pacienții din grupul 2 prezintă nivelul serice mai ridicate ale MMP9 ($201 \pm 69,37 \text{ pg/ml}$ vs $132,7 \pm 112,2 \text{ pg/ml}$, $p = 0.003$), al abuminelor serice (Ab) ($4,08 \pm 0,34 \text{ mg/dl}$ vs $3,08 \pm 1,46 \text{ mg/dl}$ $p=0.02$), precum și al fosfatazei alcaline atât în ziua internării cât și în ziua 7 de la evenimentul acut ($53,84 \pm 16,2$ vs $47,36 \pm 16,36 \text{ UI/l}$ $p=0.022$; $58,73 \pm 29,91$ vs $42,56 \pm 16,42 \text{ UI/l}$, $p=0.0001$). Profilul lipidic, exprimat în special prin fracțiunea LDL cholesterol ($p=0,0008$) și trigliceride ($p=0,02$) este mai exprimat la pacienții cu Pn ridicat, deci, riscul cardiovascular al acestor pacienți este mai crescut. Cu toate acestea, nivelul seric al proteinei C reactive atât la baseline ($9,2 \pm 12,87 \text{ mg/dl}$ vs $26,61 \pm 25,59 \text{ mg/dl}$, $p=0.0009$) cât și în ziua 7 ($19,25 \pm 26,77 \text{ mg/dl}$ vs $31,84 \pm 29,4 \text{ mg/dl}$, $p=0.043$) a fost semnificativ mai scăzut în grupul 2 comparativ cu grupul 1, dar cu o creștere semnificativă între cele două momente ($p=0,007$). Deci, nivelul seric al Pn se asociază cu un IM mai sever, cu implicații clinic pe termen scurt și lung mai severe, fiind asociat în special cu nivelul seric al MMP9.

CONCLUZII:

În concluzie, teza de față a demonstrat că statusul inflamator este mai exprimat la pacienții cu BP și sindrom coronarian acut, contribuind semnificativ la mecanismul responsabil de apariția evenimentelor acute prin mai multe mecanisme. Pe de o parte, pacienții cu forme de boală parodontală severă prezintă un proces aterosclerotic mai important, cu un fenotip mai vulnerabil al plăcilor, fiind astfel un important factor de risc cardiovascular. Pe de altă parte, predominanța germenilor din complexul roșu, germeni înalt parodontopatogeni, asociați cu forme severe de boală, întrețin procesul inflamator prin bacteremii repetate, dar totodată produc și disfuncție endotelială, fiind responsabile astfel de apariția evenimentelor acute. Pacienții care prezintă SCA și BP concomitentă sunt pacienți mai vulnerabili, aflați la risc de a dezvolta complicații atât pe termen scurt cât și pe termen lung, cu o rată a mortalității mai ridicate, având drept mecanism cheie de producere inflamația. Totodată, atât boala parodontală cât și nivelul crescut al periostinului seric pot fi considerați factori de risc cardiovasculari implicați în mecanismul de vulnerabilizare al plăcilor coronariene, dar și în evoluția pe termen lung a pacienților cu sindrom coronarian acut.