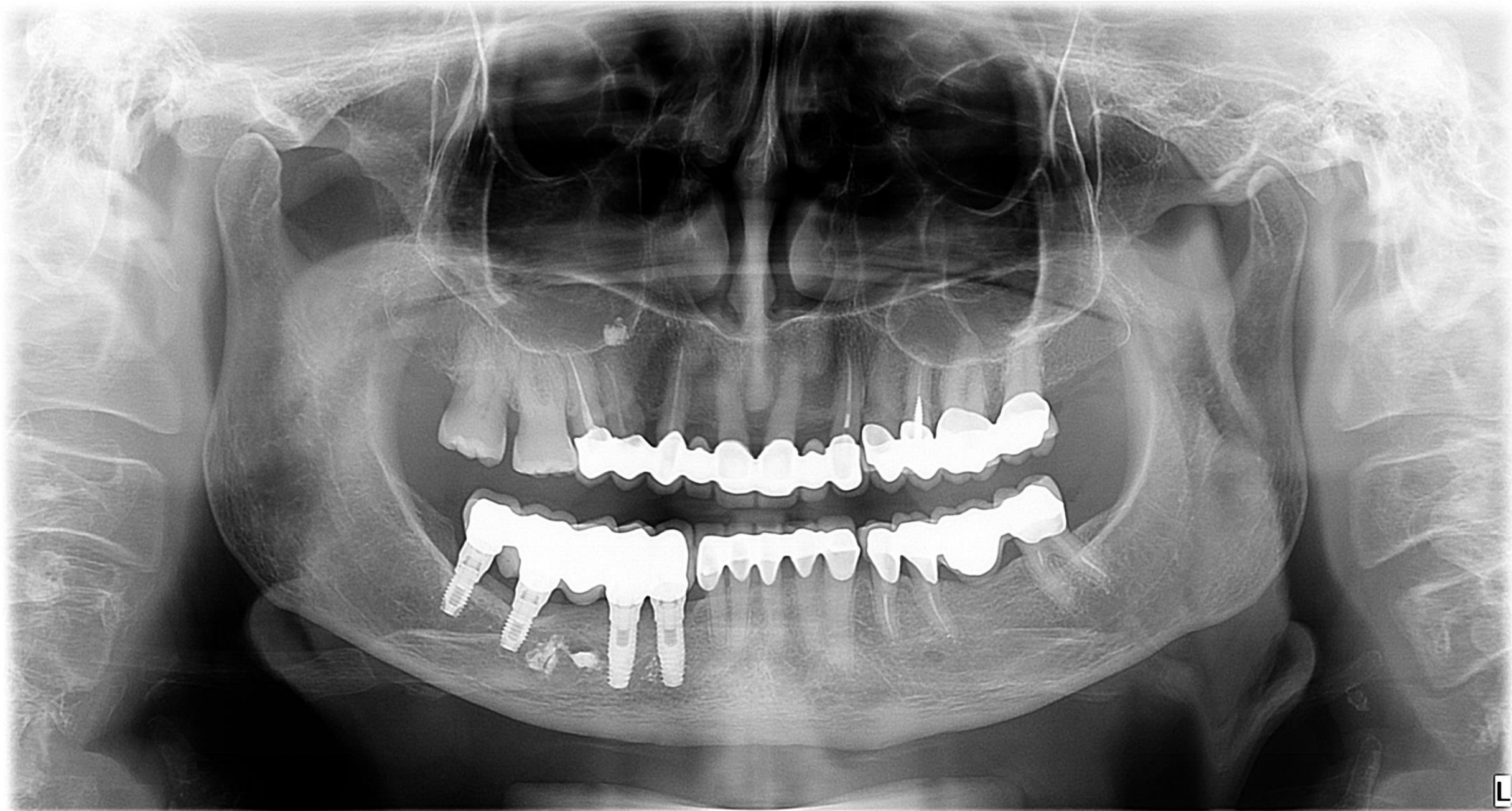


# MEDICI O INVESTIGATORI?

Ruolo dell'Odontoiatra nel trattamento delle  
patologie croniche ed emergenti

Dott.ssa Annamaria Villa





IN ODONTOIATRIA AMBIENTALE DOBBIAMO SEMPRE TENERE PRESENTE DUE ASPETTI:

- I FATTORI POTENZIALMENTE PRO-INFIAMMATORI
- LA PREDISPOSIZIONE GENETICA INDIVIDUALE

LE PATOLOGIE EMERGENTI E INFIAMMATORIE CRONICHE DEGENERATIVE SONO SEMPRE PIU' IN CRESCITA.

MCS, SILENT INFLAMMATION, SINDROME DA FATICA CRONICA, FIBROMIALGIE, ELETTROSENSIBILITA', SICK AIR SYNDROME, TUTTE QUESTE PATOLOGIE NUOVE PRESENTANO CARATTERI COMUNI E POSSONO IN PARTE SOVRAPPORSI OD INTERSECARSI.

**Il numero dei pazienti affetti da allergia è raddoppiato negli ultimi 20 anni**

Schlaud M et al. Allergische Erkrankungen – Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). 2008. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 50: 701-710

**L'incidenza delle patologie croniche infiammatorie intestinali è più che raddoppiata dal 1978 (8,3/100000) rispetto al 2002 (17,3/100000)**

Jacobsen BA et al. Increase in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in northern Denmark: a population-based study, 1978-2002. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006 ;18:601-6

