

---

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# **Contribuții la patogeneza complicațiilor orale ale bolii de reflux gastroesofagian, diagnostic și terapie**

---

Doctorand **Asist. Univ. Dr. Picoș Andrei**

---

Conducător de doctorat **Prof. Univ. Dr. Dumitrașcu Dan Lucian**

---

# CUPRINS

## INTRODUCERE

### STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

#### 1. Eroziunea dentară: aspecte de interes general

1.1. Prevalența eroziunii dentare: date statistice

1.2. Etiopatogenia eroziunii dentare

1.3. Prevenția în eroziunea dentară

1.3.1. Indicații pentru profilaxia eroziunii dentare la pacienții cu BRGE

#### 2. Diagnosticul în eroziunea dentară

#### 3. Tratamentul eroziunii dentare în BRGE

3.1. Principii generale de conduită în BRGE refractară

3.2. Tratamentul de menținere sub control în BRGE

### CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

#### 1. Ipoteza de lucru. Obiective

#### 2. Metodologie generală

#### 3. Studiul 1. Studiul asupra corelațiilor dintre BRGE și polimorfismul genelor IL-1A și IL-1B

3.1. Introducere

3.2. Ipoteza de lucru. Obiective

3.3. Material și metodă

3.4. Rezultate

3.5. Discuții

3.6. Concluzii

#### 4. Studiul 2. Analiza cu AFM a modificărilor de suprafață la nivelul țesuturilor dentare dure și a unor materiale compozite și ceramice de uz stomatologic, expuse mediului acid

4.1. Introducere

4.2. Ipoteza de lucru. Obiective

4.3. Material și metodă

4.4. Rezultate

4.5. Discuții

4.6. Concluzii

**5. Studiul 3. Tratamente restauratorii directe și indirecte în eroziunile dentare**

5.1. Introducere

5.2. Ipoteza de lucru. Obiective

5.3. Material și metodă

5.4. Rezultate

5.5. Discuții

5.6. Concluzii

**6. Studiul 4. Eroziunea dentară în boala de reflux gastro-esofagian: systematic review**

6.1. Introducere

6.2. Ipoteza de lucru. Obiective

6.3. Material și metodă

6.4. Rezultate

6.5. Discuții

6.6. Concluzii

**7. Concluzii generale**

**8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei**

**REFERINȚE**

Cuvinte cheie: BRGE, Eroziune dentară, Tratament minim invaziv, genetică, AFM, smalț, dentină.

### **Stadiul actual al cunoașterii.**

Eroziunea dentară (ED) se definește ca pierderea țesuturilor dure dentare printr-un proces chimic fără implicare bacteriană. În ultimii ani, acest mecanism este recunoscut ca o cauză majoră de uzură dentară (UD), atât la copii cât și la adulți. Diagnosticul diferențial cu alte mecanisme ale UD este uneori dificil, dată fiind intricarea, în general, cu leziuni de atriție, abfracție, abrazie; el se face în special pe baza aspectului specific și al localizării leziunilor.

Acțiunea nocivă a sucului gastric la pacienții cu BRGE se datorează nu numai acidului clorhidric din compoziție ci și a conținutului de enzime și acizi biliari care favorizează eroziunea mai ales la nivelul dentinei. Din acest motiv BRGE este periculos pentru integritatea dinților cu care sucii gastrici vine în contact în timpul refluxului, cu toate că 40% din pacienții afectați nu au simptomatologie. Refluxul nocturn în timpul somnului are o repartiție asimetrică a leziunilor erozive dentare după Lussi.

Etiologia ED este plurifactorială, fiind implicați atât factori exogeni cât și endogeni. În majoritatea cazurilor aceștia acționează în asociere, dar pot acționa și în mod izolat. Efectul acizilor asupra țesuturilor dure dentare produce pierderi progresive și ireversibile. Chiar dacă factorul etiologic intrinsec este depistat, acțiunea lui se cumulează cu cea a factorilor extrinseci, în majoritate alimentari. Sunt frecvent implicați acizii citric, malic și fosforic. De aceea este importantă corectarea dietei pacienților și mai ales controlul consumului de băuturi acide carbogazoase. Apariția leziunilor erozive este condiționată de contactul direct al acizilor cu suprafețele dentare, de mai multe ori săptămânal, pe o perioadă de timp îndelungată (aproximativ 1-2 ani).

Managementul prevenției eroziunilor dentare are ca scop reducerea simptomelor dureroase, a tulburărilor funcționale asociate și stoparea avansării leziunilor distructive dentare. Până în acest moment nu este complet elucidată predispoziția genetică pentru dezvoltarea BRGE, fapt care ar permite o bună strategie de prevenție.

În cazul pacienților cu ED și diagnostic de BRGE, tratamentul ED se face concomitent cu cel al bolii cauzatoare, în colaborare cu specialistul gastro-enterolog. În acest mod avem certitudinea menținerii în timp a rezultatelor tratamentului restaurator. Atitudinea terapeutică este diferențiată după criteriul gradului de avansare al eroziunii. Pentru etapele incipiente și medii ale ED, tratamentul ales poate respecta conceptul modern minim invaziv, așa cum este prezentat în studiul 3 al acestei teze. Reconstrucțiile coronare pot fi directe utilizând materiale compozite. În cazurile cu modificări estetice mai importante se indică metoda de protezare indirectă prin fațetare ceramică, rezultatele fiind mult mai fiabile din considerente estetice.

Pentru cazurile de ED avansate opțiunea terapeutică trebuie aleasă după o atentă investigare a țesuturilor dentare dure restante și, în funcție de calitatea și cantitatea lor, poate fi o variantă terapeutică minim invazivă sau clasică.

În situația clinică cu ED avansate și opțiunea pentru tratament minim invaziv, etapele de tratament sunt mai complexe, costul tratamentului fiind mult superior variantei terapeutice clasice. Avantajele acestei opțiuni se regăsesc în rezultatele estetice, conservarea structurilor dentare restante și a vitalității pulpare. Acest nou concept

soluționează cazurile prin fațete, onlay-uri și coroane ceramice, combinându-le, la anumite tehnici, cu materialele compozite (metoda sandwich de reconstituire coronară). Acest concept minim invaziv exploatează bună aderență a anumitor materiale de cimentare recomandate pentru interfața dinte/proteză fixă.

