

## **INDICE:**

Introduzione.....	3
<b>Capitolo 1: Lo stress.....</b>	<b>4</b>
1.1 Definizione di stress.....	4
1.2 Stress Acuto e Stress Cronico.....	4
1.3 Cause principali.....	6
1.4 Incidenza dello stress nella popolazione.....	7
1.5 Trattamento farmacologico.....	8
<b>Capitolo 2: Risposta dell'ospite allo stress.....</b>	<b>10</b>
2.1 Risposta neuroendocrina allo stress.....	10
2.1.1 L'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene (HPA).....	10
2.1.2 Il Sistema Nervoso Simpatico (SNS).....	11
2.2 Le conseguenze dello stress cronico nell'organismo.....	12
2.2.1 Stress Cronico e Immunosoppressione.....	13
2.2.2 Stress Cronico e guarigione dei tessuti.....	14
2.2.3 Stress cronico e Iperglicemia.....	14
2.2.4 Stress cronico e metabolismo osseo.....	15
2.3 Risposta comportamentale allo stress: Coping attivo/disadattivo.....	15
<b>Capitolo 3: Stress cronico e Malattia parodontale.....</b>	<b>17</b>
3.1 Immunomodulazione da stress cronico e progressione della malattia parodontale...17	
3.2 Studi recenti che correlano lo stress cronico alla malattia parodontale.....	18
3.3 Stress cronico e risposta al trattamento parodontale non chirurgico.....	21
3.3.1 Stress cronico e guarigione parodontale compromessa.....	21
3.3.2 Stress cronico e riassorbimento osseo.....	25

3.3.3 Esito del trattamento parodontale non chirurgico in pazienti affetti da stress cronico.....	25
3.3.4 Strategie di coping disadattive e risposta al trattamento.....	26
<b>Capitolo 4 : Conclusione.....</b>	<b>30</b>
<b>4.1 Metodi diagnostici di valutazione dello Stress Cronico.....</b>	<b>30</b>
4.1.1 Compilazione di questionari.....	30
4.1.2 Analisi delle variazioni di concentrazione di Cortisolo.....	32
<b>Bibliografia.....</b>	<b>34</b>
<b>Sitografia.....</b>	<b>37</b>

## Introduzione

Lo scopo di questa tesi consiste nel rimarcare l'importanza dello stile di vita nel mantenimento della salute parodontale. In particolar modo, il focus ricadrà sul ruolo dello stress come fattore predisponente la malattia parodontale e influenzante il suo decorso. L'esposizione quotidiana a fattori stressogeni interessa la quasi totalità della popolazione nella società moderna , e un approfondimento dei meccanismi alla base della connessione stress-malattia parodontale risulta essenziale per un professionista del settore odontoiatrico. Risulta fondamentale comprendere come uno squilibrio psicofisico possa influenzare l'insorgenza della malattia , il suo decorso , e la risposta al piano di trattamento. Una consapevolezza di questo tipo ribadisce che la responsabilità per il successo o meno del trattamento può non essere esclusivamente legata alle capacità manuali del professionista o al grado di collaborazione del paziente, ma può derivare da molteplici fattori. Uno di questi fattori è proprio lo stress. Lo stress , tanto subdolo quanto potente , è in grado di influenzare la malattia parodontale sotto numerosi aspetti , ed è proprio questo a rafforzarne il legame.

# Capitolo 1 : Lo stress

## 1.1 Definizione di stress

Lo stress esprime la condizione in cui l'organismo si trova esposto a fattori interni ed esterni che tendono ad alterarne l'equilibrio psicofisico e , in questo senso , appare come una risposta che l'organismo dà nella direzione di mantenere o ristabilire l'omeostasi (1). Nel linguaggio medico, rappresenta la risposta funzionale con cui l'organismo reagisce a uno stimolo stressogeno , di qualsiasi natura, più o meno violento, e si configura in una serie di fenomeni neuro-ormonali(2).

## 1.2 Stress Acuto e Stress Cronico

Qualsiasi stimolo vada a perturbare l'equilibrio dell'organismo può essere considerato un "fattore stressogeno" e il processo tramite il quale l'organismo risponde a determinati fattori stressogeni si può suddividere in tre fasi distinte:

1) Fase di allarme: in questa fase il fattore stressogeno suscita nell'organismo un senso di allerta, con conseguente attivazione di tutta una serie di processi neuroendocrini mirati a fronteggiare la nuova situazione.

2) Fase di resistenza: il soggetto stabilizza le sue condizioni adattandosi al nuovo tenore di richieste. Nel caso in cui l'adattamento non sia sufficiente, subentra la terza fase, quella di esaurimento.

3) Fase di esaurimento: in questa fase si registra la caduta delle difese e la successiva comparsa di sintomi fisici, fisiologici ed emotivi. L'organismo, a causa dell'esposizione prolungata alla situazione di stress non riesce più a difendersi e viene a mancare la sua naturale capacità di adattamento.

Ed è proprio basandosi sulla durata dell'esposizione al fattore stressogeno che lo stress può essere ampiamente classificato in forma cronica o acuta:

-Stress Acuto o "Eustress" (eu-: dal greco buono, bello) : E' costituito da una fase iniziale di allarme e dalla successiva fase di resistenza di breve durata, dal momento che risultano di breve durata anche i tempi di esposizione allo stimolo stressogeno. Perciò lo stress acuto è la risposta improvvisa e temporanea del corpo umano a un fattore stressogeno che ha un inizio e una fine definiti e, nella maggior parte dei casi, esaurito l'effetto di quest'ultimo, l'omeostasi dell'organismo si ripristina pienamente ed il corpo non subisce alcun danno.

-Stress Cronico o "Distress"(dis-: dal greco cattivo, morboso) : Lo stress cronico attraversa tutte e tre le fasi del processo e si stabilizza cronicamente nella fase di esaurimento. Perciò, si parla di Stress Cronico o di "distress" nel caso in cui lo stimolo stressogeno, ripetendosi frequentemente, non permette all'organismo di ripristinare l'equilibrio. Di conseguenza, la cascata di eventi ormonali e nervosi, che di solito risultano confinati all'interno di un periodo limitato nel tempo, si attiva in maniera costante, con conseguenze estremamente negative per l'organismo (1-3).

Il focus ricadrà proprio su questo tipo di stress, con lo scopo di approfondire i meccanismi biologici ad esso connessi.

### 1.3 Cause principali

I fenomeni che inducono a stress possono essere molteplici e variare da persona a persona . Gli eventi stressanti possono infatti determinare conseguenze, sia fisiche che psicologiche, che sono recepite in maniera diversa a seconda della personale sensibilità.

In linea generale , gli eventi considerati stressogeni per l'individuo ,sulla base dell'entità, possono essere classificati in 2 gruppi:

- Eventi della vita particolarmente significativi : rappresentano eventi relativamente rari e possono essere sia positivi che negativi. Sono inclusi: matrimonio, nascita di un bambino, separazione coniugale, reclusione, traumi infantili ,morte di un parente stretto, licenziamento dal lavoro e lesioni personali.

- Micro stress quotidiani: Un'accumulo di micro stress quotidiani si verifica nella vita di ogni individuo. Tuttavia, sono diversi per ciascuno di essi , poiché non tutti percepiscono un determinato evento come stressante. Questi accumuli di micro stress quotidiani portano all'assestarsi di una condizione di stress cronico e sono dovuti principalmente a:

- Motivi lavorativi : lo stress da lavoro , molto frequente nella popolazione , rappresenta ,dal punto di vista psicologico, un particolare tipo di risposta a una situazione di lavoro sentito come intollerabile. Può derivare da carico di lavoro eccessivo , ritmi di lavoro elevati, impossibilità di controllo sui tempi e pressione temporale elevata sulle consegne ,orario di lavoro protratto e senza riconoscimento, orario inflessibile e imprevedibile , scarsa possibilità di comunicazione e bassi livelli di sostegno per la risoluzione di problemi (4).

- Presenza di patologie: quando si è effetti da patologie, l'intero organismo, nel tentativo di difendersi, si pone in uno stato di tensione che, nella maggior parte dei casi, sfocia in una condizione di stress. In generale, problemi di salute personali possono essere causa di stress sia per bambini che per adulti.

- Stile di vita e Fattori ambientali: l' abuso di fumo e di alcol , la mancanza di un'abitazione, vivere in ambienti rumorosi e inquinati sono fattori determinanti di un certo stato di stress.

In particolare , essere sottoposti quotidianamente e per molte ore ad un ambiente rumoroso può essere la causa di forte stress (5). Per quanto riguarda i fumatori , essi spesso riferiscono che le sigarette rappresentano un modo per alleviare la sensazione di stress. Tuttavia, uno studio ha dimostrato che i livelli di stress nei fumatori adulti sono leggermente superiori a quelli dei non fumatori, e che i fumatori adolescenti segnalano livelli crescenti di stress mentre sviluppano schemi regolari di fumo , e la cessazione del fumo porta a una riduzione di stress. La dipendenza da nicotina sembra esacerbare lo stress e ciò è confermato in uno studio dai modelli di umore quotidiani descritti dai fumatori, con stati d'animo normali durante il fumo e peggioramento degli stati d'animo tra una sigaretta e l'altra. Pertanto, l'apparente effetto rilassante del fumo riflette solo l'inversione della tensione e dell'irritabilità che si sviluppano durante l'esaurimento della nicotina.