**La Sclerosi multipla si riscontra 2,5 volte di più rispetto al 1970**

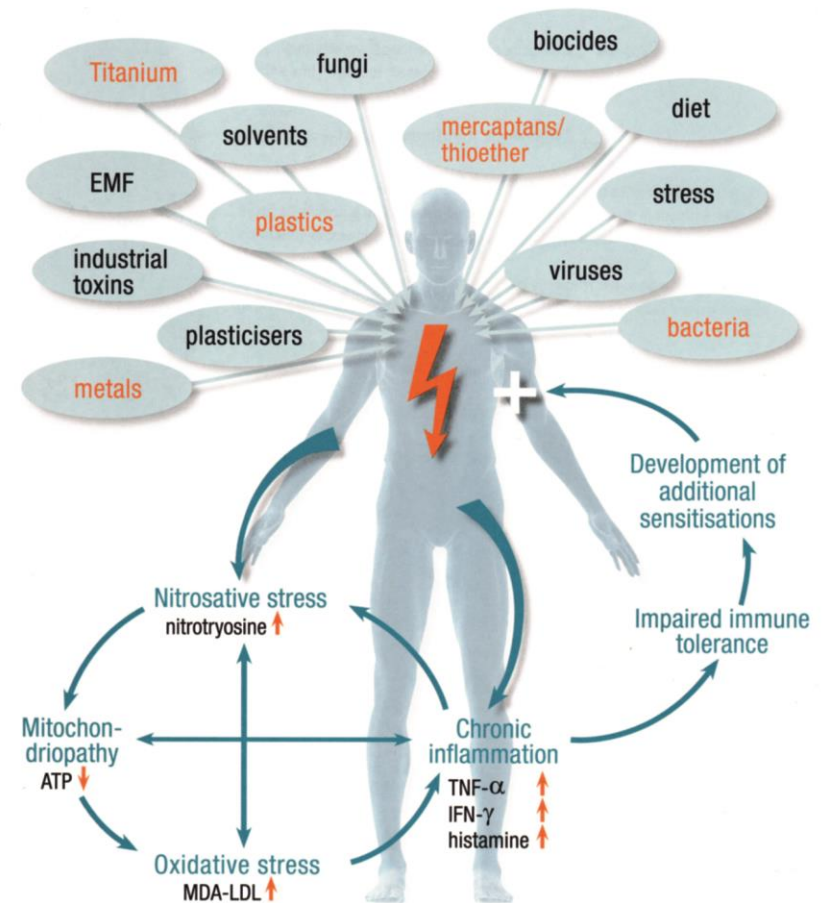
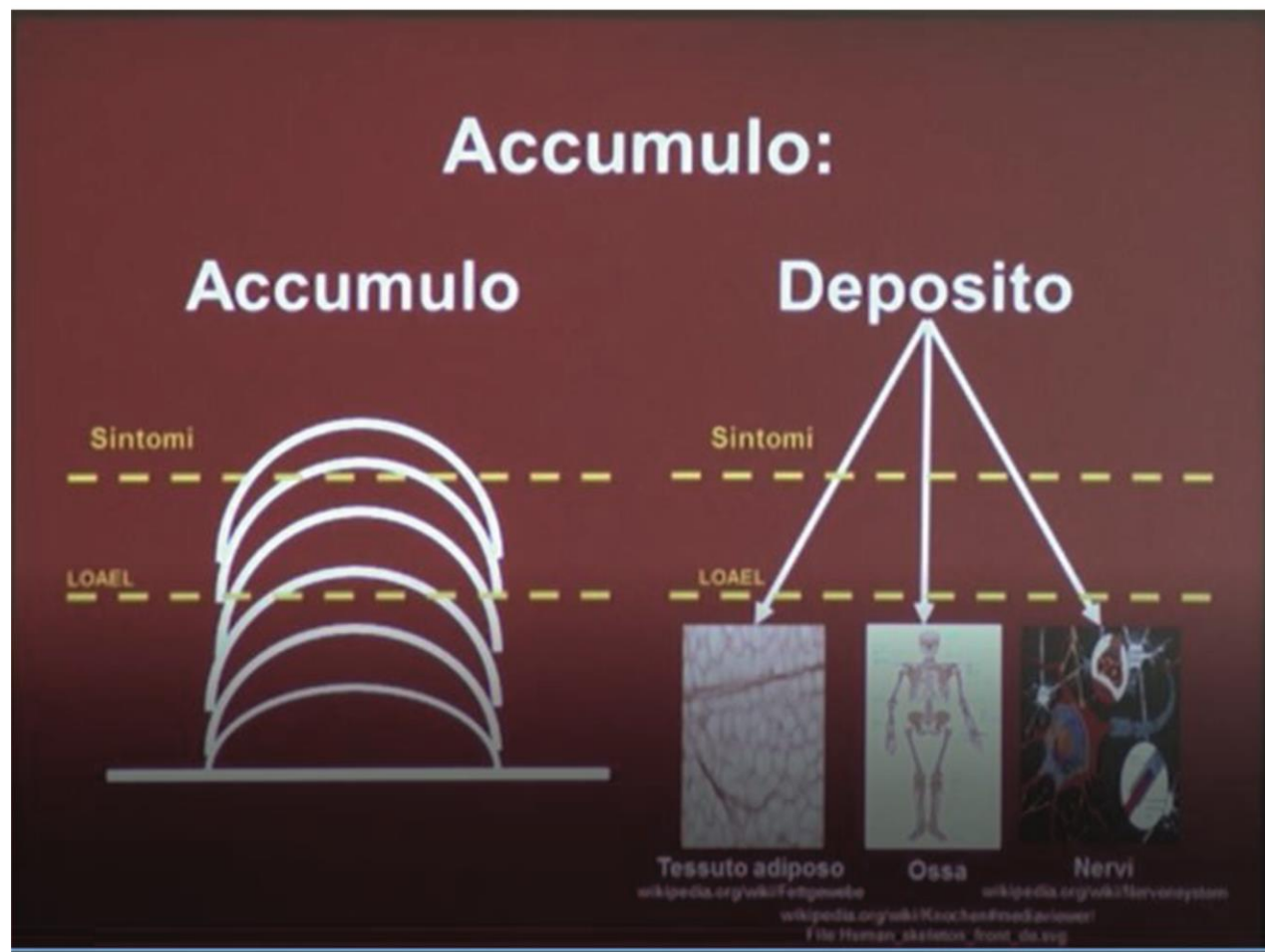
Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. Neurology 2008. 8;71:129-35

**Il diabete mellito di tipo I (autoimmune) è aumentato del 70% solamente negli ultimi 12 anni**

Neu A et al. Rising incidence of type 1 diabetes in Germany: 12-year trend analysis in children 0-14 years of age. Diabetes Care. 2001 Apr;24(4):785-6.

**La parodontite è aumentata dal 1997 del 26,9% nei soggetti giovani (35-44 anni) e del 23,7% nei pazienti adulti ( > 65 anni)**

Schiffner U et al. Community Dent Health. 2009; 26:18-22. Oral health in German children, adolescents, adults and senior citizens in 2005



L'INTERPRETAZIONE DI QUESTE PATOLOGIE ALLA LUCE DELLA MEDICINA AMBIENTALE RICONOSCE DELLE CAUSE PRECISE E DIAGNOSTICABILI, MA PER LA MEDICINA CONVENZIONALE (IGNORANTE) VENGONO BOLLATE COME PSICOSOMATICHE.

# PER AMBIENTE INTERNO SI INTENDE IL CORPO UMANO IN TOTO

UNA FONTE IMPORTANTE DI INQUINAMENTO INTERNO E' LA BOCCA

AMALGAMA

FUNGHI

METALLI PESANTI

VIRUS



COLOFONIO

TITANIO

BATTERI

ACRILATI (METACRILATI)

CEMENTI CANALARI

## **MATERIALI ORGANICI**

VIRUS

FUNGHI

BATTERI

MATERIALE DI DEGRADAZIONE ENDOCANALARE

## **MATERIALI INORGANICI**

METALLI

## **CAMPI ELETTRICI**

CORRENTI GALVANICHE

## **AMALGAME**

## **TITANIO**

## **ASPETTO IMMUNOLOGICO DEL PAZIENTE**

# ASPETTO IMMUNOLOGICO DEL PAZIENTE

## **SUSCETTIBILITA':**

PREDISPOSIZIONE GENETICA ALL'INFIAMMAZIONE PER PRESENZA DI POLIFORMISMI DELLE CITOCHINE IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-RN.  
IN FUNZIONE DEL QUADRO DEL POLIFORMISMO PER QUESTI GENI SI HA UNA MAGGIORE O MINORE SUSCETTIBILITA' A RISPOSTE INFIAMMATORIE

