



Utilizzo della terapia fotodinamica in pazienti diabetici con parodontite cronica: studio pilota



Eleonora Scotti,
*DDS; Clinica Odontoiatrica, Reparto
di Parodontologia, Dipartimento
di Specialità Chirurgiche, Scienze
Radiologiche e Sanità Pubblica,
Università degli Studi di Brescia,
Brescia*

Stefano Calza,

*PhD; Unità di Biostatistica, Dipartimento di Medicina Molecolare e
Traslazionale, Università degli Studi di Brescia*

Magda Mensi,

*DDS; Clinica Odontoiatrica, Reparto di Parodontologia,
Dipartimento di Specialità Chirurgiche, Scienze Radiologiche e
Sanità Pubblica, Università degli Studi di Brescia, Brescia*

**Eleonora Scotti, Stefano Calza,
Magda Mensi**

Scopo dello studio: valutare l'efficacia dell'associazione della terapia fotodinamica (PDT) con la terapia ultrasonica (UD) in pazienti con parodontite cronica affetti da diabete di tipo II. **Materiali e metodi:** sono stati reclutati 7 pazienti diabetici, affetti da parodontite cronica, con almeno due tasche residue per quadrante con profondità di sondaggio (PPD) > 4 mm. I trattamenti UD o UD+PDT sono stati eseguiti in split-mouth e sono stati assegnati in maniera randomizzata. Sono stati valutati a 3 e 6 mesi le variazioni della media di PPD, di placca (PI), di sanguinamento (BOP) e di recessione (REC). **Risultati:** La riduzione di PPD e BOP risulta essere statisticamente significativa nel gruppo test (UD + PDT), mentre REC e PI risultano essere sovrapponibili. **Conclusioni:** Il campione preso in esame risulta essere troppo esiguo per trarre conclusioni definitive, ma da questo studio pilota si può auspicare che la PDT possa migliorare la condizione clinica parodontale in termini di riduzione di PPD e di BOP quando associata al debridement meccanico. **Parole chiave:** Fotodinamica, Parodontopatia cronica, Ddiabete, Terapia di supporto parodontale.

Indirizzo per la corrispondenza:

Magda Mensi

Dip. di Specialità Chirurgiche Scienze
Radiologiche e Sanità Pubblica
Divisione di Odontoiatria
Università degli Studi di Brescia
Pzz.le Spedali Civili, 1 - 25123 Brescia
E-mail: magdamensi@gmail.com



Introduzione

La malattia parodontale è una patologia multifattoriale ad eziologia batterica e rappresenta ad oggi la sesta malattia più diffusa al mondo.¹ Esistono numerosi fattori di rischio modificabili e non modificabili che influiscono sulla condizione parodontale o predispongono all'insorgenza della stessa tra cui il diabete mellito. Il diabete mellito è una malattia cronica caratterizzata da alterati livelli ematici di insulina e circa 180-200 milioni di persone nel mondo ne sono affette.² La parodontite è definita come la "sesta complicanza" del diabete mellito ed è nota la correlazione bidirezionale tra le due patologie specie se il diabete non è compensato.³ Pazienti con diabete compensato risultano invece sovrapporsi ai pazienti sani in termini di insorgenza o decorso della malattia parodontale.^{4,5} Risulta indispensabile perciò in questa categoria di soggetti ad elevata suscettibilità diluire maggiormente la carica batterica residua sotto-gengivale per ottenere la guarigione riottenendo un equilibrio fra ospite e batteri. La terapia fotodinamica (PDT) come terapia coadiuvante all'ultrasonic debridment (UD) è una delle soluzioni proposte.