### **Ipoteza de lucru. Obiective.**

Am înțeles de la început că obținerea unor rezultate palpabile, cu aplicare practică, se poate realiza numai printr-o strânsă colaborare interdisciplinară reușind să fac o punte între medicina dentară și specialiștii gastroenterologi, scopul nostru comun fiind tratamentul eficient și înțelegerea aprofundată a cauzelor care determină apariția BRGE și a complicațiilor ei. Acești pacienți prezintă deseori afectarea unor funcții ale ADM : estetica, fonetica, masticția și autoîntreținerea, pacienții necesitând ajutor din partea ambelor specialități pentru a putea beneficia de tratament și pentru a preveni și menține rezultatele tratamentelor eroziunilor dentare provocate de boală.

1) În scopul prevenției BRGE mi-am propus realizarea unui studiu genetic care poate confirma sau infirma printr-o analiză de laborator, dacă un pacient cu anumite caracteristici genetice, prezintă grad de risc crescut de a dezvolta boala.

2) Referitor la acțiunea erozivă a sucului gastric în cavitatea orală, ne-am propus un alt studiu care urmărește gradul de afectare în timp, sub acțiunea pH-ului scăzut, a smalțului și dentinei de la nivelul coroanelor dentare, cât și al materialelor ceramice și a materialelor compozite folosite în tratamentele restauratoare dentare la pacienții cu ED.

3) Al treilea studiu propune realizarea tratamentului leziunilor erozive dentare la pacienții diagnosticați cu BRGE, prin metode moderne experimentale, minim invazive, utilizând materiale ceramice și compozite.

Înainte de a începe activitatea de cercetare am realizat un review sistematic cu tema ED în BRGE intitulat "Dental erosion in gastro-esophageal reflux disease. A systematic review.", după analiza articolelor din acest domeniu de specialitate în perioada 2007 până în 2018. Am urmărit aspecte legate de incidența ED la tineri și adulți, cu și fără BRGE, metodele moderne de investigare și tratament ale ambelor afecțiuni. Dintre cele 273 de articole analizate, am ales 10, care corespundeau criteriilor de selectare prezentate în studiul numărul 4.

### **Metodologie generală**

Studiile din prezenta teză au fost realizate în cadrul Universității de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu din Cluj Napoca, prin colaborare cu Clinica Medicală II, Clinica de Pediatrie II, Catedra de Prevenție în Medicină Dentară, Catedra de Biologie Celulară, Facultatea de Chimie și în cabinete private de la Clinica Picoș. Desfășurarea studiilor a fost coordonată de către Prof. Dr. Dan Dumitrașcu și Prof. Dr. Mândra Badea, cu acceptul comisiei de etică. Înaintea începerii studiilor clinice am obținut avizul Comisiei de etică a UMF Iuliu Hațieganu, privind desfășurarea studiilor și managementul probelor biologice. Pacienții care prezentau simptomatologie BRGE, au fost diagnosticați prin endoscopie în Clinica Medicală II.

Pacienților incluși în studiul genetic efectuat în colaborare cu Conf. Dr. Romana Vulturar, li s-a recoltat sânge în eprubete cu EDTA la Clinica Medicală II. Obiectivul major a fost identificarea unor particularități genetice legate de polimorfismul unor gene la pacienții cu BRGE în scopul evaluării precoce a unui grad ridicat de risc privind apariția BRGE. Analiza genetică și interpretarea rezultatelor a fost realizată de către Conf. Dr. Romana Vulturar, iar interpretarea statistică a rezultatelor s-a făcut de către Prof. Dr. Ioana Chiorean.

Un alt studiu constă în aplicarea unor tratamente minim invazive pacienților diagnosticați BRGE care prezentau eroziuni dentare. Pacienții care prezentau ED și necesitau tratamente protetice restaurative, au fost tratați conform conceptului modern minim invaziv. Acesta presupune minimalizarea preparațiilor dentare prin aplicarea unor tehnici adezive de restaurare, ceramice sau compozite, și restaurarea breșelor edentate fără șlefuire dentară, prin protezare supraimplantară atunci când este posibil.

Analiza microscopică de forță atomică și interpretarea rezultatelor a fost realizată de către Dr. Ing. Ioan Petean, în scopul identificării modificărilor care apar după expunerea în mediu acid, la nivelul suprafețelor dentare și a materialelor de reconstrucție directă și indirectă utilizate în tratamentul eroziunilor dentare la pacienții cu BRGE.

## **Studiul 1. Studiul asupra corelațiilor dintre BRGE și polimorfismul genelor IL-1A și IL-1B**

În literatură apar asocieri între prezența anumitor polimorfisme genetice și BRGE. Pornind de la aceste idei ne-am propus să investigăm dacă pacienții cu BRGE luați în studiul prezent, prezintă anumite aspecte genetice comune care îi diferențiază de pacienții sănătoși din lotul martorilor. Confirmarea unei astfel de asocieri ar permite o prevenție mai eficientă a BRGE și implicit a ED la acești pacienți cu grad crescut de risc. Mi-am propus de asemenea găsirea corelațiilor între BRGE și esofagită, BEWE, genotipuri, consumul de citrice și băuturi carbogazoase.