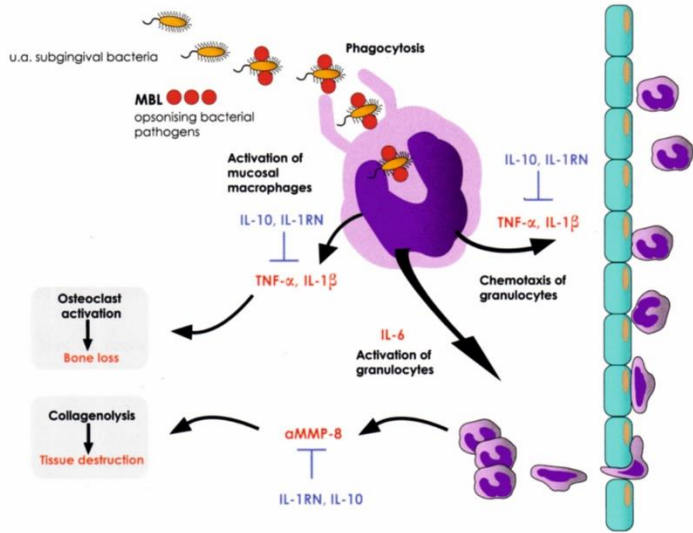
## **VULNERABILITA':**

PERSONE PIU' A RISCHIO:  
ANZIANI, BAMBINI, PERSONE CON  
TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO, ...

## **STRESS:**

FATTORE DA TENERE SEMPRE PRESENTE.  
PUO' DIVENTARE UN ELEMENTO SCATENANTE

The course of the periodontal inflammatory response is thus determined by the ratio of pro- and anti-inflammatory cytokines. The amount of each of these cytokines that is released as part of the immune response is individually determined by variants in the genes for these cytokines. Pro-inflammation predominates in about 15% of the population on the basis of genetics.



Four polymorphisms determine the genetic degree of inflammation of a patient.

High responders have an increased risk of developing chronic inflammation.

Because the polymorphisms for the pro-inflammatory cytokines IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  lead to an increased synthesis of these mediators, their presence results in an amplified inflammatory response. If the polymorphism in the gene for the IL-1 receptor antagonist (IL-1RN) is also present, this is released in smaller quantities, that is, inhibition of inflammation is also unfortunately absent.

The exceptional importance of the above cytokines for the individual inflammation susceptibility led to grading of the inflammation susceptibility using the genetic constellations described. The genetic degree of inflammation increases depending on the number of verified polymorphisms present from grade 0 (no polymorphism present) to grade 4 (all four polymorphisms tested are present).

Patients with a degree of inflammation of 0 and 1 are referred to as low responders because they have a normal inflammatory capacity. Patients in grades 2 to 4, the high responders, have a greatly elevated susceptibility to inflammation that is genetically determined.

## La combinazione di alleli determina il livello di infiammazione

Wildtype (variante genetica normale):

IL1A CC } Aumentata traslazione quando IL1A e IL1B hanno almeno un allele T  
IL1B CC }  
IL1RA TT Diminuita traslazione con combinazione allelica CC o TC  
TNFa GG aumentata traslazione con combinazione allelica AA o GA

|                                                | GRADO 0                | GRADO 1                         | GRADO 2                         | GRADO 3                           | GRADO 4                           |
|------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| IL-1 $\alpha/\beta$<br>IL-1RN<br>TNF- $\alpha$ | nessun<br>polimorfismo | Normale<br>ridotto<br>normale   | aumentato<br>normale<br>normale | aumentato<br>decreased<br>normale | aumentato<br>ridotto<br>aumentato |
| IL-1 $\alpha/\beta$<br>IL-1RN<br>TNF- $\alpha$ |                        | normale<br>Normale<br>aumentato |                                 | aumentato<br>normale<br>increased |                                   |
| IL-1 $\alpha/\beta$<br>IL-1RN<br>TNF- $\alpha$ |                        |                                 |                                 | Normale<br>Ridotto<br>aumentato   |                                   |

# **VALUTAZIONE CLINICA**

## **ANAMNESI**

INDAGARE SEMPRE PREGRESSI EPISODI DI ALLERGIE, ORTICARIA, FEBBRE DA FIENO, ASMA, ALLERGIE DA CONTATTO, ECZEMI. INDICE DI POSSIBILI REAZIONI INFIAMMATORIE O ALLERGICHE A METALLI E PLASTICHE ED ALTRI MATERIALI ODONTOIATRICI. VALUTARE SEMPRE LA CONDIZIONE DELLA FUNZIONALITA' INTESINALE: DISBIOSI, COLITI.

## **ISPEZIONE / PALPAZIONE**

VALUTARE ATTENTAMENTE LA SITUAZIONE ORALE: PRESENZA DI AMALGAME, CORONE, PONTI, PROTESI MOBILI E RELATIVI MATERIALI. CONDIZIONI DELLE MUCOSE, TASCHE PARODONTALI, SANGUINAMENTO, CONDIZIONI IGIENICHE.

## **VALUTAZIONE STRUMENTALE** (RX, TC, RM, ELETTROGALVANISMO)

DALL'ANALISI DELLA PANORAMICA E' POSSIBILE VISUALIZZARE TRATTAMENTI ENDODONTICI, LESIONI ENDO O PERIODONTICHE, MA POSSONO NON ESSERE SUFFICIENTI IN QUANTO NON CI DANNO LA TRIDIMENSIONALITA' E POSSONO DARE IMMAGINI FALSAMENTE POSITIVE O NEGATIVE. SOLO IMMAGINI TRIDIMENSIONALI COME LA TC CI DANNO UNA RISOLUZIONE PIU' REALE DELLE LESIONI. IN ALCUNI CASI SAREBBE MEGLIO ANCORA RICORRERE ALLA RISONANZA MAGNETICA. (CISTI, TUMORI)

