



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in:

IGIENE DENTALE

Tesi di Laurea:

**Correlazione tra stress e malattia
parodontale: analisi della letteratura
scientifica**

Candidato:

Barelli Alessandro

Relatore:

Prof. Sparabombe Scilla

Anno Accademico 2021-2022

Sommario

INTRODUZIONE	1
1 CAPITOLO: ANSIA E STRESS NELLA SOCIETA' DI OGGI	3
1.1 – Fisiopatologia di ansia e stress.....	3
1.2 Epidemiologia ed eziologia	6
1.3 Approcci terapeutici.....	7
2 CAPITOLO: MALATTIE GENGIVO-PARODONTALI E INFIAMMAZIONE	10
2.1- Le malattie parodontali secondo la nuova classificazione.....	10
2.2 Infiammazione cronica silente e malattia parodontale.....	13
3 CAPITOLO: CORRELAZIONE TRA MALATTIE PARODONTALI E STRESS	18
4 CAPITOLO: DISCUSSIONE	24
5 CAPITOLO: CONCLUSIONI	32
BIBLIOGRAFIA	34

CORRELAZIONE TRA STRESS E MALATTIA

PARODONTALE: ANALISI DELLA LETTERATURA

SCIENTIFICA

INTRODUZIONE

Il fenomeno dello stress sta diventando sempre più importante e presente nella società moderna, soprattutto in quella occidentale e metropolitana, dove le persone sono in preda alla frenesia e alla competizione. Una società in cui l'apparenza e il pregiudizio fungono da protagonisti e ognuno è colpito e turbato da una miriade di pensieri, problemi da risolvere e continui ostacoli da superare, lo stress è sicuramente la conseguenza più probabile. Questa condizione non colpisce solo gli adulti che sono affranti dal lavoro, dai troppi impegni e dallo scorrere veloce del tempo, ma abbraccia tutte le generazioni: a partire dai bambini e dagli adolescenti, quindi gli studenti, i quali sono sottoposti costantemente ad ansie e preoccupazioni, colpiti da un senso di insicurezza e paure, alimentate dalla stessa scuola ma anche dall'assillante stile di vita che molti conducono; basti pensare al carico di compiti a casa, allo sport e vari corsi a cui partecipano. Bisogna poi considerare che ci sono anche molti gli anziani che soffrono di stress, questi ultimi infatti sono soggetti molto a rischio sia per un motivo fisiologico dato dall'invecchiamento sia per la presenza di altre patologie, ma anche per problemi finanziari e di solitudine.

Per questo motivo lo stress, se viene sottovalutato può diventare una vera e propria patologia ed avere effetti negativi cronici sulla salute. Non a caso lo stress da lavoro, che è in continuo ampliamento, viene accusato dal lavoratore per il troppo carico di lavoro, per la precarietà dello stesso o a causa di conflitti con gli altri lavoratori, e genera nel soggetto uno stato di malessere riconosciuto come malattia professionale. Un altro esempio è lo stress nato durante la pandemia del virus SARS Cov-19 dal quale si è generata una vera e propria sindrome: lo stress da pandemia, causato dal forte stress emotivo della situazione di emergenza, dalla paura, dalla mancanza di rapporti sociali e dalla crisi economica che ne è derivata e che ha visto moltissime persone perdere il lavoro e cadere in un profondo stato di stress e ansia.

E' bene quindi che venga nutrito il giusto interesse nei confronti dello stress che è tanto comune quanto pericoloso, pertanto sarebbe importante effettuare una corretta prevenzione verso tutti quei fattori che possono facilmente indurre questa condizione per cercare di limitarne l'insorgenza e quindi evitare che da esso scaturiscano altre patologie. Tra queste patologie, non ultima, la malattia parodontale, che sembra essere molto correlata con questo aspetto.

Scopo di questo lavoro è cercare di verificare la correlazione tra stress e malattia parodontale analizzando i loro meccanismi d'azione e approfondendo altri articoli inerenti a questo studio.

1 CAPITOLO: ANSIA E STRESS NELLA SOCIETA' DI OGGI

1.1 – Fisiopatologia di ansia e stress

Il termine stress è stato utilizzato per la prima volta dall'endocrinologo Hans Selye per descrivere una "risposta aspecifica del nostro corpo a una qualsiasi domanda". In particolare Selye (Bauduin, 2022) ha individuato la risposta del nostro organismo allo stress che riguarda sia il sistema nervoso che prepara alla risposta attacco o fuga, sia il sistema simpatico della midollare del surrene (SAM) dal quale vengono prodotte le catecolamine, adrenalina e noradrenalina, e dall'asse endocrino HPA, ipotalamo-ipofisi-surrene, che produce glucocorticoidi, come il cortisolo; questa risposta è valida sia contro gli stimoli fisici che psichici ed era essenziale per la sopravvivenza nel passato (Figura 1). Ad oggi la popolazione è raramente sottoposta a pericoli di vita o a lotte con l'ambiente esterno ma è minacciata da problemi psicosociali e paure legate all'aspetto economico o relazionale, nonostante ciò le risposte sono identiche. Esistono, dunque, due principali tipi di stress: l'eustress che è causato da un evento di breve durata e comporta un miglior adattamento all'ambiente o allo stimolo; il distress invece è definito stress cronico perché l'organismo è continuamente sottoposto a stimoli che inducono alla risposta dello stress. Il meccanismo alla base di tale risposta è dovuto alla stimolazione, da parte di un evento stressante, della regione del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo, il quale libera dei neuroni che rilasciano corticoliberina (CRH), un polipeptide che a sua volta controlla la secrezione di corticotropina (ACTH) da parte di una regione dell'ipofisi chiamata adenoipofisi o ipofisi anteriore, l'ormone ACTH poi stimola il surrene a produrre cortisolo. Questa risposta si attiva ad ogni stimolo stress-correlato e, fisiologicamente è

seguita da un feedback negativo, fondamentale per ristabilire l'omeostasi di base. Questo meccanismo è garantito proprio dall'eccessivo rilascio di cortisolo che inibisce a ritroso la produzione di CRH e ACTH ed è generalmente gestito dall'ipofisi o ghiandola pituitaria, che grazie ad altri ormoni proteici, o recettori come il GR (recettore dei glucocorticoidi), inibisce il legame del CRH e dell'ACTH, inattivandoli. Nel caso di stress cronico, invece, l'asse HPA rimane attivo a causa dell'inibizione del sistema di feedback descritto precedentemente, e provoca un'eccessiva produzione di cortisolo, il quale avrà poi un'azione dannosa sull'organismo. (Perrotta, 2019; Oyola, 2017). Inoltre è presente un altro meccanismo che si attiva appena l'organismo entra in contatto con lo stimolo stressorio, che riguarda il SAM e la produzione di adrenalina e noradrenalina, utile per garantire un'immediata risposta e un rapido adattamento fisiologico, per attivare poi l'asse HPA che invece regola la risposta nel tempo. In questo modo verrà attivato subito il sistema nervoso, simpatico e parasimpatico, dalle catecolamine, e solo successivamente il sistema endocrino attivato dall'ipofisi. In questo modo gli ormoni prodotti dallo stress vanno a stimolare il sistema immunitario specialmente nella produzione di citochine pro e anti infiammatorie. Nel caso di stress acuto e fisiologico il sistema immunitario verrà adattato e potenziato, migliorandone le prestazioni, mentre in caso di stress cronico, questo provoca una disregolazione delle risposte immunitarie e altera l'equilibrio delle citochine (soprattutto 1 e 2), con possibile peggioramento di eventuali condizioni e malattie autoimmuni, come la sclerosi multipla, e malattie pro infiammatorie come le gengiviti o malattie cardiovascolari.

