

INFLUENȚAREA METABOLISMULUI BIOFILMULUI BACTERIAN

O NOUĂ MODALITATE DE PREVENIRE A CARIEI DENTARE?

Prof. Dr. Elmar Hellwig

Director Medical, Departamentul de Stomatologie Operativă și Parodontologie,
Universitatea din Freiburg, Germania

Sumar

Aplicarea topică a produselor fluorurate este, în continuare, cheia de boltă a prevenției cariei. Cu toate acestea, prin modificarea biofilmului cariogen s-au deschis noi căi posibile de prevenire a cariei în viitor. Posibilitatea teoretică de a influența biofilmul prin molecule alcaline precum arginina, postulată inițial de Kleinberg la sfârșitul anilor 1970, s-a materializat în produse cu utilizare clinică, testate cu succes. În plus, componentele pe bază de calciu din aceste produse oferă oportunitatea de creștere a cantității de ioni liberi de calciu pentru procesele de remineralizare după un atac carios asupra suprafeței dintelui.

Biofilmul bacterian asigură de obicei starea de sănătate a cavității orale. Dar, atunci când consumul de carbohidrați cu greutate moleculară scăzută produce scăderi repetitive ale pH-ului biofilmului, se dezvoltă o floră microbiană acidurică și acidogenă, conducând la demineralizarea smalțului și dentinei. Caria este rezultatul activității metabolice a unui bio-film microbial cariogen.

Recenzii sistematice recente au arătat că folosirea regulată a pastelor de dinți, lacuriilor, gelurilor și apelor de gură continând fluor reduc în mod clar dezvoltarea cariilor. În Germania, prevalența cariei dentare a scăzut considerabil în ultimii ani, în special în rândul adolescentilor. Chiar și aşa, încă se mai formează un mare număr de leziuni carioase incipiente. Pe de altă parte, efectele profilactice ale fluorului sunt reduse la pacienții cu o carioactivitate crescută. Prevenirea cariilor folosind produse cu fluor are ca principal scop influențarea proceselor de demineralizare și remineralizare la suprafața dentară. Totuși, fluorul are un efect limitat asupra biofilmului cariogen care acoperă aceste suprafețe. Aceasta este motivul pentru care, de destul de multă vreme, au fost căutate noi metode de a realiza o mai bună prevenție a cariei dentare.

În această idee au fost dezvoltate noi produse pe bază de calciu precum fosfatul de calciu amorf/fosfopeptida cazeinică (ACP-CPP) pentru remineralizare suplimentară. Datele privind eficacitatea clinică acestor produse sunt, însă, contradictorii. În 2011, Centrul pentru Stomatologie Bazată pe Dovezi al Asociației Dentare Americane a declarat că nu există dovezi confirmate că aceste produse contribuie la prevenirea cariilor. În plus, principalul lor mecanism de acțiune este, din nou, remineralizarea smalțului dental demineralizat anterior. Pe cât posibil noile metode de profilaxie a cariei ar trebui să prevină, în plus, dezvoltarea leziunilor carioase incipiente. În același sens, se poate spune că studiile

clinice nu au adus încă nicio dovadă că pastele de dinți fără fluor, ce conțin alte ingrediente precum nano-hidroxiapatita, oferă o protecție eficientă împotriva cariei.

În consecință, cercetarea s-a focalizat din ce în ce mai mult pe importanța biofilmului microbial cariogen. La o primă vedere, apele de gură antimicrobiene ar putea oferi posibilități bune de prevenire a cariei. Bacteriile carioogene din biofilm, însă, trăiesc într-un fel de comunitate, asupra căreia substanțele antimicrobiene au un efect foarte redus.

Bacteriile din biofilm se pot autoproteja de acești agenți, de aceea, pentru a obține o prevenție eficientă a cariei, ar fi necesară o concentrație cu mult mai mare decât cea folosită în mod obișnuit într-o apă de gură.

Bacteriile cariogene din biofilm trăiesc într-un fel de comunitate, asupra căreia substanțele antimicrobiene au un efect foarte redus.