La fotodinamica prevede l'inattivazione di cellule, microrganismi o molecole attraverso un laser a luce fredda, una sostanza fotosensibilizzante o cromoforo (cloruro di fenotiazina al 1%) e l'ossigeno.⁶ Il fotosensibilizzante attivato dalla luce ad una determinata lunghezza d'onda (tra i 630 e 700 nm) passa in uno stato ad alta energia (detto stato tripletto) per cui riesce a convertire l'ossigeno in ossigeno singoletto o ROS (specie attiva dell'ossigeno) e altri radicali, che provocano danno ossidativo alle membrane cellulari. Il raggio d'azione dell'ossigeno singoletto è molto ristretto 0,02 micron. Le cellule dei tessuti non vengono colpite perché le loro membrane hanno la stessa carica elettrica positiva del cromoforo; al contrario la membrana cellulare batterica ha carica elettrica negativa quindi essendo poli opposti si attraggono e il cromoforo si deposita sulla membrana batterica.

Obiettivo di questo studio è quello di valutare l'efficacia clinica della terapia fotodinamica associata all'ultrasonic debridment (UD+PDT).

Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto presso la Clinica Odontoiatrica degli Spedali Civili di Brescia.

Disegno dello studio

Lo studio è il progetto pilota di uno studio randomizzato controllato (RCT) in doppio cieco, della durata di 6 mesi ed eseguito in split mouth approvato dal CE Provinciale degli Spedali Civili di Brescia il 07/06/2017 con numero di protocollo 2764. Lo studio è stato eseguito in accordo con la Dichiarazione di Helsinki sulle sperimentazioni che coinvolgono gli esseri umani. Tutti i pazienti sono stati informati della tipologia di studio, dei rischi e dei benefici e hanno firmato il consenso informato.

Reclutamento pazienti

Sono stati arruolati 7 pazienti afferenti al reparto di Parodontologia degli Spedali Civili di Brescia. Sono stati reclutati pazienti affetti da diabete di tipo I o II, di età compresa tra i 35 e i 75 anni, fumatori (massimo 10 sigarette die) o non fumatori, con diagnosi di parodontite cronica in terapia parodontale di supporto con almeno 4 siti con profondità di sondaggio > 4 mm. Sono stati esclusi pazienti che necessitino di profilassi antibiotica per le sedute di igiene orale professionale, pazienti che avevano assunto terapia antibiotica nei 6 mesi precedenti o che assumano farmaci antinfiammatori, immunosoppressivi o anti-coagulanti. Sono stati esclusi inoltre pazienti affetti da malattie sistemiche diverse da quella indagata.

Parametri clinici e sistemici

I parametri clinici registrati a livello di 6 siti per ogni elemento al baseline, a 3 e 6 mesi sono: la profondità di sondaggio (PPD), l'indice di sanguinamento (BOP) e l'indice di placca (PI) come outcome primari, la recessione (REC), le forche e la mobilità come outcome secondari. Ai medesimi tempi sono state registrate inoltre le variazioni di emoglobina glicata e di glicemia.

Procedura clinica

I pazienti selezionati, dopo registrazione dei parametri clinici, sono stati sottoposti ad una sessione di Full Mouth Ultrasonic Debridement: seduta di igiene orale professionale sopra e sottogengivale eseguita at-

traverso la rimozione di biofilm, placca e tartaro con strumentazione meccanica (Piezon 250® EMS, Nyon, Svizzera) senza limite di tempo. Al termine della seduta si è assegnato in modo randomizzato il trattamento con terapia fotodinamica nei settori 1/4 o 2/3. Il trattamento con terapia fotodinamica ha previsto l'applicazione del cromoforo (HELBO® Blue fotosensibilizzatore, Bredent Medical GmbH & Co.KG Senden, Germania) partendo dalla base della tasca in direzione apico coronale (Fig. 1). Trascorsi i 3 minuti necessari per la marcatura dei batteri il cromoforo veniva sciacquato con fisiologica fino all'eliminazione degli eccessi. Il dispositivo laser con puntale dedicato (HELBO® 3D Pocket Probe, Bredent Medical GmbH & Co.KG Senden, Germania) veniva quindi attivato per 10 secondi (Fig. 2) per ogni sito (6 per ogni dente con movimento simile a quello del sondaggio parodontale. Qualora, al termine dell'ultrasonico debridment, eccessivo sanguinamento, che renderebbe inefficace l'applicazione della terapia fotodinamica, la stessa veniva rimandata al giorno seguente. Il paziente veniva infine istruito e motivato all'igiene orale domiciliare attraverso l'utilizzo della tecnica di spazzolamento di Stilmann modificata e scovolini interprossimali dedicati.