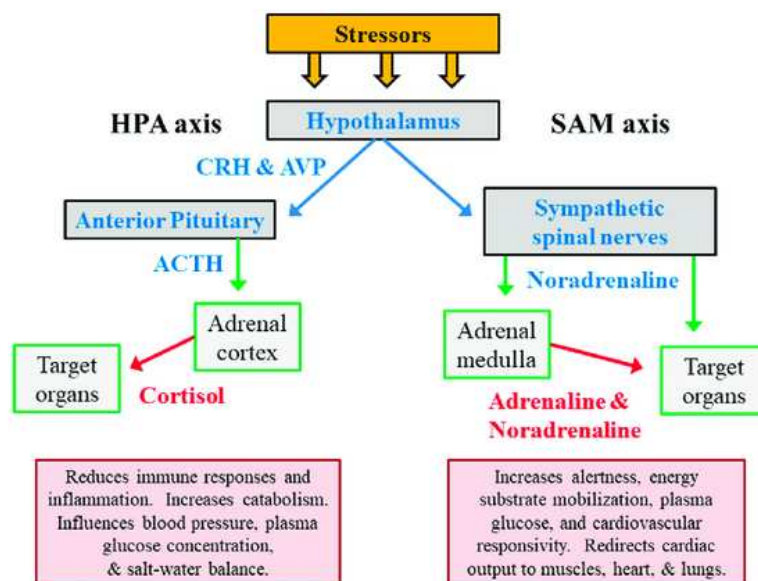


Figura 1 Sistema ipotalamo-ipofisi-surrene

L'ansia, invece, è un sentimento percepito da ogni essere umano e caratterizzato da un vago e sgradevole senso di apprensione accompagnato da sintomi somatici (palpitazioni, tachicardia, tremori), psichici e comportamentali. Inoltre è descritta dall'American Psychiatric Association, come una paura anticipatoria di un evento futuro o di un pericolo, accompagnata da un sentimento di disforia e da un sintomo fisico di tensione. Si tratta, dunque, di una condizione di allarme e paura verso un pericolo che non è reale. Comunque l'ansia oltre ad essere un fenomeno psicologico di apprensione, paura e incertezza, coinvolge anche l'aspetto fisico e somatico come nei sistemi neuroendocrini, neurotrasmettitoriali e immunologici (Perrotta, 2019). Pertanto anche l'ansia è necessaria per lo sviluppo e la sopravvivenza dell'essere umano, ma può provocare gravi danni e conseguenze se non viene controllata.

1.2 Epidemiologia ed eziologia

Secondo dati dell'ISTAT, in Italia il 7% della popolazione oltre i 14 anni (3,7 milioni di persone) ha sofferto di disturbi ansioso-depressivi, in particolare il disturbo mentale più comune è la depressione che tra il 2015 e il 2017, si stima, ha colpito più di 2,8 milioni di italiani, il 5,4% della popolazione sopra i 15 anni. Inoltre si può notare come questi disturbi aumentino all'aumentare dell'età, basti pensare che colpiscono il 5,8% della popolazione tra i 35-64 anni e il 14,9% dopo i 65 anni. I disturbi ansioso-depressivi colpiscono prevalentemente chi si trova in condizioni economiche e sociali precarie (10,8% dei disoccupati tra i 35-64 anni contro il 3,5% dei lavoratori nello stesso range di età). Il CNR inoltre stima che circa il 15,1% della popolazione italiana tra i 15 e i 74 anni, quindi 7 milioni di persone, fa uso di farmaci come ansiolitici e antidepressivi con una prevalenza nelle femmine (18%) sui maschi (11%).

Lo stress insorge generalmente come risposta a nuovi stimoli, sia interni che esterni, e come adattamento all'ambiente, ma esistono diversi fattori che concorrono per la sua genesi. Innanzitutto dipende da eventi della vita quotidiana, spesso indesiderati e minacciosi, contro i quali l'individuo deve sviluppare una risposta e un adattamento; queste situazioni possono essere più o meno gravi e solitamente riguardano le relazioni sociali e l'integrazione, e causano una condizione di stress nell'individuo che può diventare cronica se persiste nel tempo. Ovviamente l'entità dello stimolo stressorio varia a seconda dell'individuo: dalla sua mentalità, dal modo di pensare, dai suoi valori e ovviamente dalla sua condizione; tendenzialmente dipende dalle risorse possedute per affrontare lo stimolo. Infine è presente anche un fattore biologico correlato alla risposta adattativa ad un determinato stimolo, che è l'attivazione del sistema ipotalamo-ipofisurrene (HPA), dell'asse endocrino neuronale dal quale deriva l'ormone cortisolo e i

mediatori simpaticodrenali (SAM), come l'epinefrina e la noradrenalina, oltre a indici periferici come la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca. In particolare la presenza di cortisolo varia anche a seconda del tipo di stress: in caso di stress acuto c'è un aumento della sua produzione, mentre in caso di stress cronico possiamo trovare una diminuzione o un'alterazione del suo valore oltre ad un'insensibilità ai glucocorticoidi (Cohen et al. 2017).

Le cause dell'insorgenza di stress ed ansia sono molteplici e variano a seconda dell'ambiente, delle situazioni e delle condizioni di vita dell'individuo. Come già detto in precedenza lo stress è, di base, una risposta ad uno stimolo o ad una variazione della normalità, per cui un primo esempio di evento eziologico dello stress sono in generale eventi nella vita quotidiana, piacevoli o spiacevoli, che causano una rottura dell'equilibrio nella vita dell'individuo inducendolo a creare una risposta stressoria per adattarsi (matrimonio, nascita di un figlio, divorzio, morte di un caro). Altri fattori eziologici dello stress possono essere stimoli esterni come la temperatura, il fumo o l'alcol che sottopongono il nostro organismo ad uno stress da affrontare; la presenza di malattia e patologie oltremodo favorisce lo sviluppo dello stress nell'individuo, così come eventi traumatici quali cataclismi.

1.3 Approcci terapeutici

Esistono, tuttavia, diversi metodi per combattere e ridurre lo stato di stress, ad esempio le tecniche di rilassamento che riducono la tensione muscolare e l'iperattivazione del sistema nervoso, spesso unite a tecniche di respirazione adeguate, come lo yoga che è raccomandato in situazioni di stress e depressione; un altro esempio è la meditazione, metodo utile per calmare la mente, ragionare e prendere consapevolezza di ciò che sta

accadendo. Non mancano inoltre figure professionali che accompagnano l'individuo in un percorso di riduzione dello stress, ad esempio tramite la psicoterapia cognitiva comportamentale, che si occupa di pazienti che non riescono a gestire le proprie emozioni in relazione alle situazioni in cui si trovano; oltre alla più tipica figura dello psicologo che si impegna nel far intraprendere al suo paziente un percorso di presa di coscienza e di consapevolezza della propria situazione, aiutandolo a trovare soluzioni contro lo stress, nella maggior parte dei casi post-traumatico. In alcuni casi più gravi, è consigliata l'aggiunta di una terapia farmacologica, almeno per quanto riguarda situazioni più gravi, in particolare si utilizzano le benzodiazepine (Diazepam, Lorazepam) che agiscono potenziando l'attività del GABA, un neurotrasmettitore inibitorio, rallentando dunque la neurotrasmissione e producendo effetti sedativi e ansiolitici. Alcuni esempi di questi farmaci sono: lo Xanax, il Lexotan e il Normisone.

Per quanto riguarda i casi meno gravi invece ci sono ulteriori metodi meno invasivi che possono permettere all'individuo di trovare pace e serenità, isolarsi dalla fonte del suo stress e calmarsi, ad esempio la musica, sia da ascoltare che suonare, l'arte o hobby collegati come il disegno e la pittura, o determinati sport che comportano una certa attività fisica e possono essere usati come valvola di sfogo.

In aggiunta, come approccio terapeutico dello stress, si sta sviluppando sempre di più la psiconeuroendocrinoimmunologia (PNEI), una scienza che si basa sulle relazioni bidirezionali tra psiche e sistemi biologici, in particolare il sistema endocrino, neurologico e immunitario. Le fondamenta per la nascita di questa disciplina si basano sul concetto che esiste una comunicazione bidirezionale a livello biologico tra il cervello, il sistema immunitario e lo stress, dato principalmente dall'eccessiva produzione di cortisolo che altera la risposta immunitaria, in particolare gli ormoni cerebrali si legano

con i recettori dei linfociti; inoltre anche le citochine rilasciate dalle stesse cellule immunitarie, possono influenzare le attività biologiche e psicologiche. Molti disturbi psicosomatici, dunque, sono associati allo stress e all'alterazione della secrezione di glucocorticoidi e catecolamine, creando dunque una correlazione tra disturbi psicologici (ansia, depressione, stress cronico) e patologie. Questo collegamento tra psiche e corpo ha portato alla nascita della PNEI, proprio con lo scopo di interpretare e valutare il corpo umano attraverso un approccio olistico, fornendo quindi nuove tecniche per la prevenzione e la terapia di numerose patologie.