Doar igiena orală mecanică, fără a folosi o pastă de dinți cu fluor, este de asemenea insuficientă pentru o profilaxie eficientă. După ce dinții au fost curătați, biofilmul care conține microorganisme acidofile și acidurice rămâne adesea pe suprafețele dentare în multe zone. Anumite microorganisme, care pot fi găsite în microflora „normală” și care sunt corelate cu starea de sănătate orală, sunt capabile să metabolizeze molecule din alimente și salivă în amoniac (NH₃). În acest mod, ele mențin biofilmul în echilibru și contribuie la oprirea dezvoltării microflorei carioogene. Se pare că există chiar o corelație inversă între prezența acestor microorganisme producătoare de acid lactic și prevalența cariei. Ca urmare, pH-ul biofilmului de la suprafața dinților este determinat de factori precum producția de acid lactic din carbohidrați cu greutate moleculară scăzută și producția de amoniac din proteine, peptide și alte molecule. La rândul lui, pH-ul

determină dezvoltarea bacteriilor și, prin urmare, compoziția populației bacteriene. În schimb, capacitatea tampon a biofilmului afectează și ea acest parametru.

ARGININA INFLUENȚEAZĂ ECOLOGIA BIOFILMULUI

În anii 1970 au avut loc încercări de a influența biofilmul prin substanțe care acționează ca tampon pentru a controla pH-ul în timpul atacurilor carioogene. A fost necesar ca aceste substanțe să fie metabolizate de microorganisme specifice pentru a obține anumiti produși finali ca amoniacul. S-a arătat că producția unor metaboliți alcalini în biofilm a jucat un rol important în prevenirea cariei, pentru că au neutralizat acizii din placă, obținându-se o floră orală mai puțin carioogenă.

Aceste rezultate au generat o nouă strategie de promovare a sănătății orale. Studii realizate de Kleinberg et al au identificat arginina ca fiind una dintre aceste substanțe. Arginina este prezentă în salivă în stare liberă (7–15 µmol/l), și este, de asemenea, legată de proteine și peptide salivare. Este metabolizată de sistemul arginin-deiminază (AD) al anumitor microorganisme până la ornitină, amoniac și dioxid de carbon. Printre aceste bacterii se numără *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus parasanguinis* și *Streptococcus mitis*.

Anumiti lactobacili, actinomycete și spirochete au fost, de asemenea, identificați ca arginolitici. Un studiu din 2013 a arătat că activitatea arginin-deiminazei este mai intensă în biofilmul suprafetelor dentare fără carii decât în biofilmul smalțului sau dentinei cariate. O disponibilitate mai mare a argininei crește activitatea acestei enzime în salivă și în biofilm. Studii clinice au arătat că indivizi fără carii au concentrații mai mari de amoniac și valori mai înalte ale pH-ului, niveluri semnificativ mai mari de arginuină liberă în salivă și o activitate mai intensă a arginin-deiminazei atât în placă, cât și în salivă. Producția bacteriană de substanțe alcaline este corelată foarte strâns cu un număr mic de carii. Testele de laborator au demonstrat că:

- * un biofilm cariogetic poate metaboliza arginina în amoniac (NH_3)
- * procesele metabolice corespunzătoare pot fi identificate
- * pH-ul biofilmului crește în urma administrației repetate de arginuină și, astfel, contracara scăderea a pH-ului din timpul atacului carios
- * microorganismele care produc metaboliți bazici se înmulțesc în timp atunci când arginina este administrată cu regularitate.

Folosirea unei paste de dinți cu fluor și arginuină produce o deplasare de situație în populația bacteriană a plăcii, spre similaritate cu compoziția constatătă în biofilmul

EDUCAȚIE PROFESSIONALĂ

INFLUENȚAREA METABOLISMULUI

din cavitățile orale ale indivizilor fără carii.