I pazienti sono stati richiamati a 4 e 8 settimane dalla terapia per rafforzare l'istruzione e la motivazione all'igiene orale domiciliare.

Il trattamento di igiene orale professionale abbinato o meno a terapia fotodinamica è stato eseguito nuovamente a 3 e 6 mesi, previa registrazione dei parametri clinici e sistemici.



Fig. 1 L'applicazione del cromoforo (HELBO® Blue fotosensibilizzatore, Bredent Medical GmbH & Co.KG Senden, Germania).

Analisi statistica

I dati sono stati analizzati a livello di paziente in seguito ad aggregazione delle misure rilevate a livello di singolo sito. La PPD è stata riassunta come media geometrica, PI come % della presenza di placca nei singoli siti mentre BOP è stata aggregata come somma.

La PPD è stata modellizzata mediante linear mixed model, dopo trasformazione su scala logaritmica, inserendo nel modello come termini fissi l'interazione a tre tra trattamento, tempo e PI. Come fattori casuali (ovvero fattori che si ipotizza possano variare tra pazienti) sono stati considerati il tempo e il trattamento. La BOP è stata modellizzata avvalendosi di un modello generalized linear mixed model, utilizzando la distribuzione di Poisson e inserendo nel modello come offset il numero totale di siti per paziente. In tal modo si modellizza il numero di siti con sanguinamento utilizzando la distribuzione di Poisson, idonea per variabili conteggio, ma ottenendo stime relative alla percentuale di siti con BOP grazie alla presenza di un offset. Anche questo modello ha preso in considerazione l'interazione a tre tra i fattori tempo, trattamento e PI. In tutte le analisi si è considerato un livello di significatività del 5% e i *P*-value e gli IC 95% sono stati corretti per confronti multipli. Le analisi sono state condotte utilizzando il software R (versione 3.3.3)⁷ e il pacchetto lme.^{4,8}



Fig. 2 Dispositivo laser con puntale dedicato (HELBO® 3D Pocket Probe, Bredent Medical GmbH & Co.KG Senden, Germania) veniva quindi attivato per 10 secondi per ogni sito.

Risultati

Tutti i 7 pazienti sono stati monitorati fino ai 6 mesi (Figg 3-5). Le medie geometriche (\pm deviazione standard geometrica) della PPD iniziale (T_0) nel gruppo test era di $2,79 \pm 1,29$ mm, mentre nel gruppo controllo $2,87 \pm 1,37$ mm. A 3 mesi (T_1) i valori di PPD erano rispettivamente $2,33 \pm 1,22$ mm (gruppo test) e $2,47 \pm 1,21$ mm (gruppo controllo). A 6 mesi (T_2) la PPD è $2,10 \pm 1,21$ mm (gruppo test) e $2,21 \pm 1,23$ mm (gruppo controllo). Si è osservato un effetto significativo dell'indice di placca (PI) sia nel ridurre l'effetto del trattamento UD+PDT nel tempo ($P = 0,038$ per T_0 vs T_1 e $0,001$ per T_0 vs T_2), sia nel ridurre la differenza tra i trattamenti, in particolare a breve termine ($P = 0,039$ per T_0 vs T_1 e $0,09$ per T_0 vs T_2). Assumendo

un PI pari a zero (assenza di placca), si ottiene che la riduzione di PPD da T_0 a T_2 è statisticamente significativa in entrambi i gruppi (UD + PDT: $T_0/T_1 = 1,35$ IC 95% $1,18 - 1,56$, $P < 0,001$; UD: $T_0/T_1 = 1,19$ IC 95% $1,04 - 1,37$, $P = 0,013$), mentre tra T_0 e T_1 risulta essere significativa solo nel gruppo UD + PDT (UD + PDT: $T_0/T_1 = 1,24$ IC 95% $1,03 - 1,50$, $P = 0,028$; UD: $T_0/T_1 = 1,06$ IC 95% $0,88 - 1,28$, $P = 0,57$).