2 CAPITOLO: MALATTIE GENGIVO-PARODONTALI E INFIAMMAZIONE

Ad oggi la parodontite è la prima causa di edentulismo, sia parziale che totale, in Italia, infatti circa il 60% della popolazione italiana ne è affetta e tra il 10 e il 14% (Tomasi et al, 2019) è ammalata di parodontite grave; in aggiunta la sua progressione è favorita, in molti casi, da un'assenza di diagnosi precoce e quindi da una mancata terapia. L'età e il sesso non sono risultati rilevanti sul cambiamento di livello di attacco mentre geograficamente è risultato che i paesi in via di sviluppo hanno valori di perdita di attacco annuale tre volte superiori rispetto ai paesi già sviluppati. Le conseguenze dello sviluppo della parodontite, direttamente collegate alla perdita di elementi dentari, sono la compromissione della funzione masticatoria e dell'aspetto estetico; inoltre la parodontite può essere considerata un fattore di rischio per ulteriori patologie sistemiche quali batteriemie, endocarditi, patologie cardio-vascolari e respiratorie.

2.1- Le malattie parodontali secondo la nuova classificazione.

Le malattie parodontali sono patologie che colpiscono i tessuti di supporto del dente e vengono divise in: gengivite e parodontite. La gengivite è una condizione infiammatoria non specifica, reversibile, conseguente all'accumulo sostanziale di biofilm batterico del parodonto superiore, quindi della gengiva marginale, la quale risulta arrossata, gonfia, ipertrofica e con possibile sanguinamento al sondaggio. Secondo la nuova classificazione del 2017 (), si identifica un caso di gengivite quando più del 10% dei siti presenti sanguina, che sarà localizzata se la percentuale è tra il 10% e il 30%, mentre è generalizzata se supera il 30%.

La parodontite invece è una patologia irreversibile infiammatoria multifattoriale cronica associata a disbiosi del biofilm e caratterizzata dalla distruzione del parodonto profondo, quindi dei tessuti di supporto del dente, che comporta progressivamente perdita di attacco e di osso, formando tasche e recessioni, fino alla perdita del dente. Anche in questo caso l'estensione della patologia sarà localizzata, se colpisce meno del 30% dei siti, o generalizzata se supera il 30%. La classificazione del 2017 individua un sistema a 4 stadi (staging) e 3 gradi (grading) che ne valuta il grado di severità, complessità, distruzione e rapidità di progressione (Figura 2).

Parodontite	Perdita di attacco	Perdita radiografica	Perdita di denti	Complessità
Stadio 1	Da 1 a 2 mm	Terzo coronale (<15%)	Nessuna	PPD ≤ 4 mm Perdita orizzontale
Stadio 2	Da 3 a 4 mm	Terzo coronale (15-33%)	Nessuna	PPD ≤ 5 mm Perdita orizzontale
Stadio 3	≥ 5mm	Terzo medio e oltre	≤4 per parodontite	PPD ≥ 6 mm Infra ≤ 3mm Forca II o III
Stadio 4	≥ 5mm	Terzo medio e oltre	≥5 per parodontite	PPD ≥ 6 mm Infra ≤ 3mm Forca II o III Necessità di riabilitazione

Parodontite	Perdita di osso o attacco	% Perdita radiografica/Età	Caso clinico	Fumo/Diabete
Grado 1	Nessuna in 5 anni	< 0,25	Molti depositi e poca distruzione	Non fumatore No diabete
Grado 2	< 2mm in 5 anni	Da 0,25 a 1,0	Distruzione proporzionata a depositi	Fumo < 10 sig/g HbA1c < 7,0 %
Grado 3	≥ 2mm in 5 anni	> 1,0	Molta distruzione con pochi depositi	Fumo ≥ 10 sig/g HbA1c ≥ 7,0 %

Figura 2 Sistema di staging e grading

Needleman nel 2017 abbandona il concetto della precedente classificazione della parodontite (Armitage Workshop, 1999), dove veniva differenziata la parodontite aggressiva, con una rapida perdita di attacco, da quella cronica, con una perdita più lenta,

concentrando l'attenzione sul tipo di manifestazione di una stessa patologia; le osservazioni dell'autore non confermano né confutano la differenziazione delle malattie parodontali sulla base della progressione del cambiamento dei livelli di attacco clinico (Needleman et al, 2017).

Con la nuova classificazione del 2018 (Caton JG et al 2018) è stato per la prima volta introdotto il concetto di salute parodontale, che viene dunque contrapposto alle malattie parodontali; infatti per salute parodontale si intende una minima presenza clinica di segni di infiammazione con sanguinamento al sondaggio (BoP) < 10% dei siti, distinguendo un parodonto sano, sia intatto che ridotto a seconda che ci sia o meno la perdita di attacco e ossea.

La sorveglianza immunitaria è un termine usato per descrivere il processo mediante il quale le cellule del sistema immunitario riconoscono i patogeni esterni, come batteri e virus ma anche cellule neoplastiche. Le principali cellule deputate alla sorveglianza immunitaria sono i linfociti T, le cellule natural killer (NK) e i polimorfonucleati. Pertanto la presenza di specie microbiche patogene o non riconosciute dal sistema immunitario scatena una risposta infiammatoria nel tentativo di distruggere l'agente patogeno, ma nel caso dell'infiammazione cronica quest'immunità è costantemente attivata e provoca una conseguente distruzione dei tessuti di supporto del dente a causa dell'azione eccessiva dei mediatori dell'infiammazione (citochine, chemochine)

La parodontite è stata classificata in 4 stadi che ne descrivono la complessità di trattamento, tramite l'ausilio di tre principali indici: la perdita di attacco clinico (CAL), la perdita di attacco radiografica e la profondità di sondaggio (PPD), oltre alla perdita di denti.

Gli autori non hanno ritenuto sufficiente l'espressione della severità e della complessità della malattia parodontale come unico parametro descrittivo della patologia, ma hanno considerato elementi di natura ambientale e sistemica che sono stati individuati incidere direttamente sulla sua progressione.

I principali fattori di rischio che intervengono ed aumentano la velocità di progressione della parodontite, sono stati introdotti grazie al sistema di grading. Quest'ultimo è un metodo per fornire delle informazioni supplementari riguardo il grado di progressione come criterio primario e i fattori di rischio come modificatori di grado, che possono influenzare negativamente la progressione della malattia e la risposta del paziente alla terapia. Il grado di progressione viene misurato tramite la valutazione del CAL o della perdita di osso radiografica, confrontati con le valutazioni precedenti o tramite il confronto di radiografie a distanza di 5 anni. Oltre al grado di progressione vengono introdotti anche i fattori di rischio principali come modificatori di grado, in particolare il fumo, paziente non fumatore, fumatore di meno di 10 sigarette al giorno o più di 10. Il diabete è l'altro fattore di rischio ormai riconosciuto influenzare la gravità, l'espressione e la progressione della malattia.

2.2 Infiammazione cronica silente e malattia parodontale

I fattori di rischio nello sviluppo delle malattie parodontali sono riportati da Albandar (World Workshop, 2017), egli include le condizioni e i disturbi sistemici che possono causare perdita di attacco parodontale e ossea. La patogenesi dei disturbi parodontali è influenzata da fattori dell'ospite, dalla risposta immunitaria, fattori anatomici e tissutali, determinati dalla genetica, ma anche dagli stili di vita e di comportamento dell'ospite.

Questi disordini sono stati classificati in base all'entità ed ai meccanismi dei loro effetti sul parodonto (Albandar et al, 2018).