Pacienții incluși în acest studiu au fost împărțiți în două loturi: lotul 1 cuprinde 27 de pacienți diagnosticați cu BRGE în Clinica Medicală II și Pediatrie II din Cluj Napoca, confirmată prin metoda endoscopică, și lotul 2 cuprinde 26 de martori care nu prezintă BRGE, însumând un total de 53 pacienți examinați. Cercetarea prezintă a evaluat potențialele corelații între rezultatele genotipurilor variantelor IL-1A și IL-1B (rs16944 și rs1143634), respectiv IL-1RN la pacienți cu BRGE, care au prezentat sau nu ED. Partea de genetică moleculară a celor 4 loci a urmărit identificarea polimorfismelor de tip "single nucleotide polymorphism- SNPs" la nivelul: IL-1A -889C/T (rs1800587), IL-1B -511C/T (rs16944), IL-1B -3953C/T (rs1143634) și respectiv IL-1RN (unde variantele identificate mai frecvent sunt notate de tip 1/1, 1/2 sau 2/2). În plus s-a analizat statistic asocierea BRGE cu polimorfismele evidențiate.

Corelația dintre BRGE și indicele BEWE confirmă faptul că țesuturile dure dentare sunt afectate de eroziuni în condițiile expunerii la mediul acid al cavității orale. Valorile medii ale scorului BEWE găsite în studiul din cadrul cercetării doctorale prezente la pacienții cu BRGE a fost 11,25, fiind aproape de valoarea medie calculată de Lussi; aceste valori reprezintă mai mult decât dublul scorului BEWE mediu găsit la pacienții sănătoși cu valoarea scorului BEWE egal 4,69. Studiul genetic efectuat de Holla confirmă o predispoziție ereditară la BRGE. Conform mai multor studii s-a constatat că pacienții care prezintă eroziuni dentare la vârste mici au șanse mai mari de a fi afectați de eroziuni dentare la vârsta adultă.

Depistarea precoce a prezenței genotipului RS 16944 a genei IL-1B poate atrage atenția medicului asupra riscului crescut de apariție a BRGE. Acești subiecți pot fi monitorizați atent prin controale periodice în scopul depistării simptomelor de BRGE. Controalele stomatologice vor fi de asemenea făcute cu această ocazie pentru a depista eventuale eroziuni dentare. Persoanele respective pot fi consiliate asupra respectării unui stil de viață echilibrat și asupra regimului alimentar. Aceste posibilități de depistare precoce pot determina o reducere a prețurilor de cost ale tratamentului pentru BRGE și ED comparativ cu costurile acestuia după instalarea bolii și apariția complicațiilor dentare.

## **Studiul 2. Analiza cu AFM a modificărilor de suprafață la nivelul țesuturilor dentare dure și a unor materiale compozite și ceramice de uz stomatologic, expuse mediului acid**

Microscopia de forță atomică diferă de microscopia clasică prin redarea 3D a suprafeței studiate. Prețul de cost ridicat al aparatului, face ca numărul centrelor de cercetare care-l dețin să fie redus, și implicit numărul studiilor realizate în acest domeniu este mic. Având în vedere modificările tisulare pe care acidul gastric le produce la nivelul suprafețelor dentare atunci când ajunge în contact direct cu acestea, ne-am propus să analizăm modificările fizice și evoluția lor.

Am ales pentru includerea în studiu, suprafețele dentare atacate de eroziunea acidă în mediul oral, respectiv smalțul și dentină. Am decis să studiez și comportamentul materialelor ceramice și compozite folosite astăzi în tratamentele protetice de restaurare a leziunilor erozive. S-au pregătit 4 suprafețe dentare și 4 suprafețe de smalț, sub forma unui paralelipiped cu latura de 5 mm și o grosime de 1 mm, frezate cu discul, de la nivelul a 8 incisivi centrali extrași care nu au prezentat semne de eroziune. Cele 4 suprafețe de ceramica Emax IPS, una dintre cele mai frecvent utilizate în fațetele dentare ceramice, au fost realizate în laboratorul de tehnică dentară, având forma pătrată cu latura de 5 mm și grosime de 1 mm.

Am examinat cu AFM toate suprafețele imersate în mediul acid la 24 de ore, 120 de ore și 240 de ore. Am ales aceste intervale de expunere echivalente unui an, a cinci ani și a zece ani de expunere a materialelor protetice și

a țesuturilor dure dentare la un pH acid oral timp de 15 minute similar unui episod de reflux gastro-esofagian (capacitatea de tamponare salivară restabilește pH-ul normal în aproximativ 15 minute după o scădere bruscă la un pH acid). Am ales frecvența de 2 episoade de reflux gastro-esofagian pe săptămână, aceasta fiind valoarea prag utilizată în multe studii de specialitate privind frecvența episoadelor de reflux la pacienții cu BRGE.

Sumarizând aspectele evidențiate la nivel micro și nonostructural putem conchide că degradarea suprafeței dentinei este un proces care pornește la nivel nanostructural prin eliminarea progresivă a cristalitelor de HAP din suprafață care influențează repede și microstructura acesteia. Remarcăm o rezistență mai redusă a dentinei la atacul acid și la o degradare mai ridicată a suprafeței comparativ cu smalțul dentar.

Analizând rezultatele obținute prin AFM observăm că ambele materiale studiate, cel ceramic și cel compozit, își mențin foarte bine morfologia și dimensiunile pe parcursul atacului acid dovedind o foarte bună rezistență. Este greu a decela între aceste două materiale care este mai potrivit în alegerea terapeutică, deoarece ambele se comportă foarte bine în condițiile date.

### **Studiul 3. Tratamente restauratorii directe și indirecte în eroziunile dentare**

Atitudinea terapeutică diferă în funcție de gradul de avansare a leziunilor erozive. Tratamentul stomatologic va lua în considerare etiologia intrinsecă sau extrinsecă a leziunilor și va institui, după caz, măsuri pentru a elimina factorii etiologici și atenua evoluția uzurii dentare patologice. Rezultatele nu pot fi fiabile fără intervenția terapeutică a gastro-enterologului în cazul ED endogene din BRGE, care va prescrie medicația necesară pentru a suprima puseele de reflux.

Mi-am propus în acest studiu prezentarea unor tratamente minim invaziv moderne la cazuri cu ED, care permit reconstrucției dentare fără îndepărtarea țesuturilor sănătoase, utilizând materiale ceramice și compozite utilizând adeziunea colajelor cu cimenturi rășină de ultimă generație. Obiectivul major este acela de a observa comportamentul acestora timp de 3 ani, și de a face o comparație cu metodele clasice, rezistente în timp dar cu sacrificii semnificative de țesut dentar dur sănătos, care ajunge frecvent la devitalizarea dinților în scop protetic, și de asemenea cu estetica inferioară.