# ANALISI SPECIFICHE

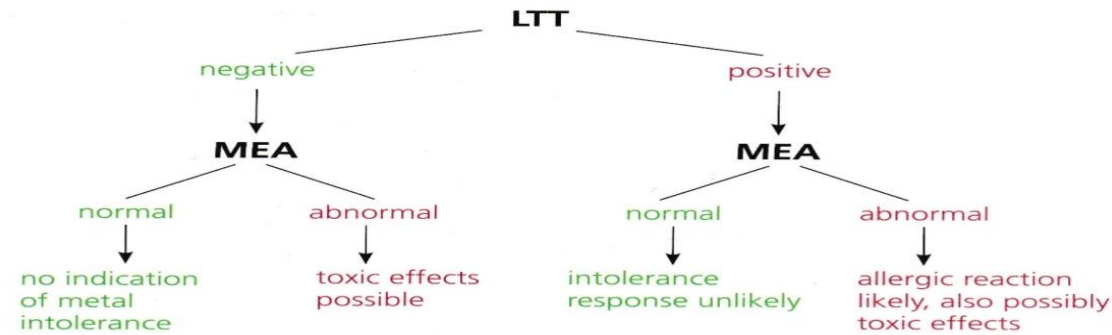
LTT

RICERCA POLIMORFISMI GENETICI

TEST SALIVARE METALLI

TEST URINE METALLI

DA STIMOLAZIONE CON EDTA



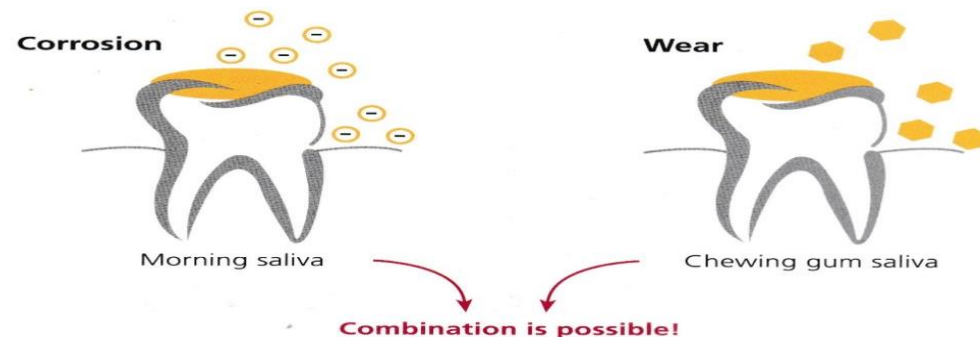
**Fig.:** Measuring the quantity of metal released using multi-element analysis (MEA) provides important information for diagnosing intolerance reactions for both positive and negative LTT results.

## What type of saliva sample is submitted is determined by the indication!

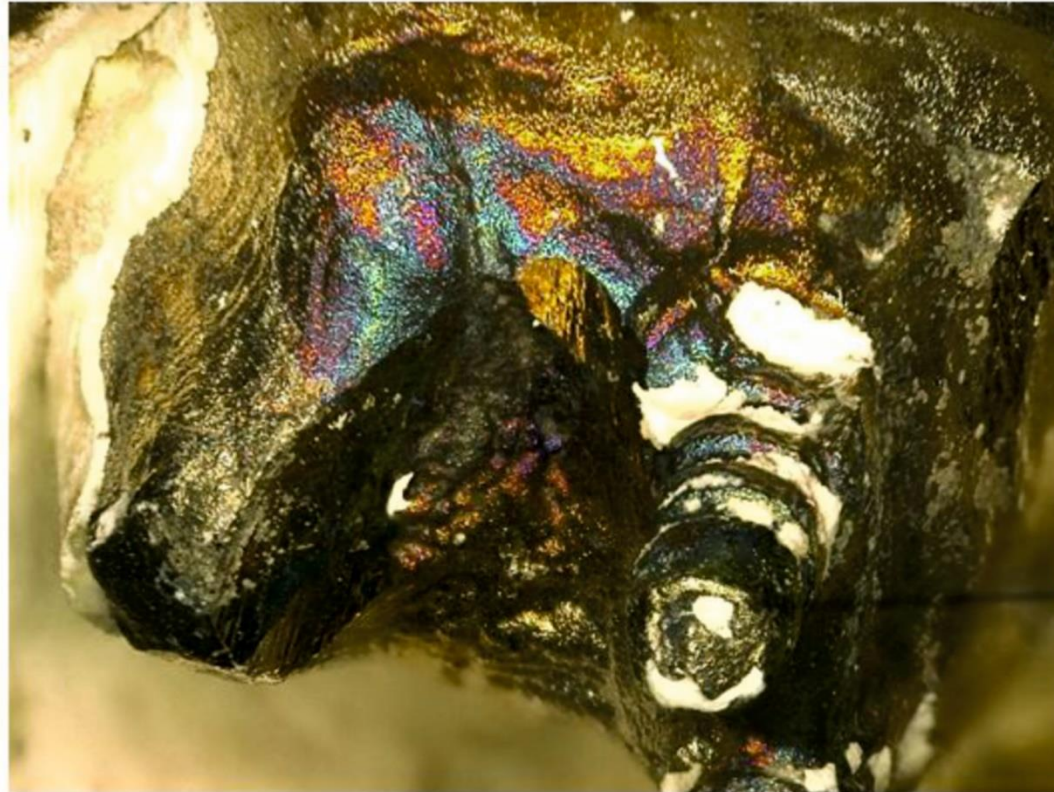
**Corrosion?** **Morning saliva** is used for sensitive detection of corrosion. Due to the reduced salivary flow overnight, the ions released accumulate and are present in higher concentrations than during the day. Exercise caution with bruxism: nocturnal grinding releases wear particles which leads to high levels of metal in the morning saliva independent of corrosion.

**Abrasion?** **Chewing gum saliva** is used for sensitive detection of mechanical wear of metal particles from the dental restoration. Chewing gum for 10 minutes stimulates wear and the saliva sample is then collected. Wear is seen predominantly from 'soft' gold alloys (e.g. BioGold) and amalgam.

**Total exposure** **The combined saliva** is usually selected in practice because differentiating between corrosion and wear is often not a priority. Morning saliva and chewing gum saliva are collected, preferably in an equal ratio, in the same collection tube. The analysis of the combined saliva indicates the total metal exposure for the patient through his or her saliva.



I METALLI RILASCIATI NELLA SALIVA POSSONO PROVENIRE  
NON SOLO DAI MANUFATTI E DALLE SALDATURE (RAME, ARGENTO)  
MA ANCHE DA CEMENTI DENTALI (NORMALMENTE NON INDAGATI)