Ad esempio nel caso del diabete, che è un meccanismo autoimmune che può causare distruzione delle cellule beta del pancreas compromettendo la produzione di insulina (diabete di tipo 1) o resistenza ai recettori dell'insulina (diabete di tipo 2), con conseguente metabolismo anomalo di zuccheri, lipidi e proteine, dovuto all'iperglicemia. Quest'ultima viene controllata tramite il test dell'emoglobina glicata (HbA1c) che deve essere < 6%, ed è molto utile riguardo le complicazioni del diabete, tra le quali anche la malattia parodontale (Mealey B and Oates T, 2006). Recentemente alcuni studi hanno messo in luce come vi siano dei collegamenti tra queste due condizioni, infatti esistono diversi meccanismi attraverso i quali il diabete influenza la malattia parodontale e viceversa. Si è visto che l'iperglicemia inibisce l'azione degli osteoblasti e la produzione di collagene provocando un mancato rimodellamento osseo e del tessuto connettivo che causa perdita di attacco a livello parodontale. Inoltre l'iperglicemia comporta la formazione di Advanced Glycation End-products (AGE) da parte delle proteine glicate, contribuendo all'aumento di citochine pro infiammatorie (IL-1b, IL-6, TNF- α) che aumentano lo stress ossidativo favorendo la distruzione tissutale e l'infiammazione cronica, ma può portare anche ad un fenotipo distruttivo di macrofagi, dovuto al loro legame con gli AGE, che impedisce lo sviluppo degli stessi macrofagi associati ai processi di riparazione causando un ritardo nella guarigione delle ferite e l'infiammazione cronica. A ciò si unisce anche il fatto che l'iperglicemia provoca una riduzione dei linfociti polimorfonucleati (LPM) che hanno un ruolo fondamentale nel mantenimento della salute orale.

Anche la malattia parodontale influenza il diabete, infatti mantiene o induce uno stato di infiammazione cronica sistemica, causato dalla disseminazione di microorganismi come il *Porphyromonas ginigvalis* e il *Prevotella intermedia* che aumentano i mediatori dell'infiammazione e inducono una condizione di insulino-resistenza che, nei pazienti diabetici provoca alterazioni ancora più gravi.

La parodontite si manifesta come una distruzione infiammatoria cronica dei tessuti di supporto del dente, a partire dalla perdita di tessuto connettivo e collagene nella gengiva, del legamento parodontale e del riassorbimento dell'osso alveolare.

Un'azione importante nel processo della malattia parodontale è svolta dalle citochine che intervengono nel meccanismo infiammatorio. Le citochine intervengono nell'infiammazione per aumentare l'azione battericida dai fagociti (macrofagi) e per richiamare altre cellule dell'immunità nel sito d'infezione. Nel caso dell'infiammazione cronica che causa un'eccessiva ed inappropriata secrezione di citochine, però, esse possono indurre ad una condizione patologica, come nel caso dell'interleuchina 1 e 6 (IL-1, IL-6) e del fattore di necrosi tumorale α (TNF α) che intervengono nella distruzione dei tessuti parodontali. L'anomala produzione di citochine pro infiammatorie provoca, infatti, la formazione di una complessa rete di cellule del sistema immunitario e mediatori dell'infiammazione, come anche le citochine anti infiammatorie (IL-10) che intervengono nel tessuto parodontale causando distruzione tissutale e perdita di osso alveolare.

L'infiammazione cronica, presente anche nelle patologie autoimmuni, le allergie, l'immunodeficienza e altri disordini psicologici come la depressione, è causata da diversi fattori che agiscono simultaneamente. Questi fattori sono principalmente fattori genetici, ambientali e la risposta dell'ospite, questo comporta che la parodontite sia una patologia

complessa e non-lineare in cui si alternano periodi di quiescenza a periodi di attività dati dalla rottura dell'equilibrio omeostatico causato proprio dai fattori sopracitati. A livello genetico è possibile trovare delle variazioni della sequenza genomica, causate anche dalla modificazione di un singolo nucleotide, e le modificazioni epigenetiche del DNA, che possono essere acquisite per via intrinseca (età, condizioni sistemiche, diabete) o per via estrinseca con fattori ambientali (inquinamento) o dello stile di vita (fumo, stress e alcool). Questi meccanismi, secondo lo studio di Loss e Van Dyke (Loss BG e Van Dyke TE, 2000), alterano la risposta e la funzione immunitaria causando, di conseguenza, un'anomala risposta dell'ospite. E' stato dimostrato, infatti, che queste reazioni infiammatorie nel parodonto causano un aumento de fluido crevicolare e, quindi, del suo contenuto, come immunoglobuline, citochine pro infiammatorie, chemochine e cellule immunitarie come i leucociti polimorfonucleati e neutrofili. Questa situazione provoca la trasformazione di alcune specie batteriche simbiotiche in patologiche che, crescendo, causano una disbiosi del microbiota subgingivale e, a sua volta, un eccessivo aumento dei patogeni parodontali che avviano un circolo vizioso che è alla base dell'infiammazione cronica (Figura 3).

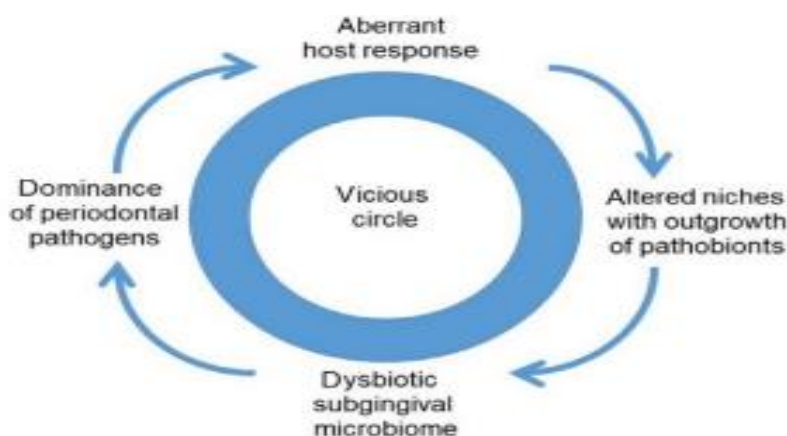


Figura 3 Circolo vizioso guidato dall'anomala risposta dell'ospite nella parodontite

In questa risposta infiammatoria eccessiva, giocano un ruolo fondamentale nella patobiologia della parodontite i neutrofili polimorfonucleati, che contribuiscono alla distruzione del parodonto rilasciando enzimi tessuto-distruttivi, collagenasi e lisozima; inoltre producono citochine e chemochine pro infiammatorie che favoriscono la cronicità dell'infiammazione. In aggiunta l'iperattività dei neutrofili stimola l'attività osteoclastica andando a favorire la distruzione dell'osso (Loss GB and Van Dyke TE, 2000). A conferma di ciò nel 2021 Hajishnegallis e Chavakis (Hajinshegallis G. and Chavakis T, 2021) hanno comparato il livello di mediatori infiammatori (come IL-1, IL-6, CPR e fibrinogeno) tra pazienti sani e con parodontite grave, evidenziando in questi ultimi un livello dei mediatori stessi, di gran lunga più elevato rispetto ai pazienti sani. In questo studio, inoltre, è stata verificata una correlazione tra la parodontite e altre infiammazioni croniche sistemiche, come disturbi cardio-metabolici, neurodegenerativi, patologie autoimmuni e cancro, in particolare è stato osservato che un trattamento parodontale locale limita il livello di fattori e mediatori infiammatori, riducendo, dunque, il rischio di sviluppare altre patologie sistemiche correlate alla parodontite.

3 CAPITOLO: CORRELAZIONE TRA MALATTIE PARODONTALI E STRESS.

Lo stress è correlato a delle reazioni emotive e psicologiche che nascono quando l'individuo si trova ad affrontare una situazione conflittuale nella vita quotidiana. È stato dimostrato che lo stress psicologico può innescare risposte immunitarie che, nel tempo, favoriscono l'insorgenza di alcune patologie come la parodontite. Lo stress è un problema prevalente nella vita moderna, così come la malattia parodontale risulta essere una delle patologie più diffuse. Non esiste ancora un'evidenza scientifica certa che lo stress favorisca l'insorgenza della parodontite, tuttavia esistono molti studi che hanno analizzato e trovato delle affinità tra queste due condizioni. Si è visto infatti che il cortisolo, che è il principale ormone glucocorticoide neuroendocrino prodotto dal surrene e indotto dallo stress, può avere degli effetti dannosi, diretti o indiretti, sul parodonto.