Pacienții selectați, în număr de 10, au fost aleși pe baza diagnosticului de BRGE și au prezentat leziuni erozive dentare specifice sau edentații parțiale. Evaluarea eroziunilor dentare s-a făcut prin calcularea indicelui BEWE. Cinci pacienți au prezentat pierderi tisulare care au putut fi tratate prin metode noi, minim invazive, utilizând materiale ceramice și compozite. Restul pacienților, care prezentau uzuri dentare avansate ce exclud metodele terapeutice minim invazive, au fost tratați prin metodele clasice de realizare a unor proteze parțiale fixe metalo-ceramice care a necesitat uneori și devitalizarea dinților retentori. Există programe digitale care pun la dispoziția clinicianului diferite tipuri de morfologie dentară pentru o alegere optimă care să refacă individualizat armonia facială. Unul dintre acestea este Digital Smile Design, pe care l-am aplicat în rezolvarea cazurilor estetice.

Cazurile tratate au rezultate bune atât din punct de vedere estetic cât și funcțional. Pentru siguranța succesului terapeutic și menținerea lui este extrem de importantă documentarea completă a cazurilor și urmărirea lor post-terapeutică, prin controale periodice la intervale de timp individualizate și pe termen îndelungat. Utilizarea materialelor compozite și ceramice prin tehnici adezive minim invazive, în locul materialelor metalo-ceramice, s-a dovedit a fi un succes, atât datorită respectului față de țesuturile dure dentare sănătoase restante cât și a calității estetice și reducerii disconfortului psihic prin ședinte de lucru mai puțin laborioase și mai scurte.

Lucrările integral ceramice cimentate conform protocolului cu cimenturi rășină, nu au prezentat accidente post-terapeutice pe perioada studiului, spre deosebire de lucrările metalo-ceramice, la care am constatat un accident mecanic prin desprinderea unui fragment ceramic de pe infrastructura metalică. Aceasta susține ideea că aderența la nivelul interfeței ceramică-dinte, este mai puternică decât cea existentă la interfața ceramică-aliaj metalic<sup>11</sup>.

Tratamentele minim invazive au un preț superior tratamentelor clasice, dar păstrează vitalitatea dinților și asigură o menținere superioară a componentelor ADM, aspect extrem de important, mai ales la tineri.

Cercetarea prezentă susține faptul că materialele compozite au o rezistență mai redusă la uzură comparativ cu masele ceramice, dar ambele variante de tratament sunt considerate corecte pentru restaurarea funcțiilor ADM afectate de ED.

#### **Studiul 4. Eroziunea dentară în boala de reflux gastro-esofagian: systematic review**

Am realizat un sistematic review cu scopul de a analiza publicațiile din ultimii zece ani care fac legătura între ED și BRGE pentru a avea o imagine mai complexă asupra acestui subiect și de a observa diferențele privind gradul de risc și frecvența eroziunii dentare dintre pacienții diagnosticați cu BRGE și pacienții fără această patologie.

Baza de date cuprinde 273 de articole selecționate prin utilizarea cuvintelor cheie precizate anterior. Au fost reținute 10 papers care corespundeau criteriilor de includere în acest review. În cele 10 studii au fost incluși 7289 de pacienți.

Review-ul sistematic pe care l-am efectuat a găsit 10 articole care descriu asocierea dintre BRGE și ED în ultimul deceniu. Comparat cu systematic review-ul realizat de Jaeggi T. și Lussi A în anul 2014, în care prevalența ED la adulți variază între 7% și 100%, valorile medii găsite de mine fiind între 10,6% și 42%. În ambele studii ED fiind mai des întâlnită la bărbați decât la femei.

În ultimii ani numeroase publicații de renume în specialitatea medicinei dentare au alocat deosebită atenție diagnosticării, prevenției și tratamentului eroziunii dentare asociate bolii de reflux gastro-esofagian (BRGE), arătând o legătură între acestea, considerând ED o comorbiditate a BRGE. Prevalența leziunilor erozive dentare este crescută în special pe suprafața palatinală maxilară și cea linguală mandibulară, zonele cele mai expuse refluxului gastric.

Există și autori în schimb care nu sunt de acord cu această legătură, mai ales în cazul copiilor.

Asocierea ED/BRGE este evidentă la cele 6 studii unde media frecvenței DE la pacienții cu BRGE are valoare dublă comparativ cu pacienții non BRGE.

Eroziunea dentară se asociază constant cu BRGE, chiar dacă valorile incidenței sunt variabile și uneori diferențele sunt mari între autorii studiilor.

#### **Concluzii generale**

Studiile actuale găsesc o asociere constantă a ED cu BRGE chiar dacă valorile incidenței sunt variabile și uneori diferențele sunt mari între autorii studiilor.

Majoritatea autorilor sunt de acord că prezența leziunilor erozive la dentiția temporară prefigurează un risc mai mare de apariție a eroziunilor la dentiția permanentă.

Metoda de diagnosticare genetică a BRGE poate preceda metoda de investigare prin endoscopie și poate fi utilă în predictibilitatea BRGE.

Evaluarea genetică aduce informații utile pentru cazurile persoanelor cu predispoziție genetică la BRGE, care în acest mod vor putea fi monitorizate în timp util.

Există corelație semnificativă între BRGE și IL-1B(rs16944), acest polimorfism fiind un moderator semnificativ în relația dintre BRGE și esofagită.

Diferențele dintre scorul BEWE la pacienții cu BRGE și cei fără această patologie este semnificativă și atrage atenția asupra riscului crescut de evoluție al leziunilor dentare erozive al acestor bolnavi. Există corelație semnificativă între BRGE și BEWE, cât și între BRGE și esofagită.