Per ansamblu, se poate concluziona în urma studiilor *in vitro* disponibile că efectele anticarie ale unei paste de dinți conținând arginuină pot fi atribuite în primul rând proprietăților acesteia de a stimula sistemul arginin-deiminază și a face ca substratul pentru producerea amoniacului să fie disponibil bacteriilor din placă. Componentele salivei sunt, de asemenea, metabolizate în acest mod și contribuie la o mai mare producție de substanțe alcaline în placă. Folosirea unei paste de dinți cu fluor și arginuină produce o deplasare de situație în populația bacteriană a plăcii, spre similaritate cu compoziția constatătă în biofilmul din cavitățile orale ale indivizilor fără carii. Acest lucru conduce la un mediu oral cu o ecologie sănătoasă, în care este dificil să se stabilizeze agenții patogeni toleranți la aciditatea asociată cu caria dentară.

EFICIENȚĂ COMBINATĂ A ARGININEI, CALCIULUI ȘI FLUORULUI

Aceste rezultate au condus apoi la cercetări *in situ* ale unor produse de îngrijire dentală conținând arginuină, ținând cont de efectele lor inhibitorii asupra cariei. Rezultatele au fost covârșitor pozitive. De exemplu, un studiu a testat pasta de dinți cu 1,5% arginuină, carbonat de calciu și 1450 ppm ioni de fluor (F^-) sub formă de monofluorfosfat de sodiu (NaMFP). O a doua pastă conținea 1,5% arginuină, fosfat dicalcic și 1450 ppm F^- sub formă de NaMFP. O pastă cu fluor (NaMFP, 1450 ppm F^-) cu o bază de fosfat dicalcic a reprezentat produsul control pozitiv, în timp ce produsul control negativ a conținut NaMFP (250 ppm), de asemenea într-o bază de fosfat dicalcic. Douăzeci și nouă de subiecți au participat în studiu și fiecăruia i s-au fixat câte două eșantioane de smalț pe arcada inferioară, printre-un dispozitiv intraoral. Eșantioanele de smalț fusese demineralizate anterior prin scufundare în acid acetic timp de 48 de ore. Cerința studiului încrucisat a fost ca subiecții să igieneze eșantioanele de smalț de două ori pe zi, folosind pasta de dinți repartizată din studiu timp de un minut, iar apoi să clătească cu apă de la robinet timp de 10 secunde. După două săptămâni, eșantioanele de smalț au fost îndepărtate din cavitatea orală și evaluate prin microradiografie (o procedură radiologică pentru determinarea conținutului mineral). Pastele de dinți care conțineau arginuină au dovedit o capacitate de remineralizare semnifi-

ficativ mai bună ca celelalte paste de dinți. În grupul de control negativ (250 ppm fluor sub formă de NaMFP, fără arginină), s-a observat chiar o demineralizare a eșantioanelor de smalt.

Studii clinice privind eficacitatea pastelor de dinți cu arginină au fost realizate în continuare, pentru că doar utilizarea clinică a unui produs poate oferi dovezi reale că este o mijloc eficient de profilaxie a cariei. În particular, desigur, este important de testat dacă o substanță reduce carile într-o măsură mai mare decât standardul de aur, fluorul.

Studiile clinice au focalizat în principal pe paste de dinți conținând arginină și diferenți compuși de calciu. Un studiu publicat de Acevedo et al în 2005 a testat o pastă de dinți fără fluor, cu arginină, bicarbonat/carbonat de calciu la copiii școlari de 11 și 12 ani pe o perioadă de doi ani: 304 copii au folosit pasta de dinți repartizată, CaviStat, în timp ce 297 de copii au făcut parte din grupul de control, folosind o pastă de dinți cu 1100 ppm de fluor. Cercetătorii au ajuns la concluzia că pasta de dinți cu arginină a fost mai eficientă din punct de vedere clinic și statistic decât cea cu fluor în prevenirea atât a apariției, cât și a progresiei cariei. După doi ani, însă, indicele DMFS total nu mai arăta o diferență semnificativă între cele două grupuri. Totodată, luând în considerare indicele DMFS la premolari și la molarii secunzi, s-a obținut din nou o diferență înaltă semnificativă în favoarea grupului care a folosit pasta de dinți cu arginină.