In condizioni normali il cortisolo viene prodotto per permettere all'organismo di reagire allo stimolo stressorio e, insieme alle catecolamine, ha un effetto antinfiammatorio, bloccando l'azione delle citochine e prevenendo l'aggravamento dell'estensione della lesione infiammatoria; inoltre gestisce le riserve di glucosio nel sangue promuovendo l'apporto di energia sufficiente al cervello e al sistema neuromuscolare che devono rispondere allo stimolo iniziale. In caso di stress cronico, invece, avviene una secrezione prolungata di cortisolo, quindi un'eccessiva presenza di questo ormone nel sangue e nella saliva, che causa la sua disfunzione, per esaurimento del cortisolo stesso, resistenza dei recettori dei glucocorticoidi (GR) o ipersensibilità del sistema di feedback negativo. Queste disfunzioni a loro volta possono recare danni a livello sistemico, quindi anche a livello parodontale, in cui distinguiamo un danno direttamente collegato al parodonto e

un danno indiretto. Il primo riguarda l'alterazione neuroendocrina, data dalla disfunzione di cortisolo, a livello del metabolismo osseo, pur non essendo ancora chiaro il meccanismo. Secondo lo studio di Boscaro (Boscaro M et al. 2005) sull'osteoporosi e sulla malattia di Cushing causata dall'ipercortisolismo, un eccesso di glucocorticoidi, come il cortisolo, favorisce e attiva il riassorbimento osseo nel primo anno e successivamente inattiva la formazione ossea, in particolare i glucocorticoidi stimolano la produzione di osteoclasti e inibiscono quella degli osteoblasti; in questo modo il riassorbimento osseo, favorito dagli osteoclasti, non viene contrastato dalla formazione di nuovo osso, prodotto dagli osteoblasti.

Secondo il metodo indiretto invece, l'eccessiva presenza di cortisolo causa una resistenza dei recettori GR, la quale, a sua volta, causa un aumento di cortisolo in circolo, che aumenta l'affinità con i recettori mineralcorticoidi (MR) provocando un effetto pro infiammatorio, con il richiamo e l'attivazione di mastociti e citochine pro infiammatorie, non solo contro patogeni fisici ma anche contro stress psicologici, scatenando dunque un'estensione della lesione infiammatoria e causando la morte cellulare e conseguente distruzione tissutale dovuta all'eccessiva liberazione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) prodotti dalle stesse cellule infiammatorie (Kara E. Hannibal and Mark D. Bishop, 2014; Boscaro M et al. 2005). Questa situazione porta a quello che viene definito stress ossidativo ovvero uno squilibrio tra l'eccessiva produzione di ROS e un deficit degli antiossidanti e, come conferma lo studio di Chen (Chen et al. 2019), esiste una relazione tra stress ossidativo e parodontite cronica. (Chen et al, 2019).

In un altro studio del 2021, infatti, viene esaminato l'effetto dannoso dello stress ossidativo (OS) sul parodonto che produce, oltre all'aumento della lesione infiammatoria,

anche un incremento dell'attività osteoclastica e quindi favorisce il riassorbimento osseo (Wei et al., 2021).

Ulteriori studi hanno approfondito la correlazione tra lo stress e la parodontite, analizzando il livello di cortisolo salivare (SCL); una revisione sistematica effettuata dal portoghese Botelho (Botelho et al. 2018), tramite l'analisi di 6 studi con un totale di 573 partecipanti, è stato valutato il livello di cortisolo salivare nei pazienti con parodontite cronica (258) ed "aggressiva" (72) ed è emerso che, nei pazienti con parodontite aggressiva l'SCL era per il 53% superiore rispetto ai pazienti sani e del 42% superiore rispetto a pazienti con parodontite cronica. Da ciò si evince che il livello di cortisolo salivare interviene nella velocità di progressione della parodontite e pertanto la presenza di cortisolo nella saliva è collegata al peggioramento della malattia parodontale. Anche uno studio di Refulio, condotto nel 2013 (Refulio et al. 2013) ha messo in relazione lo stress, i livelli di cortisolo salivare e la parodontite cronica. In particolare in questo studio sono stati osservati 70 soggetti, senza altre patologie sistemiche, tramite la profondità di sondaggio, il livello di attacco clinico, il sanguinamento al sondaggio e la mobilità dentale; in seguito sono stati suddivisi 36 soggetti con parodontite cronica e 34 sani. Tra questi, è stata diagnosticata la depressione a tutti i soggetti con parodontite cronica e ad uno con parodonto sano, mentre i disturbi d'ansia a 30 soggetti con parodontite cronica e 6 senza. Anche in questo studio si è visto come i livelli di cortisolo salivare siano maggiori nei soggetti con parodontite moderata rispetto ai soggetti con parodontite lieve o grave, inoltre, secondo dati di tale analisi, 46 soggetti hanno un valore elevato di cortisolo salivare e 29 dei quali sono soggetti con parodontite cronica. Pertanto anche da questo studio è emerso che esiste un'associazione tra livelli di cortisolo salivare e parodontite cronica. Il lavoro di Coelho del 2019 (Coelho et al. 2019), inoltre, mette in associazione

lo stress e la parodontite su 621 soggetti, ai quali è stato valutato il livello di stress tramite la Perceived Stress Scale, e la parodontite tramite un esame parodontale completo basato sul livello di attacco clinico, sulla profondità di sondaggio e sul sanguinamento al sondaggio. Dopo questi esami il 48,47% (301) degli individui è affetto da stress e il 23,92% (72) del quale soffre di parodontite. Questi dati, adattati ad altre variabili come età, sesso, livello d'istruzione, indice di massa corporea e fumo, hanno permesso di affermare che è presente una correlazione tra stress e malattia parodontale e che gli individui esposti a stress hanno una probabilità del 15-36% maggiore di sviluppare la parodontite, rispetto agli individui non esposti a stress. Nel 2019 un ulteriore studio (Nascimento et al. 2019) ha confermato la presenza di un'associazione positiva tra sintomi depressivi e parodontite; infatti, dopo aver valutato 539 individui su episodi depressivi maggiori tramite l'intervista MINI e sui sintomi depressivi tramite la scala BDI-II (Beck Depression Inventory) nel 2012, l'anno seguente sono stati esaminati riguardo la malattia parodontale e i valori di CAL e BoP. Da questo studio è emerso che solo i sintomi depressivi possono essere associati alla presenza di malattia parodontale, mentre gli episodi depressivi maggiori no, inoltre nessuno dei due valori è strettamente associato con il CAL e il BoP insieme. Anche Nayak, nel 2013 (Nayak SU et al. 2013), con lo scopo di valutare il fluido crevicolare gengivale e i livelli di cortisolo gengivale in pazienti ansiosi e non, divise un campione di 45 pazienti, con età compresa tra i 37 e i 49 anni, in tre gruppi, dove il primo era un gruppo di controllo, il secondo includeva pazienti con parodontite cronica senza disturbi d'ansia, mentre il terzo gruppo comprendeva gli individui con parodontite cronica e disturbi d'ansia. L'ansia venne valutata con la scala di valutazione Hamilton Anxiety, mentre la parodontite mediante l'indice di placca (PI), l'indice gengivale (GI), profondità di sondaggio (PPD) e livello di attacco clinico (CAL).

Alla fine di questa analisi è risultato che nel terzo gruppo il livello di cortisolo, sia nella saliva che nel fluido crevicolare, è più alto degli altri. Questi studi confermano la possibilità di una correlazione tra lo stress e la malattia parodontale, anche se non esiste una certezza scientifica; infatti una revisione sistematica di Araujo nel 2016 (Araujo MM et al. 2016), dove sono stati analizzati 15 articoli, di cui 8 cross-sectional, e in 7 dei quali non è stata dimostrata un'associazione tra malattia parodontale e depressione. Oltre ad un discorso sul piano fisiopatologico degli effetti dello stress sul parodonto, bisogna tener conto anche delle sue conseguenze legate a fattori psicosociali e comportamentali dell'individuo affetto da stress cronico o da disturbi d'ansia e depressione. Un esempio lampante di questa situazione è la mancata cura personale da parte di questi soggetti, nei quali viene meno, in particolare, la cura e l'attenzione all'igiene orale. Infatti nello studio di Refulio (Refulio Z et al. 2013), viene confermato questo concetto osservando che i soggetti con parodontite, alto livello di cortisolo salivare e con stress finanziario o emotivo, hanno dimostrato avere anche una scarsa igiene orale. Anche nello studio di Nascimento (Nascimento GG et al. 2019) troviamo una correlazione tra depressione e scarsa igiene orale che si conferma con Johannsen (Johannsen et al. 2006) che ha constatato che i soggetti con depressione e stress possiedono più accumulo di placca, biofilm e infiammazione gengivale rispetto agli altri.