Analizele AFM arată că refluxul gastro – esofagian are efect devastator asupra morfologiei și rugozității suprafeței între agentului eroziv acid și dinte este mai important decât aciditatea pH-ului.

Ceramica și compozitul dentar investigate în acest studiu prezintă o rezistență bună la agresiune chimică cauzată de refluxul gastroesofagian în cavitatea bucală menținându-și forma și dimensiunile constante precum și rugozitatea suprafeței în bune condiții chiar și după 10 ani de atac acid.

Comportamentul față de atacul acid asupra compozitului ar fi mai stabil în timp conform acestui studiu decât comportamentul ceramicii sub aspectul rugozității. Nu trebuie să neglijăm însă, faptul că la nivelul cavității orale, în timpul actului masticator, intervin forțe mecanice care au însă un efect de uzură mai important asupra compozitelor comparativ cu masele ceramice.

Materialele compozite prezintă o structură poroasă care determină o aderență crescută a plăcii bacteriene, chiar dacă suprafața lor este foarte bine finisată și lustruită. Materialele ceramice fiind glazurate nu prezintă această porozitate motiv pentru care aderența plăcii bacteriene pe suprafața acesteia este redusă.

Comportamentul materialelor protetice relevat de studiul nostru indică materialele compozite pentru restaurarea coronară directă a dinților erodați. Într-o cercetare prealabilă asupra comportamentului cimenturilor în



mediu acid am constatat că glassionomerii nu sunt la fel de rezistenți atacului acid comparativ cu cimenturile rasiță, de aceea sunt contraindicate la pacienții cu eroziuni dentare.

Materialele compozite au o rezistență mai redusă la uzură comparativ cu masele ceramice, dar ambele variante de tratament sunt considerate corecte pentru restaurarea funcțiilor ADM afectate de ED.

Gradul de satisfacție al pacienților tratați minim invaziv cu lucrări integral ceramice a fost mai ridicat decât în cazul pacienților tratați cu lucrări metalo-ceramice. Menționez că pacienții tratați minim invaziv, prezentau o ocluzie funcțională, aceasta asigurând premisele necesare unei bune mențineri în timp a rezultatelor terapeutice.

Rezultatele obținute arată o calitate a joncțiunii dento-protetice la lucrările integral ceramice, superioară celei obținute la lucrările metalo-ceramice, care au prezentat ușoare infiltrații marginale și retracții gingivale, după finalizarea tratamentului protetic.

Lucrările metalo-ceramice sunt mai expuse accidentelor mecanice decât lucrările integral ceramice care au fost cimentate cu respectarea protocolului standard.

Buna stabilitate a lucrărilor se datorează cimenturilor rasiță moderne, care permit o bună adeziune între suprafețele dentare și materialele ceramice sau compozite, prin formarea stratului hibrid, care la nivel microscopic arată ca o rețea tridimensională care penetrează structura dentară.

Utilizarea ceramicii integrale și a materialelor compozite asigură o estetică naturală, superioară protezelor unitare sau parțiale fixe metalo-ceramice convenționale și elimină trauma psihică legată de intervențiile protetice numeroase laborioase și obositoare.

Eroziunea dentară se asociază constant cu BRGE, chiar dacă valorile incidenței sunt variabile și uneori diferențele sunt mari între autorii studiilor.

Prezența leziunilor erozive la dentiția temporară prefigurează un risc mai mare de apariție a eroziunilor la dentiția permanentă.

Prezența factorilor etiologici intrinseci, ca BRGE, este importantă în apariția și evoluția eroziunii dentare și este considerată în prezent o comorbiditate.

---

ABSTRACT OF THE DOCTORAL THESIS

# **Contributions to the pathogenesis of oral complications in gastroesophageal reflux disease, diagnosis and therapy**

---

Doctoral candidate **Instructor Dr. Picoş Andrei**

---

Doctoral supervisor **Prof. Dr. Dumitraşcu Dan Lucian**

---

# CONTENTS

## INTRODUCTION

## CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

### 1. Dental erosion: aspects of general interest

1.1. Prevalence of dental erosion: statistical data

1.2. Etiopathogenesis of dental erosion

1.3. Prevention of dental erosion

1.3.1. Indications for the prophylaxis of dental erosion in patients with GERD

### 2. Diagnosis of dental erosion

### 3. Treatment of dental erosion in GERD

3.1. General principles for the approach of refractory GERD

3.2. Treatment for controlling GERD

## PERSONAL CONTRIBUTION

### 1. Hypothesis. Objectives

### 2. General methodology

### 3. Study 1. Study of the correlations between GERD and IL-1A and IL-1B gene polymorphisms

3.1. Introduction

3.2. Hypothesis. Objectives

3.3. Material and method

3.4. Results

3.5. Discussions

3.6. Conclusions

### 4. Study 2. AFM analysis of changes in dental hard tissue surfaces and some composite and ceramic materials for dental use, exposed to an acidic environment

4.1. Introduction

4.2. Hypothesis. Objectives

4.3. Material and method

4.4. Results

4.5. Discussions

4.6. Conclusions

**5. Study 3. Direct and indirect restorative treatments in dental erosion**

5.1. Introduction

5.2. Hypothesis. Objectives

5.3. Material and method

5.4. Results

5.5. Discussions

5.6. Conclusions

**6. Study 4. Dental erosion in gastroesophageal reflux disease: a systematic review**

6.1. Introduction

6.2. Hypothesis. Objectives

6.3. Material and method

6.4. Results

6.5. Discussions

6.6. Conclusions

**7. General conclusions**

**8. Originality and innovative contributions of the thesis**

**REFERENCES**

Key words: GERD, dental erosion, minimally invasive treatment, genetics, AFM, enamel, dentin

### **Current state of knowledge**

Dental erosion (DE) is defined as loss of dental hard tissue through a chemical process without bacterial involvement. Over the past years, this mechanism has been recognized as a major cause of tooth wear (TW) in both children and adults. Differential diagnosis with other mechanisms of TW is sometimes difficult, given the general interrelation with attrition, abfraction, abrasion lesions; it can be mainly established based on the specific aspect and the location of the lesions.