Rispetto allo stress derivato da eventi traumatici , come la perdita di una persona cara ,lo stress vissuto quotidianamente ha un maggior impatto negativo a lungo termine sulla salute degli individui(6-7-8).

#### **1.4 Incidenza dello stress nella popolazione**

Lo stress è stato definito il “male del XXI secolo” dall’Organizzazione mondiale della sanità (Oms) in quanto si ritiene stia assumendo i canoni di una vera e propria epidemia , che ogni giorno colpisce milioni di persone. In Italia interessa 9 persone su 10 , che è pari all’85% dell’intera popolazione. Nel 2019 lo stress da lavoro , chiamato anche “burnout” , è stato riconosciuto ufficialmente dall' Oms, che l'ha inserito nella classificazione internazionale delle malattie (Icd), ampiamente utilizzata come punto di riferimento per le diagnosi. L'Oms definisce il burnout "una sindrome concettualizzata come conseguenza di stress cronico sul posto di lavoro non gestito con successo". Secondo uno studio congiunto del Center for Emotional Intelligence e del Child Study Center dell’Università di Yale e dell’Università di Lipsia un lavoratore su 5 è a rischio burnout. Attualmente l’incidenza di stress nella popolazione è legata principalmente al lavoro , ma anche all’evoluzione sociale e ai cambiamenti negli stili di vita. Con il passare dei decenni si registra una sempre maggiore

prevalenza di questo fenomeno , nonostante le società siano diventate sempre più ricche. L'incremento di stress nella popolazione non deriva da una ridotta capacità delle nuove generazioni di far fronte alle difficoltà della vita, ma dal livello di disuguaglianza economica e quindi di opportunità che permea una società(9). Questa disuguaglianza crea una maggiore competizione sociale, che a sua volta favorisce l'aumento di stress, e anche una maggiore incidenza di malattie mentali. Gli individui ai vertici della gerarchia sociale sono più in grado di far fronte a una situazione stressante poiché hanno un maggiore controllo sulle loro vite e hanno l'opportunità di impegnarsi in attività ricreative per far fronte agli stress quotidiani. D'altra parte, gli individui appartenenti all'estremità inferiore della gerarchia sociale sono più soggetti a frequenti situazioni stressanti e possiedono minori opportunità di coinvolgimento in attività che li aiuterebbero a far fronte allo stress in modo costruttivo . Al contrario, a minori opportunità conseguono: ampliamento di abuso di droghe, alcol e dipendenze come il gioco d'azzardo , che a loro volta generano ulteriore stress in chi ne fa uso. L'incidenza di stress nella popolazione è anche influenzata dall'isolamento sociale e dall'appartenenza ad una minoranza etnica( 5-10).

## **1.5 Trattamento farmacologico**

In condizioni di Stress Cronico , un intervento farmacologico mirato può essere d'aiuto per la gestione della sintomatologia correlata.

I più comuni farmaci attualmente utilizzati per la gestione dello stress appartengono alla categoria degli anti-ansiolitici, come le benzodiazepine e il buspirone, indicati per ottenere benefici di breve termine, ma che possono portare ad effetti collaterali come sonnolenza o letargia e soprattutto dipendenza da parte del paziente, risultando infatti le classi di farmaci più abusate.

I farmaci antidepressivi hanno dimostrato essere efficaci nel ridurre i sintomi cronici dei principali disturbi stress-correlati, come la cefalea di tipo tensivo(11).

Si è dimostrato inoltre che un trattamento farmacologico con minociclina , un antibiotico



tetraciclico ad ampio spettro, protratto per lungo tempo inibisce la disregolazione immunitaria indotta da stress(12).

Si è dimostrato essere efficace per il trattamento dello stress cronico anche l'antalarmina ,farmaco antagonista del CRH ,in quanto è capace di inibire le azioni di quest'ultimo sull'asse HPA con conseguente rilascio prolungato di glucocorticoidi(13).

## Capitolo 2 : Risposta dell'ospite allo stress

### 2.1 : Risposta neuroendocrina allo stress

Durante l'esposizione a stimoli stressogeni , l'organismo risponde mettendo in moto meccanismi neuroendocrini allo scopo di ristabilire l'omeostasi. Questi meccanismi sono mediati dall'ipotalamo, che agisce tramite segnali ormonali attivando l'Asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene (HPA) e tramite impulsi nervosi e rilascio di neurotrasmettitori mediati dal Sistema Nervoso Simpatico (SNS).

#### 2.1.1 – L'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene (HPA)

L'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene (HPA) gioca un ruolo essenziale nella risposta del corpo allo stress e nella funzione del sistema neuro-endocrino durante la fase di allarme , nominata nel 1° capitolo. L'ipotalamo e l'ipofisi formano un'interfaccia complessa tra sistema nervoso e sistema endocrino. La funzione dell'asse HPA è resa possibile dal rilascio di ormoni che, attraverso la circolazione sanguigna, raggiungono gli organi-bersaglio e facilitano l'utilizzo di energie. Gli ormoni che permettono questo tipo di risposte sono: l'ormone inducente il rilascio di corticotropine (CRH), l'ormone adrenocorticotropo (ACTH) e il cortisolo. Per poter svolgere la funzione di risposta , l'asse HPA deve essere in contatto diretto con gli organi di senso in grado di veicolare le informazioni provenienti dal mondo esterno, e deve essere in grado di mobilitare le risorse energetiche in modo rapido e specifico per permettere all'organismo di far fronte al fattore stressogeno. Le afferenze provenienti dagli organi di senso , quali occhi e orecchie , raggiungono direttamente l'ipotalamo , e stimolano da parte di quest'ultimo la secrezione di CRH. Il CRH, rilasciato all'interno dell'eminenza mediana, raggiunge rapidamente l'ipofisi dove induce secrezione e rilascio di ACTH che, a sua volta, viene immesso nella circolazione sanguigna, tramite la quale raggiunge la corteccia surrenale per indurre rilascio di ormoni glucocorticoidi , tra i quali , in modo particolare , il cortisolo. Quest'ultimo svolge diverse funzioni:

- impedisce l'ingresso di glucosio nelle cellule , innalzando la glicemia
- stimola il catabolismo delle proteine liberando amminoacidi ,i quali tramite il processo di gluconeogenesi epatica vengono trasformati in zuccheri semplici
- aumenta il consumo di grassi tramite il metabolismo di acidi grassi dal tessuto adiposo
- mantiene in equilibrio i liquidi corporei
- riduce la risposta infiammatoria

Questi meccanismi adattativi mediati dal cortisolo sono essenziali per fornire maggiori substrati energetici all'organismo e per permettere a quest'ultimo di far fronte allo stimolo stressogeno. La secrezione di cortisolo è regolata da un meccanismo di controllo retroattivo , ovvero a feedback negativo. La concentrazione di cortisolo nel sangue , tramite recettori specifici localizzati a livello dell'ipotalamo e dell'ippocampo , inibisce la produzione di CRH e di ACHT a livello dell'ipotalamo e dell'ipofisi. Sebbene l'asse HPA storicamente abbia compreso ipotalamo, ipofisi e corteccia surrenale, a partire dagli anni Novanta è stato proposto di includere l'ippocampo , bersaglio ultimo del cortisolo , come ultima stazione della risposta di stress, preposta a ordinare la cessazione della risposta di emergenza(13-14).

### 2.1.2.-Il Sistema Nervoso Simpatico (SNS)

Il Sistema Nervoso Simpatico(SNS) è essenziale nel meccanismo neuroendocrino di risposta allo stress durante la fase di allarme e rappresenta l'interfaccia tra ipotalamo e la midollare del surrene. Infatti, l'ipotalamo , tramite il SNS , sollecita la midollare del surrene a produrre catecolamine e in particolare adrenalina , noradrenalina , per poi riversarle nel circolo sanguigno. Le catecolamine sono alla base dei seguenti effetti:

- vasocostrizione cutanea
- vasodilatazione muscolare

- aumento della frequenza cardiaca, con relativo aumento della gittata cardiaca
- broncodilatazione
- midriasi (dilatazione della pupilla dell'occhio in assenza di luce)
- inibizione del rilascio e dell'efficacia dell'insulina , con conseguente iperglicemia
- aumento della sensibilità al glucagone

In generale, il rilascio di catecolamine apporta un aumento di ossigenazione e di nutrizione del cervello, del cuore e dei muscoli scheletrici, organi cruciali per il coordinamento centrale della risposta allo stress nella fase di allarme , e induce un'alterazione del metabolismo, spinto verso il mantenimento di alti livelli glicemici. Questo tipo di risposta sostiene funzioni adattive acute, limitate nel tempo, come eccitazione, vigilanza e attenzione focalizzata, e inibisce percorsi neurali che sostengono funzioni acutamente non adattive, come ad esempio mangiare(13-14).