In uno studio ad hoc, ad opera di Vasiliou (Vasiliou et al 2016) ha valutato, in 2412 partecipanti provenienti dalla città di Toronto, tra i 25-64 anni, la relazione tra il loro stress corrente e la loro igiene orale generale. Il risultato è stato che individui con una vita stressante hanno manifestato un basso livello di igiene orale, soprattutto dovuto a problemi socioeconomici (Vasiliou et al 2016). Questa condizione non deve essere sottovalutata perché, com'è noto, le malattie parodontali si sviluppano proprio a partire

dalla disbiosi del biofilm dentale che è causato in primis dalla mancata igiene orale che favorisce l'accumulo di placca, oltre che da altri fattori.

In aggiunta, gli individui che soffrono di depressione, in molti casi, fanno uso di farmaci antidepressivi, ovvero le Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) come il Celexa, Paxil, Lexapro e il Prozac. Tali farmaci sembrano essere associati a diversi disturbi e problematiche anche a livello sistemico, essi infatti influenzano l'azione della serotonina, che fisiologicamente interviene anche a livello del metabolismo osseo, riducendo l'azione degli osteoblasti e quindi causano una riduzione della massa ossea, quindi anche disturbi al parodonto, e di conseguenza problematiche come osteoporosi e fallimento degli impianti (Wu X. et al, 2014). Questa teoria non è stata ancora scientificamente dimostrata con certezza, ma è possibile notare un'associazione tra il consumo di questi farmaci e i loro effetti a livello osseo.

4 CAPITOLO: DISCUSSIONE

In questo lavoro di revisione parziale della letteratura, si è approfondita l'esistenza di una correlazione tra lo stress, includendo anche ansia e depressione, e la malattia parodontale. Inizialmente è stata effettuata un'analisi basata esclusivamente sullo stress, dalla quale è affiorato che l'organismo umano è caratterizzato da un'interconnessione tra il sistema psichico e quello biologico, e lo stimolo stressorio ne dimostra la veridicità. Esso infatti scatena, nell'organismo umano, una duplice risposta: a livello del sistema nervoso, la cosiddetta reazione di attacco o fuga, e una a livello endocrino con l'attivazione del sistema SAM e HPA, dai quali si ottengono rispettivamente gli ormoni catecolamine (adrenalina e noradrenalina) e glucocorticoidi (cortisolo). Si è notato, inoltre, che con la liberazione di questi ormoni causa un aumento di flusso sanguigno verso il cuore, i muscoli e il cervello e viene diminuito verso l'apparato digerente, i reni e la milza, provoca inoltre tachicardia e aumento della pressione e della glicemia, dilatazione delle pupille e sudorazione. Come definito in precedenza, questa reazione è fisiologica se si tratta di un evento di breve durata ed è necessaria per l'adattamento all'ambiente (eustress), diventa patologica nel caso in cui è presente lo stress cronico che causa un'iperattivazione del sistema (distress). Lo stress cronico, inoltre, è molto diffuso tra le persone, soprattutto nei paesi industrializzati ed è causato principalmente dello stile di vita, dalle condizioni socio economiche, ma anche stress post-traumatico ed è collegato, in questo studio, anche con l'ansia e la depressione. Il distress è dannoso per l'organismo, poiché comporta un eccessivo rilascio di cortisolo che causa una dis-regolazione del sistema neuroendocrino, data proprio dalla disfunzione e dall'alterazione del cortisolo, e del sistema immunitario, favorendo dunque il riassorbimento osseo, riducendo l'azione degli osteoblasti anche grazie ad un bilancio calcico negativo, e rallentando il processo di

guarigione delle ferite infiammatorie dovuto, in particolare, ad un'alterazione del numero di citochine pro infiammatorie (IL-1 e TNF α). Anche la depressione sembra essere una patologia correlata ad una condizione infiammatoria sistemica che altera la risposta dei tessuti agli insulti batterici e promuove la disbiosi. La teoria dell'infiammazione associata alla depressione (Galecki P e Talarowska M, 2018) ha dimostrato che disordini depressivi portano all'attivazione del sistema immunitario; ad esempio con la disregolazione della via delle chinurenine. Il suo ruolo principale, in un organismo sano, è di trasformare il triptofano in due composti che intervengono nell'umore: serotonina e melatonina. Secondo questa ipotesi l'eziologia della depressione deriva dal fatto che, in presenza di fattori e mediatori dell'infiammazione, c'è l'attivazione dell'indoleamina-2,3-diossigenasi (IDO), un enzima presente nella microglia, negli astrociti e nei neuroni, che catabolizza il triptofano in chinurenine (KYN), un substrato neurotossico che aumenta il rischio di processi neurodegenerativi e neurotossici. In questo modo l'IDO riduce la produzione della serotonina ed è direttamente legato all'eziologia della depressione. Inoltre a livello patofisiologico, i disordini depressivi assomigliano allo stress cronico, infatti dei disordini dell'asse HPA sono stati osservati nel 50-75% dei pazienti con depressione. Conseguentemente è stato osservato un aumento del livello di glucocorticoidi a livello del plasma e delle urine, oltre che un aumento del volume dell'ipofisi. Anche un'eccessiva produzione di ROS e le reazioni infiammatorie, risultano fattori centrali per l'eziologia della depressione (Galecki P e Talarowska M, 2018).

L'associazione tra lo stress cronico e la malattia parodontale, sembra essere confermata da numerosi articoli. La tabella 1 mostra gli studi illustrati nel capitolo 3.

Tabella 1 Studi illustrati nel capitolo 3

Anno di pubblicazione	Rivista	Titolo	Autore	Scopo dello studio	Metodi	Risultati
2016	J Clin Periodontol	Association between depression and periodontitis: a systematic review and meta-analysis	Araujo MM et al	Valutare l'evidenza scientifica sull'associazione tra depressione e parodontite	Systematic review e meta-analisi	Non vi è una associazione significativa tra depressione e parodontite
2005	Riv. It. Di ostetricia e ginecologia	Osteoporosi ed ipercorticosurrenalismo	Boscaro M et al	Valutare la correlazione tra osteoporosi e ipercorticosurrenalismo	Revisione della letteratura	Gli effetti del ipercorticosurrenalismo sul tessuto osseo rappresentano un importante problema clinico, la cui precoce individuazione limita gli effetti negativi
2018	Archives of Oral Biology	Stress, salivary cortisol and periodontitis: A systematic review and	Botelho J et al	Valutare gli effetti della parodontite sui livelli di cortisolo	Systematic review e meta-analisi	I soggetti con parodontite aggressiva hanno un livello di cortisolo

			meta-analysis of observational studies		salivare e nel sangue		salivare più alto dei soggetti sani
2019	J Clin Periodol	Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis	Chen M et al	Analizzare la relazione tra i biomarkers locali dello stress ossidativo e la parodontite cronica	la System review e meta-analisi	C'è una connessione diretta tra parodontite cronica e livelli di biomarkers dello stress ossidativo a livello locale	
2019	Clinical Oral Investigation	Is there association between stress and periodontitis?	Coelho JMF et al	Valutare l'associazione tra stress e parodontite	Studio cross-section al	Associazione positiva tra esposizione allo stress e parodontite	
2006	Journal of Periodontology	Dental plaque, gingival inflammation, and elevated levels of interleukin-6 and cortisol in gingival crevicular fluid	Johanns en A et al	Indagare l'importanza dello stress per lo sviluppo della parodontite in pazienti con depressione	Studio cross-section al	Le donne affette da depressione hanno maggiori accumuli di placca e livelli più alti di Il-6 e GCF	

			from women with stress- related depression and exhaustion				
2014	Physical Therapy	Chronic Stress, Cortisol Dysfunction, and Pain: A Psychoneuroend ocrine Rationale for Stress Management in Pain Rehabilitation	Kara E. Hannib al and Mark D. Bishop	Comprendere lo stress psicologico, il suo ruolo nell'esacerbare l'esperienza dolorosa e lo sviluppo di sintomi cronici.	System atic review	una risposta prolungata o esagerata al dolore o fattori di stress possono intensificare l'attività neuroendocrina e aumentare l'infiammazione	
2019	J Clin Periodont ol	Is there an association between depression and periodontitis? A birth cohort study	Nascim ento GG et al	Investigare sull'associazione e tra depressione e parodontite	Studio di coorte	Associazione positiva tra sintomi depressivi e parodontite	
2013	Dental research journal	Evaluation of cortisol levels in gingival crevicular fluid and saliva in anxious and	Nayak SU	Valutare il fluido crevicolare gingivale (GCF) e i livelli di cortisolo	Cross- section al	Pazienti con alti livelli di ansia sono pronti ad avere disturbi parodontali	