The harmful action of the gastric juice in patients with GERD is due not only to the hydrochloric acid in its composition, but also to the enzyme and bile acid content that favors erosion, particularly of dentin. This is why GERD poses a threat to the integrity of the teeth that come into contact with the gastric juice during reflux, although 40% of the affected patients have no symptoms. Nocturnal reflux during sleep has an uneven distribution of dental erosion lesions according to Lussi.

The etiology of DE is multifactorial, involving both exogenous and endogenous factors. In the majority of the cases, these act in conjunction, but their action can also be isolated. The effect of acids on dental hard tissues induces progressive and irreversible losses. Even if the intrinsic etiological factor is detected, its action adds to that of extrinsic, mostly dietary factors. Citric, malic and phosphoric acids are frequently implicated. This is why it is important to correct the patients' diet and especially to control acidic carbonated beverage consumption. The development of erosive lesions is conditioned by direct contact of acids with dental surfaces, several times a week, over a long time period (about 1-2 years).

The management of dental erosion prevention is aimed at reducing pain symptoms, associated functional disorders, and at stopping the progression of destructive dental lesions. So far, a complete understanding of the genetic predisposition to develop GERD, which would allow a good prevention strategy, has not been achieved.

In the case of patients with DE and a diagnosis of GERD, DE is treated concomitantly with the causative disease, through collaboration with the gastroenterologist. This guarantees the long-term maintenance of the results of the restorative treatment. The therapeutic approach is differentiated according to the degree of progression of the erosion. For early and moderately advanced stages of DE, the chosen treatment can respect the modern minimally invasive concept, as presented in study 3 of this thesis. Crown restorations can be direct, using composite materials. In cases with more extensive aesthetic changes, the indirect restoration method by ceramic veneering is indicated, the results being much more aesthetically reliable.

For advanced DE cases, the therapeutic option should be chosen after a careful investigation of residual dental hard tissues and, depending on their quality and quantity, the minimally invasive or the classical therapeutic variant can be decided.

In the clinical situation of advanced DE with minimally invasive treatment, the stages of therapy are more complex, the cost of treatment being higher than that of the classical variant. The advantages of this option are the aesthetic outcome, the preservation of residual dental structures and pulp vitality. This new concept uses veneers,

ceramic onlays and crowns, combining them, in certain techniques, with composite materials (the sandwich method for crown restoration). This minimally invasive concept uses the good adhesion of certain cementing materials recommended for the tooth/fixed denture interface.

### **Hypothesis. Objectives**

We understood from the beginning that obtaining palpable results, with practical application, could only be achieved by a close interdisciplinary collaboration. We managed to build a bridge between dental medicine and gastroenterology specialists, our common purpose being an effective treatment and a good understanding of the causes of GERD and its complications. These patients often have impaired dento-maxillary functions: aesthetic appearance, phonation, mastication and self-care, and need help from both specialties in order to benefit from treatment and to prevent and maintain the results of the treatments of dental erosion caused by the disease.

1) For the purpose of GERD prevention, we aimed to conduct a genetic study to confirm or infirm, through a laboratory analysis, whether a patient with certain genetic characteristics has an increased risk to develop the disease.

2) Regarding the erosive action of the gastric juice in the oral cavity, we aimed to perform another study monitoring the degree of involvement in time, under the action of low pH, of enamel and dentin in dental crowns, as well as of ceramic and composite materials used for dental restorations in patients with DE.

3) The third study proposes the treatment of dental erosion lesions in patients diagnosed with GERD by modern, minimally invasive experimental methods, using ceramic and composite materials.

Before starting the research, we conducted a systematic review on DE in GERD entitled “Dental erosion in gastro-esophageal reflux disease. A systematic review”, after an analysis of articles in this specialty from 2007 to 2018. We monitored aspects related to the incidence of DE in young and adult subjects with and without GERD, and to modern investigation and treatment methods for both disorders. Of the 273 articles analyzed, we chose 10, which corresponded to the selection criteria presented in study number 4.

### **General methodology**

The studies of the present thesis were conducted at “Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy in Cluj-Napoca, in collaboration with the Medical Clinic II, Pediatric Clinic II, Department of Prevention in Dental Medicine, Department of Cell Biology, Faculty of Chemistry, and private practices of the Picoș Clinic. The studies were performed under the supervision of Prof. Dr. Dan Dumitrașcu and Prof. Dr. Mândra Badea, with the approval of the Ethics Committee. Before starting the clinical studies, we obtained the approval of the Ethics Committee of “Iuliu Hațieganu” UMPH regarding the carrying out of the studies and the management of biological samples. Patients with GERD symptoms were diagnosed by endoscopy in the Medical Clinic II.

From the patients included in the genetic study conducted in collaboration with Assoc. Prof. Dr. Romana Vulturar, blood was collected in EDTA test tubes at the Medical Clinic II. The major objective was to identify some genetic particularities related to gene polymorphism in patients with GERD, for the early evaluation of high risk for GERD. Genetic analysis and interpretation of results were performed by Assoc. Prof. Dr. Romana Vulturar, and statistical interpretation of results was carried out by Prof. Dr. Ioana Chiorean.

Another study consisted of the application of minimally invasive treatments to patients diagnosed with GERD who presented dental erosion. Patients with DE who required restorative prosthetic treatment were treated according to the modern minimally invasive concept. This involves minimization of dental preparations by using ceramic or composite adhesive restorative techniques and restoration of edentulous gaps without dental polishing, by implant-supported dentures when possible.

Atomic force microscopy analysis and interpretation of results were performed by Dr. Eng. Ioan Petean, in order to identify the changes occurring after exposure to an acidic environment in tooth surfaces and direct and indirect restorative materials used for the treatment of dental erosion in patients with GERD.