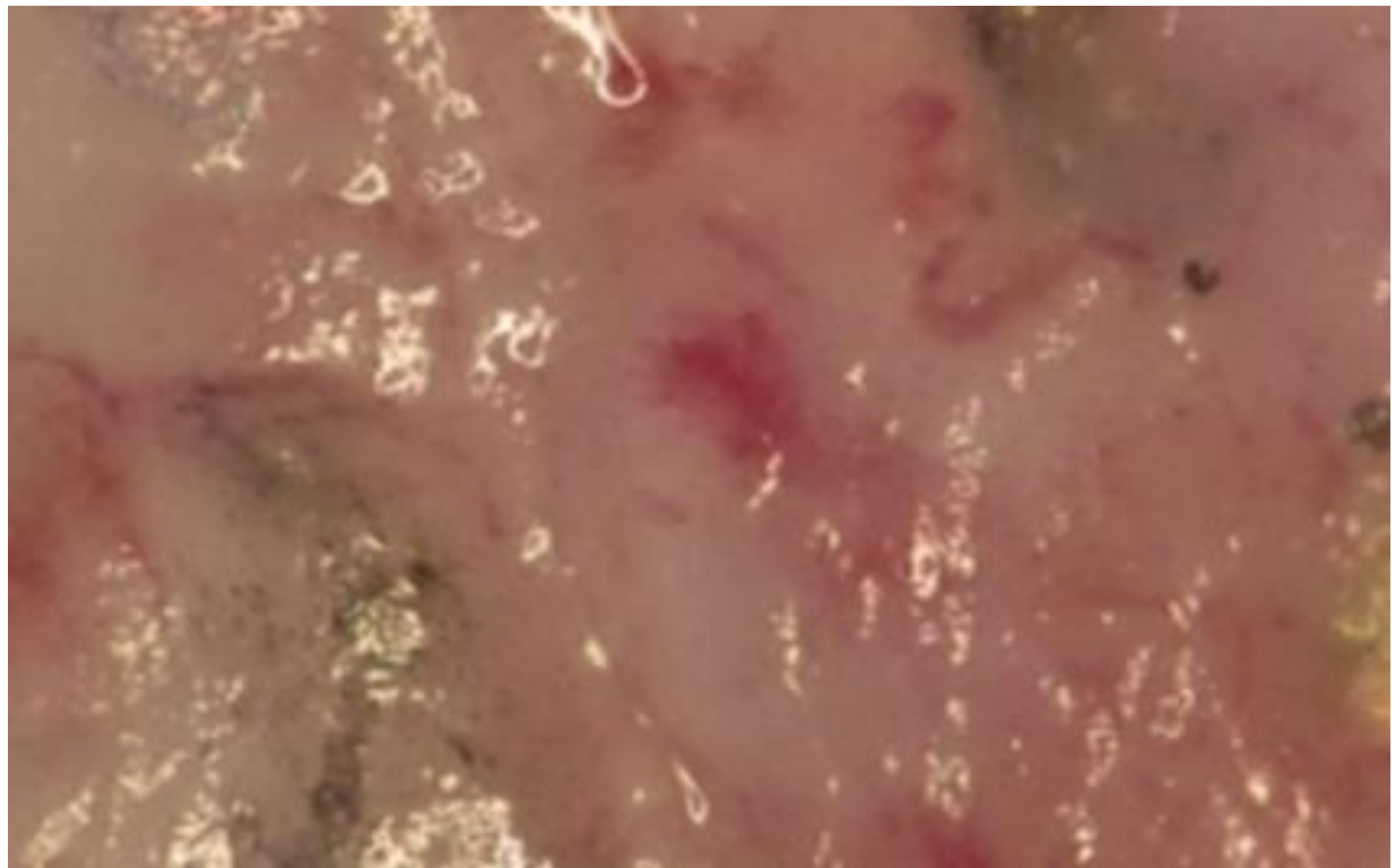


Ossido di alluminio

Zn Fosfato  
Cemento

Lega AlSi |

COMPONENTI DELLE CERAMICHE (ALLUMINIO, BARIO, ZINCO)  
IL PH DELLA SALIVA INFLUENZA IL RILASCIO DI IONI METALLICI  
RESIDUI DI PRODOTTI USATI PER L'IGIENE POSSONO INFLUIRE  
ANCH'ESSI SULLA PRESENZA DI METALLI (INDICATIVI DI CORROSIONE)



## MATERIALI DENTALI

RESINE

ADESIVI

GUTTAPERCA

COLOFONIO (SOSTANZA MOLTO ALLERGIZZANTE, PRESENTE  
IN CEMENTI PROVVISORI E CONI DI GUTTAPERCA)

PER VALUTARE LE POSSIBILI ALLERGIE DI TIPO QUARTO  
SONO MOLTO UTILI I TEST LTT SPECIFICI

(DENTAL CHECK / LTT RADICI CANALARI / LTT MATERIALI PLASTICI)

CON L'AIUTO DI QUESTI TEST E' POSSIBILE ELIMINARE  
MIRATAMENTE I PRODOTTI SPECIFICAMENTE INDIVIDUATI  
E SELEZIONARE I MATERIALI TOLLERATI DAL SINGOLO PAZIENTE



## METALLI

NELLA BOCCA DELL'ADULTO CHE ABBIA SUBITO INTERVENTI ODONTOIATRICI E' POSSIBILE VEDERE UNA SERIE DI MANUFATTI SIA PROTESICI CHE DI CONSERVATIVA CHE CONTENGONO METALLI:

ORO, LEGHE PALLADIATE, LEGHE CROMO/COBALTO, ALLUMINIO, RAME, NIKEL, AMALGAME...

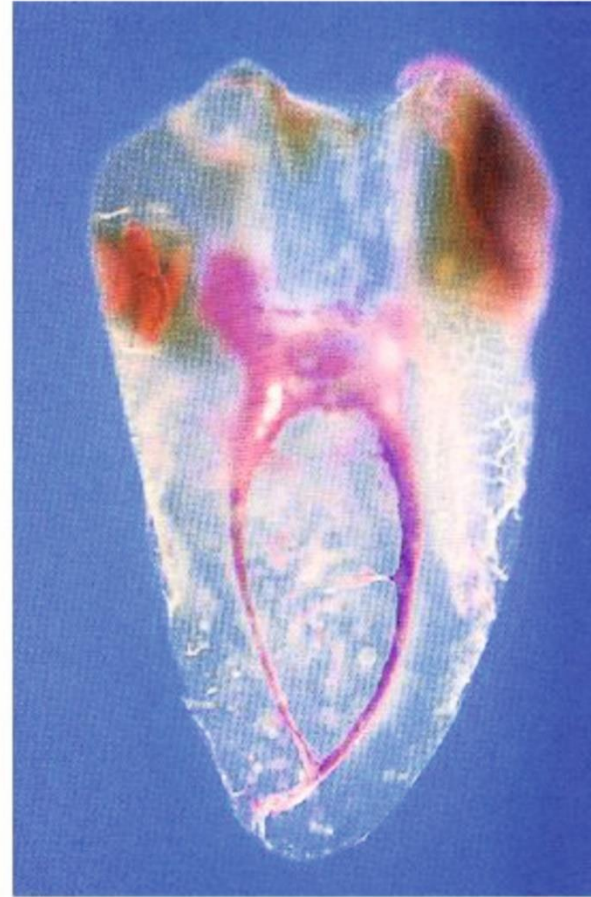
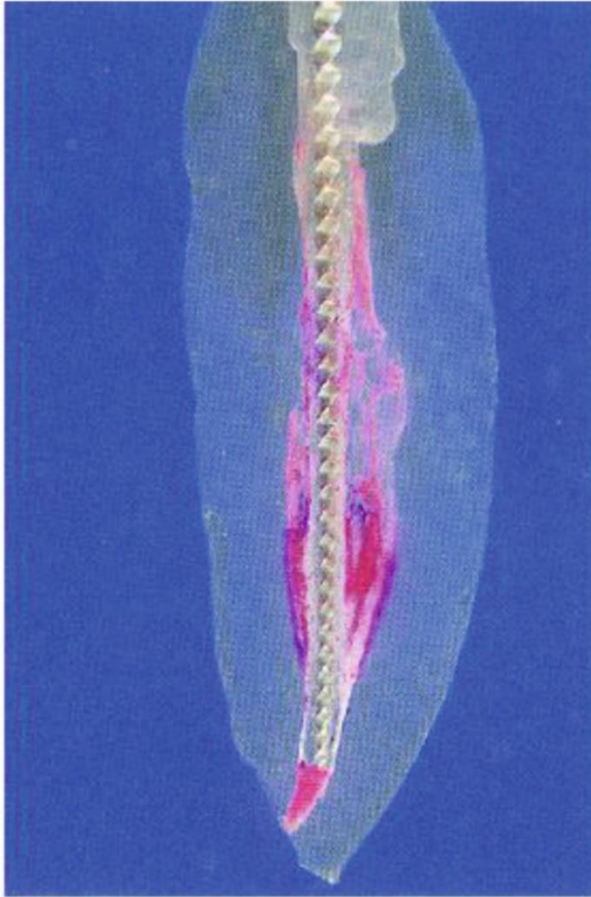
TUTTE QUESTE SOSTANZE SONO POTENZIALMENTE FONTE DI REAZIONI INFIAMMATORIE DI TIPO CRONICO (ALLERGIE DI TIPO QUARTO)