		non-anxious patients with chronic periodontitis		Refugio Z et al	salivare in pazienti ansiosi e non con parodontite cronica		
2013	J Periodontol and Implant Science	Association among stress, salivary cortisol levels, and chronic periodontitis		Refugio Z et al	Parodontite cronica associata a stress e depressione	Cross-section al	Soggetti con un alto livello di cortisolo salivare e depressione hanno un rischio aumentato per la parodontite cronica
2016	BMC Oral Health	Current stress and poor oral health		Vasilio u A et al	Relazione tra stress psicologico e scarsa igiene orale	Studio cross-section al	Soggetti con un maggiore stress riportano una povera igiene orale.
2021	Drug Design Development and therapy	Quercetin Prevents Oxidative Stress-Induced Injury of Periodontal Ligament Cells and Alveolar Bone Loss in Periodontitis		Wei Y et al	Valutare gli effetti della quercetina sui danni ossidativi nelle cellule del legamento parodontale e sulla perdita di osso alveolare	Studio di ricerca	La quercetina può aumentare le capacità antiossidanti delle cellule del legamento parodontale e ridurre il danno dello stress ossidativo,

				nella parodontite		alleviando la perdita di osso alveolare nella parodontite
2014	J Dent Res	Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of osseointegrated implant failure: a cohort study	Wu X et al	Investigare l'associazione tra SSRI e il rischio di fallimento degli impianti osseointegrati	Studio di coorte	I soggetti che assumono SSRI sono a rischio di fallimento degli impianti dentali

La malattia parodontale è una patologia multifattoriale, causata principalmente dalla disbiosi del biofilm dentale che causa un'inflammatione profonda del tessuto di supporto del dente, fino a provocare la distruzione tessutale e la perdita del dente. Esistono numerose interazioni tra stress e depressione e parodontite:

- La lesione infiammatoria gengivale/parodontale viene estesa e rallentata nel processo di guarigione proprio dall'azione del cortisolo, a livello salivare, sul sistema infiammatorio.
- L'azione del cortisolo e delle citochine pro infiammatorie promuove il riassorbimento osseo, con l'inibizione dell'attività degli osteoblasti, cellule deputate alla ricostruzione dell'osso durante la fase di rinnovamento.
- L'utilizzo dei farmaci SSRI, assunti come antidepressivi, che intervengono nella produzione di serotonina la quale è coinvolta anche nel metabolismo osseo, provocando dunque una riduzione della massa ossea.

- L'iperattività dell'asse HPA e la disregolazione del sistema immunitario compromettono anche l'attività della via delle chinurenine, causando un'eccessiva attivazione dell'indoleamina 2-3 diossigenasi (IDO) e la conseguente azione sulla serotonina, che è strettamente legato all'eziologia della depressione (Galecki P e Talarowska M, 2018).
- L'asse microbiota-intestino-cervello, che manifesta una correlazione tra intestino e cervello mediata proprio dal microbiota e dalla flora batterica intestinale che contribuisce all'aumento dell'infiammazione e del livello di cortisolo in circolo. Grazie alla natura bidirezionale tra l'intestino e il cervello, quindi avremo un'interazione tra l'alterazione dell'asse HPA, associato ad alti livelli di cortisolo, aumento e determinazione dello stato pro infiammatorio e conseguente alterazione del microbiota.

Un altro aspetto da considerare è la scarsa igiene e cura orale, che si è visto essere molto diffusa nei soggetti affetti da stress cronico, dato che favorisce la formazione e l'azione indisturbata del biofilm dentale; inoltre anche alcuni farmaci antidepressivi come gli SSRI, possono provocare danni a livello parodontale, come il riassorbimento osseo. L'associazione diretta tra stress cronico e malattia parodontale non è stata ancora dimostrata con certezza per la complessità di entrambe le patologie e soprattutto per i molti fattori e cofattori da tenere in considerazione nello sviluppo della malattia parodontale. Malgrado tutto ciò, è stato comunque evidenziato da diversi studi, che esiste una plausibile correlazione e pertanto lo stress cronico è giustamente considerato come un fattore di rischio per la parodontite e diventerà sempre più importante ed incisivo nella diagnosi e la prevenzione della malattia parodontale.

5 CAPITOLO: CONCLUSIONI

Nella gestione della malattia parodontale il professionista non può trascurare la presenza di problematiche relative a stati d'ansia e depressione dei propri pazienti.

Esistono degli approcci preventivi e terapeutici che favoriscono il rilassamento muscolare, una respirazione corretta e la riduzione o l'eliminazione di uno stimolo stressorico costante che comporta ansia e disagio. Ad esempio l'esercizio aerobico, lo yoga, la musica terapia, la meditazione e altri metodi come la PNEI che possono essere consigliati come percorso parallelo di terapia parodontale non chirurgica e mantenimento nel lungo periodo.

Parallelamente è fondamentale non trascurare l'eliminazione o il controllo degli altri fattori di rischio come fumo, diabete e l'alimentazione.

Il controllo dell'infiammazione è senz'altro il punto centrale dell'approccio terapeutico alla malattia parodontale. A tal proposito, in un recente studio del 2021 (Wei Y et al,2021), è stato verificato l'importante ruolo preventivo della quercetina sullo sviluppo della malattia parodontale. Da questa systematic review si evince infatti che la quercetina, un flavonoide che si trova nelle mele, nei pomodori, nelle patate e nelle cipolle, ha dei grandi poteri antiossidanti, anticancerogeni e antiinfiammatori, tali da ostacolare e migliorare i danni prodotti dallo stress ossidativo sull'infiammazione tessutale; inoltre può essere utilizzata per prevenire il riassorbimento osseo, sempre causato dallo stress ossidativo. Tale integratore agisce su una condizione favorente l'insorgenza di stati infiammatori sistemici e locali a prescindere dalle origini dello stress ossidativo.

L'associazione tra lo stress e la malattia parodontale risulta essere un tema di notevole importanza che necessita di ulteriori studi e approfondimenti, offrendo moltissimi spunti

per continuare a fare ricerca. E' comunque evidente che lo stress, nelle sue varie forme: distress, cronicizzato, silente, di basso grado, influenza l'andamento e la progressione della parodontite sia per cause neuroendocrine che per azione indiretta tramite l'alterazione del sistema infiammatorio ad opera dell'eccesso di livello di cortisolo sanguigno e salivare.

Si auspica che lo stress possa essere presto inserito come fattore di rischio per la parodontite, insieme al fumo di sigaretta e al diabete nel sistema di grading della Classificazione delle Condizioni e Malattie Parodontali. Infatti, come è stato analizzato nei capitoli precedenti, i principali effetti dello stress cronico sono: aumento di perdita di CA e favorire una maggiore aggressività della malattia influenzando la risposta dell'ospite.

Considerare il livello di stress/depressione del paziente rappresenta un concetto fondamentale nell'ambito della prevenzione della malattia parodontale, gestita principalmente dall'igienista dentale, il quale dovrà valutare la salute del paziente da un punto di vista olistico e psicofisico, cercando di captare eventuali campanelli d'allarme per quanto riguarda lo stress, l'ansia e la depressione. Inoltre, con questo studio, si ritiene importante il fatto che un operatore sanitario non debba sottovalutare e superficializzare pazienti con tali disturbi e condizioni, bensì aumentare il monitoraggio ed intraprendere un percorso educativo-formativo riguardo la prevenzione e il mantenimento della salute orale.