## **Study 1. Study of the correlations between GERD and IL-1A and IL-1B gene polymorphisms**

In the literature, associations between the presence of certain genetic polymorphisms and GERD are reported. Starting from this idea, we aimed to investigate whether the GERD patients included in the current study showed common genetic aspects differentiating them from the healthy patients in the control group. The confirmation of such an association would allow more effective prevention of GERD and implicitly of DE in these patients at high risk.

We also aimed to find correlations between GERD and esophagitis, BEWE, genotypes, consumption of citrus fruit and carbonated beverages.

The patients included in this study were assigned to two groups: group 1, comprising 27 patients diagnosed with GERD endoscopically confirmed at the Medical Clinic II and Pediatric Clinic II Cluj-Napoca, and group 2, consisting of 26 controls without GERD, in total 53 patients examined. The current research evaluated potential correlations between the results of IL-1A, IL-1B (rs16944 and rs1143634), and IL-1RN variant genotyping in patients with GERD, with or without DE. The molecular genetic analysis of the 4 loci was aimed at identifying single nucleotide polymorphisms – SNPs in: IL-1A-889C/T (rs1800587), IL-1B-511C/T (rs16944), IL-1B-3953C/T (rs1143634) and IL-1RN (where the more frequently identified variants were noted with 1/1, 1/2 or 2/2). In addition, the association of GERD with the evidenced polymorphisms was statistically analyzed.

The correlation between GERD and the BEWE index confirms the fact that dental hard tissues are affected by erosion under conditions of oral cavity exposure to an acidic environment. The mean BEWE score value found in the GERD patients included in our study was 11.25, being close to the mean value calculated by Lussi; this value was over two times higher than the mean BEWE score found in healthy patients, 4.69. The genetic study conducted by Holla confirms a hereditary predisposition to GERD. According to a number of studies, patients who have dental erosion at young ages are more likely to be affected by dental erosion at adult age.

Early detection of the RS 16944 genotype of the IL-1B gene may draw attention to an increased risk to develop GERD. These subjects can be carefully monitored by periodic follow-up in order to detect GERD symptoms. Dental check-ups will also be performed on this occasion to detect potential dental erosion. The persons concerned can be counseled to adopt a balanced lifestyle and diet. Early detection may allow a reduction in the costs of treatment for GERD and DE compared to its costs after the development of the disease as well as dental complications.

## **Study 2. AFM analysis of changes in dental hard tissue surfaces and some composite and ceramic materials for dental use, exposed to an acidic environment**

Atomic force microscopy differs from classical microscopy by the 3D characterization of the studied surface. Due to the high cost of equipment, there are few research centers that possess it and implicitly, the number of studies conducted in this field is small. Given the tissue changes that the gastric juice induces in dental surfaces when coming into direct contact with these, we aimed to analyze physical changes and their evolution.

We chose for this study the tooth surfaces affected by acid erosion in the oral environment, i.e. enamel and dentin. We also decided to study the behavior of ceramic and composite materials currently used in prosthetic restorative treatments of erosive lesions. Four dentin surfaces and 4 enamel surfaces were prepared, in the form of a parallelepiped with a 5 mm side length and 1 mm thickness, drilled with a disc, from 8 extracted central incisors without any signs of erosion. The 4 IPS Emax ceramic surfaces, among the most frequently used in dental ceramic veneering, were prepared in the dental laboratory, and had a square shape, with a 5 mm side length and 1 mm thickness.

We examined by AFM all surfaces immersed in an acidic environment at 24 hours, 120 hours and 240 hours. We chose these exposure periods equivalent to one year, five years and ten years of exposure of prosthetic materials and dental hard tissues to an acidic oral pH for 15 minutes, similarly to a gastroesophageal reflux episode (the salivary buffering capacity restores normal pH in about 15 minutes after a sudden decrease to an acidic pH). We chose a frequency of 2 gastroesophageal reflux episodes per week, which is the threshold value used by many literature studies for the frequency of reflux episodes in patients with GERD.

By summarizing the aspects evidenced at micro- and nanostructural level, it can be concluded that the degradation of the dentin surface is a process that starts at nanostructural level by the progressive elimination of HAP crystallites from

the surface, which rapidly influences its microstructure as well. A lower resistance of dentin to acid attack and a more pronounced degradation of the surface compared to tooth enamel can be observed.

An analysis of the results obtained by AFM shows that both studied materials, ceramic and composite, maintain their morphology and dimensions during acid attack, demonstrating very good resistance. It is difficult to decide which of these two materials is more appropriate for the therapeutic choice, because they both behave very well under the given circumstances.

### **Study 3. Direct and indirect restorative treatments in dental erosion**

The therapeutic approach differs depending on the progression of erosive lesions. Dental treatment will take into consideration the intrinsic or extrinsic etiology of the lesions and will initiate, depending on the case, measures to eliminate the etiological factors and slow the evolution of pathological tooth wear. The results cannot be reliable without the therapeutic intervention of a gastroenterologist in the case of endogenous DE in GERD, who will prescribe the medication required to suppress the reflux episodes.

In this study, we aimed to present modern minimally invasive treatments for DE cases, which allow dental reconstructions without healthy tissue removal, using ceramic and composite materials, with adhesion bonding by last-generation resin cements. The major objective is to observe their behavior for 3 years and to make a comparison with conventional methods, which provide long-duration resistance but involve significant loss of healthy dental hard tissue that frequently results in tooth devitalization for prosthetic purposes, and also poorer aesthetics.

The ten selected patients were chosen based on GERD diagnosis and had specific dental erosion lesions or partial edentation. Dental erosion was assessed by calculation of the BEWE index. Five patients had tissue losses that could be treated by new minimally invasive methods, using ceramic and composite materials. The rest of the patients, who had advanced tooth wear that excluded minimally invasive therapeutic methods, were treated by conventional metal-ceramic fixed partial dentures which sometimes required devitalization of the retentive teeth. There are digital programs that make available to the clinician different types of dental morphology for an optimal choice that restores facial harmony in an individualized manner. One of these is Digital Smile Design, which we used for solving aesthetic cases.