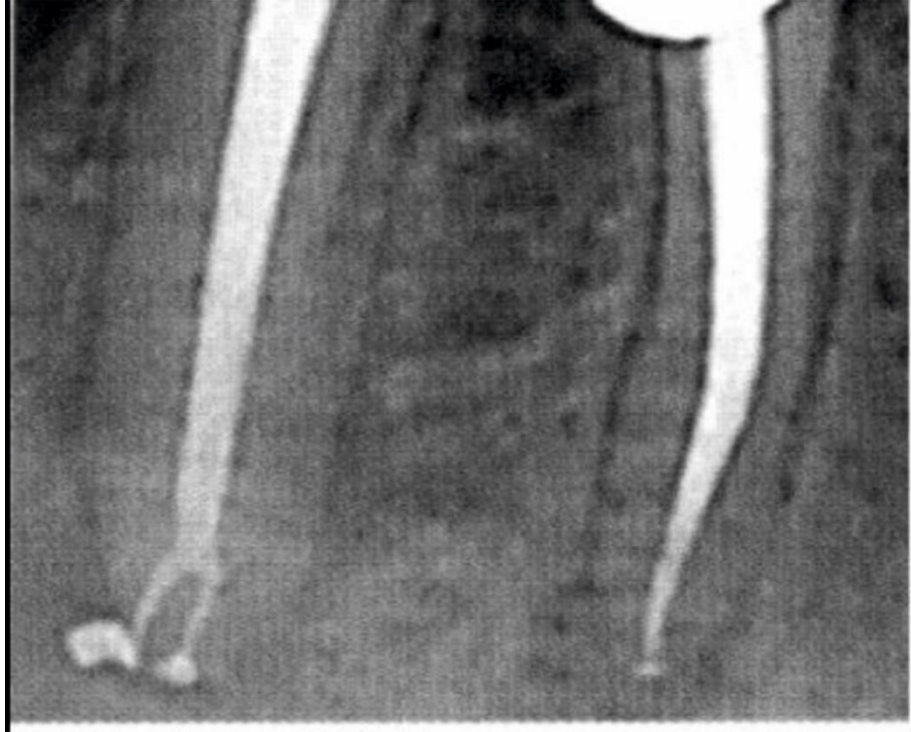
# ENDODONZIA



E' UN CAPITOLO ESTREMAMENTE CONTROVERSO E RIVESTE UNA GRANDE IMPORTANZA PER TUTTI I PAZIENTI MA, IN MODO ANCOR PIU' IMPORTANTE PER I "PAZIENTI AMBIENTALI".

NON CERTEZZA DI STERILIZZAZIONE DEI CANALI DENTALI PER  
LA COMPLESSITA' DELL'ANATOMIA DEGLI STESSI.





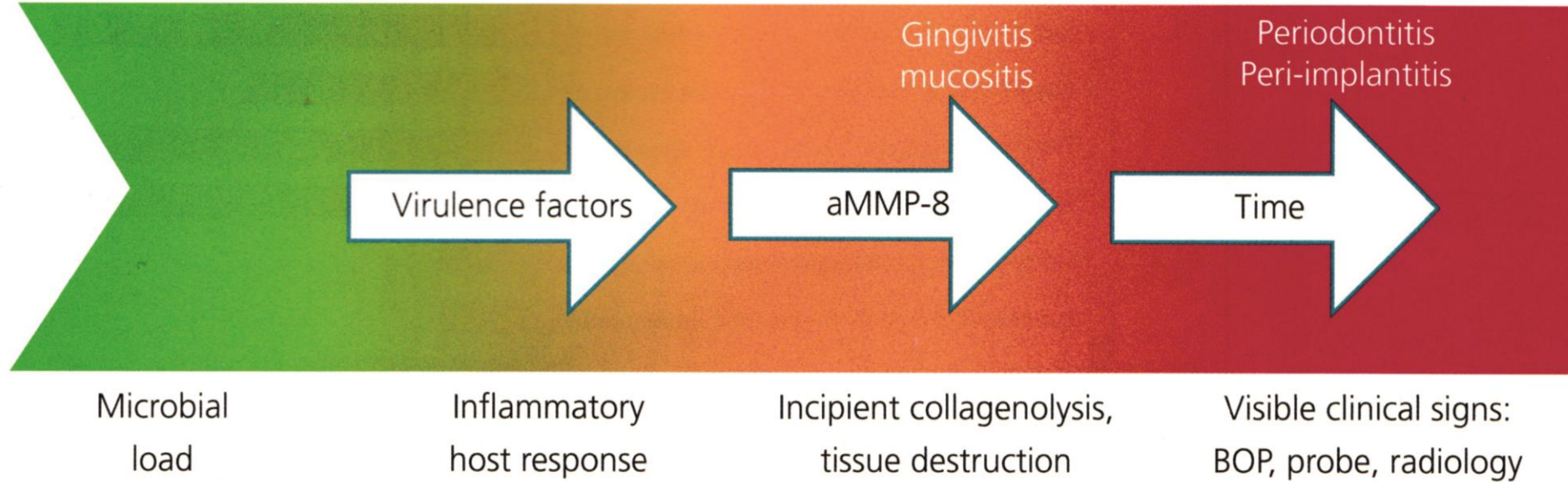
NON SEMPRE IL RITRATTAMENTO PORTA AD UNA RISOLUZIONE DEI PROBLEMI, ANCHE SE ESEGUITO CON TECNICHE MOLTO RAFFINATE. BISOGNA CONSIDERARE CHE I MATERIALI DI RIEMPIMENTO CANALARI SONO SPESSO ALLERGIZZANTI, IN MODO PARTICOLARE GUTTAPERCA, COLOFONIO, BISFENOLO-A, MERCAPTANO E BIOETERE.

IL RISCHIO DI SENSIBILIZZAZIONE A TALI SOSTANZE VA SEMPRE CONSIDERATO E, A DISCREZIONE DEL CLINICO E DEL PAZIENTE, RICERCATO CON INDAGINI SPECIFICHE (LTT, IFN- $\gamma$ , IL-10).