BIBLIOGRAFIA

- **Albandar JM**, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S171-S189. doi: 10.1111/jcpe.12947. PMID: 29926486.
- **Araújo MM**, Martins CC, Costa LC, Cota LO, Faria RL, Cunha FA, Costa FO. Association between depression and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2016 Mar;43(3):216-28. doi: 10.1111/jcpe.12510. Epub 2016 Mar 6. PMID: 26743451.
- **Armitage, G.C.** (1999), Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. *Annals of Periodontology*, 4: 1-6.
- **Bauduin, S. E. E. C.** (2022, November 23). Stressed-out stress systems: dysregulated stress-systems in the pathophysiology of stress-related disorders. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3487160>.
- **Boscaro M.** et al, 2005, Osteoporosi ed ipercorticosurrenalismo, volume 5, pp 286-291.
- **Botelho J**, Machado V, Mascarenhas P, Rua J, Alves R, Cavacas MA, Delgado A, João Mendes J. Stress, salivary cortisol and periodontitis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Oral Biol*. 2018 Dec;96:58-65. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.08.016. Epub 2018 Aug 30. PMID: 30189327.
- **Caton JG**, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key

- changes from the 1999 classification. *J Periodontol.* 2018 Jun;89 Suppl 1:S1-S8. doi: 10.1002/JPER.18-0157. PMID: 29926946.
- **Chen M**, Cai W, Zhao S, Shi L, Chen Y, Li X, Sun X, Mao Y, He B, Hou Y, Zhou Y, Zhou Q, Ma J, Huang S. Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2019 Jun;46(6):608-622. doi: 10.1111/jcpe.13112. PMID: 30989678.
 - **Coelho JMF**, Miranda SS, da Cruz SS, Trindade SC, Passos-Soares JS, Cerqueira EMM, Costa MDCN, Figueiredo ACMG, Hintz AM, Barreto ML, Seymour GJ, Scannapieco F, Gomes-Filho IS. Is there association between stress and periodontitis? *Clin Oral Investig.* 2020 Jul;24(7):2285-2294. doi: 10.1007/s00784-019-03083-9. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31654249.
 - **Cohen S**, Gianaros PJ, Manuck SB. A Stage Model of Stress and Disease. *Perspect Psychol Sci.* 2016 Jul;11(4):456-63. doi: 10.1177/1745691616646305. PMID: 27474134; PMCID: PMC5647867
 - Cosa è la PNEI - SIPNEI. (2019, November 4). SIPNEI. <https://sipnei.it/cosa-la-pnei/>
 - **Dhabhar FS**. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res.* 2014 May;58(2-3):193-210. doi: 10.1007/s12026-014-8517-0. PMID: 24798553.
 - **França K**, Lotti TM. Psycho-Neuro-Endocrine-Immunology: A Psychobiological Concept. *Adv Exp Med Biol.* 2017;996:123-134. doi: 10.1007/978-3-319-56017-5_11. PMID: 29124696.

- **Godoy LD**, Rossignoli MT, Delfino-Pereira P, Garcia-Cairasco N, de Lima Umeoka EH. A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. *Front Behav Neurosci*. 2018 Jul 3;12:127. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00127. PMID: 30034327; PMCID: PMC6043787.
- **Hajishengallis G**, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol*. 2021 Jul;21(7):426-440. doi: 10.1038/s41577-020-00488-6. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33510490; PMCID: PMC7841384.
- **Hannibal KE**, Bishop MD. Chronic stress, cortisol dysfunction, and pain: a psychoneuroendocrine rationale for stress management in pain rehabilitation. *Phys Ther*. 2014 Dec;94(12):1816-25. doi: 10.2522/ptj.20130597. Epub 2014 Jul 17. PMID: 25035267; PMCID: PMC4263906.
- **Hashioka S**, Inoue K, Hayashida M, Wake R, Oh-Nishi A, Miyaoka T. Implications of Systemic Inflammation and Periodontitis for Major Depression. *Front Neurosci*. 2018 Jul 18;12:483. doi: 10.3389/fnins.2018.00483. PMID: 30072865; PMCID: PMC6058051.
- **Jepsen S**, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, Demirel K, de Sanctis M, Ercoli C, Fan J, Geurs NC, Hughes FJ, Jin L, Kantarci A, Lalla E, Madianos PN, Matthews D, McGuire MK, Mills MP, Preshaw PM, Reynolds MA, Sculean A, Susin C, West NX, Yamazaki K. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S219-S229. doi: 10.1111/jcpe.12951. PMID: 29926500.

- **Johannsen, A.**, Rylander, G., Söder, B., & Marie, A. (2006). Dental plaque, gingival inflammation, and elevated levels of interleukin-6 and cortisol in gingival crevicular fluid from women with stress-related depression and exhaustion. *Journal of Periodontology*, 77, 1403–1409. <https://doi.org/10.1902/jop.2006.050411>
- **Kara E.** Hannibal and Mark D. Bishop; *PHYS THER.* 2014; 94:1816-1825. Chronic Stress, Cortisol Dysfunction, and Pain: A Psychoneuroendocrine Rationale for Stress Management in Pain Rehabilitation
- **Loos BG,** Van Dyke TE. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2020 Jun;83(1):26-39. doi: 10.1111/prd.12297. PMID: 32385877; PMCID: PMC7319430.
- **McEwen BS.** Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev.* 2007 Jul;87(3):873-904. doi: 10.1152/physrev.00041.2006. PMID: 17615391.
- **Mealey, Brian L.,** and Thomas W. Oates. "Diabetes mellitus and periodontal diseases." *Journal of periodontology* 77.8 (2006): 1289-1303.
- **Nascimento GG,** Gastal MT, Leite FRM, Quevedo LA, Peres KG, Peres MA, Horta BL, Barros FC, Demarco FF. Is there an association between depression and periodontitis? A birth cohort study. *J Clin Periodontol.* 2019 Jan;46(1):31-39. doi: 10.1111/jcpe.13039. PMID: 30499588.
- **Nayak SU,** Nayak DG, Uppoor AS, Pai KK. Evaluation of cortisol levels in gingival crevicular fluid and saliva in anxious and non-anxious patients with chronic periodontitis. *Dent Res J (Isfahan).* 2013 Jul;10(4):474-81. PMID: 24130582; PMCID: PMC3793410.

- **Needleman I**, Garcia R, Gkrantias N, Kirkwood KL, Kocher T, Iorio AD, Moreno F, Petrie A. Mean annual attachment, bone level, and tooth loss: A systematic review. *J Clin Periodontol.* 2018 Jun;45 Suppl 20:S112-S129. doi: 10.1111/jcpe.12943. PMID: 29926483.
- **Oyola MG**, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress.* 2017 Sep;20(5):476-494. doi: 10.1080/10253890.2017.1369523. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28859530; PMCID: PMC5815295.
- **Perrotta, Giulio.** (2019). *Anxiety Disorders: Definitions, Contexts, Neural Correlates And Strategic Therapy.* 6. 15.
- **Refulio Z**, Rocafuerte M, de la Rosa M, Mendoza G, Chambrone L. Association among stress, salivary cortisol levels, and chronic periodontitis. *J Periodontal Implant Sci.* 2013 Apr;43(2):96-100. doi: 10.5051/jpis.2013.43.2.96. Epub 2013 Apr 30. PMID: 23678393; PMCID: PMC3651943.
- **Saeed SA**, Cunningham K, Bloch RM. Depression and Anxiety Disorders: Benefits of Exercise, Yoga, and Meditation. *Am Fam Physician.* 2019 May 15;99(10):620-627. PMID: 31083878.
- **Tawfig, N.** (2016). Proinflammatory cytokines and periodontal disease. *J. Dent. Probl. Solut.*
- **Tomasi C**, Clauser C, Donati M, Pilloni A, Rasperini G, Cortellini P. La diagnosi in parodontologia, Progetto Diagnosi Parodontale, Società Italiana di Parodontologia e Implantologia (SidP), 2019, <https://www.sidp.it/progetti/progetto-diagnosi>.

- **Vasiliou A**, Shankardass K, Nisenbaum R, Quiñonez C. Current stress and poor oral health. *BMC Oral Health*. 2016 Sep 2;16(1):88. doi: 10.1186/s12903-016-0284-y. PMID: 27590184; PMCID: PMC5010733.
- **Wei Y**, Fu J, Wu W, Ma P, Ren L, Yi Z, Wu J. Quercetin Prevents Oxidative Stress-Induced Injury of Periodontal Ligament Cells and Alveolar Bone Loss in Periodontitis. *Drug Des Devel Ther*. 2021 Aug 12;15:3509-3522. doi: 10.2147/DDDT.S315249. PMID: 34408403; PMCID: PMC8366957.
- **Wu X**, Al-Abedalla K, Rastikerdar E, Abi Nader S, Daniel NG, Nicolau B, Tamimi F. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of osseointegrated implant failure: a cohort study. *J Dent Res*. 2014 Nov;93(11):1054-61. doi: 10.1177/0022034514549378. Epub 2014 Sep 3. PMID: 25186831; PMCID: PMC4212463.