## **2.2 Le conseguenze dello stress cronico nell'organismo**

In presenza di Stress Cronico , l'attivazione continua dei sistemi di risposta , quali l'asse HPA e il SNS , provoca la produzione cronica di ormoni glucocorticoidi , quali il cortisolo, e di catecolamine, quali l'adrenalina e la noradrenalina. Perciò , se allo stato acuto, gli ormoni glucocorticoidi e le catecolamine risultano essenziali per ristabilire l'omeostasi dell'organismo ,allo stato cronico causano effetti avversi all'omeostasi. I principali effetti causati da una sovrapproduzione cronica di glucocorticoidi e catecolamine saranno approfonditi qui di seguito.

### 2.2.1 Stress Cronico e Immunosoppressione

Nella seconda metà degli anni Ottanta, il fisiologo statunitense Edween Blalock dimostrò che i linfociti, cellule del sangue facenti parte del sistema immunitario, presentano recettori per gli ormoni e i neurotrasmettitori prodotti dal sistema neuroendocrino(15). Studi sul campo della psiconeuroendocrinoimmunologia (PNEI), la scienza che indaga i rapporti fra la psiche, il sistema nervoso, il sistema endocrino ed il sistema immunitario, hanno dimostrato che lo stress, attraverso l'ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e il Sistema Nervoso Simpatico (SNS) può causare disregolazione del sistema immunitario. Studi recenti mostrano connessioni tra le fibre nervose del Sistema Nervoso Simpatico e organi linfatici, e forniscono, perciò, prove del legame diretto tra SNS e il sistema immunitario. Gli organi linfatici primari e secondari sono, perciò, innervati dal Sistema Nervoso Simpatico e la noradrenalina, in particolare, funge da neurotrasmettitore per gli organi linfatici. Sotto stimolazione, infatti, la noradrenalina viene rilasciata dai terminali del nervo simpatico agli organi linfatici e captata dalle cellule immunitarie bersaglio, le quali esprimono recettori per la catecolamine. Attraverso la stimolazione di questi recettori, la noradrenalina localmente rilasciata o le catecolamine circolanti come adrenalina, possono modulare una serie di funzioni immunitarie, tra cui espressione di citochine, espressione di molecole di adesione e traffico di cellule immunitarie. Anche gli ormoni glucocorticoidi, come il cortisolo, a livelli cronicamente elevati, modulano diverse funzioni immunitarie, influenzando soprattutto la risposta immunitaria nell'ospite(16-17). In particolare, lo stress cronico, tramite la sovrapproduzione di glucocorticoidi e catecolamine inibisce la produzione e l'espressione dei recettori di citochine come IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ . Le citochine elencate partecipano alla risposta immunitaria mediata dai linfociti T helper 1 (TH1), una risposta di tipo cellulare e orientata in senso citotossico. Al contrario, i glucocorticoidi stimolano la produzione di citochine come IL-1ra, IL-4, IL-5 e IL-10, responsabili di una risposta immunitaria mediata dai linfociti T helper 2 (TH2), orientata in senso anticorpale.

La risposta immunitaria TH1 è di tipo cellulare, citotossica, in grado di contrastare le infezioni tramite un'inflammatione acuta. La risposta immunitaria TH2, invece, è di tipo umorale ed è rappresentata da un'inflammatione sistemica cronica, di basso grado e inadatta a contrastare patologie infettive. Perciò il dirottamento della risposta immunitaria

da TH1 a TH2 , oltre a diminuire la capacità dell'ospite di contrastare eventuali patologie infettive , genera uno stato infiammatorio sistemico e cronico nell'ospite(18-19-20-21).

### 2.2.2 Stress cronico e guarigione dei tessuti

Lo stress cronico risulta essere legato anche al processo di guarigione dei tessuti. È stato dimostrato che livelli cronicamente elevati di glucocorticoidi ostacola un processo come l'angiogenesi , inibendo l'espressione del fattore di crescita endoteliale vascolare e può portare anche a compromissione della funzione dei fibroblasti , essenziali nella riparazione e nel mantenimento dell'integrità strutturale dei tessuti. Inoltre, Citochine come IL-1, IL-8 e TNF-  $\alpha$  , la cui produzione è inibita in condizioni di stress cronico , sono estremamente importanti nel reclutamento di cellule fagocitiche atte ad eliminare il tessuto danneggiato e per regolare la ricostruzione da parte di fibroblasti e cellule epiteliali. Una diminuzione dell'espressione in una di queste citochine , come nei casi di stress cronico , potrebbe teoricamente compromettere la guarigione della ferita. La guarigione dei tessuti può essere compromessa anche dalla sovrapproduzione di catecolamine. Infatti , l'esposizione prolungata e continua allo stress provoca ,da parte delle catecolamine ,vasocostrizione a livello tissutale , e ciò causa una riduzione nell'apporto di ossigeno e nutrienti ai tessuti(22-23).

### 2.2.3 Stress cronico e Iperglicemia

L'aumento di glucosio nel sangue in seguito a un fenomeno stressogeno deriva dall'insulino resistenza prodotta dai glucocorticoidi , quali il cortisolo , e dalle catecolamine. Ciò risulta essenziale per l'organismo che deve far fronte ad un evento stressogeno che mina il suo equilibrio. Tuttavia , se il fattore stressogeno risulta cronicamente presente , i livelli di glucosio nel sangue rimangono cronicamente elevati , inducendo uno stato di iperglicemia

nell'ospite. Uno studio recente ha dimostrato , in seguito a elevati livelli di stress per un periodo superiore ad un solo giorno ,un aumento medio di glucosio nel sangue di 2,2 volte maggiore rispetto al livello basale(24).

#### 2.2.4 Stress cronico e metabolismo osseo

L'eccesso di glucocorticoidi e l'ipercortisolismo indotti da stress influiscono direttamente sul metabolismo osseo. Dati che dimostrano che i glucocorticoidi hanno a effetto negativo sulla densità minerale ossea e sulla struttura ossea sono abbondanti. I glucocorticoidi interferiscono con l'osso in due modalità dirette: causano una riduzione della formazione ossea e un aumento della riassorbimento osseo. Per fare ciò, i glucocorticoidi inibiscono il reclutamento e l'attività degli osteoblasti, causano l'apoptosi degli osteociti e promuovono la sopravvivenza degli osteoclasti. I glucocorticoidi interferiscono con il metabolismo osseo anche indirettamente: inibiscono l'assorbimento intestinale di calcio e ne aumentano la perdita tramite le urine (25).

### 2.3 Risposta comportamentale allo stress: Coping attivo/disadattivo

Parallelamente alle risposte fisiologiche che l'organismo mette in atto in risposta allo stress , ci sono anche tutte le strategie comportamentali assunte dall'individuo per far fronte ad esso. Il termine coping va a designare tutte quelle strategie cognitive e comportamentali che le persone utilizzano per fronteggiare eventi stressanti. E' necessario considerare che ciascun individuo attribuisce ad un evento un significato soggettivo e personale. Se un

individuo considera le proprie risorse come adeguate a far fronte alle richieste che gli arrivano dall'esterno, può adattarsi con successo anche se le domande ambientali sono considerevoli. Le strategie messe in atto da ciascun individuo in risposta allo stress possono essere attive o disadattive:

- Le strategie di coping attive: sono costruttive per l'individuo ed efficaci allo scopo di ridurre il carico da stress. L'individuo ha il pieno controllo della situazione, in quanto ritiene di avere le risorse necessarie e adeguate. In casi più delicati, è da considerare come strategia di coping attivo anche la ricerca di sostegno da parte degli operatori sanitari se le strategie personali non risultano efficaci.

-Le strategie di coping disadattive: sono quelle che, sebbene possano risultare utili a breve termine per l'individuo, in quanto rappresentano una fonte di distrazione, un appagamento emotivo momentaneo, presentano numerose conseguenze negative, che non fanno altro che aggravare la situazione nel tempo. Tra le strategie di coping disadattive sono presenti:

-il dialogo negativo con se stessi

-cattiva alimentazione

- fumo

-abuso di alcol e droghe

-attività fisica ridotta al minimo

-isolamento sociale

-disturbi del sonno

Questi comportamenti, assolutamente disadattivi per l'individuo, hanno una loro incidenza anche sul sistema immunitario. Dati emergenti mostrano che il disturbo del sonno contribuisce in modo univoco a cambiamenti nel sistema immunitario. Inoltre, una ridotta attività fisica risulta mediare tra stress e proliferazione linfocitaria e dati preliminari suggeriscono che ad un aumento dell'attività fisica è associata una più rapida guarigione tissutale(19-26).