# **MALATTIA PARODONTALE**

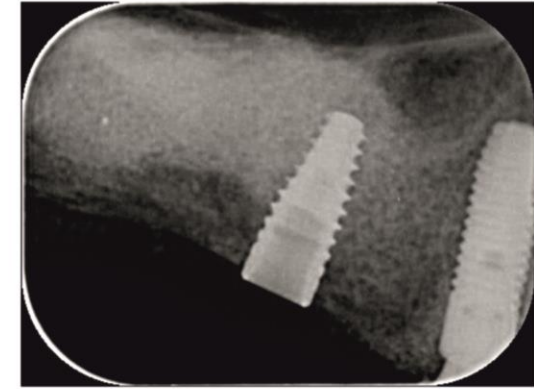
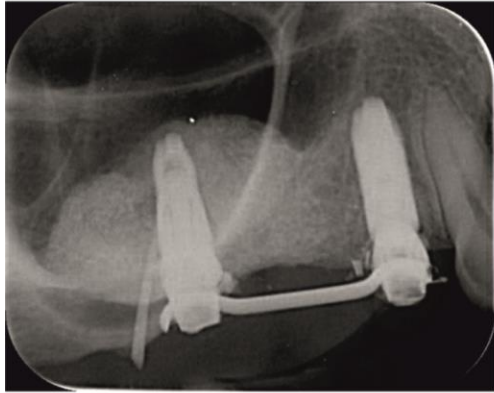
ANCHE IN QUESTA PATOLOGIA DOBBIAMO VALUTARE:

- 1 - LA PREDISPOSIZIONE GENETICA ALL'INFIAMMAZIONE  
(IL- $\alpha$ , IL- $\beta$ , IL-1RN, TNF- $\alpha$ , EVENTUALMENTE ANCHE IL-6, IL-10)
- 2 - INDAGARE LE CAPACITA' DI DIFESA DAI PATOGENI  
(IGA, QUADRO LINFOCITARIO)
- 3 - VALUTAZIONE MICROBIOLOGICA DELLA FLORA BATTERICA  
SUBGENGIVALE
- 4 - VALUTAZIONE DEL GRADO DI DISTRUZIONE DEL TESSUTO  
PERIODONTALE



UN TEST INNOVATIVO E MOLTO PRECOCE PER LA DIAGNOSI E LA VALUTAZIONE DELL'EVOLUZIONE DELLA PATOLOGIA E' MMP-8 (ACTIVE MATRIX METALLOPROTEINASE-8) CHE E' UNA COLLAGENASI PRODOTTA COME EFFETTO FINALE DELLA CASCATA INFIAMMATORIA.

# TITANIO



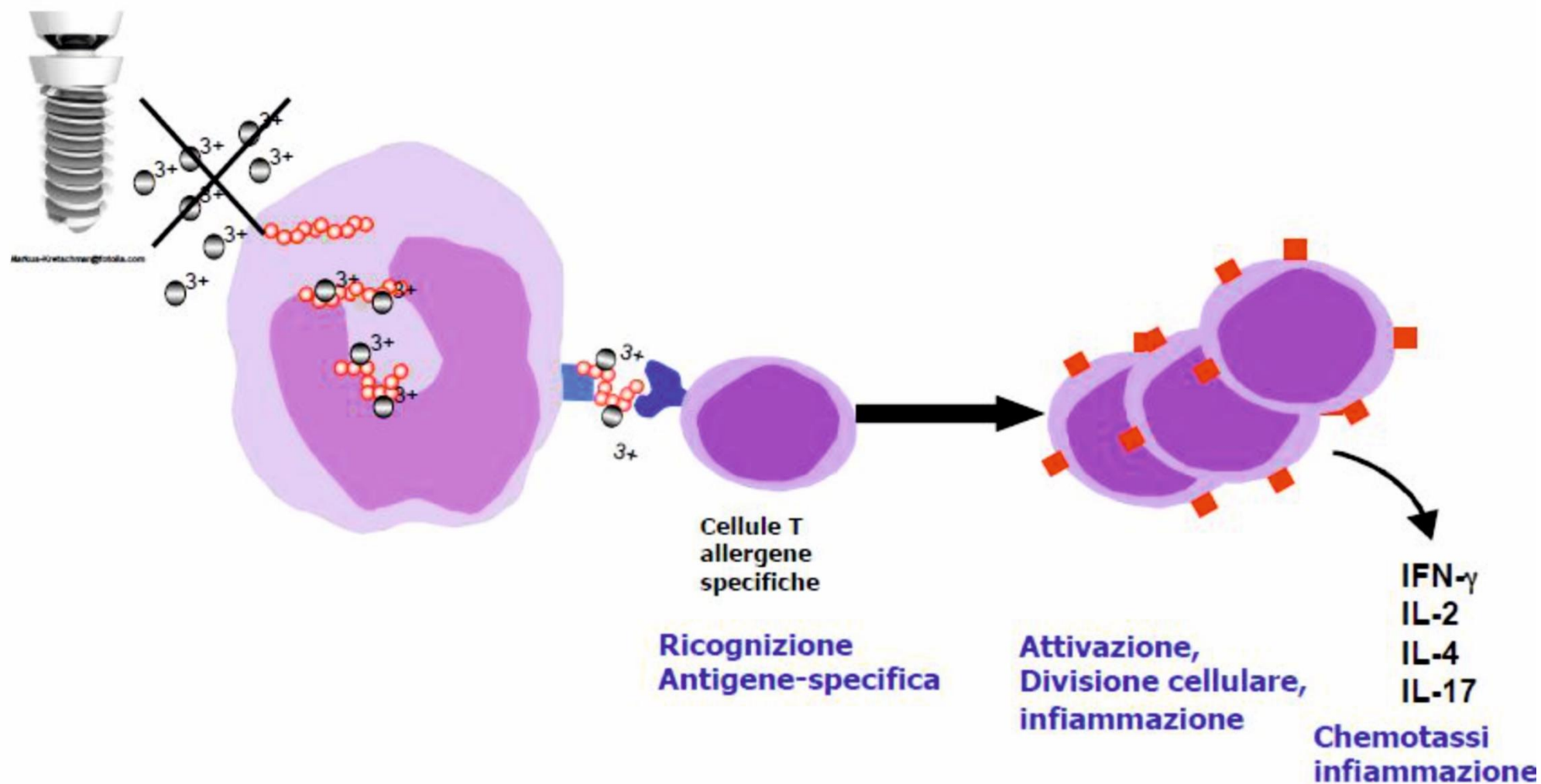
MATERIALE ATTUALMENTE PIU' UTILIZZATO PER LA REALIZZAZIONE DI IMPIANTI ENDOOSSEI (ODONTOIATRIA ED ORTOPEDIA).

NESSUNA CASA PRODUTTRICE DICHIARA IL RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE A TALI MANUFATTI, MA...

L'ODONTOIATRIA AMBIENTALE CI INSEGNA CHE:

ANCHE SE IL TITANIO NON PROVOCA ALLERGIE, SI PUO' SVILUPPARE UN MECCANISMO REATTIVO INFIAMMATORIO CHE PRODUCE EFFETTI PATOLOGICI LOCALI ED A DISTANZA.

Rispetto ad altri materiali, **il titanio non induce allergie**, a causa de suo stato ossidato e non ionizzato nel tessuto.