The treated cases have good aesthetic and functional results. In order to ensure and maintain therapeutic success, complete documentation of the cases is extremely important, as well as their long-term post-therapeutic follow-up by periodic check-ups at individualized time points. Using composite and ceramic materials by minimally invasive adhesive techniques, instead of metal-ceramic materials, has proved to be a success, due to preservation of residual healthy dental hard tissues, aesthetic quality and reduction of psychological discomfort through less laborious and shorter work sessions.

All-ceramic restorations cemented with resin cements according to the protocol had no post-therapeutic accidents during the study period, unlike metal-ceramic restorations, in which a mechanical accident occurred by detachment of a ceramic fragment from the metal infrastructure. This supports the idea that adhesion at the ceramic-tooth interface is stronger than that present at the ceramic-metal alloy interface<sup>11</sup>.

Minimally invasive treatments involve higher costs compared to conventional treatments, but preserve tooth vitality and ensure better maintenance of the dento-maxillary system components, an extremely important aspect, particularly in young subjects.

The current research supports the fact that composite materials have lower wear resistance compared to ceramic materials, but both treatment variants are considered correct for the restoration of dento-maxillary functions affected by DE.

### **Study 4. Dental erosion in gastroesophageal reflux disease: a systematic review**

We conducted a systematic review in order to analyze the articles published over the past ten years on DE related to GERD, to have a more complex picture of this subject and to observe the differences in the risk and frequency of dental erosion between patients diagnosed with GERD and patients without this disease.

The database comprises 273 articles selected using the previously mentioned key words. Ten papers were retained, which met the criteria for inclusion in this review. The 10 studies included 7289 patients.



The systematic review performed by us found 10 articles describing the association between GERD and DE over the past decade. Compared to the systematic review conducted by Jaeggi T. and Lussi A in 2014, in which the prevalence of DE in adults varied between 7% and 100%, the mean values found by us ranged between 10.6% and 42%. In both studies, DE was more frequently found in men than in women.

Over the past years, many prestigious publications in the dental medicine specialty have paid particular attention to the diagnosis, prevention and treatment of dental erosion associated with gastroesophageal reflux disease (GERD), showing a connection between these, and considering DE a comorbidity of GERD. The prevalence of dental erosion lesions is increased particularly on the maxillary palatal and mandibular lingual surfaces, the areas that are the most exposed to gastric reflux. There are also authors who do not support this connection, especially in the case of children.

The DE/GERD association is obvious in the 6 studies, where the mean frequency of DE in patients with GERD is two times higher than in non-GERD patients.

Dental erosion is constantly associated with GERD, even if incidence values vary widely and sometimes there are great differences between the authors of different studies.

### **General conclusions**

Current studies find a constant association of DE with GERD, even if incidence values vary widely and sometimes there are great differences between the authors of different studies.

The majority of the authors agree that the presence of erosive lesions in temporary dentition predicts a higher risk of erosion in permanent dentition.

The genetic method for diagnosing GERD may precede the endoscopic method and can be useful in predicting GERD.

Genetic evaluation provides useful information in the case of persons with a genetic predisposition for GERD, which will allow monitoring of these persons in due time.

There is a significant correlation between GERD and IL-1B (rs16944), this polymorphism being a significant moderator in the relationship between GERD and esophagitis.

The differences in the BEWE score between patients with GERD and those without this pathology are significant and draw attention to the increased risk of evolution of dental erosion lesions in these patients. There is a significant correlation between GERD and BEWE, as well as between GERD and esophagitis.

AFM analysis shows that gastroesophageal reflux has a devastating effect on surface morphology and roughness.

The dental ceramic and composite materials investigated in this study show good resistance to chemical aggression caused by gastroesophageal reflux in the oral cavity, maintaining their shape and size constant and their surface roughness in good condition, even after 10 years of acid attack.

According to this study, the behavior of the composite in response to acid attack is more stable in time than the behavior of ceramic regarding roughness. However, it should not be overlooked that in the oral cavity, mechanical forces occur during mastication, which have a more pronounced wearing effect on composite materials compared to ceramic materials.

Composite materials have a porous structure that allows increased bacterial plaque adhesion, even if their surface is very well finished and polished. Given that ceramic materials are glazed, they do not show this porosity, which is why bacterial plaque adhesion to their surface is lower.

The behavior of the prosthetic materials analyzed in our study indicates composite materials for direct crown restoration of eroded teeth. In a previous study on the behavior of cements in an acidic environment, we found that glass ionomers are not as resistant to acid attack as resin cements, for which reason they are contraindicated in patients with dental erosion.

Composite materials have lower wear resistance compared to ceramic materials, but both treatment variants are considered correct for the restoration of dento-maxillary functions affected by DE.

The degree of satisfaction of patients who were minimally invasively treated with all-ceramic restorations was higher than in the case of patients treated with metal-ceramic restorations. It should be mentioned that

minimally invasively treated patients had functional occlusion, which ensured good maintenance of the therapeutic results over time.

The results obtained show a higher quality of the tooth-prosthesis junction in all-ceramic restorations compared to that obtained with metal-ceramic restorations, which presented slight marginal infiltration and gingival retraction after completion of the prosthetic treatment.

Metal-ceramic restorations are more exposed to mechanical accidents than all-ceramic restorations cemented according to the standard protocol.

The good stability of the restorations is due to modern resin cements, which allow good adhesion between tooth surfaces and ceramic or composite materials, through the formation of a hybrid layer that has the microscopic appearance of a three-dimensional network that penetrates the tooth structure.

Using all-ceramic and composite materials ensures a natural aesthetic appearance, which is superior to that provided by conventional metal-ceramic single-tooth or partial fixed dental prostheses, and eliminates the psychological trauma related to many laborious and tiresome prosthetic interventions.

Dental erosion is frequently associated with GERD, even if incidence values vary widely and sometimes there are great differences between the authors of different studies.

The presence of erosive lesions in temporary dentition predicts a higher risk of erosion in permanent dentition.

The presence of intrinsic etiological factors, such as GERD, is important in the development and evolution of dental erosion, and is currently considered a comorbidity.