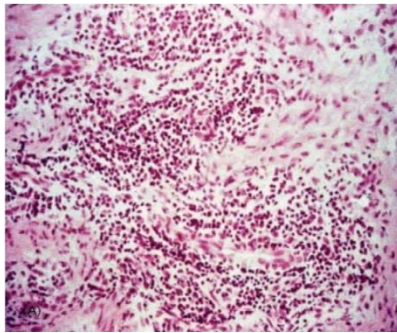
# Capitolo 3: Stress cronico e Malattia parodontale

## 3.1 Immunomodulazione da stress cronico e progressione della malattia parodontale

Nel corso del Capitolo 2° si è riportato che , lo stress cronico , tramite la sovrapproduzione di glucocorticoidi e catecolamine , inibisce la produzione e l'espressione dei recettori di citochine come IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  , le quali partecipano alla risposta immunitaria cellulare Th1 , e stimola la produzione di citochine come IL-1ra, IL- 4, IL-5 e IL-10 , responsabili della risposta immunitaria umorale Th2. In presenza di agenti infettivi , come i microorganismi patogeni della placca batterica, una risposta immunitaria cellulo-mediata Th1 risulta essenziale e mirata al fine di prevenire l'insorgenza di patologie infettive come la malattia parodontale. E' nel momento in cui si viene a creare uno sbilanciamento tra le citochine Th1 e Th2 che si generano difficoltà per il contenimento infettivo. Il dirottamento della risposta immunitaria da Th1 a Th2 genera uno stato infiammatorio sistemico e cronico nell'ospite e diminuisce la capacità di quest'ultimo di contrastare eventuali patologie infettive , come la malattia parodontale.

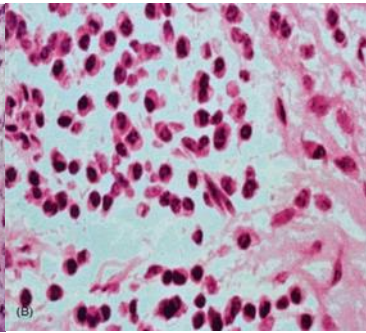
Studi istologici mostrano , in presenza di malattia parodontale stabile o in condizioni di gengivite ,un'infiltrato costituito da linfociti T e macrofagi ,i principali effettori di una risposta immunitaria cellulo-mediata. (Fig.1) Mentre, in condizioni di malattia parodontale avanzata e/o in progressione , una maggiore presenza di Linfociti B e plasmacellule , i principali effettori di una risposta immunitaria di tipo umorale e anticorpale.(Fig. 2)

Figura 1



-Sezione istologica che mostra la presenza di un infiltrato fisiologico di linfociti T e macrofagi in condizioni di malattia parodontale stabile o di gengivite (27).

Figura 2



-Sezione istologica che mostra la presenza di numerose plasmacellule in condizioni di malattia parodontale severa e/o in progressione( 27).

Pertanto , i risultati di questi studi supportano quanto detto in precedenza. Una risposta immunitaria Th1 , nei confronti di agenti infettivi , sembrerebbe essere associata alla prevenzione o al mantenimento di una lesione stabile ,mentre una risposta immunitaria Th2 , al contrario , sembrerebbe essere inadatta al contenimento infettivo parodontale e associata ad una progressione della malattia parodontale. Perciò, livelli cronicamente elevati di glucocorticoidi , quali il cortisolo ,e di catecolamine , quali adrenalina e noradrenalina, in risposta allo stress , potrebbe provocare l'insorgenza e la progressione della malattia parodontale tramite il dirottamento del responso immune da Th1 a Th2(27-28).

### 3.2 Studi recenti che correlano lo stress cronico alla malattia parodontale

In una revisione sistematica del 2020 , tre articoli hanno rispettato i criteri di ammissibilità e sono stati inclusi(29). Tra questi, due studi hanno riportato un'associazione tra stress psicologico e parodontite(30-31).Questa revisione sistematica mirava a valutare gli effetti dello stress cronico sulla parodontite. Tra i tre studi inclusi, due hanno riferito che livelli più elevati di cortisolo erano associati ad un peggioramento della malattia parodontale. Tutti i pazienti inclusi erano sistematicamente sani , e per la diagnosi di stress cronico sono

stati utilizzati metodi di misurazione del cortisolo salivare e sierico. Entrambi i metodi sono considerati validi per ottenere parametri che configurano lo stress , anche se , come precedentemente detto , la misurazione del cortisolo salivare è da preferire. Solo uno studio ha valutato il cortisolo sierico in questa revisione(31). Hilgert et al.(30) e Bakri et al hanno utilizzato la misurazione del cortisolo salivare. Tutti e tre gli studi inclusi hanno valutato la profondità di sondaggio( PD )e la perdita di attacco clinico( CAL )per la diagnosi di parodontite. In questo contesto,  $PD \geq 4$  mm e  $CAL \geq 5$  mm sono stati i riferimenti adottati per la diagnosi di parodontite.

- Il primo studio(Hilgert et al.), con campionamento trasversale , è stato effettuato su un totale di 235 partecipanti , suddivisi in un gruppo di controllo di 212 partecipanti e in un gruppo di 23 , diagnosticati come sotto stress dopo la misurazione dei livelli di cortisolo salivare. Livelli di cortisolo elevati sono risultati correlati positivamente a tutti i siti con un  $CAL \geq 4$  mm , al 30% dei siti con  $CAL \geq 5$  mm e al 26% dei siti con  $PD \geq 4$  mm.
- Il secondo studio analizzato (Ishisaka et al.) , anch'esso con campionamento trasversale , prevedeva un numero di partecipanti totali pari a 467 , di cui 107 facevano parte del gruppo di controllo e 187 diagnosticati sotto stress dopo la misurazione dei livelli di cortisolo sierico. Questo studio ha rivelato la presenza di alti livelli di cortisolo in siti con un'elevata perdita di attacco clinico(CAL)(30-31).

Uno studio del 2019 , con campionamento trasversale , condotto con un numero di partecipanti di 621 , ha indagato sull'associazione tra stress cronico e parodontite. Le informazioni riguardanti i livelli di stress dei partecipanti allo studio sono state ottenute attraverso la compilazione di un questionario ,e in particolare è stata utilizzata la scala dello stress percepito(PSS). Successivamente alla compilazione , è stata ottenuta una media aritmetica dei risultati finali con lo scopo di osservare quali soggetti avevano livelli di stress maggiori dei punteggi medi, definendo così la diagnosi di stress. La diagnosi di parodontite si basava su un esame parodontale completo da parte di un singolo esaminatore che includeva la valutazione della profondità di sondaggio (PD), perdita di attacco clinico(CAL), sanguinamento al sondaggio(BoP), presenza di recessioni gengivali , indice di placca e numero di denti. I parametri utilizzati per la diagnosi di parodontite erano:

- profondità di sondaggio (PD)  $\geq 4$  mm, perdita di attacco clinico(CAL)  $\geq 3$  mm e sanguinamento al sondaggio nello stesso sito , in almeno 1 sito.

I risultati di questo studio mostrano che il 48,47% dei partecipanti totali , che equivale ad un numero di 301 soggetti , è stato diagnosticato sotto stress, di cui il 23,92% ,72 soggetti, aveva diagnosi di parodontite. I risultati di questo studio mostrano misure di associazione tra stress e profondità di sondaggio  $\geq 4$  mm , stress e perdita di attacco clinico  $\geq 5$  mm e , di conseguenza , un'associazione tra stress e parodontite. La frequenza riscontrata di esiti come PD  $\geq 4$  mm e CAL  $\geq 5$  mm tra i soggetti esposti a stress era del 36% in più rispetto a coloro a cui non era stata diagnosticata la presenza di stress(32).

Uno studio trasversale del 2017 ,condotto all'interno di una prigione , in India , ha valutato l'associazione tra stress, cortisolo salivare e parodontite. Per questo studio 70 detenuti sono stati raggruppati secondo range prestabiliti di profondità di sondaggio:

- Gruppo A : profondità di sondaggio  $> 4$  mm e  $< 6$  mm
- Gruppo B : almeno quattro siti con profondità di sondaggio  $\geq 6$  mm
- Gruppo C : profondità di sondaggio massima  $\leq 3$  mm

Sono stati registrati parametri clinici come l'indice di sanguinamento(BoP), l'indice gengivale(GI)e la perdita di attacco clinico(CAL). Il livello di stress per ciascun detenuto è stato misurato utilizzando la scala di stress percepito (PSS) e tramite la raccolta di campioni salivari per determinare i livelli di cortisolo. I risultati di questo studio hanno mostrato che la perdita di attacco clinico (CAL), il punteggio di stress e i livelli di cortisolo salivare erano significativamente più alti nel gruppo B. Perciò , è risultata esserci una correlazione significativa tra stress, livello di cortisolo , profondità di sondaggio e perdita di attacco clinico. Una correlazione statisticamente significativa, è stata ottenuta anche tra il livello di cortisolo salivare e il tempo di prigione servito dai detenuti. I risultati di questo studio supportano , perciò , la relazione tra stress e malattia parodontale. Lo studio ribadisce e sottolinea, inoltre, la validità del cortisolo salivare come biomarcatore per la valutazione della presenza e del livello di stress(33).