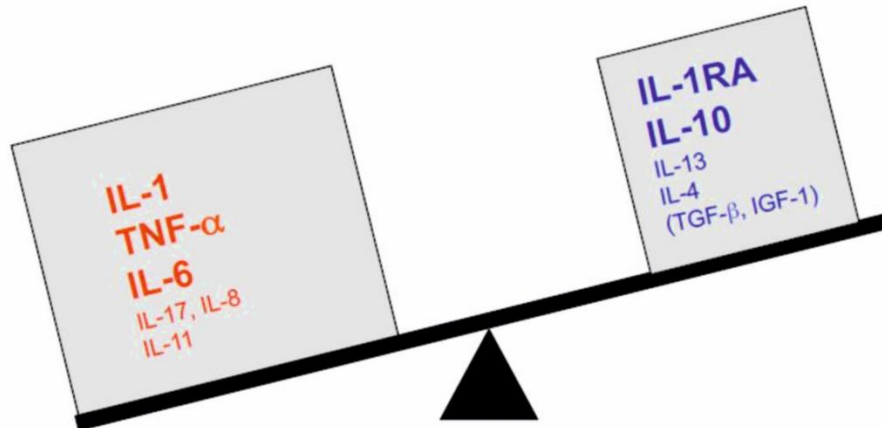


Presupposto per l'allergia è che gli ioni metallici siano in grado di legarsi a proteine proprie del soggetto e quindi modificarle. Le particelle di titanio non possiedono questa capacità

**Una reazione eccessiva ad un'infezione è dovuta  
ad un disequilibrio dei mediatori dell'infezione**

**Pro-infiammazione**

**Anti-infiammazione**

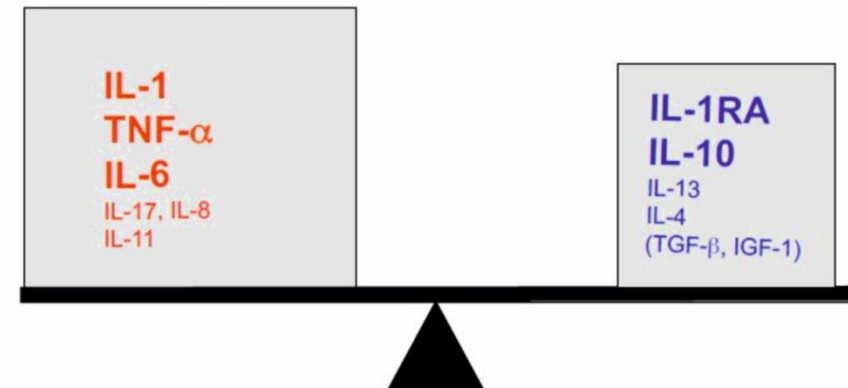


**Spesso dovuta a predisposizione genetica!**

**La risposta normale all'infezione è una  
regolazione bilanciata**

**Pro-infiammazione**

**Anti-  
infiammazione**



## La capacità di secrezione delle citochine chiave pro ed anti-infiammatorie è determinata geneticamente

Polimorfismi funzionalmente rilevanti (SNPs) nel cluster di geni di IL1- ,  $\text{TNF}\alpha$ - e IL-1RA:

| Gene                | Polimorfismo | Effetto            |   |
|---------------------|--------------|--------------------|---|
| IL-1 $\alpha$       | -889 C/T     | aumentato rilascio | ↑ |
| IL-1 $\beta$        | +3953 C/T    | aumentato rilascio | ↑ |
| $\text{TNF-}\alpha$ | -308 G/A     | aumentato rilascio | ↑ |
| IL-1RA              | +2018 T/C    | diminuito rilascio | ↓ |

# La combinazione di alleli determina il livello di infiammazione

Wildtype (variante genetica normale):

IL1A CC } Aumentata traslazione quando IL1A e IL1B hanno almeno un allele T  
 IL1B CC }  
 IL1RA TT Diminuita traslazione con combinazione allelica CC o TC  
 TNFa GG aumentata traslazione con combinazione allelica AA o GA

|                                                | GRADO 0                | GRADO 1                         | GRADO 2                         | GRADO 3                           | GRADO 4                           |
|------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| IL-1 $\alpha/\beta$<br>IL-1RN<br>TNF- $\alpha$ | nessun<br>polimorfismo | Normale<br>ridotto<br>normale   | aumentato<br>normale<br>normale | aumentato<br>decreased<br>normale | aumentato<br>ridotto<br>aumentato |
| IL-1 $\alpha/\beta$<br>IL-1RN<br>TNF- $\alpha$ |                        | normale<br>Normale<br>aumentato |                                 | aumentato<br>normale<br>increased |                                   |
| IL-1 $\alpha/\beta$<br>IL-1RN<br>TNF- $\alpha$ |                        |                                 |                                 | Normale<br>Ridotto<br>aumentato   |                                   |

## Allergies and intolerances

| medical report                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |               |                                                                                                                                   |                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| patient<br>[REDACTED]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |               | Diary no.<br>0326257496                                                                                                           | date of birth<br>17.05.1961 |
| Received 28.07.2014                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |               | Institut für Medizinische Diagnostik<br>Nicolaisstraße 22, 12247 Berlin (Steglitz)<br>Tel.: 030 770 01-220<br>Fax: 030 770 01-236 |                             |
| Issued 04.08.2014                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |               |                                                                                                                                   |                             |
| <b>Test</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Result</b> | <b>Units</b>                                                                                                                      | <b>Reference range</b>      |
| <b>Titanium stimulation test</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |               |                                                                                                                                   |                             |
| TNF- $\alpha$ stimulated                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 210           | pg/ml                                                                                                                             | <40.0                       |
| IL1- $\beta$ stimulated                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 354           | pg/ml                                                                                                                             | <30.0                       |
| <p>Increased release of IL-1 and TNF-<math>\alpha</math> after stimulation of macrophages/monocytes with titanium oxide particles. An immunological hyperreactivity to titanium oxide particles is therefore present.</p> <p>The considerably higher risk of inflammation associated with a dental titanium implant or loss of implant (RR 12.0) is additionally increased by the presence of a greatly increased genetic inflammation susceptibility of GRADE 4 (RR 6.0).</p> <p>Literature: Int J Oral Maxillofac Surg. 42(4) :537, 2013</p> |               |                                                                                                                                   |                             |
| <u>Molecular diagnostics/-genetics</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |               |                                                                                                                                   |                             |
| Cytokine polymorphisms profile                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |               | <b>GRADE 4</b>                                                                                                                    |                             |
| IL1A - 889:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | genotype CT   |                                                                                                                                   |                             |
| IL1B + 3953:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | genotype CT   |                                                                                                                                   |                             |
| IL1RN + 2018:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | genotype TC   |                                                                                                                                   |                             |
| TNFA - 308:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | genotype AA   |                                                                                                                                   |                             |
| <p>The verified genotype constellation is associated with increased production of the inflammation-promoting cytokines TNF-<math>\alpha</math> and IL-1 with a simultaneous decline in the inflammation-inhibiting IL-1 receptor antagonists.</p> <p>This predisposes patients to a very greatly increased level of inflammatory activity (GRADE 4) if an inflammatory trigger is present.</p>                                                                                                                                                 |               |                                                                                                                                   |                             |

## **RISCHIO DI RISPOSTA POSITIVA AL TEST DI PROVOCAZIONE AL TITANIO**

QUESTA VALUTAZIONE VIENE FATTA SULLA BASE DI UN ESAME SPECIFICO. TEST DI STIMOLAZIONE AL TITANIO E VALUTAZIONE DELLA PREDISPOSIZIONE GENETICA (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RA)



**IN CASO DI RISCHIO PREVENIRE E' MEGLIO CHE PERDERE  
SOLDI, DENTI ED IMPIANTI.**