Per quanto riguarda l'indice di sanguinamento (BOP) i valori iniziali grezzi (non aggiustati per PI) erano di 34,4% per il gruppo PDT mentre 36,7% per il gruppo controllo. A T_1 i valori erano 11,4% per il gruppo PDT mentre 9,6% per il gruppo controllo. A 6 mesi (T_2) il BOP era 3,6% e 8,0% rispettivamente per gruppo test e di controllo. Aggiustando anche in questo caso ad un valore di PI pari a zero, si osserva



Figg. 3a-c Immagini cliniche iniziali pre trattamento.

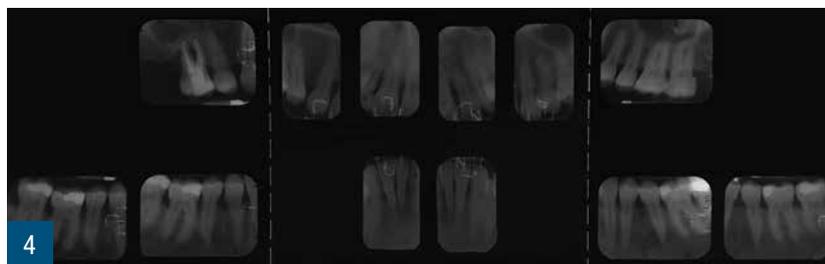


Fig. 4 Status radiografico del paziente.



Figg. 5a-c Immagini cliniche a 6 mesi dal trattamento.

una significativa riduzione della BOP nel tempo per il trattamento test ($T_0/T_1 = 4,17$ IC 95% 1,92 – 9,03, $P < 0,0001$; $T_0/T_2 = 16,0$ IC 95% 4,54 – 56,25, $P < 0,0001$), mentre per il trattamento di controllo la variazione era significativa e di minor intensità, solo al T_1 ($T_0/T_1 = 2,47$ IC 95% 1,16 – 5,26, $P = 0,014$; $T_0/T_2 = 2,62$ IC 95% 0,81 – 8,45, $P = 0,13$). I valori di glicemia e glicata non si sono modificati nel tempo.

Discussione e Conclusioni

Il campione analizzato è troppo esiguo per trarre conclusioni definitive ma i dati preliminari di questo studio pilota sono molto promettenti. I siti trattati con PDT risultano avere maggior riduzione della profondità di sondaggio e minor indice di sanguinamento rispetto ai siti trattati esclusivamente con ultrasuoni, soprattutto per quanto concerne BOP come confermato da altri studi.⁷⁻⁹ I risultati ottenuti sono statisticamente significativi. Valutando ogni singolo caso si nota che si ha maggior differenza tra i due trattamenti in pazienti complianti ovvero quelli che riescono ad ottenere un buon controllo di placca e tartaro sopragengivale. Mediamente nei pazienti poco complianti le differenze tra i due trattamenti si attenuano. Esiste un effetto significativo della placca che tende a ridurre l'effetto tempo: la percentuale di siti con placca porta anche ad attenuarsi della differenza tra i trattamenti. Per quanto concerne la variazione degli indici glicemici non si rilevano modifiche significative tra i vari tempi, questo può essere dovuto al fatto che i pazienti erano già inseriti in terapia di supporto, il lasso di tempo valutato è troppo breve o la modifica degli stessi dipende da una serie di altri fattori, primo tra tutti la dieta. I pazienti non hanno avvertito la scomodità della colorazione delle gengive che se eseguito in maniera precisa e con l'utilizzo di un retrattore per labbra (Optragate, Ivoclar Vivadent, Schaan, Liechtenstein) risulta essere minimale. In ogni caso il colorante scompare completamente dopo qualche ora per effetto dell'autodetersione salivare. La terapia con PDT non risulta essere fastidiosa né dolorosa per il paziente.