### 3.3 Stress cronico e risposta al trattamento parodontale non chirurgico

#### 3.3.1. Stress cronico e compromessa guarigione parodontale

Nel corso del capitolo 2° sono stati evidenziati i meccanismi tramite i quali lo stress cronico altera il processo di guarigione dei tessuti. Perciò, risulta necessario approfondire l'impatto dello stress cronico nel processo di guarigione dei tessuti parodontali, a seguito del trattamento parodontale non chirurgico. La letteratura riporta che livelli cronicamente elevati di glucocorticoidi, quali il cortisolo, ostacolano processi come l'angiogenesi, inibendo l'espressione del fattore di crescita endoteliale vascolare, e conducono anche ad una compromissione della funzione dei fibroblasti, essenziali nella riparazione e nel mantenimento dell'integrità strutturale dei tessuti. La guarigione dei tessuti può essere compromessa anche dalla sovrapproduzione di catecolamine. Infatti, l'esposizione prolungata e continua allo stress provoca, da parte delle catecolamine, vasocostrizione a livello tissutale con conseguente riduzione del flusso sanguigno. Ciò causa una riduzione nell'apporto di ossigeno e nutrienti ai tessuti e può, perciò, inibire i meccanismi di guarigione ossigeno-dipendenti, come angiogenesi, sintesi di collagene e meccanismo di riepitelizzazione. Uno studio sperimentale effettuato su cavie da laboratorio, ha dimostrato l'inversione di questi effetti inibitori con la somministrazione di ossigeno iperbarico, con un conseguente miglioramento di guarigione tissutale, compromessa dallo stress(34). Inoltre, citochine come IL-1, IL-8 e TNF- $\alpha$ , la cui produzione è inibita in condizioni di stress cronico, sono estremamente importanti nel reclutamento di cellule fagocitiche atte ad eliminare il tessuto danneggiato e nel regolare la ricostruzione da parte di fibroblasti e cellule epiteliali. Una diminuzione dell'espressione di anche una di queste citochine, come nei casi di stress cronico, può compromettere la guarigione parodontale, soprattutto nelle prime fasi(23). Il processo di guarigione parodontale è, inoltre, regolato da molteplici fattori di crescita, tra cui il fattore di crescita basico dei fibroblasti (bFGF), che svolge un ruolo chiave nella rigenerazione del legamento parodontale. Il bFGF è coinvolto nell'angiogenesi e svolge un ruolo fondamentale nei processi di proliferazione e differenziazione cellulare e tissutale. Nei

processi di guarigione tissutale è responsabile della proliferazione dei fibroblasti e del reclutamento e attivazione di cellule immunitarie , in particolar modo di macrofagi. Pertanto si è ipotizzato che lo stress psicologico potesse ritardare la guarigione parodontale attraverso la sottoregolazione dell'espressione di bFGF. Uno studio sperimentale ,effettuato su cavie da laboratorio ,è stato progettato per valutare l'effetto dello stress psicologico sul processo di guarigione parodontale e sull'espressione del bFGF nel legamento parodontale. Questo studio è stato condotto in stretta conformità con le raccomandazioni nella Guida per la cura e l'uso di animali da laboratorio del National Institutes of Health. Il protocollo è stato approvato da Animal Research Ethics. Le cavie totali prese in esame per questo esperimento erano 96 e sono state distribuite in tre gruppi da 32:

1-Gruppo di controllo

2-Gruppo con parodontite indotta artificialmente

3-Gruppo con parodontite indotta artificialmente e sottoposto a fattori di stress

Durante il corso di questo studio sperimentale, al gruppo 2 e al gruppo 3 è stata indotta una parodontite artificialmente. Per fare ciò ,successivamente ad una anestetizzazione , è stata posizionata una legatura di seta attorno al colletto del secondo molare superiore destro a ciascuna cavia del gruppo 2 e del gruppo 3 , ad eccezione , perciò , del gruppo di controllo, e mantenuta in sede per più di un mese. La parodontite è indotta dalla compressione locale della legatura di seta, che provoca ritenzione , progressivo accumulo di placca e causa degradazione del tessuto connettivo parodontale , perdita di attacco clinico e riassorbimento osseo. Successivamente alla rimozione della legatura ciascun gruppo è stato osservato e valutato in più momenti temporali :

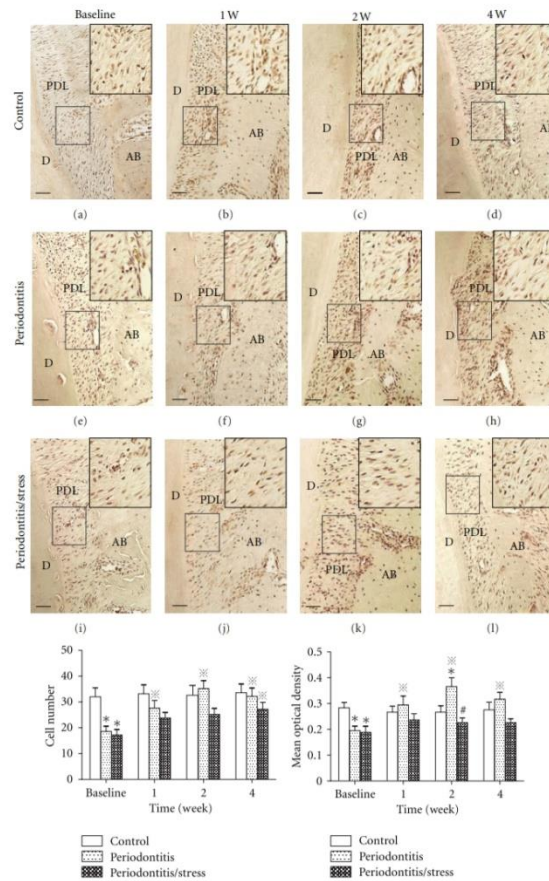
- Immediatamente dopo la rimozione della legatura
- Dopo 1 settimana dalla rimozione della legatura
- Dopo 2 settimane dalla rimozione della legatura
- Dopo 4 settimane dalla rimozione della legatura

In modo particolare , successivamente alla rimozione del fattore ritentivo di placca , si è osservato il processo di guarigione parodontale spontaneo nel Gruppo 2 e nel Gruppo 3 ,considerando che quest'ultimo è stato sottoposto a lievi fattori di stress quotidiani durante

l'intero mese di osservazione. Per confermare l'efficacia di questi fattori nell'indurre una condizione di stress alle cavie, sono stati misurati i livelli di cortisolo e ACTH sierico per ciascun gruppo di cavie. I livelli sierici di cortisolo nelle cavie del gruppo 3 , ovvero il gruppo con parodontite e sottoposto a stress, si sono rivelati significativamente più alti rispetto ai livelli riscontrati negli altri due gruppi non sottoposti a stress. Tale discrepanza è stata osservata anche nei livelli sierici di ACTH. Nessuna differenza significativa è stata osservata , invece ,tra il Gruppo 1 e il Gruppo 2. Lo scopo principale di questo studio era osservare le differenze nel processo di guarigione tra il gruppo 2 e il gruppo 3 , tramite l'espressione del bFGF , e perciò dimostrare un legame tra quest'ultimo e lo stress cronico , in corso di guarigione parodontale. Per analizzare a livello cellulare i cambiamenti nel processo di guarigione apportati dallo stress cronico è stata eseguita una colorazione immunoistochimica. Sono state utilizzate per l'analisi aree comprendenti 100 sezioni di 200 µm del legamento parodontale , in prossimità della radice mesiale del secondo molare superiore destro. Grazie ad un software di analisi di immagini istologiche , sono state registrate il numero e l'area di cellule immunoreattive di bFGF per unità di superficie. È stata misurata l'intensità del segnale utilizzando un sistema di analisi dell'immagine patologica ad alta risoluzione ed è stata ottenuta la densità ottica di ciascuna sezione.

Le immagini istologiche mostrano:

- Nel gruppo 1 (controllo): una immunoreattività moderata in tutti momenti temporali.
- Nel gruppo 2 ( parodontite): immediatamente dopo la rimozione della legatura erano presenti un ridotto numero di cellule immunoreattive e una ridotta densità ottica media nel legamento parodontale . Nelle 4 settimane seguenti la rimozione della legatura però ,ovvero durante il processo di guarigione parodontale , l'espressione di bFGF è aumentata in modo prominente , fino ad essere significativamente maggiore rispetto a quella del gruppo 1 già alla 2° settimana.
- Nel gruppo 3 (parodontite e stress) : Al contrario del gruppo 2 , lo stress psicologico ha ritardato significativamente il recupero dell'espressione di bFGF , come si può vedere dall'immagine istologica.



Colorazione Immunoistochimica del fattore basico di crescita dei fibroblasti(bFGF) nel legamento parodontale ,in prossimità della radice mesiale del secondo molare superiore destro in ciascun gruppo , durante le quattro settimane di follow-up successive alla rimozione della legatura – Numero di cellule – Densità ottica media- (D: dentina, AB: osso alveolare e PDL: legamento parodontale)

I risultati del presente studio mostrano una sottoregolazione dell'espressione di bFGF nel legamento parodontale del gruppo 3 ,durante il processo di rigenerazione parodontale. Questa sottoregolazione è stata dimostrata dal minor numero di cellule immunoreattive e dalla minore densità ottica media del legamento parodontale , visibile nell'immagine istologica. Questo studio sperimentale ha dimostrato che lo stress di tipo cronico provoca un ritardo nella guarigione parodontale , in condizioni di parodontite sperimentale, e che può essere mediata in parte da una ridotta espressione di bFGF nel legamento parodontale(35).