Dezvoltarea ulterioară a rezultat în crearea unei paste de dinți conținând 1,5% arginină, 1450 ppm fluor (monofluorfosfat de sodiu) și un compus de calciu. Au fost desfășurate câteva studii folosind această pastă, inclusiv unul în care este comparată cu un produs conținând doar monofluorfosfat de sodiu (1450 ppm) și cu o altă pastă de dinți care nu conținea deloc fluor. Studiul a fost realizat în cinci școli din Chengdu, China, și a inclus 446 de copii cu vârstă între 10 și 12 ani, fiecare dintre ei având cel puțin o leziune carioasă incipientă pe suprafața vestibulară a unuia dintre cei șase dinți frontalni (incisivi și canini) ai arcadei superioare. Folosindu-se o procedură specială (fluorescentă cantitativă indusă de lumină, QLF), autorii au investigat dacă dimensiunea cariei inițiale s-a modificat după șase luni de tratament. Aceasta a fost un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat, cu trei brațe paralele de tratament. Toți subiecții și-au curățat dinții cu pastă de dinți repartizată, de două ori pe zi, la domiciliu. În zilele de școală, ei s-au periat sub supraveghere încă două minute, după amiază.

Pasta de dinți cu arginină a redus dimensiunea medie a leziunilor carioase cu 50% sau mai mult la 45% dintre subiecții. Doar 23% dintre subiecții care au folosit pastă de dinți

EDUCATIE PROFESSIONALA

doar cu fluor au ajuns la rezultate similare, în timp ce 13% dintre cei din grupul de control negativ au arătat modificări similare ale leziunilor carioase. Autorii au concluzionat că folosirea pastei de dinți care conține ambele substanțe, fluor și arginină, a fost mai eficientă în prevenirea cariei decât aplicarea pastei doar cu fluor. Un al doilea studiu, cu un design aproape identic, a comparat pasta de dinți cu arginină menționată anterior (conținând 1450 ppm fluor sub formă de monofluorfosfat și o bază de carbonat de calciu) cu o pastă de dinți conținând 1450 ppm fluor ca fluorură de sodiu. În acest caz, pasta de dinți – control negativ nu conținea fluor. După șase luni, volumul leziunilor la grupul care a folosit pasta de dinți arginină/fluor s-a redus cu 51%. La subiecții care au folosit pasta doar cu fluor, volumul s-a redus cu 34%, iar la grupul de control negativ cu doar 13% (figura 1). Acest studiu demonstrează, de asemenea, că pasta de dinți cu arginină a fost mai eficientă decât o pastă de dinți cu fluor legat ionic. Un al treilea studiu cu design similar, realizat pe copii în Thailanda, a arătat, de asemenea, că pasta de dinți arginină/fluor este superioară pastei de dinți doar cu fluor. Eficacitatea acestei paste de dinți a fost, de asemenea, testată în studii cu metodele standard de diagnostic ale cariei dentare.

Un studiu pe scară largă a cuprins 6000 de subiecți cu vârstă între 6 și 12 ani, fiecare cu cel puțin patru molari permanenți erupti și cel puțin un incisiv central erupt pe arca-dă. Studiul a avut un design paralel, dublu-orb, randomizat, cu câte 2000 de subiecți repartizați în fiecare grup. Ambele grupuri-test aveau o activitate carioasă moderată. Subiecții au fost instruiți să își perie dinții de două ori pe zi cu pastă de dinți care le-a fost repartizată. A fost produsă o pastă de dinți cu 1,5% arginină și 1450 ppm F- (NaMFP), într-o bază de carbonat de calciu. O a doua pastă de dinți a avut aceeași concentrație de arginină și fluor, dar într-o bază de fosfat dicalcic. Produsul de control a fost o pastă de dinți cu fluorură de sodiu (1450 ppm). Studiul a durat doi ani, la finalul cărora s-a demonstrat că pasta de dinți test oferă o protecție semnificativ mai bună împotriva carilor decât pasta de dinți standard, cu fluorură de sodiu. Nu a fost găsită nicio diferență între cele două paste-test, cu arginină (figura 2).