I risultati preliminari ottenuti ci hanno permesso di dedurre le seguenti considerazioni:

- la costruzione del disegno in split mouth dell'RCT è ottimale per eliminare il bias della compliance del paziente;

- sono necessari inizialmente controlli ravvicinati per mantenere alto il livello di motivazione o e istruzione;
- potrebbe risultare utile inserire controlli anche tra i 3 e i 6 mesi, almeno per i pazienti con poca compliance.

I risultati di questo studio mostrano l'efficacia della terapia fotodinamica utilizzata come coadiuvante al debridement meccanico in pazienti ad elevata suscettibilità per la malattia parodontale quali i pazienti diabetici.

Questa conclusione risulta importante per individuare le corrette indicazioni nell'utilizzo di un coadiuvante alla terapia meccanica che deve perciò trovare giustificazione in termini di significativi benefit clinici.

Bibliografia

1. Progetto Perio-Medicine. Malattie Parodontali e Malattie Sistemiche. www.SldP.it
2. Zimmer P, Alberti KG, Shaw J. Global and social implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782-787.
3. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:329-334.
4. Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal diseases in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol* 2002;30:182-192.
5. Lim LP, Tay FBK, Sum CF, Thai AC. Relationship between markers of metabolic control and inflammation on severity of periodontal disease in patients with diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1995;80:1194-1202.
6. Gursoy H, Ozcakar-Tomruk C, Tanalp J, Yilmaz S. Photodynamic therapy in dentistry: a literature review. *Clin Oral Investig*. 2013;17:1113-1125.
7. Reza Birang, Mohammad Shahaboui, Sima Kiani, Elham Shadmehr, Narges Naghsh. Effect of Nonsurgical Periodontal Treatment Combined With Diode Laser or Photodynamic Therapy on Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Split-Mouth Clinical Trial. *J Lasers Med Sci* 2015;6:112-119.
8. R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>
9. Bates D, Maechler M, Bolker B, Walker S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *Journal of Statistical Software*. 2015;67:1-48.
10. Christodoulides N, Nikolidakis D, Chondros P, Becker J, Schwarz F, Rössler R et al. Photodynamic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized, controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2008;79:1638-1644.
11. Chondros P, Nikolidakis D, Christodoulides N, Rössler R, Gutknecht N, Sculean N. Photodynamic therapy as adjunct to non-surgical periodontal treatment in patients on periodontal maintenance: a randomized controlled clinical trial. *Lasers Med Sci*. 2009;24:681-688.



Use of photodynamic therapy in diabetic patients with chronic periodontitis: a pilot study

Objectives: evaluate the efficacy of photodynamic therapy (PDT) associated with ultrasonic therapy (UD) in patients with chronic periodontitis and type II diabetes. **Materials and Methods:** 7 diabetic patients who did not require antibiotic prophylaxis with chronic periodontitis were recruited, with at least two residual pockets per dial probing depth (PPD) > 5 mm. UD or UD + PDT treatments were performed in split-mouth and were randomly assigned. The PPD, plaque (PI), bleeding (BOP) and recession (REC) variations were evaluated at 3 and 6 months. **Results:** The reduction of PPD and BOP were statistically significant in the test group (UD + PDT), while REC and PI appeared to be superimposable. **Conclusions:** The sample examined was too small to have definitive conclusions, but this study suggests that PDT can improve periodontal conditions in terms of PPD and BOP reduction when associated with mechanical debridement.

Key words: Photodynamic therapy, Chronic periodontal disease, Diabetes, Periodontal support therapy.