### 3.3.2 Stress cronico e riassorbimento osseo

Studi clinici recenti hanno dimostrato una correlazione tra stress psicologico e un livello più grave di perdita di attacco clinico durante la progressione della parodontite(30-31-32-33). Studi sperimentali su animali esposti a fenomeni stressogeni hanno dimostrato maggiore perdita di attacco clinico e riassorbimento di osso alveolare(36). Ciò potrebbe essere spiegato in parte dai meccanismi regolatori del sistema neuroendocrino. Come già riportato nel corso del capitolo 2 ,infatti , livelli di glucocorticoidi cronicamente elevati interferiscono con il metabolismo osseo , inibendo il reclutamento e l'attività degli osteoblasti, promuovendo la sopravvivenza degli osteoclasti e inibendo l'assorbimento intestinale di calcio. Il metabolismo osseo risulta , però ,anche regolato dal Sistema Nervoso Simpatico(SNS) ,poiché è stato identificato il recettore adrenergico  $\beta_2$  , un recettore specifico per le catecolamine, nelle cellule osteoblastiche e osteoclastiche umane. Alcune terapie sono state studiate con l'obiettivo di curare e prevenire le condizioni risultanti dallo stress cronico attraverso il blocco del recettore adrenergico  $\beta_2$ .In particolare si sono evidenziati gli effetti positivi del propranololo ,un bloccante  $\beta$ -adrenergico , sull'osso. Un recente studio indica , inoltre , che la fentolamina, un bloccante  $\alpha$ -adrenergico non selettivo, risulti essere un potente inibitore del rilascio di catecolamine causato da stress cronico(37).

### 3.3.3 Esito del trattamento parodontale non chirurgico in pazienti affetti da stress cronico

Uno studio longitudinale del 2013 aveva come obiettivo di investigare gli effetti dello stress cronico sull'esito del trattamento parodontale non chirurgico. Tramite la compilazione del questionario di stress percepito (PSS) e la misurazione dei livelli di cortisolo salivare , i pazienti sono stati classificati come:

-stressati

-non stressati

Tutti i pazienti selezionati per lo studio dovevano presentare come requisito:

-Un indice di sanguinamento elevato

- Un sito con profondità di sondaggio  $\geq 6$  mm ma senza sanguinamento clinico

Per un'indagine dettagliata, i parametri clinici sono stati registrati prima e dopo 6 mesi dal trattamento parodontale non chirurgico. Sono stati, inoltre, prelevati e misurati nel fluido crevicolare gengivale l'elastasi e il teleopeptide C-terminale di collagene di tipo I, prima e dopo 6 mesi dal trattamento parodontale non chirurgico.

- L'elastasi è un enzima lisosomiale protagonista nel processo di distruzione parodontale, perciò la sua presenza nel fluido crevicolare è indice di un processo distruttivo in corso.
- Il teleopeptide C-terminale di collagene di tipo I è un biomarcatore del turnover osseo

Sono stati rilevati livelli di elastasi significativamente più alti nel gruppo di pazienti stressati, sia all'inizio dell'indagine che dopo 6 mesi dal trattamento parodontale. L'effetto dello stress sui livelli di elastasi nel fluido crevicolare gengivale era statisticamente significativo per i siti con indice di sanguinamento elevato. I risultati di questo studio mostrano che nei pazienti sottoposti a stress psicosociale, il trattamento parodontale non chirurgico ha avuto un esito più scarso(38).

### 3.3.4 Strategie di Coping disadattive e risposta al trattamento

Nel corso del capitolo 2° si è trattato di "coping" e delle varie strategie cognitive e comportamentali messe in atto dall'individuo per fronteggiare eventi stressanti. Si ritiene che il tipo di strategia di coping possa influenzare il decorso della malattia parodontale e la risposta ad un piano di trattamento. Uno studio prospettico di 2 anni è stato effettuato con

lo scopo di esaminare l'influenza dei diversi stili di coping sulla risposta al trattamento parodontale non chirurgico e sul decorso della malattia. Per questo studio sono stati inclusi 89 pazienti , di cui 53 donne e 36 uomini ,in un range di età che andava dai 27 ai 68 anni . Tutti i pazienti erano affetti da malattia parodontale , più o meno severa. Gli unici criteri di esclusione dallo studio erano l'eventuale presenza di gravi malattie sistemiche o sindrome metabolica , al fine di non influenzare in alcun modo i risultati dello studio clinico. Inoltre , i pazienti presi in esame per lo studio , non dovevano essere stati sottoposti ad alcun trattamento parodontale durante i 6 mesi precedenti. I parametri clinici , quali la profondità di sondaggio (PD) , la perdita di attacco clinico (CAL) e l'indice di sanguinamento (BoP)sono stati registrati , per l'intera arcata ,ad eccezione dei terzi molari ,all'inizio del trattamento e dopo circa 2 anni , durante i quali i pazienti hanno ricevuto trattamenti di mantenimento regolari ogni 4 mesi. La perdita di attacco clinico(CAL) è stato il parametro utilizzato per classificare la severità della malattia parodontale:

- Parodontite lieve (da 1 a 2 mm) o moderata (da 3 a 4 mm)

- Parodontite severa ( $\geq 5$  mm)

Al fine di ottenere dati psicodiagnostici sullo stress, e sul tipo di coping messo in atto da ciascun paziente, è stata utilizzata la versione standard del questionario di coping di Janke, Erdmann e Kallus . Ai soggetti è stato chiesto di completare il questionario , composto da 114 domande , all'inizio del trattamento e dopo 2 anni , per la rivalutazione finale. La somministrazione di questo questionario , all'inizio del trattamento e dopo 2 anni , è utile , non solo per indagare le personali strategie di coping del paziente , ma anche per visionare eventuali cambiamenti e modifiche di questi strategie comportamentali. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia parodontale non chirurgica e istruiti ad una corretta igiene orale domiciliare. Successivamente, le sessioni di controllo sono state eseguite ad intervalli regolari di 4 mesi. Dopo 2 anni dall'inizio del trattamento, i dati clinici e di coping sono stati rivalutati. Degli 89 pazienti reclutati per lo studio ,dopo 2 anni , solo 80 di loro avevano completato la terapia ed erano disponibili per la valutazione. I dati iniziali di questi pazienti sono stati utilizzati per l'analisi finale dello studio. Degli 80 pazienti trattati , solo 71 hanno restituito il questionario , essenziale per la rivalutazione finale. L'età e il sesso dei pazienti non sono risultati determinanti per lo studio.

Per l'analisi finale , sono stati esaminati 5 tipi di strategie di coping :

- Coping incentrato sull'evitamento, isolamento sociale, rassegnazione, autocommiserazione e ruminazione
- Coping attivo caratterizzato da un adeguato controllo della situazione
- Coping incentrato sulla distrazione con conseguente ricerca di autoaffermazione, gratificazione sostitutiva, necessità di supporto sociale
- Coping difensivo caratterizzato da una negazione delle proprie responsabilità , attribuzione di responsabilità ad esterni , autoesaltazione
- Coping incentrato sull'aggressività e abuso di droghe

L'analisi dei dati clinici dopo 2 anni ha mostrato che lo stile di coping difensivo era significativamente correlato con ulteriore perdita di attacco clinico. I pazienti con uno stile di coping difensivo presentavano una perdita di attacco clinico significativamente maggiore e minore miglioramento delle condizioni parodontali rispetto ai pazienti con altri tipi di strategie di coping. La percentuale dei siti con CAL da lieve a moderata (<5 mm) era significativamente inferiore nei pazienti con strategie di coping difensive rispetto ai pazienti con altre strategie di coping , mentre il numero di siti con CAL > 5 mm erano significativamente maggiori. Una maggiore perdita di attacco clinico e un minor guadagno di profondità di sondaggio sono stati associati anche a pazienti con stile di coping aggressivo , correlato ad abuso di droghe durante il periodo di osservazione. L'analisi di eventuali modifiche negli stili individuali di coping dopo i 2 anni non ha mostrato cambiamenti significativi. Si è dimostrato , inoltre ,che pazienti con strategie di coping disadattive presentano una più rapida progressione della malattia parodontale associata ad una scarsa risposta al trattamento parodontale non chirurgico , mentre una correlazione positiva è stata osservata nella riduzione della placca dentale e del sanguinamento gengivale in pazienti con strategie di coping attivo. Questo studio ha ribadito , perciò ,l'influenza dei diversi stili di coping sull'esito del trattamento e il decorso della malattia(39). In letteratura è , inoltre , riportata anche una stretta relazione tra stress e trascuratezza dell' igiene orale. Uno studio condotto su un campione di studenti , ha riscontrato un maggiore accumulo di placca in

coloro che si stavano preparando per sostenere esami accademici e che erano sotto stress , rispetto agli studenti che ,nel momento dell'osservazione ,non dovevano sostenere esami. In questo contesto, si potrebbe considerare lo stress come fattore predisponente ad un maggiore accumulo di placca , determinante per l'esito di un trattamento parodontale(40-41).