Pasta de dinți cu arginină, fluor și fosfat dicalcic a dat rezultate mai bune decât pasta doar cu fluor în ceea ce privește stoparea (redurizarea) demineralizării induse de carie la nivelul suprafetei rădăcinii dintelui.

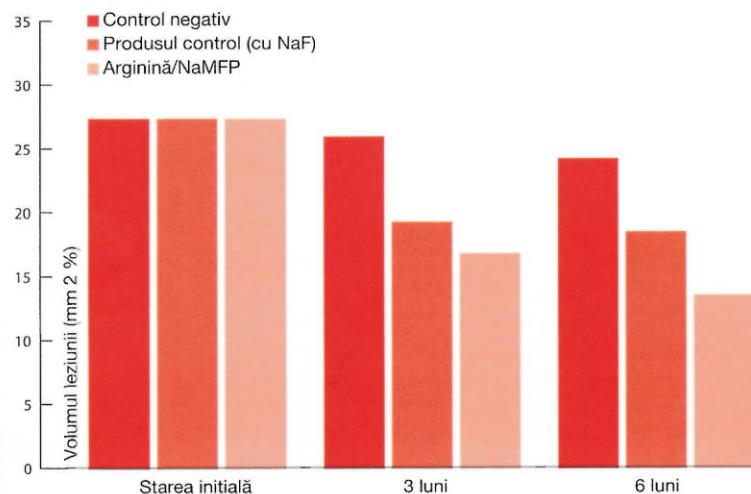
Volumul leziunii în timp

Figura 1: Volumul leziunilor carioase initiale la debutul studiului, după trei luni și la finalul studiului clinic, folosind diferite formule de pastă de dinți

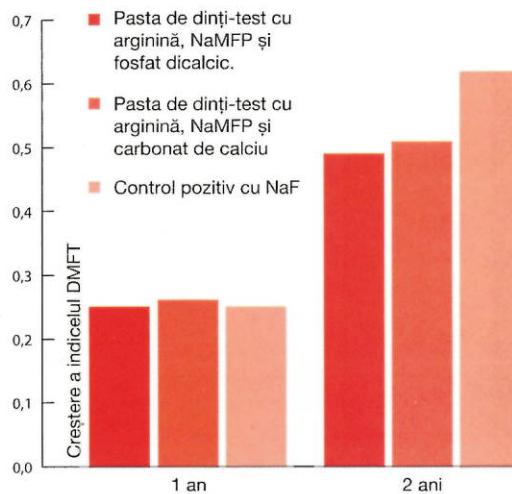
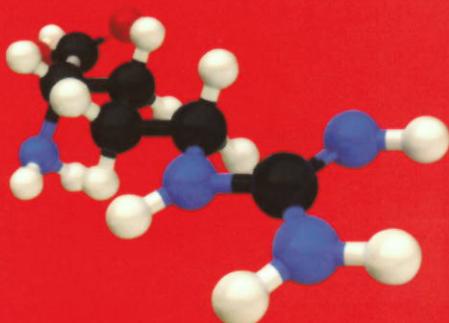
Creșterea indicelui DMFT

Figura 2: Creșterea indicelui DMFT după 1 an și după 2 ani folosind diferite paste de dinți

TEHNOLOGIA CU AGENT DE NEUTRALIZARE A ACIZILOR DIN ZAHARURI™



Tehnologia cu Agent de Neutralizare a Acizilor din Zaharuri™ conține 1,5% arginină, compus organic cu caracteristicile:

- aminoacid natural
- componentă de bază a proteinelor
- întâlnită în mod natural în produsele lactate, carne de vită, porc și pui, în pește și fructe de mare, boabe de soia, musli
- componentă naturală a salivei
- joacă un rol important în diviziunea celulară, vindecarea leziunilor, funcția imună și secreția de hormoni.
- folosită într-o mare varietate de suplimente nutritive.