## Capitolo 4: Conclusione

Le prove disponibili , fornite dai vari studi trattati , supportano il concetto di stress come importante indicatore di rischio per la progressione della malattia parodontale. Lo stress è mediato da meccanismi di risposta neuroendocrini dell'organismo e da adattamenti comportamentali dell'individuo , che fungono da ponti attraverso i quali avviene la connessione con la malattia parodontale. Ciò sottolinea l'importanza della gestione dello stress come parte integrante di un piano di trattamento. Il paziente deve comprenderne l'importanza ed imparare a gestirlo, lavorando su parametri come l'alimentazione, l'attività fisica, la respirazione, il riposo e sull'atteggiamento mentale nei confronti delle vicissitudini quotidiane. Nella gestione della salute orale del paziente ,è necessario che il professionista indaghi l'eventuale presenza di fattori di stress e riconosca l'attitudine mentale del paziente. Potrebbe risultare, inoltre ,necessario personalizzare le modalità del piano di trattamento e la frequenza dei richiami per compensare una ridotta compliance da parte del paziente , segnalando la necessità di un'attenzione multidisciplinare qualora risulti necessario. Lo stress è subdolo ,agisce dall'interno, tramite processi dei quali pochi sono consapevoli. Lo stress è anche compagno quotidiano di ciascuno di noi , in grado di influenzare le nostre scelte ed i nostri comportamenti. Per concludere , assodata l'importanza della valutazione dello stress all'interno di un piano di trattamento per la malattia parodontale , è importante descrivere quali siano , ad oggi , i sistemi più accreditati e utili a tal fine.

### 4.1 Metodi diagnostici di valutazione dello Stress Cronico

#### 4.1.1 Compilazione di questionari

Il metodo più classico per misurare il livello di stress, di impianto prettamente psicologico, si basa sulla compilazione di questionari che indagano la presenza o meno nella vita del

paziente di fattori di stress. Il questionario maggiormente utilizzato per la valutazione di fattori di stress è:

-La scala di valutazione di stress percepito (PSS): Il questionario pone attenzione sui sentimenti e pensieri del paziente durante l'ultimo mese. Le domande presenti chiedono al paziente di indicare con quale frequenza si è sentito o ha pensato in un certo modo.

Traduzione Italiana a cura di Andrea Fossati, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

### Scala per lo Stress Percepito

Le domande contenute in questa scala riguardano i Suoi sentimenti e pensieri durante l'ultimo mese. Per ogni domanda, Le viene chiesto di indicare la sua risposta circolettando *la frequenza* con cui si è sentito o ha pensato in un certo modo.

Nome e cognome \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Età \_\_\_\_\_ Sesso (circolettare): **M** **F** Altro \_\_\_\_\_

**0 = Mai 1 = Quasi mai 2 = A volte 3 = Abbastanza spesso 4 = Molto spesso**

1. Nell'ultimo mese, con che frequenza si è sentito fuori di sé poiché è avvenuto qualcosa di inaspettato?.....	0 1 2 3 4
2. Nell'ultimo mese, con che frequenza ha avuto la sensazione di non essere in grado di avere controllo sulle cose importanti della sua vita?.....	0 1 2 3 4
3. Nell'ultimo mese, con che frequenza si è sentito nervoso o "stressato"?.....	0 1 2 3 4
4. Nell'ultimo mese, con che frequenza si è sentito fiducioso sulla sua capacità di gestire i suoi problemi personali?.....	0 1 2 3 4
5. Nell'ultimo mese, con che frequenza ha avuto la sensazione che le cose andassero come diceva lei?.....	0 1 2 3 4
6. Nell'ultimo mese, con che frequenza ha avuto la sensazione di non riuscire a star dietro a tutte le cose che doveva fare?.....	0 1 2 3 4
7. Nell'ultimo mese, con che frequenza ha avvertito di essere in grado di controllare ciò che la irrita nella sua vita?.....	0 1 2 3 4
8. Nell'ultimo mese, con che frequenza ha sentito di padroneggiare la situazione?.....	0 1 2 3 4
9. Nell'ultimo mese, con che frequenza è stato arrabbiato per cose che erano fuori dal suo controllo?.....	0 1 2 3 4
10. Nell'ultimo mese, con che frequenza ha avuto la sensazione che le difficoltà si stavano accumulando a un punto tale per cui non poteva superarle?.....	0 1 2 3 4

Il questionario è composto da 10 domande e a ciascuna di esse è associato un punteggio da 0 a 4. I risultati si ottengono invertendo i punteggi (ad es. 0 = 4, 1 = 3, 2 = 2, 3 = 1 e 4 = 0) alle quattro domande con connotazione positiva (4, 5, 7 e 8), e successivamente sommando ad essi tutti gli altri punteggi.

I punteggi individuali totali possono variare da 0 a 40 :

- Punteggi 0-13 : Stress percepito di lieve entità

- Punteggi 14-26: Stress percepito di entità moderata

- Punteggi 27-40: Stress percepito di grave entità

Gli aspetti negativi di questa metodologia , comunque ampiamente adottata ,sono legati alla soggettività nel reagire ai fattori di stress, o nella stessa valutazione dei sintomi. Nonostante ciò , la somministrazione di questionari dedicati, vista la praticità e il basso costo, rappresenta una delle forme più semplici e utilizzate di valutazione dello stress, ed è molto diffusa soprattutto in ambito lavorativo per l'analisi del livello di stress lavoro-correlato(42).

#### 4.1.2. Analisi delle variazioni di concentrazione di Cortisolo

Una misurazione delle variazioni di concentrazione degli ormoni coinvolti nella risposta neuroendocrina può fornire un indice del livello di stress a cui è sottoposto un soggetto , e il cortisolo risulta essere l'ormone maggiormente analizzato per questo scopo. Per una corretta analisi è necessario avere , come parametri di riferimento , i valori di cortisolo fisiologici , che variano nell'arco della giornata secondo un ritmo circadiano. Questi ultimi raggiungono valori medi massimi di 10-25 µg/dl nelle prime ore del mattino, per poi decrescere gradualmente nel corso della giornata , fino ad arrivare a valori medi minimi di 2-10 µg/dl. In condizioni di stress i livelli di cortisolo nel sangue aumentano , per i motivi già approfonditi nel corso del capitolo 2°. Il cortisolo è trasportato nel sangue legato per il 70-80% ad una  $\alpha$ -globulina , la transcortina , per il 10-15% all'albumina , mentre la parte restante circola in forma libera e rappresenta l'unica frazione fisiologica attiva biologicamente disponibile(14-43). Il cortisolo è presente anche in altri fluidi biologici , come la saliva e le urine. Il cortisolo nelle urine non può essere considerato un biomcatore di stress cronico perché non risulta positivamente correlato con le concentrazioni di cortisolo nel sangue. Il cortisolo salivare , invece , si manifesta solo nella sua forma libera , ed è stato dimostrato riflettere le concentrazioni di cortisolo libero nel sangue. Nella saliva l'andamento delle concentrazioni rispecchia quello ematico, con un picco secretorio nelle prime ore del mattino e graduale discesa durante il giorno fino ai livelli minimi nella notte. Per misurare le concentrazioni di cortisolo occorre raccogliere campioni , e la raccolta del



campione salivare risulta maggiormente indicata rispetto ad un prelievo del sangue , per due ragioni principali:

- Per la sua non-invasività e per la quasi completa assenza di influenza sullo stato di stress del paziente

- Perché non richiede personale specializzato come per il prelievo di sangue.

La misurazione di campioni di saliva raccolti a 1-2 ore dal risveglio fornisce un' accurata stima delle concentrazioni basali di cortisolo. Per la raccolta del campione di saliva si possono seguire procedure differenti , che ottengono campioni con caratteristiche differenti:

- “Passive drooling” : Il paziente è seduto, con la testa inclinata in avanti, e la saliva viene fatta scendere dalla bocca per gravità e raccolta per circa 5 minuti

- “Salivette” : Provetta in polipropilene al cui interno è posizionato un cilindro che può essere di cotone o polietilene. Il cotone è inserito all'interno del cavo orale e, a seconda dei protocolli, masticato o meno. Al termine della raccolta, il cotone è riposto all'interno della provetta contenente un cestello e la saliva viene separata successivamente per centrifugazione

- “Quantisal” : La saliva viene raccolta tramite un tampone di cellulosa collegato ad un'asta di polipropilene e posizionato sotto la lingua. La saliva raccolta viene poi trasferita in una provetta contenente una soluzione di stoccaggio

La quantità di saliva che può essere raccolta varia da circa 100  $\mu$ L a 1-2 o più mL, a seconda della modalità di campionamento e del tipo di dispositivo usato. Il “Dosaggio immunologico” rappresenta il metodo diagnostico maggiormente utilizzato per analizzare i livelli di cortisolo salivare e richiede una quantità limitata di campione: <100  $\mu$ L. La tecnica del dosaggio immunologico è un test biochimico che misura la presenza o la concentrazione di macromolecole o micromolecole in una soluzione, attraverso l'utilizzo di un anticorpo o di un antigene(44).

## BIBLIOGRAFIA:

- 1- Favretto G. , *Le forme del mobbing. Alle origini del mobbing: stress, eustress e distress* , Milano, Raffaello Cortina Editore , Prima edizione: 2005
- 3- Perdrizet G. A. Hans Selye and beyond: response to stress. *Cell stress & Chaperones* 1997 ; 2(4): 214–219
- 4- Bianchi R., Schonfeld I. S. , Vandell P. , Laurent E. On the Depressive Nature of the “Burnout Syndrome”: A Clarification. *European Psychiatry* 2017 ; 41: 109-110
- 5- Sabbah W. , Gomaa N. , Gireesh A. Stress, allostatic load, and periodontal diseases. *Periodontology* 2000 2018 ; 78(1):154-161
- 6- Parrott A. C. Stress modulation over the day in cigarette smokers. *Addiction* 1995 ; 90(2):233-244
- 7- Parrott A. C. Does cigarette smoking cause stress?. *American Psychologist* 1999 ; 54(10):817–820
- 8- Preeja C., Ambili R., Nisha K. J., Seba A., Archana V. Unveiling the role of stress in periodontal etiopathogenesis: an evidence-based review. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry* 2012 ; 4(2):78-83
- 9- Buttrick N.R. , Heintzelman S. J. , Oishi S. Inequality and well-being. *Current Opinion in Psychology* 2017 ; 18:15-20
- 10- Wilkinson R. G. , Pickett K. *The Inner Level: How More Equal Societies Reduce Stress, Restore Sanity and Improve Everyone’s Wellbeing* , Penguin Books Ltd, 2018
- 11- Magyar M. , Csépany É., Gyuret T., Bozsik G., Bereczki D., Ertsey C. Tricyclic antidepressant therapy in headach. , *Neuropsychopharmacol Hungarica* 2015; 17(4):177-182
- 12- Liu X.Y. , Yue J. , Hu L.N. , Cheng L.F. , Wang X.S. , Wang X.J. Chronic minocycline treatment reduces the anxiety-like behaviors induced by repeated restraint stress through modulating neuroinflammation. *Brain Research Bulletin* 2018 ; 143:19-26
- 13- Miller D.B. , O’Callaghan J.P. Neuroendocrine aspects of the response to stress. *Metabolism - Clinical and Experimental* 2002 ; 51( 6):5-10
- 14- Battaglia E. *Fisiologia umana per le professioni sanitarie. Fisiologia dell’apparato endocrino* ,Mc Graw Hill Education S.r.l , Seconda edizione:2012
- 15- Smith E.M. , Blalock J.E. Human lymphocyte production of corticotropin and endorphin-like substances: association with leukocyte interferon. *Cell Biology* 1981 ; 78(12):7530-7534,

- 16- Padgett A.D. , Glaser R. How stress influences the immune response. Trends in Immunology 2003 ; 24(8): 444-448
- 17- Black P.H. Central Nervous System-Immune System Interactions: Psychoneuroendocrinology of Stress and Its Immune Consequences. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1994 ; 38(1):1-6
- 18- Assaf A.M. , Al-Abbassi R. , Al-Binni M. Academic stress-induced changes in Th1- and Th2-cytokine response. Saudi Pharmaceutical Journal 2017; 25(8): 1237-1247
- 20-Vileikyte L. Stress and wound healing. Clinics in Dermatology 2007 ; 25(1):49-55
- 21- Yang E.V., Glaser R. Stress-induced immunomodulation and the implications for health. International Immunopharmacology 2002 ; 2(2-3):315-324
- 22-Calcagni E. , Elenkov I. Stress System Activity, Innate and T Helper Cytokines, and Susceptibility to Immune-Related Diseases. Basic and clinical aspects of neuroendocrine immunology in rheumatic diseases 2006 ; 1069(1):62-76
- 23- Goyal S., Gupta G. , Betsy T. , Bhat K.M., Bhat G.S. Stress and periodontal disease: The link and logic. Industrial Psychiatry Journal 2013 ; 22(1): 4–11
- 24-Mathews E. H., Liebenberg L. A Practical Quantification of Blood Glucose Production due to High-level Chronic Stress. Stress and Health 2012 ; 78(4):327-332
- 25- De Nijs R.N.J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a review on pathophysiology and treatment options. Minerva Med 2008 ; 99:23-43
- 26- Stallman H.M. Coping planning: a patient-centred and strengths-focused approach to suicide prevention training. Australasian Psychiatry 2017 ; 26(2):141-144
- 27- Gemmell E., Seymour G.J. Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease. Periodontology 2000 2004 ; 35(1):21-41
- 28- Deshpande N. , Deshpande A. Immunoregulation in periodontal disease. Indian Journal of Dentistry 2013 ; 4(1):35-37
- 29- Castro M.M.L., Ferreira R.O., Fagundes N.C.F., Almeida A.P.C.P.S.C., Maia L.C., Lima R.R. Association between Psychological Stress and Periodontitis: A Systematic Review. European Journal of Dentistry 2020 ; 14(01): 171-179
- 30- Hilgert J.B., Hugo F.N., Bandeira D.R., Bozzetti M.C. Stress, cortisol, and periodontitis in a population aged 50 years and over. Journal of Dental Research 2006 ; 85(4):324-328
- 31- Ishisaka A., Ansai T., Soh I. Association of cortisol and dehydroepiandrosterone sulphate levels in serum with periodontal status in older Japanese adults. Journal of Clinical Periodontology 2008 ; 35(10):853-861

- 33- Fenol A. , Jebi S. , Krishnan S., Perayil J. ,Vyloppillil R. ,Bhaskar A., Menon S.M., Mohandas A. Association of stress, salivary cortisol level, and periodontitis among the inmates of a central prison in Kerala. *Dental Research Journal* 2017 ; 14(4): 288–292
- 34- Gajendrareddy P.K., Sen C.K., Horan M.P., Marucha P.T. Hyperbaric oxygen therapy ameliorates stress-impaired dermal wound healing. *Brain Behavior Immunity* 2005 ; 19(3):217-222
- 36- Nakajima K. , Hamada N., Takahashi Y., Sasaguri K., Tsukinoki K., Umemoto T., Sato S. Restraint stress enhances alveolar bone loss in an experimental rat model. *Journal of Periodontal Research* 2006 ; 41(6):527-534
- 37- Correa M.G., Gomes Campos M.L., Marques M.R., Ambrosano G.M.B., Casati M.Z., Nociti Jr. F.H., Sallum E.A. Outcome of Enamel Matrix Derivative Treatment in the Presence of Chronic Stress: Histometric Study in Rats. *Journal of Periodontology* 2014 ; 85(7):259-267
- 38- Bakri I., Ian Douglas C.W. ,Rawlinson A. The effects of stress on periodontal treatment: a longitudinal investigation using clinical and biological markers. *Journal of Clinical Periodontology* 2013 ; 40(10):955-961
- 39- Wimmer G., Kohldorfer G., Mischak I., Lorenzoni M., Kallus K.W. Coping with stress: its influence on periodontal therapy. *Journal of Periodontology* 2005 ; 76(1):90-98
- 40- Knight E.T. , Liu J., Seymour G.J., Faggion Jr.C.M. , Cullinan M.P., Risk factors that may modify the innate and adaptive immune responses in periodontal diseases. *Periodontology* 2000 2016 ; 71(1):22-51
- 41-Deinzer R., Hilpert D., Bach K., Schawacht M., Herforth A. Effects of academic stress on oral hygiene—a potential link between stress and plaque-associated disease. *Journal of Clinical Periodontology* 2001 ; 28(5):459-464
- 42- Cohen S., Kamarck T., Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior* 1983 ; 24(4):385-396
- 43- Lee D.Y., Kim E. , Choi M.H. Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB Reports* 2015 ; 48(4):209-216
- 44- Gatti R. ,Codemo C. , De Palo E.F. Il cortisolo nelle differenti matrici biologiche: dalla biochimica all'analisi di laboratorio. *Biochimica clinica* 2010 ; 34(6):575-655

SITOGRAFIA :

2- [www.treccani.it](http://www.treccani.it)

19- Barbaro S. Stress cronico e alterazioni funzionali dell'apparato oro-dentale. Accademia Italiana Ricerca Orale (A.I.R.O.) 2017 ; Disponibile all'indirizzo : <https://www.ricercaorale.it/>

32- Coelho J.M.F., Samilly S.M. , Cruz S.S., Trindade S.C. , Passos-Soares J.S. , Cerqueira E.M.M. , Costa M.C.N. , Figueiredo A.C.M.G. , Hintz A.M. , Barreto M.L. , Seymour G.J., Scannapieco F. , Gomes-Filho I.S. Is there association between stress and periodontitis?. Clinical Oral Investigations 2019 ; Disponibile all'indirizzo : <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03083-9>

35- Zhao Y.J., Li Q., Cheng B.X., Zhang M., Chen Y.J. Psychological Stress Delays Periodontitis Healing in Rats: The Involvement of Basic Fibroblast Growth Factor. Mediators of Inflammation 2012 ; Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1155/2012/732902>